

Monitoring inflammatory biomarkers and their prognostic value in the management of patients undergoing open heart surgery

Deák Gellért-Gedeon¹, Kovács Judit²

¹„George Emil Palade” University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology, Târgu Mureș; ²„George Emil Palade” University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology, Târgu Mureș, Department of Anaesthesiology and Intensive Care

Abstract • During open heart surgery, the contact of blood with the artificial surfaces of the cardiopulmonary bypass (CPB) circuit activates both cellular and humoral immune responses, which may lead to a systemic inflammatory response and, in severe cases, multi-organ dysfunction syndrome. This study aimed to monitor perioperative changes in systemic inflammatory parameters—C-reactive protein (CRP), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and systemic inflammatory index (SII)—to assess their prognostic value concerning organ dysfunction. Furthermore, we investigated the effect of anti-inflammatory treatment on changes in immune cell counts. We conducted a prospective clinical study at the Emergency Cardiovascular Diseases and Transplantation Institute in Târgu Mureș. A total of 64 adult patients undergoing open heart surgery during November 1, 2022, and March 31, 2023, were included in our study. Inflammatory and vital parameters were monitored at predetermined intervals, and a subgroup of patients was randomly assigned to receive a single dose of 0.3 mg/kg Dexamethasone to mitigate CPB-induced inflammation. The study comprised 41 men and 23 women, with a mean age of 65 years, who underwent various open-heart surgical procedures. Preoperative values (NLR = 2.76; PLR = 128.67; summarized by SII = $647.85 \times 10^3/\mu\text{L}$) following surgery (SII = $2717.99 \times 10^3/\mu\text{L}$) increased significantly ($p < 0.01$); however, this increase was not associated with the type or duration of the procedure. Complications were notably more severe among patients with elevated NLR values. Among patients who received anti-inflammatory treatment (Dexamethasone), we observed significantly higher SII ($3117.98 \pm 2288.7 \times 10^3/\mu\text{L}$) and NLR (19.3 ± 10.1) ($p < 0.05$) values. NLR, PLR, and SII are sensitive indicators of the inflammatory response that are cost-effective and suitable as prognostic markers for clinical practice. These parameters facilitate rapid and efficient assessment and follow-up of patients' conditions.

Keywords • neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), systemic inflammatory response syndrome, cardiac surgery, cardiovascular surgical procedures.

DOI: 10.2478/orvtudert-2023-0013

Bulletin of Medical Sciences 2023, 96(2): 157–170

Introduction

Cardiac surgical procedures involving cardiopulmonary bypass (CPB) are currently considered the gold standard

for various interventions such as valve replacements, coronary revascularization, and the correction of congenital anomalies. These procedures are commonly associated with a systemic inflammatory response [1–4]. During CPB, blood comes into contact with non-physiological surfaces, triggering both cellular and humoral immune responses. The body's cascade system reacts rapidly to physical stress by initiating a systemic inflammatory response [2,3].

In addition to an increase in total white blood cell count, the relative proportions of individual leukocyte subtypes can provide more detailed insight into disease

Corresponding author

Deák Gellért-Gedeon

„George Emil Palade” University of Medicine, Pharmacy,
Science and Technology, Târgu Mureș
525200 Covasna, Brazilor Street, no. 4/5/C/10
gellertgedeon@yahoo.com

status and prognosis [1]. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is a widely used and easily accessible marker of immune activation in response to various infectious and non-infectious triggers. It reflects the balance between innate and adaptive immunity. An NLR value greater than 3 is considered elevated, while a value below 0.7 is considered decreased. Numerous factors can influence NLR, including age, sex, medication use, and chronic conditions such as obesity, diabetes, coronary artery disease, cerebrovascular events, malignancies, anemia, and stress [5].

Although references to the clinical utility of NLR date back to the 1960s, its prognostic significance has gained considerable attention only in recent years. Research has primarily focused on its value in surgical procedures, sepsis, and oncology, while its role in cardiac surgery remains less clearly defined [6–8].

Two additional parameters are also of clinical interest: the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), which reflects the interaction between immune activation and coagulation, and the systemic immune-inflammation index ($SII = \text{neutrophils} \times \text{platelets} / \text{lymphocytes}$), which integrates elements of both NLR and PLR. Although less extensively studied, PLR and SII hold promise as predictive biomarkers with potential for broader application.

Aim of the Study

The objective of our study was to evaluate perioperative changes in systemic inflammatory markers—C-reactive protein (CRP), NLR, PLR, and SII—and their association with therapeutic efficacy in patients undergoing cardiac surgery. Additionally, we aimed to determine the prognostic value of these markers in relation to postoperative organ dysfunction. We also sought to monitor the influence of intensive anti-inflammatory therapy on immune cell dynamics.

Materials and Methods

We conducted a prospective clinical study at the Emergency Institute for Heart, Vascular and Transplantation Diseases in Târgu Mureș. The study included 64 adult patients (23 women and 41 men) who underwent open-heart surgery between November 2022 and March 2023. Patients who died during surgery or

within the first 24 hours postoperatively were excluded.

Inflammatory markers were measured at the following time points: the day before surgery (-1), the day of surgery (0), and on postoperative days 1, 2, 3–4, and 6–7. These values were analyzed in conjunction with the patients' clinical status, following a pre-defined protocol.

In addition to inflammatory markers, we documented each patient's cardiological diagnosis and any chronic comorbidities that could influence clinical outcomes. Special attention was given to identifying and monitoring surgical complications and their associations with vital signs (blood pressure, pulse, heart rate, temperature, central venous pressure, respiratory rate), inflammatory markers (white blood cell, neutrophil, lymphocyte counts, and CRP), inotropic support requirements, and mechanical organ support.

Key perioperative factors monitored included duration of surgery, CPB time, myocardial ischemia time, and the need for postoperative mechanical ventilation. To assess organ dysfunction severity, we evaluated arterial oxygen partial pressure (PaO_2), the PaO_2/FiO_2 ratio, pH, lactate, creatinine, creatine kinase (CK), glutamate pyruvate transaminase (GPT), type of dialysis, chest X-ray findings, and the need for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). These parameters were assessed in accordance with the internationally recognized SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) scoring system.

A randomized subset of patients received a single pre-operative dose of 0.3 mg/kg dexamethasone to mitigate the inflammatory response associated with CPB. We analyzed changes in leukocyte and platelet counts and derived parameters based on the administration of this intervention.

Statistical analysis was performed using GraphPad InStat software. Normality was assessed to determine Gaussian distribution. Correlations between continuous variables were examined using Spearman's rank correlation. Group comparisons were made using Fisher's exact test, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis (non-parametric ANOVA), and unpaired t-tests, as appropriate. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Among the 64 patients enrolled in our study, 27 underwent valve replacement, 16 underwent coronary revascularization, 11 had a combination of both procedures,

Table 1. Changes in inflammatory and hemodynamic parameters relative to time since surgery

Day	-1N	0N	1N	2N	P (ANOVA)
Leukocytes ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	7.67 ± 1.91	12.07 ± 5.13	11.39 ± 3.27	12.87 ± 4.19	<0.01
Neutrophils ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	4.87 ± 1.57	9.86 ± 3.05	9.57 ± 2.93	10.57 ± 4.03	<0.01
Lymphocytes ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1.94 ± 0.69	0.91 ± 0.52	0.82 ± 0.76	1.41 ± 0.88	<0.01
Platelets ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	230.5 ± 64.85	137.17 ± 55.58	158.83 ± 49.67	137.82 ± 42.27	<0.01
NLR	2.77 ± 1.23	15.71 ± 13.38	17.02 ± 9.98	10.67 ± 8.64	<0.01
PLR	128.67 ± 52.55	209.63 ± 152.07	277.56 ± 185.69	125.05 ± 81.46	<0.01
SII ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	647.85 ± 391.92	2193.46 ± 2167.07	2717.99 ± 2045.80	1442.34 ± 1284.54	<0.01
CRP (mg/dL)	0.96 ± 2.94	—	5.42 ± 3.78	11.76 ± 5.90	<0.01
Hemoglobin (g/dL)	13.08 ± 2.00	8.63 ± 1.34	9.04 ± 1.19	8.55 ± 1.21	<0.01
Creatinine (mg/dL)	1.10 ± 0.48	—	1.28 ± 0.71	1.35 ± 0.77	0.35
GPT (U/L)	34.00 ± 45.82	—	36.18 ± 38.33	36.06 ± 40.72	<0.01
CK (U/L)	93.78 ± 63.15	—	919.93 ± 814.91	1252.74 ± 1270.23	<0.01
pH	7.45 ± 0.03	7.37 ± 0.07	7.37 ± 0.08	7.36 ± 0.10	0.07
Lactate (mmol/L)	1.95 ± 1.04	4.05 ± 2.53	3.38 ± 2.43	13.34 ± 34.45	<0.01
PaO ₂ (mmHg)	461.98 ± 98.78	167.32 ± 69.27	140.97 ± 8.85	92.91 ± 29.03	<0.01
PaO ₂ /FiO ₂ ratio	219.90 ± 170.38	297.79 ± 103.04	352.43 ± 158.20	215.08 ± 90.73	<0.01
Pulse (bpm)	69.5 ± 2.12	102.17 ± 13.88	100.42 ± 20.91	102.09 ± 17.93	0.03
Systolic BP (mmHg)	115.00 ± 4.58	100.17 ± 12.63	109.69 ± 18.75	104.82 ± 10.15	0.03
Diastolic BP (mmHg)	66.00 ± 10.15	54.17 ± 9.29	61.08 ± 10.90	57.45 ± 12.24	0.08
Mean Arterial Pressure (mmHg)	82.33 ± 7.67	69.50 ± 9.48	77.28 ± 12.99	73.24 ± 9.94	0.03

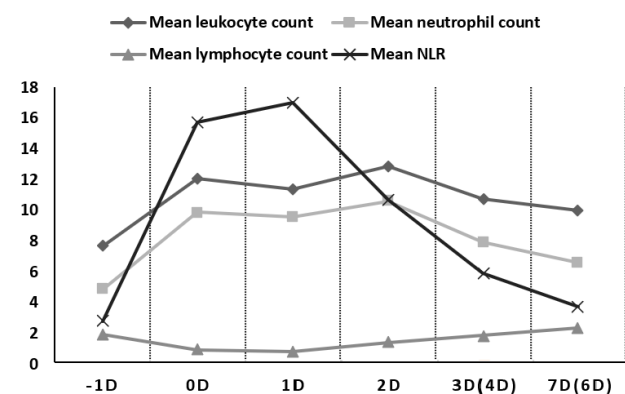
8 underwent aortic replacement, and 2 had other types of cardiac surgeries. The mean age of the cohort was 65 ± 8.75 years, and the mean body mass index (BMI) was $29.38 \pm 5.35 \text{ kg/m}^2$. The average duration of surgery was 275.16 ± 82.72 minutes, with a mean cardiopulmonary bypass (CPB) time of 133.69 ± 48.76 minutes and myocardial ischemia duration of 84.13 ± 34.61 minutes.

All patients exhibited varying degrees of postoperative inflammatory response. **Table 1** presents the temporal evolution of the studied parameters following surgery, which may be associated with the development of organ dysfunction.

Figure 1 shows the temporal trends in leukocyte, neutrophil, lymphocyte counts, and NLR. Notably, NLR peaked on the first postoperative day, primarily due to a significant decline in lymphocyte count. Similarly, **Figure 2** illustrates marked postoperative increases in PLR and SII, which also peaked on day one. These elevations were partially attributed to fluctuations in platelet counts. The trajectory of these markers, depicted in **Figure 3**, mirrors

the effects of intensive perioperative management.

To explore the prognostic value of early NLR elevation, we analyzed outcomes based on NLR values on the first postoperative day. Only one patient had a postoperative NLR within the normal range (minimum value: 1.75). Thus, patients were stratified using a cut-off value of

**Figure 1.** Changes in NLR over time following surgery

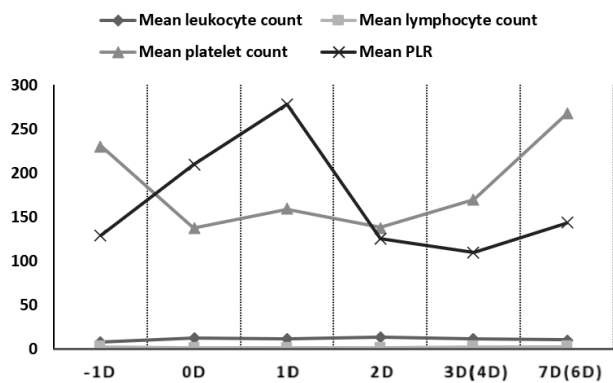


Figure 2. Changes in PLR over time following surgery

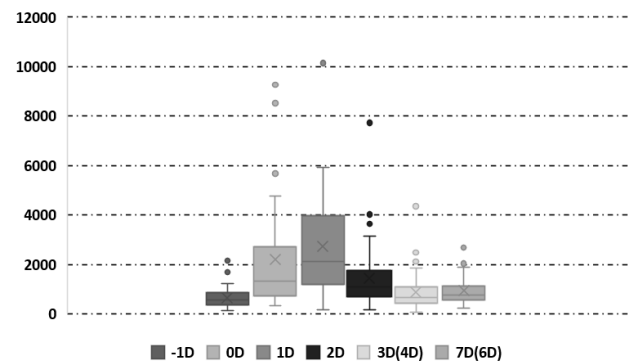


Figure 3. Changes in SII during intensive care unit stay

7.28, as previously defined in the literature [2], to differentiate between mildly and markedly elevated NLR. No statistically significant associations were found between this stratification and the clinical or laboratory variables analyzed (Table 2).

In the subgroup with $NLR < 7.28$, five patients had received preoperative dexamethasone, compared to 32 patients in the group with $NLR > 7.28$.

Our patient population was also grouped into two cohorts according to their PLR values on the first post-operative day, distinguishing whether or not these values exceeded the established upper limit of the normal range. The normal PLR range for men is 36.63–149.13, and for women, it is slightly higher at 43.36–172.68 [9]. As none of the patients in our cohort had PLR values falling within the 149.13–172.68 interval, we did not differentiate between male and female subgroups based on this cutoff value.

Based on this classification, patients with elevated PLR

demonstrated significantly higher mean age, serum creatinine levels, and CPB duration compared to those with normal PLR values ($p < 0.05$) (Table 3).

In the normal PLR group, 8 patients received dexamethasone, whereas 29 patients in the elevated PLR group were treated with this medication.

SII values are considered normal when they do not exceed $410 \times 10^3/\mu\text{L}$. Only one patient had an SII value within this range ($182.385 \times 10^3/\mu\text{L}$), who also had an NLR within the normal range. Due to the small number of patients with normal SII values, a comparative analysis between normal and elevated SII groups was not feasible. SII is essentially a composite measure that reflects changes in both NLR and PLR. While SII increases when either NLR or PLR rise, it provides a combined signal. However, NLR and PLR, when evaluated separately, more clearly reveal the distinct behavior of their individual components and are therefore more interpretable and clinically informative.

With regard to complications, we found that an

Table 2. Comparison of clinical and laboratory parameters between NLR elevation groups on postoperative day 1

Parameter	NLR < 7.28	NLR > 7.28	P-value
Age (years)	63.6 ± 9.66	65.39 ± 8.05	0.54
Body Weight (kg)	91.3 ± 20.01	85.33 ± 18.42	0.14
Myocardial Ischemia Duration (min)	89.8 ± 46.1	86.56 ± 32.19	0.79
CPB Duration (min)	130.7 ± 61.29	139.24 ± 45.38	0.62
Total Procedure Time (min)	265.71 ± 64.09	284.77 ± 87.74	0.59
Creatinine (mg/dL)	0.96 ± 0.29	1.35 ± 0.74	0.12
GPT (U/L)	36.11 ± 25.39	34.28 ± 35.97	0.84
CK (U/L)	661.78 ± 468.83	984.30 ± 861.52	0.25
CRP (mg/dL)	6.54 ± 5.26	5.42 ± 3.60	0.57
Lactate (mmol/L)	2.28 ± 1.19	3.52 ± 2.53	0.54

Table 3. Comparison of groups by PLR increase on the first postoperative day

Parameter	PLR Normal	PLR Increased	P-value
Age (years)	61.56 ± 10.39	66.48 ± 6.96	0.04
Body weight (kg)	87.63 ± 19.08	85.92 ± 18.73	0.49
Myocardial ischaemia duration (min)	75.56 ± 25.65	91.9 ± 36.96	0.11
CPB duration (minutes)	115.56 ± 38.18	146.77 ± 49.23	0.04
Total intervention duration (min)	266.58 ± 65.31	287.6 ± 90.55	0.47
Creatinine (mg/dL)	0.95 ± 0.32	1.42 ± 0.77	<0.01
GPT (U/L)	33 ± 19.83	35.23 ± 38.88	0.63
CK (U/L)	907 ± 749.19	941.59 ± 850.82	0.68
CRP (mg/dL)	6.27 ± 4.84	5.32 ± 3.44	0.65

increased NLR was significantly associated with elevated serum creatinine levels, indicating impaired renal function ($p = 0.0011$; Spearman's $r = 0.43$). Although we did not observe statistically significant differences in the incidence of renal, pulmonary, or hepatic involvement between the two groups, the severity of organ dysfunction was higher in the group with $\text{NLR} \geq 7.28$. The SOFA score was used to assess the severity of complications. **Table 4** illustrates that grade 2 and 3 dysfunctions were almost exclusively present in the high-NLR group. Specifically, grade 2 and 3 renal dysfunction and coagulation disorders occurred only in patients with elevated NLR, as did grade 2 respiratory failure.

Dexamethasone is frequently used in cardiac intensive care to manage inflammatory responses. Therefore, we analyzed how laboratory parameters varied based on whether or not patients received dexamethasone. Patients who received the treatment exhibited significantly higher leukocyte counts ($12,045 \pm 3,330/\mu\text{L}$; $p < 0.05$), neutrophil counts ($10,273 \pm 2,911/\mu\text{L}$; $p < 0.01$), NLR (19.3 ± 10.1 ; $p < 0.05$), and SII values ($3,117.98 \pm 2,288.7 \times 10^3/\mu\text{L}$; $p <$

0.05). These patients also had lower lymphocyte counts ($688 \pm 411/\mu\text{L}$) compared to those not receiving dexamethasone ($1,079 \pm 1,144/\mu\text{L}$), although this difference did not reach statistical significance ($p = 0.13$).

Discussions

The total white blood cell count and its subcomponents are routinely used to predict cardiovascular outcomes. However, as non-specific markers, they individually limit the accuracy and depth of interpretation, and they offer limited insight into the complex interactions between components. Consequently, examining the ratios between specific white blood cell subtypes can yield a more detailed representation of their co-expression. Elevated neutrophil levels suggest activated, non-specific inflammation, while decreased lymphocyte counts are linked to poorer general health, heightened physical stress, and reduced immune competence [3]. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) integrates the prognos-

Table 4. Number and severity of organ dysfunctions based on SOFA score and NLR

Severity of dysfunctions	0		1		2		3		4	
	NLR< 7.28	NLR≥ 7.28	NLR< 7.28	NLR≥ 7.28	NLR< 7.28	NLR≥ 7.28	NLR< 7.28	NLR≥ 7.28	NLR< 7.28	NLR≥ 7.28
Kidney (Creatinine)	<1.2 mg/dl		1.2-1.9 mg/dl		2.0-3.4 mg/dl		3.4-4.9 mg/dl		>5 mg/dl	
	70%	59%	30%	26%	-	13%	-	2%	-	-
Lungs (PaO ₂ /FiO ₂)	≥400		<400		<300		<200		<100	
	90%	21%	-	35%	-	35%	10%	9%	-	-
Liver (GPT)	≤56 U/L		>56 U/L							
	80%	91%	20%	9%						
Coagulation (Platelets)	≥150×10 ³ /μL		<150×10 ³ /μL		<100×10 ³ /μL		<50×10 ³ /μL		<20×10 ³ /μL	
	40%	56%	60%	32%	-	10%	-	2%	-	-

tic significance of these cell types into a single composite indicator.

The platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), though less studied, is emerging as a prognostic marker. However, limited data are currently available regarding its role in cardiac surgery and intensive care. This parameter primarily reflects the interplay between inflammation and coagulation abnormalities. It is a low-cost, readily accessible marker that accurately reflects physiological changes through routine laboratory analysis [10].

The above data indicate that our patients had a mean body mass index exceeding 25 kg/m², classifying them predominantly as overweight, which in itself elevates inflammatory markers and increases cardiovascular risk.

We hypothesized that the degree of activation of blood cellular components in contact with the artificial surfaces of the cardiopulmonary bypass (CPB) system may be proportional to the duration of exposure. However, the variability in values appears to be influenced by multiple factors, preventing the establishment of a direct relationship. Postoperative parameters did not correlate with the overall duration of surgery or with the length of specific critical surgical phases.

Unlike the NLR, elevated PLR values were significantly associated with higher mean patient age, elevated serum creatinine levels, and longer CPB duration ($p < 0.05$).

Any invasive intervention induces physiological stress, temporarily disrupting normal body functions. The body maintains a continuous interaction with its environment, resulting in a state of readiness. Inflammatory marker values typically rise sharply, followed by a normalization period, representing a significant physiological response.

Due to the limited sample size, laboratory indicators of organ dysfunction did not confirm a statistically significant association between elevated NLR and the number of resulting organ dysfunctions. However, in patients who did develop organ failure, the severity and clinical manifestation of dysfunction were considerably more pronounced.

While extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and dialysis can alter NLR, PLR, and the systemic immune-inflammation index (SII) values, but since none of the patients in our study received ECMO, and only four underwent haemofiltration, these parameters were not considered. During haemofiltration, blood elements interact with a foreign surface, triggering the inflammatory cascade. Nevertheless, some inflammatory

mediators are removed in the process. Consequently, we did not include these parameters in our current analysis. However, future studies should investigate whether haemofiltration primarily promotes inflammatory process or leads to the development of an immunosuppressed condition. This area remains insufficiently clarified in the currently published literature [11].

An excessive immune response can at times be detrimental. To mitigate heightened inflammation, many patients received glucocorticoid-type anti-inflammatory therapy, which influenced the studied parameters. This treatment was administered intraoperatively. Importantly, preoperative values did not differ significantly between patients who received glucocorticoids and those who did not. However, significantly elevated leukocyte counts, neutrophils, NLR, and SII were observed on the first postoperative day in patients who received the therapy ($p < 0.05$). This observation emphasizes that special therapy can shift blood parameters, potentially confounding the interpretation of prognostic markers, which should therefore be interpreted with caution. [12].

Our findings are consistent with the existing literature, suggesting that NLR is a more accurate and reliable prognostic indicator than PLR. Nevertheless, drawing firm conclusions requires larger patient cohorts. Considering all factors, a combined evaluation of laboratory findings and clinical presentation is essential for accurate disease course prediction and targeted organ-specific interventions.

Conclusion

Based on our observations, we conclude that NLR, PLR, and SII are key markers of the inflammatory immune response, increasing rapidly in response to physical stress. Although higher NLR values were not consistently associated with increased incidence of organ dysfunction, the complications that did arise were more severe.

Therefore, NLR, PLR, and SII represent inexpensive, routinely accessible biomarkers that may become critical tools in modern clinical practice, particularly for high-risk populations. Given their ease of determination and broad applicability, we recommend incorporating these markers into routine diagnostic and prognostic evaluations. Last but not least, these markers may aid in the early detection and management of systemic inflammatory response syndrome (SIRS).

List of Abbreviations

CBP – Cardiopulmonary Bypass
 NLR – Neutrophil-to-lymphocyte ratio
 PLR – Platelet-to-lymphocyte ratio
 SII – Systemic immune-inflammation index
 CRP – C-reactive protein
 CK – Creatine kinase
 GPT – Glutamate-pyruvate transaminase
 ECMO – extracorporeal membrane oxygenation
 BMI – body mass index

References

1. Konstantinos Giakoumidakis et al. Perioperative neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of poor cardiac surgery patient outcomes, *Pragmatic and Observational Research*, 2017.
2. Qixun Wang et al. The neutrophil-lymphocyte ratio is associated with postoperative mortality of cardiac surgery, *J Thoracic Disease*, 2021; 13(1): 67–75.
3. Rebecca C. Weedle et al. The use of neutrophil lymphocyte ratio to predict complications post cardiac surgery. *Ann Transl Med*. 2019; 7(23): 778.
4. Kirolos AJ et al. White blood cell count and new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery, *International Journal of Cardiology*, 2017.
5. R Zahorec, Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives, *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(7):474-488.
6. Zhiwei Huang et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis, *Am J Emerg Med*. 2020;38(3):641-647.
7. Perry LA, Liu Z, Loth J, Penny-Dimri JC, Plummer M, Segal R, Smith J. Perioperative Neutrophil-Lymphocyte Ratio Predicts Mortality After Cardiac Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022; 36(5):1296-1303. doi: 10.1053/j.jvca.2021.07.001.
8. Maxwell E A, Tariq B. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update, *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(5):573-7.
9. Wu L, Zou S, Wang C, Tan X, Yu M. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in Chinese Han population from Chaoshan region in South China. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):125. doi: 10.1186/s12872-019-1110-7. PMID: 31132989; PMCID: PMC6537433.
10. Raffaele Serra et al. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Platelet-to-lymphocyte Ratio as Biomarkers for Cardiovascular Surgery Procedures: A Literature Review. *Recent Clin Trials*. 2021;16(2):173-179.
11. Tetta C, Mariano F, Ronco C, Bellomo R. Removal and generation of inflammatory mediators during continuous renal replacement therapies. In: *Critical Care Nephrology*. Springer, Dordrecht, 1998.
12. Ohkaru, et al. Acute and Subacute Effects of Dexamethasone on the Number of White Blood Cells in Rats. *J Health Sci*. 2010; 56. 215-220. doi: 10.1248/jhs.56.215.
13. Katherine A Scilla et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Is a Prognostic Marker in Patients with Locally Advanced (Stage IIIA and IIIB) Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Combined Modality Therapy, *Oncologist*. 2017;22(6):737-742.
14. Jan Larmann et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are associated with major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in coronary heart disease patients undergoing non-cardiac surgery, *BMC Cardiovascular Disorders*, 20, 230 (2020).

Gyulladásos biomarkerek monitorizálása és prognosztikai értékük nyitott szívű műtéten átesett betegek kezelésében

Deák Gellért-Gedeon¹, Kovács Judit²

¹Marosvásárhelyi „George Emil Palade” Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem; ²Marosvásárhelyi „George Emil Palade” Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem, Aneszteziológia és Intenzív Terápia Tanszék

Összefoglaló • A szívsebészetben alkalmazott eljárások során a vér alakos elemei érintkeznek a cardiopulmonalis bypass (CPB) mesterséges felületével, ami aktiválja mind a sejtes, mind a humorális immunválaszt és szisztémás gyulladásos reakciót és súlyos esetekben sokszervi elégtelenséget is okozhat. Célunk a szisztémás gyulladásos paraméterek [C reaktív protein (CRP), neutrophil-lymphocita arány (NLR), thrombocyt-lymphocita arány (PLR) és szisztémás gyulladásos index (SII)] perioperatív változásainak nyomon követése és prognosztikai értékének meghatározása a szervi diszfunkciókra való tekintettel. Továbbá vizsgáltuk a gyulladáscsökkentő kezelés hatását az immunsejtek számának változására. Prospektív klinikai vizsgálatot folytattunk a marosvásárhelyi Sürgősségi Szív-, Érendszerei és Transzplantációs Intézetben, ahol 2022. 11. 01. és 2023. 03. 31. között 64 nyitott szívű műtéten átesett beteg állapotának posztoperatív változását követtük. A gyulladásos és vitális paramétereket előre meghatározott időpontokban monitorizáltuk és a páciensek egy részének randomizáltan egyszeri alkalommal 0,3 mg/kg Dexametazont adtunk a CPB okozta gyulladás csökkentésére. Az általunk tanulmányozott 41 férfi és 23 nő, akik átlagéletkora 65 év volt, különböző nyitott szívű sebészeti beavatkozásokon estek át. A beavatkozás előtti értékek (NLR=2,76; PLR=128,67; melyet együttesen az SII=647,85×10³/μL ír le) a műtétet követően (SII=2717,99×10³/μL) meredeken emelkedtek (p<0,01), azonban ez nem függött a beavatkozás típusától és időtartamától. A szövődmények súlyosabbak voltak az emelkedett NLR értékű páciensek körében. Külön tárgyaltuk azon betegeinket, akik gyulladáscsökkentő (Dexametazon) terápiában részesültek. Náluk szignifikánsan magasabb SII (3117,98 ± 2288,7×10³/μL) és NLR (19,3 ± 10,1) értéket találtunk (p<0,05). Az NLR, PLR és SII érzékeny indikátorai a gyulladásos válasznak, gazdaságos és megfelelő prognosztikai markerek, amelyek eredményesen alkalmazhatóak a klinikai gyakorlatban, lehetővé téve a betegek állapotának gyors és hatékony felmérését, követését.

Kulcsszavak • Neutrophil-lymphocita arány (NLR), Thrombocyt-lymphocita arány (PLR), szívű műtét, szisztémás gyulladásos válasz szindróma, kardiovaszkuláris sebészeti eljárások.

DOI: 10.2478/orvtudert-2023-0013

Orvostudományi Értesítő 2023, 96(2): 157–170

Bevezetés

A különböző invazív beavatkozások, műtéti eljárások eltérő módon aktiválják szervezetünk immunrendszerét. A szívű sebészeti eljárások a cardiopulmonalis bypass (CPB) használatával a mai napig „gold standard” beavatkozásnak számítanak a különböző billentyűcserek, coronaria revascularisatio és kongenitális anomáliák esetében, melyek során gyakori a szisztémás gyulladásos válaszreakció [1,2,3,4]. A vér alakos elemei érintkezésbe kerülnek a CPB testidegen felületeivel, ami egyaránt aktiválja a sejtes és a humorális immunválaszt. A kaskádrendszer szisztémás gyulladásos reakció képében rövid időn belül

érzékenyen válaszol a szervezetet ért fizikai stresszre [2,3]. A fehérvérsejtszám emelkedésén kívül az egyes altípusok egymáshoz viszonyított aránya pontosabb képet adhat a betegség aktuális állapotát, kimenetelét illetően [1]. A neutrophil-lymphocita arányt (NLR) széles körben használják az orvostudomány valamennyi területén, mint a különböző fertőző és nem fertőző ingerekre adott immunválasz megbízható és könnyen hozzáférhető markerét, mivel tükrözi a veleszületett és az adaptív immunválasz közötti dinamikus kapcsolatot. Az NLR emelkedéséről beszélünk, ha nagyobb, mint 3 és csökkenéséről, ha 0,7 alatt van. Az NLR változását számos tényező befolyásolja, többek között az életkor, a nem, a

gyógyszeres kezelés, a krónikus betegségek, mint az elhízás, cukorbetegség, koszorúér-betegség, agyi történések, parenchymás szervek daganata, vérszegénység és stressz [5]. Néhány korábbi cikk már az 1960-as években említést tesz ezen paraméter megismerésének hasznosságáról, azonban csak az utóbbi években került igazán központba ezen érték prognosztikai fontossága. Főképp sebészeti eljárások, szepszis és onkológiai vonatkozásban kutatták ezen paraméter prognosztikai fontosságát, a szívsebészetben ezidáig nem teljesen tisztázott a szerepe [6,7,8]. Másik két könnyen hozzáférhető paraméter a thrombocyta-lymphocyta arány (PLR), ami a kialakult immunreakciók és véralvadás közötti kapcsolatot jellemezve tükrözi a kórfolyamat alakulását, illetve a szisztémás gyulladásos index ($SII=N \cdot P/L$), amit az imént említett két paraméter együttesen ad meg, így pontosabban jellemezheti a kialakult állapotot, mint azok külön-külön. Ezen arányok kevésbé ismertek és vizsgáltak, mint az NLR, azonban egyaránt megfelelő és széleskörben alkalmazható prediktív biomarkernek ígérkeznek.

Tanulmányunk célja figyelemmel követni a szisztémás gyulladásos markerek [C-reaktív protein (CRP), NLR, PLR, SII] perioperatív változását és az alkalmazott terápia hatékonyságát szívsebészeti beavatkozáson átesett betegek esetében, illetve meghatározni ezen markerek prognosztikai értékét a kialakuló szervi diszfunkciók függvényében. Emellett fontosnak tartjuk kritikus szemmel követni az intenzív terápiás gyulladáscsökkentő kezelésre adott válasz befolyását az immunsejtek számának változására.

Anyag és módszer

Prospektív klinikai vizsgálatot végeztünk a marosvásárhelyi Sürgősségi Szív-érrendszeri és Transzplantációs Intézetben, ahol 2022. novembere és 2023. márciusa között 64 (23 nő és 41 férfi) nyitott szívműtéten átesett felnőtt páciens felépülését követtük. A betegek bevonása során kizárási kritériumnak tekintettük azokat az eseteket, ahol a páciens a műtét alatt, vagy a műtétet követő első 24 órán belül elhalálozott. Előre elkészített protokoll alapján monitorizáltuk a beavatkozás előtti napon (-1), beavatkozás napján (0) és a beavatkozás utáni első (1), második (2), harmadik-negyedik (3-4) és hatodik-hetedik (6-7) napokon a gyulladásos markerek napi változását, összevetve a klinikai képpel. A gyulladást jelző értékek mellett rögzítettük betegeink pontos kardiológiai

diagnózisát, ismert krónikus betegségeit, amelyek esetleg befolyásolhatták állapotuk alakulását. Kiemelt fontosságot tulajdonítottunk a műteti szövődmények felismerésére, követésére és ezek kapcsolatára a vitális paraméterekkel (artériás vérnyomás, pulzus, szívritmus, hőmérséklet, központi vénás nyomás, légzésszám), gyulladásos laborértékekkel (fehérvérsejt-, neutrophil-, lymphocytaszám, CRP), inotropikum igényével, a szervek gépi fenntartásával. A perioperatív események közül fontosnak tartottuk a követni a műtét hosszát, a CPB, a myocardialis ischaemia, valamint a posztoperatív mesterséges lélegeztetés időtartamát. A kialakult szervi diszfunkciók súlyosságának nyomon követésére a következő paramétereket használtuk: O₂ parciális nyomása az artériás vérben, PaO₂/FiO₂ arány, pH, laktát, kreatinin, CK (kreatinkináz), GPT (glutámát-piruvát-transzamináz), dialízis típusa, mellkasröntgen, ECMO (extracorporalis membránoxigenizáció) szükségessége. Ezen paramétereket a nemzetközileg elismert SOFA score függvényében értékeltük ki.

Tanulmányunk során a páciensek egy része (randomizált módon) egyszeri alkalommal, közvetlenül a sebészeti beavatkozás előtt 0,3 mg/kg Dexametazont kapott a CPB okozta gyulladásos folyamat mérsékelésére. Megfigyeltük a fehérvérsejtek, vérlemezék és ezekből származtatott paraméterek változását aszerint, hogy a betegek részesültek ilyen terápiában vagy sem.

Az adatok feldolgozását GraphPad InStat statisztikai program segítségével végeztük. Csoportjaink Gauss-eloszlásának vizsgálatára normalitási tesztet, folytonos változók közti összefüggések vizsgálatára Spearman-féle rangkorrelációt, illetve az egyes csoportok egymás közötti összehasonlítására Khi-négyzet (Fisher-féle egzakt próba), Mann-Whitney, Kruskal-Wallis (nem parametrikus ANOVA) és Páratlan T tesztet alkalmaztunk. A $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

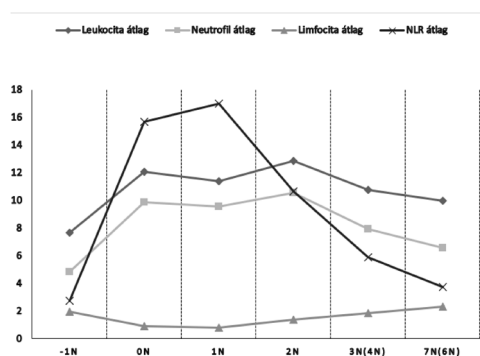
Eredmények

A kutatásunkba bevont 64 beteg közül 27 billentyűcsérén, 16 coronaria revascularisáción, 11 ezek kombinációján, 8 aorta cserén és 2 egyéb beavatkozáson esett át. Átlagéletkoruk $65 \pm 8,75$ év és az átlagos TTI (testtömeg-index) $29,38 \pm 5,35$ kg/m² volt. A beavatkozások teljes időtartama átlagosan $275,16 \pm 82,72$ perc, a CPB hossza $133,69 \pm 48,76$ perc, a myocardialis ischaemia $84,13 \pm 34,61$ perc volt. A műtétet követően minden páciens

1. táblázat. Gyulladásos laborparaméterek változása a műtét időpontjához viszonyítva

Napok	-1N	0N	1N	2N	P (ANOVA-teszt)
Leukocita átlag ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	7,67 $\pm$ 1,91	12,07 $\pm$ 5,13	11,39 $\pm$ 3,27	12,87 $\pm$ 4,19	<0,01
Neutrophil átlag ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	4,87 $\pm$ 1,57	9,86 $\pm$ 3,05	9,57 $\pm$ 2,93	10,57 $\pm$ 4,03	<0,01
Lymphocita átlag ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1,94 $\pm$ 0,69	0,91 $\pm$ 0,52	0,82 $\pm$ 0,76	1,41 $\pm$ 0,88	<0,01
Thrombocyta átlag ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	230,5 $\pm$ 64,85	137,17 $\pm$ 55,58	158,83 $\pm$ 49,67	137,82 $\pm$ 42,27	<0,01
NLR átlag	2,77 $\pm$ 1,23	15,71 $\pm$ 13,38	17,02 $\pm$ 9,98	10,67 $\pm$ 8,64	<0,01
PLR átlag	128,67 $\pm$ 52,55	209,63 $\pm$ 152,07	277,56 $\pm$ 185,69	125,05 $\pm$ 81,46	<0,01
SII átlag ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	647,85 $\pm$ 391,92	2193,46 $\pm$ 2167,07	2717,99 $\pm$ 2045,8	1442,34 $\pm$ 1284,54	<0,01
CRP átlag (mg/dL)	0,96 $\pm$ 2,94	—	5,42 $\pm$ 3,78	11,76 $\pm$ 5,9	<0,01
Hgb átlag (g/dL)	13,08 $\pm$ 2	8,63 $\pm$ 1,34	9,04 $\pm$ 1,19	8,55 $\pm$ 1,21	<0,01
Kreatinine átlag (mg/dL)	1,1 $\pm$ 0,48	—	1,28 $\pm$ 0,71	1,35 $\pm$ 0,77	0,35
GPT átlag (U/L)	34 $\pm$ 45,82	—	36,18 $\pm$ 38,33	36,06 $\pm$ 40,72	<0,01
CK átlag (U/L)	93,78 $\pm$ 63,15	—	919,93 $\pm$ 814,91	1252,74 $\pm$ 1270,23	<0,01
pH	7,45 $\pm$ 0,03	7,37 $\pm$ 0,07	7,37 $\pm$ 0,08	7,36 $\pm$ 0,1	0,07
Laktát (mmol/L)	1,95 $\pm$ 1,04	4,05 $\pm$ 2,53	3,38 $\pm$ 2,43	13,34 $\pm$ 34,45	<0,01
PaO ₂	461,98 $\pm$ 98,78	167,32 $\pm$ 69,27	140,97 $\pm$ 8,85	92,91 $\pm$ 29,03	<0,01
PaO ₂ /FiO ₂	219,9 $\pm$ 170,38	297,79 $\pm$ 103,04	352,43 $\pm$ 158,2	215,08 $\pm$ 90,73	<0,01
Pulzus (ütés/perc)	69,5 $\pm$ 2,12	102,17 $\pm$ 13,88	100,42 $\pm$ 20,91	102,09 $\pm$ 17,93	0,03
Szisztolés Vérnyomás (Hgmm)	115 $\pm$ 4,58	100,17 $\pm$ 12,63	109,69 $\pm$ 18,75	104,82 $\pm$ 10,15	0,03
Diasztolés Vérnyomás (Hgmm)	66 $\pm$ 10,15	54,17 $\pm$ 9,29	61,08 $\pm$ 10,9	57,45 $\pm$ 12,24	0,08
Artériás Középvérnyomás (Hgmm)	82,33 $\pm$ 7,67	69,5 $\pm$ 9,48	77,28 $\pm$ 12,99	73,24 $\pm$ 9,94	0,03

esetében különböző mértékű emelkedés volt megfigyelhető a gyulladásos értékekben. Az **1. táblázat**ban tüntettük fel az általunk tanulmányozott paraméterek változásait a

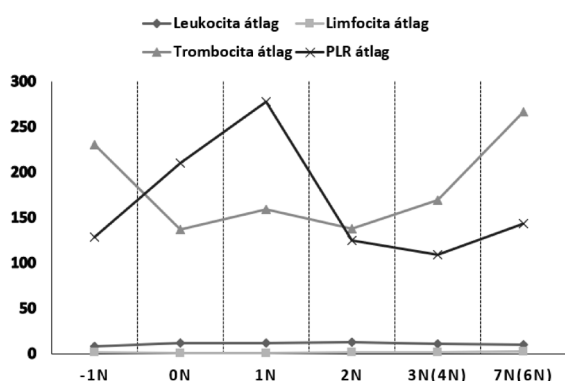
**1. ábra.** A NLR időbeni változásai a műtét utáni napokban

beavatkozástól eltelt idő függvényében, melyek összefüggésbe hozhatók a kialakuló szervi diszfunkciókkal.

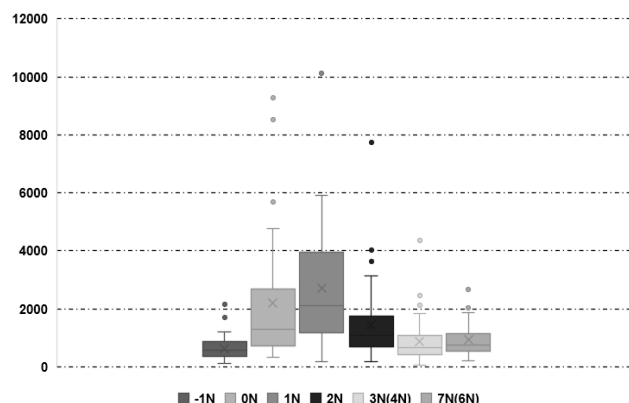
Az **1. ábrán** a leukocyták, neutrophilek, lymphocyták és NLR érték időbeni változását szemlétettük. Jól látható, hogy az NLR csúcsertékét a műtét utáni napon éri el, amit főként a lymphocytaszám csökkenése eredményez.

Hasonlóképpen a PLR (**2. ábra**) és SII paraméterek is intenzív emelkedést mutatnak a műtétet követően. Maximális értékek ugyancsak az első napon jellemzőek, azonban ezen értékeket a thrombocytaszám növekedése is emeli. Az értékeink alakulása az előbbihez hasonló, ami jól tükrözi az intenzív kezelés hatékonyságát. (**3. ábra**)

A továbbiakban az első napi NLR érték emelkedésének mértéke szerint akartunk következtetni a betegség kimenetelére. Mivel az NLR műtét után csak egyetlen páciensünk esetében volt a normál értéktartományban (minimum érték mintánkban: 1,75), ezért szükséges volt a szakirodalomban egy már meghatározott érték alapján



2. ábra. A PLR időbeni változásai a műtét utáni napokban



3. ábra. Az SII változása az intenzív terápián töltött napok során

felosztanunk csoportjainkat. Összehasonlítottuk azok esetét, akiknél enyhén, illetve magasan emelkedett NLR értéket („cut off” érték 7,28) találtunk [2]. Ezen felosztás nem mutatott szignifikáns kapcsolatot az általunk vizsgált értékekkel (2. táblázat).

Azon csoport esetében, ahol az NLR érték 7,28 alatti volt összesen 5 páciens részesült Dexametazon kezelésben, míg a másik csoportban ez a szám 32 volt.

Szintén két csoportra osztottuk betegállományunkat a műtét után első napi PLR értékeik szerint, annak függvényében, hogy ezen érték meghaladta az elfogadott maximális normál értéket vagy sem. A PLR normál tartománya férfiak esetén 36,63–149,13, nőknél normálisan is enyhén magasabb 43,36–172,68 [9]. Mivel nem volt olyan betegünk, aki PLR értéke 149,13 és 172,68 között lett volna, ezért a továbbiakban nem tárgyaljuk külön határérték szerint a nők és férfiak populációját. Ezen felosztás alapján az emelkedett PLR értékű csoport átlagéletkora,

szérumkreatinin-szintje, valamint a CPB hossza szignifikánsan nagyobb volt a másikhoz viszonyítva ($p < 0,05$). (3. táblázat).

A normál PLR-el rendelkező páciensek közül 8-an részesültek Dexametazon kezelésben, míg az emelkedett PLR csoport esetében ez a szám 29-re tehető.

Az SII értékek normál tartományba sorolható, ha nem haladja meg a $410 \times 10^3 / \mu\text{L}$ -t. Ez alapján mindössze egyetlen páciensünk értékei tartoztak a normál tartományba ($182,385 \times 10^3 / \mu\text{L}$), azonban ezek ugyanazon páciens adatai voltak, aki NLR értéke szintén a normál tartományban helyezkedett el. Mivel nem volt elegendő adatunk, így nem volt lehetséges összehasonlítani a normál, illetve emelkedett SII-vel rendelkező betegek csoportjait. Lényegében az SII az NLR és PLR együttes kifejezése, ezért ha az NLR és PLR változik, akkor az SII is egyértelműen változni fog. Ugyanakkor az SII akkor is más értéket kap, ha az NLR és PLR közül csak az egyik változik. Mivel az NLR és PLR

2. táblázat. A műtét utáni első napon mért NLR emelkedés szerinti (enyhe és fokozott) csoportok összehasonlítása

Paraméter	NLR < 7,28	NLR > 7,28	P
Életkor (év)	63,6±9,66	65,39±8,05	0,54
Testtömeg (kg)	91,3±20,01	85,33±18,42	0,14
Myocardialis ischaemia hossza (perc)	89,8±46,1	86,56±32,19	0,79
CPB hossza (perc)	130,7±61,29	139,24±45,38	0,62
Beavatkozás teljes hossza (perc)	265,71±64,09	284,77±87,74	0,59
Kreatinin (mg/dL)	0,96±0,29	1,35±0,74	0,12
GPT (U/L)	36,11±25,39	34,28±35,97	0,84
CK (U/L)	661,78±468,83	984,3±861,52	0,25
CRP (mg/dL)	6,54±5,26	5,42±3,6	0,57
Laktát (mmol/L)	2,28±1,19	3,52±2,53	0,54

3. táblázat. A műtét utáni első napon mért PLR emelkedés szerinti csoportok összehasonlítása

Paraméter	PLR normál	PLR emelkedett	P
Életkor (év)	61,56±10,39	66,48±6,96	0,04
Testtömeg (kg)	87,63±19,08	85,92±18,73	0,49
Myocardialis ischaemia hossza (perc)	75,56±25,65	91,9±36,96	0,11
CPB hossza (perc)	115,56±38,18	146,77±49,23	0,04
Beavatkozás teljes hossza (perc)	266,58±65,31	287,6±90,55	0,47
Kreatinin (mg/dL)	0,95±0,32	1,42±0,77	<0,01
GPT (U/L)	33±19,83	35,23±38,88	0,63
CK (U/L)	907±749,19	941,59±850,82	0,68
CRP (mg/dL)	6,27±4,84	5,32±3,44	0,65

egyéniileg jobban rávilágít az egyes alkotóelemek egyedi sajátosságaira ezért könnyebben értelmezhetőek és pontosabb, átláthatóbb értékekkel szolgálnak.

A szövődményekre való tekintettel kimondhatjuk, hogy az NLR érték növekedése szignifikáns korrelációt mutat a vesefunkciót jelző szérumban kreatininszint emelkedésével ($p=0,0011$; Spearman's $r=0,43$). Két csoportunk esetében nem találtunk statisztikailag szignifikáns összefüggést a vese-, tüdő-, májérntettség számát illetően, azonban az 7,28 NLR érték feletti csoportunk esetén a szervi funkciók romlásának mértéke súlyosabbnak bizonyult. A szövődmények súlyosságát a SOFA-score segítségével határoztuk meg. A kialakult szövődmények csoportok szerinti súlyosságát a **4. táblázat** szemlélteti részletesen, melyből kitűnik, hogy 2 és 3 szintű diszfunkciók szinte csupán az emelkedett NLR értékű páciensek körében fordulnak elő. A táblázatból kitűnik, hogy 2-es és 3-as fokú veseelégtelenség, valamint koagulációs zavar csak azon betegeknél jelentkezett, akiknél az NLR érték magasán emelkedett volt, illetve 2-es fokú légzési elégtelenség is csak ezen páciensek körében fordult elő.

A Dexametazon széleskörben alkalmazott szer a szívsebészeti intenzív terápiában a gyulladásos folyamatok kezelésében, ezért a gyógyszer-adminisztráció függvényében összehasonlítottuk az értékek alakulását. Szignifikánsan emelkedett leukocytá- ($12045 \pm 3330/\mu\text{L}$; $p<0,05$), neutrophilszámot ($10273 \pm 2911/\mu\text{L}$; $p<0,01$), NLR ($19,3 \pm 10,1$; $p<0,05$) és SII értéket ($3117,98 \pm 2288,7 \times 10^3/\mu\text{L}$; $p<0,05$) találtunk azon betegeknél, akik részesültek Dexametazon kezelésben, illetve ugyancsak ezen betegek esetében jelentősen kisebb volt a lymphocyták száma ($688 \pm 411/\mu\text{L}$; $p=0,13$), azon betegcsoporthoz viszonyítva, akik nem kaptak ilyen kezelést ($1079 \pm 1144/\mu\text{L}$), habár ezen

érték eltérése nem volt szignifikáns.

Megbeszélés

A teljes fehérvérsejtszámot, illetve egyes részlemeinek számát rendszeresen felhasználják a szív-érrendszeri betegségek kimenetelének előrejelzésére, de nem specifikus markerek lévén egyéniileg korlátozzák a pontos, összetett értelmezést és az egymás közötti kölcsönhatás átláthatóságát. Épp ezért az egyes fehérvérsejt altípusok között lévő arányok részletes képet adhatnak ezen paraméterek együttes kifejeződéséről. Az emelkedett neutrophilszám aktivált, nem specifikus gyulladást jelez, míg a lymphocyták csökkenése rosszabb általános egészségi állapottal, fokozott fizikai stresszel és csökkent immunválasszal hozható összefüggésbe [3]. Az NLR összegzi ezen sejtek által hordozott prognosztikus információkat, melyek így egyesítve kerülnek kifejezésre. A PLR kevésbé kutatott prognosztikai marker, melynek körjelző szerepéről jelen pillanatban kevés információ áll rendelkezésünkre a szívsebészet és intenzív terápia területén. Ezen paraméter sokkal inkább a gyulladás és az így megváltozott véralvadás közti összefüggést mutatja. Rutin laborvizsgálatok által olcsó, könnyen hozzáférhető paraméterek, melyek pontosan tükrözik a szervezetben zajló folyamatok változását [10].

A fenti adatokból kitűnik, hogy betegeink átlagos testtömegindexe meghaladja a 25 kg/m^2 értéket, így kijelenthetjük, hogy túlnyomórészt túlsúlyosak voltak, ami önmagában is megemeli a gyulladásos értékeket és növeli a szív-érrendszeri rizikót.

Feltételezésünk szerint a CPB mesterséges felületével érintkező vérben levő alakos elemek aktiválódásának mértéke arányos lehet a kontaktus idejével, azonban az

4. táblázat. Szervi diszfunkciók száma és súlyossága a SOFA-score és az NLR függvényében

Diszfunkciók súlyossága	0		1		2		3		4	
	NLR< 7,28	NLR≥ 7,28	NLR< 7,28	NLR≥ 7,28	NLR< 7,28	NLR≥ 7,28	NLR< 7,28	NLR≥ 7,28	NLR< 7,28	NLR≥ 7,28
Vese (Kreatinine)	<1,2 mg/dl		1,2–1,9 mg/dl		2,0–3,4 mg/dl		3,4–4,9 mg/dl		>5 mg/dl	
	70%	59%	30%	26%	-	13%	-	2%	-	-
Tüdő (PaO ₂ / FiO ₂)	≥400		<400		<300		<200		<100	
	90%	21%	-	35%	-	35%	10%	9%	-	-
Máj (GPT)	≤56 U/L		>56 U/L							
	80%	91%	20%	9%						
Koaguláció (Thrombocyta)	≥150 ×10 ³ /μL		<150 ×10 ³ /μL		<100 ×10 ³ /μL		<50 ×10 ³ /μL		<20*10 /μL3	
	40%	56%	60%	32%	-	10%	-	2%	-	-

értékek változását több tényező is befolyásolja, így ennek hatására nem tudtunk közvetlen kapcsolatot meghatározni. A posztoperatíván mért paraméterek nem állnak összefüggésben a műtét hosszával, és az egyes kritikus műtéti lépések hosszával sem korrelálnak szignifikánsan. Az NLR értékkel ellentétben megfigyeltük, hogy az emelkedett PLR érték szignifikánsan nagyobb átlagéletkorhoz, szérumkreatinin-szinthez és CPB időtartamhoz ($p<0,05$) társult.

Minden invazív beavatkozás fizikai stresszként hat a szervezetre, ami kibillentí az normális működésből. Szervezetünk és környezete között állandó kölcsönhatás van, ami állandó készenléti állapotot feltételez. Az értékek ezt követően meredeken csökkennek, majd normalizálódnak, ami szignifikáns változást jelent.

Feltételezhetően a limitált betegszám miatt a szervi diszfunkciót jelző laborparaméterek nem igazolták, hogy szignifikáns összefüggés lenne az NLR emelkedett volta és a kialakuló szervi diszfunkciók száma között, azonban azon betegek esetén, akiknél jelentkezett szervi elégtelenség, ennek mértéke és tünetei sokkal erőteljesebbek voltak.

ECMO és dialízis változtathatja az NLR, PLR és SII értékeket, de kutatásunk alanyai közül végül senki nem részesült ilyen terápiában, és hemofiltrációra csak 4 páciens esetén került sor. A hemofiltráció során, mivel ugyancsak idegen testfelülettel érintkeznek a vér alakos elemei, aktiválódik a gyulladásos kaskád, ugyanakkor a gyulladásos mediátorok egy része kiürül a hemofiltráció során, ezért nem vettük figyelembe ezen paramétereket, azonban a továbbiakban érdemes lenne egy tanulmányt végezni annak vizsgálatára, hogy egy-egy hemofiltráció végeztével a gyulladásos folyamat kerekedik-e felül, vagy immunhiányos állapot alakul ki. A szakirodalom ezen a

téren még nem tisztázta teljesen ezt a folyamatot. [11]

A fokozott immunreakció olykor káros lehet a szervezet egészére nézve. A fokozott gyulladásos tünetek mérséklése érdekében számos betegünk részesült glükokortikoid típusú szteroid gyulladáscsökkentő terápiában, mely szintén módosítja az általunk vizsgált paraméterek változásait. Ezen kezelést betegeink a műtét során kapták és fontos megjegyezni, hogy a műtét előtti adatok azon páciensek esetén, akik kaptak glükokortikoid kezelést, nem különböztek szignifikánsan. A beavatkozás utáni első nap azonban szignifikánsan magasabb leukocita, neutrophil, NLR és SII értékeket figyeltünk ($p<0,05$) meg azon csoport esetében, akik részesültek a terápiában. Ez a megfigyelés hangsúlyozza azt a tényt, miszerint a speciális terápia eltolhatja a vérvépet, ezáltal megzavarva a prognosztikai markerek változását, amit ennek tudatában kritikusnak kell értelmezni [12]. Jelen kutatásunk meggyezik a szakirodalomban fellelhető megfigyelésekkel, miszerint az NLR pontosabb és megbízhatóbb markernek mutatkozik, mint a PLR, azonban pontos, megbízható következtetést csak nagyobb betegszám esetén vonhatnánk le. Mindezek együttes ismeretében a laborparaméterek és a klinikai kép együttes értékelése szükséges a betegség lefolyásának megállapítása és a speciális szervi kezelések meghatározásának érdekében.

Következtetés

Az általunk megfigyelt jelenségek alapján kijelenthetjük, hogy az NLR, PLR és SII fontos markerei a gyulladásos immunválasznak, melyek a szervezetet ért fizikai stressz hatására gyorsan emelkednek. A magasabb NLR értékek esetén nem jelentkeztek egyöntetűen nagyobb számban

szervi diszfunkciók, azonban az így kialakult szövődmények súlyosabbak voltak. Mindezek tudatában kijelenthetjük, hogy az NLR, PLR és SII olcsó, rutin laborvizsgálatok által elérhető biomarkerek, melyek széleskörű alkalmazhatóságuk lévén alapvető eszközökké válhatnak a modern orvosi ellátásban, főként a magas kockázatú betegek esetén. Ezen paraméterek egyszerű elérése és meghatározása miatt javasoljuk a diagnózis és prognózis felállításához szükséges rutinvizsgálatok ezen markerekkel történő kiegészítését és együttes értelmezését. Nem utolsósorban, mindezek segíthetnek a szisztémás gyulladásos válasz szindróma (SIRS) korai azonosításában és kezelésében.

Rövidítések jegyzéke

CBP - cardiopulmonalis bypass

NLR – neutrophil-lymphocytá arány (neutrophil-to-lymphocyte ratio)

PLR – thrombocytá-lymphocytá arány (platelet-to-lymphocyte ratio)

SII – szisztémás gyulladásos index (systemic immune-inflammation index)

CRP – C-reaktív protein

CK – kreatinkináz

GPT – glutamát-piruvát-transzamináz

ECMO – extracorporalis membránoxigenizáció

TTI – testtömegindex

Irodalom

(lásd az angol nyelvű cikk végén)