

Sokszervi elégtelenség a szívsebészetben

Kovács Judit¹, Copotoiu Sanda Maria¹, Azamfirei Leonard¹, Szederjesi János¹,
Copotoiu Ruxandra¹, Ghițescu Ioana¹, Jung János²

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, ¹Aneszteziológia és Intenzív Terápia Tanszék, ²Patológiai Tanszék

Disfuncția multiplă de organe în chirurgia cardiacă

Disfuncția multiplă de organe (DMO) a fost studiată în cadrul sepsisului, traumatismelor, a intervențiilor chirurgicale abdominale dar nu și după chirurgia cardiovasculară, motiv pentru care ne-am propus să studiem incidența, etiologia și factorii de risc ai DMO, survenite după intervenții cardiace, respectiv importanța sindromului inflamator sistemic (SIS) în dezvoltarea acestui sindrom. Am efectuat un studiu clinic retrospectiv în perioada 2004-2006 la IBCVT Tg-Mureș, urmărind apariția DMO în funcție de sex, vârstă, tipul intervenției chirurgicale, boli asociate, durata bypass-ului cardiopulmonar, hipoperfuzia cauzată de debit cardiac scăzut. În urma unui studiu prospectiv am demonstrat importanța SIS în dezvoltarea DMO. În perioada studiată DMO s-a dezvoltat la 131 pacienți (7%), mai frecvent la femei, la vârstnici, după intervenții chirurgicale complexe, la pacienții cu debit cardiac scăzut (84%), după sepsis (16%). DMO s-a dezvoltat semnificativ mai frecvent la pacienții cu SIS, care a fost mai accentuată la pacienții cu bypass cardiopulmonar lung și debit cardiac scăzut. În chirurgia cardiacă, DMO este cauzată în special de hipoperfuzia tisulară datorată sindromului de debit cardiac scăzut și SIS indus de bypass-ul cardiopulmonar.

Cuvinte cheie: disfuncția multiplă de organe, sindrom inflamator sistemic, chirurgie cardiacă, bypass cardiopulmonar

Multiple organ dysfunction syndrome in cardiac surgery

Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) has been studied in sepsis, trauma or abdominal surgery patients, but not following cardiac surgery. The aim of this study was to investigate the incidence, etiology and risk factors of MODS and the importance of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in the pathogenesis of MODS after cardiac surgery. We performed a retrospective clinical study of cardiac surgical patients operated in 2004 – 2006, investigating the importance of sex, age, type of surgery, comorbidities, cardiopulmonary bypass time, tissue hypoperfusion due to low cardiac output in the development of MODS. We performed also a prospective study to demonstrate the importance of SIRS in the etiology of MODS. During the studied period MODS appeared in 131 patients (7%), more frequent in women, elderly, after complex surgical interventions, in patients with low cardiac output (84%), after sepsis (16%). The incidence of MODS was significantly higher in patients with SIRS, which in turn was more severe in patients with prolonged cardiopulmonary bypass and low cardiac output. The MODS after cardiac surgery is caused especially by tissue hypoperfusion due to low cardiac output and SIRS induced by cardiopulmonary bypass.

Keywords: multiple organ dysfunction syndrome, systemic inflammatory response syndrome, cardiac surgery, cardiopulmonary bypass

Orvostudományi Értesítő, 2009, 82 (3): 172-176

www.orvtudert.ro

A sokszervi elégtelenség (SSzE) két vagy több szerv egyidejű vagy egymást követő megbetegedését/elégtelenné válását jelenti, mely leggyakrabban sepsis, politrauma vagy shock-os állapotot követően jelenik meg. A szövetek sérülése, a hypoxia/ hypoperfusio okozta szövetelhalás, a baktériumok endo- és exotoxinja a gyulladós folyamatokban szerepet játszó mediátorok felszabadulását okozza, ezek a véráramba kerülve távoli szerveket, szervrendszereket károsíthatnak, sokszervi elégtelenséget okozva [11, 14].

A szívűműtétek után gyakori az általános gyulladós reakció (ÁGyR), amely ha kifejezett vagy elhúzódó, sokszervi elégtelenség kialakulását vonja maga után. Mivel a sokszervi elégtelenséget leginkább politrauma, sepsis keretében tanulmányozták, célkitűzésünk meghatározni incidenciáját illetve megvizsgálni, melyek azok a tényezők, amelyek kiválthatják megjelenését nyílt szívűműtétek után.

Anyag és módszer

Retrospektív vizsgálatot végeztünk a Marosvásárhelyi Szív- és Érszűűbészeti Klinikán, ahol a 2004-2006 között nyitott szívűműtéten átesett betegekön követtük az SSzE előfordulását a betegek neme, életkora, a műtét típusa, társbetegségek, myocardialis ischaemia és cardiopulmonalis bypass

időtartamának függvényében, illetve a műtét után kialakuló szövűdményeket, azok súlyosságát, a mortalitást.

Ezt követően elvégeztünk egy prospektív vizsgálatot 2007. szeptember 1- október 15 között műtött betegekön, hogy tanulmányozzuk a nyílt szívűműtétek után kialakuló gyulladós reakció okát, amplitudóját, hogy milyen mértékben képes befolyásolni az SSzE kialakulását. A gyulladós reakció nagyságát a serum procalcitonin-szint meghatározásával követtük. A procalcitonin a baktériumok endo- és exotoxinjainak hatására nagyobb mennyiségben termelődik a pajzsmirigy C-sejtjeiben, hepatocytákban és monocytákban, de a cytokinek is képesek aktiválni, ezért nem fertőzések eredetű ÁGyR esetén is megemelkedik a procalcitonin-szint [13].

Az adatokat a Graphpad statisztikai program segítségével dolgoztuk fel, a Fisher, Tukey és Student-t tesztekkel alkalmaztuk. Szignifikánsnak tartottuk az elváltozást, amennyiben a p értéke kisebb volt, mint 0,05.

Eredmények, megbeszélés

Retrospektív vizsgálat

2004-2006 között 1937 beteget műtötték cardiopulmonalis bypass-ban. Kizártuk az intraoperatív vagy közvetlen a posztoperatív időszakban elhalálozott betegeket. A fennmaradt 1908 páciens két csoportra osztottuk: az 1. csoportba (kontroll) soroltuk a szövűdménymentes betegeket, illetve azokat, akiknél 1 szervi diszfunkció alakult ki műtét után; a 2. csoportba (SSzE) azokat soroltuk, akiknél sokszervi elégtelenség lépett fel.

Dr. Kovács Judit

540311 Marosvásárhely - Târgu-Mureș

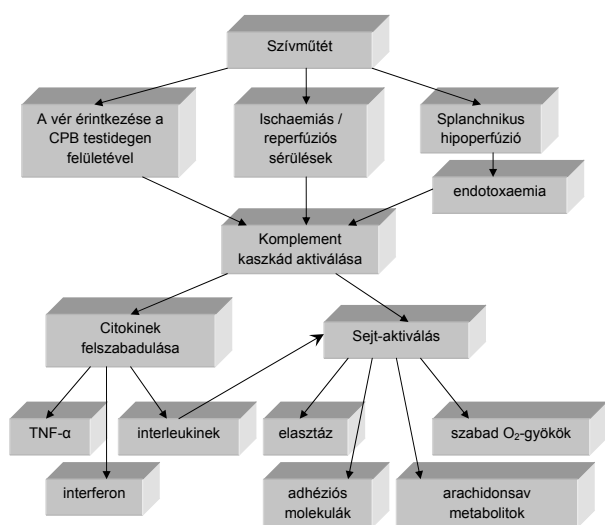
Aleea Carpati 45c/48,

E-mail: juditkovacs2000@yahoo.com

Vizsgálatunk során sokszervi elégtelenség 131 betegnél (7%) alakult ki. Leginkább nőknél és idősebb (60 év fölötti) pácienseknél fejlődött ki, társbetegségek illetve komplex szívműtétek esetén. Sürgősségi műtétek és reintervenciók szintén szignifikánsan növelték a sokszervi elégtelenségben szenvedő betegek számát, ez valószínű annak tudható be, hogy ezekben az esetekben a betegek súlyosabb állapotban kerültek műtetre, a műtét nehéz, elhúzódó volt, a nagyobb vérveszteség miatt a tranzfúzió igény is megnövekedett. Azoknál a betegeknél, akiknél kifejlődött az SSzE az aorta leszorítás és a myocardialis ischaemia időtartama 1,5-ször, illetve a cardiopulmonalis bypass 1,7-szer volt hosszabb, mint a szövődmenymentes pácienseknél (1. táblázat).

A cardiopulmonalis bypass alkalmazása szerepet játszhat a posztoperatív szervi elégtelenségek kialakulásában. A vér alakos elemeinek az extracorporalis keringést biztosító cardiopulmonalis bypass (szív-tüdő motor) mesterséges felületével való érintkezése aktiválja mind a humorális (complement, kininek, alvadási és fibrinolitikus rendszer), mind a celluláris (neutrophil, macrophágok, thrombocyták) gyulladást cascade-ot [7]. A cardiopulmonalis bypass complement aktivációt eredményez mind a klasszikus, mind az alternatív úton. A C3a, C5a felszabadulása a capilláris permeabilitás fokozódását, értágulatot, neutrophil chemotaxis-t és aktivációt okoz. Az aktivált neutrophilek hatására szabad O₂-gyökök, proteolitikus enzimek, arachidonsav-metabolitok szabadulnak fel, melyek sejtkárosodást okoznak (1. ábra) [6, 8].

Ez a gyulladást okozó reakció általában enyhe lefolyású, műtét utáni első napon hőemelkedés, leukocytosis formájában nyilvánul meg, de néha súlyos formát ölt és SSzE kialakulását okozza. A gyulladást okozó reakció amplitudóját befolyásolja az extracorporalis készülék csőrendszerének hossza, a vér és idegen testfelület érintkezésének időtartama, a transzfundált vér mennyisége, genetikai adottságok illetve gyulladáscsökkentő gyógyszerek alkalmazása [12].



1. ábra. Szívműtétek után kialakuló gyulladást okozó reakcióban szerepet játszó mediátorok (CPB: cardiopulmonalis bypass) (Kapoor M.C. után módosítva)

Az általános intenzív osztályokon fellelhető sokszervi elégtelenségben szenvedő betegekkel ellentétben szívműtétek után jóval gyakrabban alakult ki primer SSzE (2. táblázat). Ez osztályunkon elsősorban az alacsony szívperctérfogat okozta szöveti hipoperfüzió következménye. A szívműtétek után jelentkező myocardialis diszfunkció etiológiája sokrétű, kialakulásában szerepet játszanak a műtét előtt már meglévő szívelégtelenség, a műtét okozta szívizom sérülések, a nem megfelelő műtét korrekció, a myocardium ischaemiás sérülése melyet az aortaleszorítás, illetve a nem megfelelő myocardium védelem okoz, de hozzájárulnak a cardiopulmonalis bypass okozta általános gyul-

1. táblázat. A vizsgált páciensek preoperatív és intraoperatív adatai (*-al jelöltük a szignifikáns eltéréseket)

	Kontroll csoport	SSzE csoport	p érték [†]
Esetszám	1777	131 (7%)	
Nem			
Nő	658 (37%)	57 (43,5%)	0,0837
Férfi	1119 (63%)	74 (56,5%)	0,0837
Életkor (év)	47,7 ± 21	49 ± 23	> 0,05
<10	214 (12,1%)	20 (15,3%)	0,1706
11-20	77 (4,3%)	3 (2,3%)	0,1866
21-30	55 (3,1%)	2 (1,5%)	0,2363
31-40	86 (4,8%)	5 (3,8%)	0,3953
41-50	235 (13,2%)	13 (9,9%)	0,1717
51-60	577 (32,5%)	34 (26%)	0,0724
61-70	432 (24,3%)	43 (32,8%)	0,0213*
>70	101 (5,7%)	11 (8,4%)	0,1404
Társbetegségek			
Cardiovascularis	491 (27,6%)	71 (54,2%)	<0,0001*
Tüdő	81 (4,6%)	7 (5,3%)	0,4005
Neurológiai	54 (3%)	10 (7,6%)	0,0102*
Vese	15 (0,8%)	12 (9,2%)	<0,0001*
Máj	35 (2%)	10 (7,6%)	0,0007*
Tápcsatorna	60 (3,4%)	9 (6,9%)	0,0429*
Diabetes mellitus	108 (6,1%)	11 (8,1%)	0,1880
Fertőzések	34 (1,9%)	5 (3,8%)	0,1246
Egyéb	86 (4,8%)	21 (16%)	<0,0001*
Műtét típusa			
Egyszerű revascularisatio	520 (29,3%)	19 (14,5%)	<0,0001*
Revascularisatio+egyéb	149 (8,4%)	19 (14,5%)	0,0175*
Egyszerű billentyűcsere	721 (40,6%)	53 (40,5%)	0,5283
Billentyűcsere+egyéb	28 (1,6%)	8 (6,1%)	0,0023*
Cong. vitium correctio	343 (19,3%)	27 (20,6%)	0,3936
Egyéb	16 (0,9%)	5 (3,8%)	0,0118*
Sürgősségi műtétek	36 (2%)	28 (21,4%)	<0,0001*
Reintervenciók	71 (4%)	20 (15,3%)	<0,0001*
Myocardialis ischaemia idő	57,2 ± 28,5 min.	88,3 ± 54 min.	p < 0,0001*
Cardiopulm. bypass idő	99,1 ± 43 min.	166,1 ± 85 min.	p < 0,0001*

[†]Fisher-, Tukey-, Student t-teszt

ladásos folyamatban felszabaduló negatív inotróp hatású mediátorok [9]. Az alacsony szívperctérfogat a szövetek/szervek hipoperfúzióját, sejtszinten energetikai válságot, majd ezt követően sejtnekrózist vált ki, ami szervi elégtelenségek kialakulásához vezet. Az elhalt sejtek szétesése aktiválja a gyulladásos cascade-rendszereket, súlyosbítja a már meglévő változásokat [10]. A szöveti hipoperfúzió kialakulásához hozzájárulnak a szívelégtelenség/ cardiogen shock kezelésében alkalmazott inotropikumok, vasoconstrictorok, melyek tovább rontják a keringési viszonyokat, különösen a microcirculatio szintjén. A primer sepsis szívűtétek után ritka, mivel a preoperatív előkészítő fázisban a fertőző góccok feltárása és az antibiotikus kezelés megelőzi a posztoperatív endocarditist. Azokban az esetekben alakult ki, amikor a páciensnek társuló endocarditise, illetve sürgősségi műtétek esetén bronchopneumoniája is volt.

Primer sokszervi elégtelenség esetén az ÁGyR gyakrabban jelentkezett a műtétet követő első 24 órában (2. táblázat). Ennek két oka lehet: 1, a cardiopulmonalis bypass által aktivált gyulladásos reakció okozta myocardialis depressziót követő keringési elégtelenség számtalan szervi diszfunkciót okoz; 2, a szisztémás gyulladás jelentkezhetett a hipoperfúzió okozta szövetszétesést követően.

Primer sokszervi elégtelenségben az esetek 48,2%-ában a kórlefolyás során súlyos fertőzés, sepsis társult (2. táblázat). Ennek kiindulási pontja a légzési elégtelenség miatt javallt hosszan tartó mesterséges lélegeztetés következtében kialakuló, úgynevezett lélegeztetőgépen szerzett nosocomialis pneumonia (ventillator associated pneumonia) illetve a splanchnikus hipoperfúzió és helytelen mesterséges táplálás okozta translocatio. A secunder sepsis nagymértékben rontotta a betegek prognózisát.

Az SSzE okozta mortalitás osztályunkon jóval kisebb volt, mint az általános intenzív osztályokon, ezt valószínűleg a viszonylag kis számú sepsisnek köszönhetjük. Az elhalálozást befolyásolta a szervi elégtelenségek száma is (3. táblázat).

Prospektív vizsgálat

A prospektív vizsgálat során 93 nyitott szívűtéten átesett betegnél mértük a procalcitonin-szintet műtét előtt, közvetlen a cardiopulmonalis bypass-ról való leválasztás után, majd a műtétet követő 1., 3. és 5. napon. Vizsgáltuk

2. táblázat. Szívűtétek után kialakuló primer, illetve secunder sokszervi elégtelenség összehasonlítása

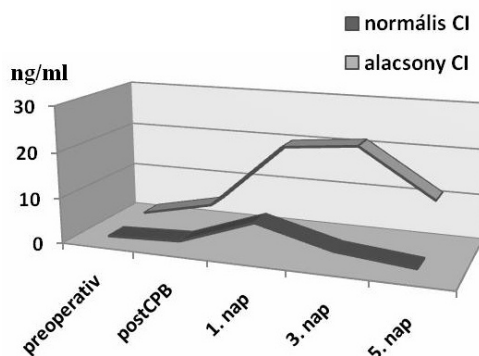
	Primer SSzE	Secunder SSzE	p értéke Fisher-teszt
Esetszám	110 (84%)	21 (16%)	<0,0001*
ÁGyR /műtét után 24 óra	71 (64,5%)	9 (42,9%)	0,0535
Súlyos fertőzés, sepsis	53 (48,2%)	21 (100%)	< 0,0001*
Mortalitás	52 (47,3%)	19 (90,5%)	0,0002*

a procalcitonin-szint változásait szívelégtelenségben illetve sokszervi elégtelenségben, megfigyeltük, hogy a különböző gyulladáscsökkentő gyógyszerek, amelyeket intraoperatív adagolunk, milyen mértékben befolyásolják a műtét után kialakuló általános gyulladásos válaszreakciót.

Azoknál a pácienseknél, akiknél a megnövekedett procalcitonin szisztémás gyulladásos folyamatra utalt, a myocardialis ischaemia és a cardiopulmonalis bypass időtartama szignifikánsan magasabb volt (4. táblázat).

Megfigyelhető, hogy a procalcitonin-szint jóval magasabb volt mindazoknál a betegeknél, akiknek a testfelületre számított szívperctérfogata < 2,2 l/min/m² (2. ábra), növekedése már közvetlen a cardiopulmonalis keringésről való leválasztás után is nyilvánvaló, ami arra enged következtetni, hogy a szívelégtelenség kialakulásában jelentős szerepe van az extracorporális készülék okozta általános gyulladásos reakciónak.

A procalcitonin-szint jóval magasabb volt közvetlen a cardiopulmonalis bypass után és növekedő tendenciát mutatott a vizsgált időszakban azoknál a betegeknél, akiknél sokszervi elégtelenség alakult ki, szemben a csak gyulladásos reakciót mutató páciensekkel, akiknél a procalcitonin-szint normális volt a műtét végén, enyhén emelkedett a műtétet követő nap, majd az 5. napig normalizálódott (3. ábra). Ez bizonyítja a gyulladásos reakció szerepét az SSzE kialakulásában.



2. ábra. A procalcitonin-szint változása a szívindex (CI) függvényében (CPB:cardiopulmonalis bypass)

3. táblázat. A kardiológiai és általános intenzív terápiás osztályokon előforduló SSzE-ben szenvedő betegek mortalitása az érintett szervek számának függvényében

Érintett szervek száma	Mortalitás osztályunkon (%)	Mortalitás általános intenzív osztályokon (%) [1, 4]
1 szerv	0	5-10
2 szerv	0	10-30
3 szerv	0	30-50
4 szerv	12,5	50-70
5 szerv	50	70-90
6 szerv	76,3	90
≥7 szerv	90,5	100

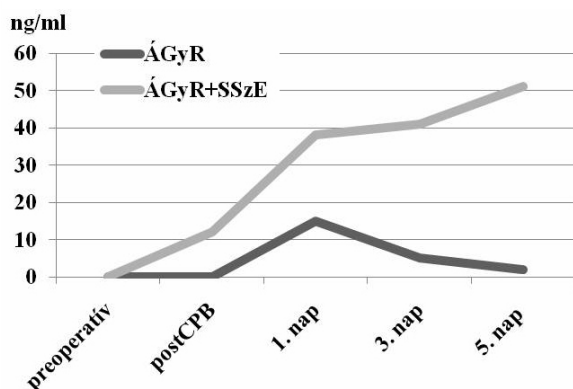
4. táblázat. A procalcitonin-szint változása a myocardialis ischaemia és cardiopulmonalis bypass időtartamának függvényében

	Procalcitonin-szint < 0,5 ng/ml	Procalcitonin-szint > 0,5 ng/ml	p értéke Tukey-teszt
Myocardialis ischaemia idő	44,4 ± 21,5 min.	55,6 ± 30,2 min.	0,0020
Cardiopulmonalis bypass idő	75,6 ± 31 min.	93,3 ± 46,6 min.	0,0156

Megvizsgáltuk a procalcitonin-szint változásait azoknál a betegeknél, akik intraoperatív aprotinint és/ vagy dexamethasonot kaptak a gyulladásos reakció csökkentésére.

Az aprotinint a fent említett időszakban elsősorban antifibrinolitikus hatása miatt alkalmaztuk a szívsebészetben, de nagyobb adagban gátolja a kallikrein és plasmin hatását, ezáltal csökkenteni képes a cardiopulmonalis bypass okozta gyulladásos reakciót [5,12]. A 93 vizsgált betegből 62-en kaptak aprotinint műtét alatt (adagja felnőtteknél: 2000000 uik intravénásan, majd 500000 uik/óra, gyerekeknél 45000 uik/kg intravénásan, majd 7000 uik/kg/óra perfúzióban, a műtét végéig) ezek közül 29-nél (46,8%) alakult ki a gyulladásos reakció a posztoperatív időszakban ($p=0,3036$).

A kortikoszteroidok nagy adagban gátolják a nuclearis transcriptios faktor (NF- κ B) működését, ezáltal csökkentik a gyulladásban szerepet játszó mediátorok (cytokinek, adhéziós molekulák, szabad O₂-gyökök) szintjét [2]. A szakirodalmi adatok szerint a methylprednisolon hatásos a műtét utáni gyulladásos válaszreakció enyhítésében [3]. Osztályunkon a kortikoszteroidok közül a dexamethasonot alkalmazzuk, a felnőttek 16 mg-t kaptak, a gyermekek 1 mg/kg-t a cardiopulmonalis bypass előtt. Vizsgálatunkban 55 beteg részesült intraoperatív kortikoterápiában, ezek közül 28-nál az emelkedett procalcitonin-szint gyulladásos folyamatra utalt. Emellett megfigyeltük, hogy azon betegek között, akik dexamethasonot kaptak, a sokszervi elégtelenség és a sepsis gyakrabban alakult ki (5. táblázat).

**3. ábra.** A procalcitonin-szint változása általános gyulladásos válaszreakció (ÁGYR) és társuló sokszervi elégtelenség (ÁGYR+SSZE) esetén**5. táblázat.** A szívműtétek alatt alkalmazott dexamethason hatásai az általános gyulladásos reakcióra, a sokszervi elégtelenség és sepsis kialakulására.

	Kontroll csoport	Dexamethason csoport	p értéke Fisher-teszt
Esetszám	38	55	
ÁGYR	27 (49,1%)	28 (50,9%)	0,0831
SSZE	3 (7,9%)	6 (10,9%)	0,4573
Sepsis	1 (2,6%)	3 (5,5%)	0,4583

Következtetések

A sokszervi elégtelenség nyitott szívű műtétek után nem gyakori kórkép, de jelentősen növeli a műtét utáni mortalitást, ezért jobban oda kell figyelni mindazon tényezőkre, melyek elősegíthetik kialakulását.

Gyakrabban jelentkezett nőknél, 60 év fölött illetve különböző társbetegségek esetén. A komplex műtétek, reintervenciók és sürgősségi műtétek is jelentősen növelték incidenciáját. A hosszú myocardialis ischaemia illetve elhúzódó cardiopulmonalis bypass szignifikánsan növelték gyakoriságát, valószínűleg a gyulladásos mediátorok felszaporodása révén, amit az emelkedett procalcitonin-szint is bizonyított. Szívű műtét után gyakoribb a primer sokszervi elégtelenség, aminek oka elsősorban az alacsony szívperctérfogat okozta szöveti hipoperfúzió. A sepsis ritkább, mint általános intenzív osztályokon, de jelentősen rontja a kórlefolást.

A cardiopulmonalis bypass által aktivált gyulladásos folyamat nagysága arányos a myocardialis ischaemia és az extracorporalis keringés időtartamával és magasabb szív-élelgtelenség illetve sokszervi elégtelenség esetén.

A gyulladásos reakció csökkentése céljából klinikánkon alkalmazott gyógyszerek (aprotinin, dexamethason) egyike sem váltotta be a hozzá fűzött reményeket, valószínűleg azért, mert a gyulladásos folyamat egy komplex cascade-rendszer aktiválásának következménye, melyet nem állíthatunk meg a rendszer egyetlen láncszemének gátlásával.

A sokszervi elégtelenség jelentősen növelte a műtét utáni mortalitást, bár ez még mindig elmarad az általános intenzív osztályok adatai mögött, valószínűleg a jóval ritkábban kialakuló sepsis miatt.

Irodalom

1. Bede A., Péntes I. - *A sepsis és a sokszervi elégtelenség*, in: Péntes I. (szerk): *Az aneszteziológia és intenzív terápia tankönyve*, Semmelweis Kiadó, Budapest, 2000, 391-410.
2. Bourbon A., Vionnet M., Leprince P. et al. - *The effect of methylprednisolone treatment on the cardiopulmonary bypass-induced systemic inflammatory response*, Eur J Cardiothorac Surg 2004, 26:932-938.
3. Celik J.B., Gormus N., Okesli S. et al. - *Methylprednisolone prevents inflammatory reaction occurring during cardiopulmonary bypass: effects on TNF-alpha, IL-6, IL-8*,

- IL-10*, Perfusion, 2004, 19:185-91.
4. Fry D.E. - MODS: An introduction, In: Deitch E.A., Windsor A. (szerk): *Sepsis and multiple organ dysfunction*. A multidisciplinary approach, Saunders, Philadelphia, 2002, 19-25.
 5. Hill G.E., Alonso A., Spurzem J.R. et al. - *Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans*, J Thorac Cardiovasc Surg 1995, 110:1658-62.
 6. Kapoor M.C., Ramachandran T.R. - *Inflammatory Response to Cardiac Surgery and Strategies to Overcome it*, Annals of Cardiac Anaesthesia, 2004, 7:113-28.
 7. Kovács J. - *Sindrom inflamator sistemic după intervenții chirurgicale efectuate pe cord deschis*, Revista de Medicină și Farmacie, 2007, 53:11-8.
 8. Larman J. - *Inflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus non-cardiopulmonary bypass surgery*, Best Practice & Research Clinical Anesthesiology, 2004, 18:425-38.
 9. Levy J.H., Tanaka K., Bailey J.M. et al. - *Postoperative cardiovascular management*, in Kaplan J.A., Reich D.L., Lake C.I., Konstadt S.N.(szerk): *Kaplan's Cardiac Anesthesia*, Saunders, 2006, 1061-1086.
 10. Mann D.L. - *Inflammatory mediator and the failing heart. Past, present and the foreseeable future*, Circ Res, 2002, 91:988-98.
 11. Marshall J.C. - *Multiple organ dysfunction syndrome*, in Wilmore D., Souba W., Fink M. et al. (szerk): *ACS Surgery: Principles and practice*, WebMD, New York, 2004.
 12. Paparella D., Yau T.M., Young E. - *Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment*. An update, European Journal of Cardiothoracic Surgery, 2002, 21:232-244.
 13. Sponholz C., Sakr Y., Reinhart K. et al. - *Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature*, Critical Care, 2006, 10:R145.
 14. Varon J., Marik P.E. - *Multiple organ dysfunction syndrome*, in: Irwin R.S.(szerk): *Intensive care medicine*, Lippincott Williams&Wilkins, 2003, 1834-1838.