



**A folyadék reszuszcitáció és az antioxidáns kezelés hatása az égési
sérülést követően kialakuló gyulladásos válaszreakcióra és
oxidatív stresszre**

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei
Dr. Földi Viktor

A doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel PhD, DSc
Programvezető: Prof. Dr. Róth Erzsébet PhD, DSc

Témavezető: Dr. Lantos János PhD

Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet
Sebészeti Oktató és Kutató Intézet
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

2011

1. Rövidítésjegyzék

ADH - antidiuretikus hormon; **ANP** - pitvari natriuretikus peptid; **BBS** - égett testfelület kiterjedése; **CAT** - kataláz; **CI** - szívindex; **CI_v** - konfidencia intervallum; **CL** - kemilumineszcens; **CO** - perctérfogat; **CD** - kijelölt/differenciált halmaz; **ELISA** - enzimhez kapcsolt immunoszorbens vizsgálat; **GSH** - redukált glutation; **H₂O₂** - hidrogén peroxid; **HMGB1** - high mobility group box protein-1; **HUO** - óradiurézis; **IL** - interleukin; **ITBVI** - intratorakális vérvolumen index; **LR** - Ringer laktát infúziós oldat; **IQR** - interkvartilis tartomány; **MAP** - artériás középnyomás; **MDA** - malondialdehid; **MOD** - több szervi elégtelenség; **MODS** - több szervi elégtelenség skála; **MPO** - mieloperoxidáz; **NAC** - N-acetilcisztein; **NF-κB** - nukleáris kappa könnyű szénláncú B sejt aktivitás fokozó faktor; **OR** - esélyhányados; **PF** - Parkland formula; **PMA** - forbol-12 mirisztát-13 acetát; **PSH** - fehérjéhez kötött szulfhidril csoport; **ROC** - ROC analízis; **ROS** - reaktív oxigén származékok; **ScvO₂** - centrális vénás vér oxigén szaturációja; **SH** - szulfhidril; **SIRS** - szisztémás gyulladásos válaszreakció; **SOD** - szuperoxid dizmutáz; **SOFA** - egymásután kialakuló szervi elégtelenségek felmérése; **TH1** - T-helper 1 típusú sejt; **TNFα** - tumor nekrozis faktor α; **WBC** - fehérvérsejt szám.

2. Bevezetés

Az égési trauma az egyik leggyakrabban előforduló sérülés, olyan anyagok és külső behatások széles spektrumának eredményeként alakul ki, mint például vegyszerek, súrlódás, elektromosság, sugárzás, hő. Az égési trauma rendszerint csak mérsékelt súlyos sérüléseket okoz a bőrön, és heg nélkül gyógyul. Az égés súlyosságát két jelentős tényező határozza meg: az égési sérülés mélysége (ami a hőmérséklettől és az expozíciós időtől függ) és az égett testfelület kiterjedése. A testfelszín 20%-át meghaladó területet érintő égési sérülés égési betegséghez vezet, ami speciális intenzívterápiás betegellátást igényel, mivel nemcsak az égési sérülésnek kitett bőr és az alatta elhelyezkedő anatómiai struktúrák érintettek, hanem néhány, az egész szervezetet érintő patofiziológias elváltozás is bekövetkezik. Az égési sérülés erős fájdalommal jár. A neuroendokrin rendszer funkciója felborul, kontrainzuláris hormonok kerülnek túlsúlyba, aktiválódik a hipotalamo-hipofizeo-adrenokortikális tengely, ezáltal a katabolikus metabolizmus kerül előtérbe. Immunkompromittált állapot alakul ki a csökkent immunglobulin szintézis következtében, ami a fertőzések esélyét jelentősen megnöveli. A vesékben vazokonstriktió jön létre, a glomerulus filtrációs ráta lecsökken, és az égési trauma hatására felszabaduló hemoglobin és mioglobin precipitálódik a vesetubulusokban. Ennek következtében akut vesekárosodás alakulhat ki. Adaptív reakciók indulnak be a keringő intravaszkuláris térfogat helyreállítása céljából, megnő az ADH kiválasztás, és csökken az ANP plazmaszintje. A felszabaduló Tx-A₂ vazokonstriktiót hoz létre a gyomor és bélrendszerben. A mezenteriális erek keringése romlik, a bél mukóza barriere sérül, ami bakteriális és endotoxin transzlokációhoz vezet. Az immunrendszer aktiválódása során nagy mennyiségű gyulladásos mediátor szabadul fel. A makrofág és leukocita aktiváció szabadgyökök, arachidonsav metabolitok és citokinek (TNFα, IL-1, -2, -6) produkcióját indukálja, melyek fontos szerepet játszanak az ödéma képződés korai szakaszában. A felszabaduló metabolitoknak fontos szerepük van mind a lokális, mind a szisztémás gyulladásos válaszreakció kialakításában. Az égési sérülést követően szinte azonnal megnő a kapillárisok permeabilitása és vazodilatáció jön létre a felszabaduló metabolitok hatására. A hisztamin, szerotonin, bradikininek, prosztaglandinok, leukotriének, gyulladásos citokinek és a szabadgyökök játszanak ebben fontos szerepet. A permeabilitás növekedés folyadék és ozmotikusan aktív anyagok kiáramlását indítja meg az interstíciumba. A testfelület legalább 20%-át érintő égési sérülés esetén már generalizált ödéma képződés alakul ki. A súlyos intravaszkuláris hipovolémia miatti hipoperfúzió a sejtek, így a szervek károsodását okozza.

3. Célkitűzések

Az égési sérülés súlyos oxidatív stressz választ vált ki, és aktiválja a szervezet fehérvérsejtjeit. Az oxidatív stressz, valamint a szisztémás gyulladáshoz vezető válaszreakció (SIRS) fontos szerepet játszik az ödéma képződésében, ami égési sérültekben életet veszélyeztető hipovolémiához vezet. Az alkalmazott folyadékterápia jelentősen befolyásolhatja az égési sérülést követően kialakuló immunválaszt. A másik lehetőség az égési sérültek folyadékigényének csökkentésére az ödéma képződés alapjául szolgáló patofiziológiai folyamatok befolyásolása lehet. Csak kevés adat áll azonban rendelkezésre az égési sérült betegeknek alkalmazott antioxidáns terápia hatásosságát illetően. Az oxidatív stressz markerei, a különböző citokinek és leukocita sejtfelszíni markerei szerepét különböző klinikai aspektusokból alaposan tanulmányozták, azonban a proinflammatorikus vagy antiinflammatorikus citokinekben és az oxidatív stressz markerekben bekövetkező változások időbeni lefolyása és kinetikája, valamint ezek prognosztikai értéke nem megfelelően tisztázott. Munkánk célja a következő volt:

1. Vizsgálni kívántuk a pro- és antiinflammatorikus citokinek, valamint a plazma HMGB1 (high mobility group box protein-1) időbeli és mennyiségi változásait, valamint azok prognosztikai szerepét égési sérülést követően.
2. Az alkalmazott folyadékterápia befolyásolhatja az égési sérülést követően kialakuló immunválaszt. Vizsgálni kívántuk az alkalmazott folyadékterápia hatását a gyulladáshoz vezető válaszreakcióra, ezért egy hagyományos, az óradiurézis (HUO - óradiurézis) alapján folyadék reszuszitált, valamint egy invazív hemodinamikai mérések alapján (ITBVI) sokktalanított betegcsoporton hasonlítottuk össze a pro- és antiinflammatorikus citokinek, valamint a fehérvérsejt felszíni markerei expresszióját.
3. Továbbá vizsgálni kívántuk az invazív hemodinamikai mérések alapján folyadék reszuszitált betegcsoportban a kiegészítő N-acetilcisztein (NAC) kezelés befolyásolta-e az oxidatív stressz általunk vizsgált paramétereit, a pro- és antiinflammatorikus citokinek és a fehérvérsejt felszíni marker expresszióját. Ezen betegcsoportokban meghatároztuk az inotrop gyógyszer- és folyadék igényt.

4. Betegek és módszerek

4.1. Betegek

A helyi etikai bizottság engedélye után a betegek, vagy legközelebbi hozzátartozójuk írásos beleegyezését kértük. Borítékos randomizációt követően a betegeket vizsgálati csoportjaink egyikébe osztottuk be.

Bevételi kritérium volt a testfelület legalább 15%-át érintő égési sérülés, gépi lélegeztetési igény, a sérülést követően 3 órán belüli felvétel intenzív terápiás osztályunkra. Kizárási kritériumok között szerepelt az elektromos eredetű égési sérülés, a felvételkor igazolt bakteriális fertőzés, az extrém kiterjedésű égési sérülés (>80% BBS, vagy Baux index>120), a korábbi dokumentációban szereplő bal szívfél-, vagy veseelégtelenség, a 18 év alatti életkor, ismert hematológiai betegség, korábbi gyógyszeres kezelés, ami befolyásolhatja a gyulladáshoz vezető válaszreakciót (30 napon belüli krónikus szteroid használat, vagy citosztatikus kezelés), illetve a vizsgálatba való bevétel elutasítása.

Kezelési protokoll: Felvételüket követően az összes a vizsgálatba bevont beteg azonnali intenzív terápiás kezelésre szorult. A betegek kezelését azonos elvek alapján vezettük. A légúti égést bronchoscopiával igazoltuk, vagy zártuk ki. Az enterális táplálást a sérülés utáni első napon megkezdjük, miután a beteg hemodinamikailag stabilá vált. A nekrektómiát és a graftok átültetését minden esetben 72 órán belül megkezdjük. A testfelület

20-30%-án végeztük el egy ülésben a műtéteket. A műtéti beavatkozásokat 3-4 naponta ismételtük. Minden beteg gépi lélegeztetésre szorult és minden beteg túlélte a sérülés utáni első 7 napot. A tracheostomiát az első műtéti beavatkozás előtt elkészítettük, ezzel megelőzve a koagulopátia miatti vérzéses légúti szövődményeket.

4.2. Módszerek

4.2.1. Folyadékpótlási protokoll és monitorizálás

Klinikai vizsgálatunk elején két különböző folyadék reszuszcitációs módszernek az égési traumát követően termelődő gyulladáshoz markerekre kifejtett hatását hasonlítottuk össze. A későbbi vizsgálatokban a folyadék reszuszcitációt invazív transzpulmonáris termodilúciós hemodinamikai mérések alapján vezettük, a célparaméter az ITBVI volt.

Az intravénás folyadék reszuszcitációt a HUU csoportban a vizeletürítés monitorozása alapján szabályoztuk, míg az ITBVI csoportban invazív hemodinamikai monitorizálás alapján. Mindkét csoportnál az invazív transzkardiopulmonális hemodinamikai mérésekhez PiCCO artériás katétert (Pulsion Medical Systems, München, Németország) alkalmaztunk, és egy speciális szondát vezetünk be a centrális vénás katéteren keresztül a centrális vénás hemoglobin oxigén szaturációjának (ScvO₂) (CeVOX, Pulsion Medical Systems, München, Németország) meghatározásához. A kezdeti, első 24 órában, infúzióadagolási sebességet a Parkland formula (PF) (4 ml kg⁻¹ %⁻¹) alapján határoztuk meg mindkét csoportnál. A kezdő infúzióadagolási sebességet úgy állítottuk be, hogy az első napra számított volumen felét az első 8 órában adjuk be. Az első 24 órában csak Ringer laktát (RL) oldatot használtunk intravénás folyadékpótlásra.

HUU csoport: ha az átlagos vizeletürítés 0,5 ml kg⁻¹ %⁻¹ óra⁻¹ értéknél legalább 2 óra hosszat kevesebb volt, akkor az intravénás infúzióadagolási sebességet 0,05 ml kg⁻¹ %⁻¹ óra⁻¹ mennyiséggel megnöveltük a következő 2 órára. Az infúzióadagolási sebességet 0,05 ml kg⁻¹ %⁻¹ óra⁻¹ mennyiséggel csökkentettük, ha az átlagos vizeletürítés meghaladta az 1,00 ml kg⁻¹ %⁻¹ óra⁻¹ mennyiséget legalább a 2 egymást követő órában. Ha az alkalmazott intravénás folyadékpótló rezsimmel nem volt fenntartható a 70 Hgmm feletti artériás középnyomás (MAP), akkor norepinefrin infúziót adtunk maximum 0,1 ml kg⁻¹ perc⁻¹ adagolási sebességgel. Az invazív hemodinamikai méréseket 8 óránként végeztük a sérülést követő első 3 napban. A HUU csoportban a kezelő orvos nem ismerte az invazív hemodinamikai monitorozás eredményeit.

ITBVI csoport: az invazív transzpulmonáris termodilúciós hemodinamikai méréseket 2 óránként, a HUU csoportnál alkalmazott módszerrel végeztük el. A reszuszcitáció célja az ITBVI értéknek a 800 és 850 ml m⁻² közötti tartományban tartása volt. Ha az ITBVI 800 ml m⁻² alá csökkent, akkor 10%-kal megnöveltük az infúzióadagolási sebességet. Ha az ITBVI 750 ml m⁻² alá csökkent, akkor 500 ml LR-t alkalmaztunk intravénás bólusként, és megismételtük a hemodinamikai méréseket. Az LR oldatot a célérték eléréséig infundáltuk. Ha az ITBVI meghaladta a 850 ml m⁻² értéket, akkor 10%-kal csökkentettük az infúzióadagolási sebességet. Ha az ITBVI céltartományát oliguria (diuresis <0.5 ml kg⁻¹ h⁻¹) és/vagy hipotenzio (MAP <70 mmHg) fennállása mellett érték el, akkor a hemodinamikai monitorozás alapján norepinefrint kezdtünk el alkalmazni maximum 0,1 mg kg⁻¹ perc⁻¹ adagolási sebességgel; és dobutamint alkalmaztunk abban az esetben, ha az ScvO₂ 70%-nál alacsonyabb volt.

Mindkét csoport a 2. és 6. nap közötti időszakban háttér intravénás folyadékpótlásban részesült 2 ml kg⁻¹ h⁻¹ adagolási sebességgel, balanszírozott infúziós oldatokkal, majd LR és hidroxietil keményítő infúziókkal (Voluven; Fresenius AG, Frankfurt, Németország) kiegészítve, a HUU-nak vagy az ITBVI-nek megfelelően.

4.2.2. Az inotrop és vazopresszor gyógyszer alkalmazásánál használt pontozási rendszer

Az inotrop és vazopresszor gyógyszerek alkalmazásának értékelésére egy pontozási rendszert dolgoztunk ki. A betegek inotrop/vazopresszor igényét óránként értékeltük a vizsgálat ideje alatt. A betegeket gyógyszert nem igénylő, alacsony dózist vagy nagy dózist igénylő alcsoportokba osztottuk. A napi pontértéket az óránként megállapított pontértékek összeadásával számítottuk ki. A kisdózisú és nagy dózisú csoportok közötti küszöbérték a norepinefrin esetén $10 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$, míg a dobutamin esetén $0,3 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ volt (1. Táblázat).

1. Táblázat: Inotrop és vazopresszor igényt meghatározó pontrendszer

Gyógyszer	Nem igényelt	Alacsony dózis	Magas dózis
Noradrenalin	0	1	2
Dobutamin	0	1	2

4.2.3. Klinikai pontrendszerek

A MOD és SOFA pontszámokat határoztuk meg. Ezeket a pontértékeket minden egyes betegnél felvétel után, majd az intenzív terápiás osztályon történő tartózkodások alatt naponta kiszámoltuk. A MOD pontértéket a hat létfontosságú szervrendszer diszfunkciójának egyszerű fiziológiai mérésekkel történő meghatározására alakították ki. Szoros összefüggést mutat az intenzív osztályos-, valamint a kórházi mortalitással. A SOFA pontértéket a kritikus állapotban lévő betegeknél egymásután kialakuló szövődmények leírására szolgál, mely nem alkalmas a kimenetel prognosztizálására.

4.2.4. NAC adagolás

Az NAC csoportban a standard ellátást NAC adagolásával egészítettük ki (Fluimucil 100 mg ml^{-1} , Zambon Group S.p.A.). 150 mg kg^{-1} bólus adását követően a beteg perfúzor segítségével 5 napon keresztül folyamatos infúzió formájában ($12 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$) kapta a gyógyszert.

4.2.5. Mérések és laboratóriumi technikák

4.2.5.1. Vérvétel és vizsgálat

Az akut fázisban válaszreakció általában 3 napig tart; ennek alapján feltételeztük, hogy egy 6 napos időszak olyan tág időablakot biztosít számunkra, ami elegendő lehet mind az emelkedő, mind a csökkenő immunológiai folyamatok detektálására. Vénás vérmintákat a kórházi felvételkor (1. nap) és az ez követő 5 napon reggel 7 órakor (2.-6. nap) vettünk. Az első mintákat átlagosan az égési sérülés után 3,7 órával (IQR, 3,2-4,2) vettük. A vérmintákat mindig a műtét, vagy a fájdalmas kötéscserét megelőzően vettük, kontrollként egészséges önkéntesektől ($n=9$) nyert mintákat használtunk, melyeket egyszeri alkalommal vettünk, és statisztikai célú kontrollként a 6 napos időszak alatt ismételtelen felhasználtunk. A referencia populációt a kornak és a nemnek megfelelően alakítottuk ki.

4.2.5.2. Biokémiai vizsgálatok

A vérmintákat 4°C -on tároltuk és szállítottuk, melyek a levételt követően 6 órán belül feldolgozásra kerültek.

4.2.5.2.1. Oxidatív paraméterek:

Malondialdehid (MDA) mérését Ohakawa módszerével végeztük. A plazmában található MDA egy a többszörösen telítetlen zsírsavak oxidatív károsodása során keletkező származék, ennek következtében közvetve mutatja az oxidatív stressz miatt bekövetkező lipidperoxidáció intenzitását. Standardként tetrametoxipropánt használtunk, az MDA-t $\mu\text{M/l}$ -ben fejeztük ki.

Redukált glutation (GSH) mérése teljes vérből, míg a protein szulfhidril csoportok (PSH) mennyiségének mérése a plazmából történt Ellman reagenssel. A GSH egy alapvető fontosságú endogén antioxidáns, aminek szintje különböző eredetű oxidatív stressz folyamatok eredményeként csökken. A plazma PHS túlnyomórészt plazma proteinekből származik, és az oxidatív stressz elleni védekezésben vesz részt. A kalibráláshoz GSH sorozat standardot használva az értékeket $\mu\text{M/l}$ -ben adtuk meg.

Szuperoxid dizmutáz (SOD, főleg Cu/Zn-SOD) enzimaktivitás meghatározása teljes vérben történt Misra és Fridovich módszerével. A SOD egy a szuperoxid szabad gyökök dizmutációját katalizáló enzimikus endogén antioxidáns. Az SOD enzimaktivitási értékeket IU/ml-ben adtuk meg.

Kataláz (CAT) enzim aktivitását hemolizátumban Aebi módszerével határoztuk meg. A CAT a hidrogén-peroxid (H_2O_2) vízzé és oxigénné történő redukcióját metabolizálja. Ez gátolja a második generációs toxikus intermediereket. A CAT enzimaktivitási értékeket BU/ml-ben adtuk meg.

A reaktív oxigén származékok (ROS) termelődését teljes vérben határoztuk meg forbol 12-mirisztát 13-acetáttal (PMA) történő stimulálást követően. A gyulladás során a ROS potenciális forrásai az aktivált leukociták, főleg a neutrofilek. Meghatároztuk a stimulálás és a gyöktermelés kezdete közötti fáziskésést is.

Plazma mieloperoxidáz (MPO) szintjének meghatározása: az MPO egy lizoszómális enzim, a neutrofil granulocitákban található, plazmaszintje a gyulladásos folyamat során megnő.

4.2.5.2.2. Citokin mérések: IL-1 β -t, IL-6-ot, IL-8-at, IL-10-et, IL-12p70-et és a TNF α -t határoztuk meg a Cytometric Bead Array Human Inflammation Kit (BD Biosciences, USA) segítségével, a gyártó előírásai alapján. Adatgyűjtéshez a FACS Calibur (BD Biosciences, USA) áramlási citométert használtuk. A méréseket heparinnal alvadásgátolt vérplazmából (nem stimulált minta), illetve heparinnal alvadásgátolt vér PMA-tal végzett 4 órás inkubációját követően nyert plazmából (stimulált minta) is elvégeztük.

4.2.5.2.3. HMGB1: A HMGB1 plazma koncentrációját a kereskedelmi forgalomban kapható ELISA kittel (Shino-Test Corporation, Kanagawa, Japan) határoztuk meg a gyártó utasításainak megfelelően.

4.2.5.2.4. Fehérvérsejt felszíni marker meghatározás: áramlási citométeres mérést alkalmaztunk az adhéziós molekulák (CD11a, CD11b, CD18 és CD49d), a CD14 lipopoliszaccharida receptor és a leukocitákon expresszálandó CD97 aktivációs marker vizsgálatához. A sejt immunfluoreszcencia és fényszórási adatokat FACS-Calibur (BD Biosciences, San Jose, CA) áramlási citométerrel gyűjtöttük és Cellquest szoftverrel értékeltük.

4.6. Statisztikai analízis

ANOVA és Kruskal-Wallis tesztekét használtunk a csoportok összehasonlító vizsgálatához, valamint a csoportok között különböző időpontokban észlelt különbségek vizsgálatához. Az adatokat egy és több valószínűségi változós logisztikus regressziós modellben vizsgáltuk, és z egzakt Fischer próbát is elvégeztük. A dolgozatban a Mann-Whitney tesztet alkalmaztuk a két csoportban mért értékek összehasonlításához. ROC analízist végeztünk a mortalitásra vonatkozó adatok specifitásának és szenzitivitásának felméréséhez. Adatainkat mediánként és interkvartilis tartományként (IQR) (25.-75. százalék) fejeztük ki. Kiszámítottuk az esélyhányadost (OR), a 95%-os konfidencia intervallumot (95% CI_v), valamint a p értékeket, és a $p < 0,05$ szintet tekintettük szignifikáns változásnak.

5. Eredmények

5.1. A pro- és antiinflammatorikus citokinek és a HMGB1 időbeni változása égési sérült betegekben

A vizsgálatba 39 beteget vontunk be. A klinikai kimenetel alapján a betegeket elhunyt és túlélő csoportba osztottuk. A kórházi halálozási arány 46% volt. Az elhunyt betegek szignifikánsan idősebbek voltak, szepszis náluk szignifikánsan gyakrabban következett be, és szignifikánsan rövidebb ideig tartózkodtak az intenzív terápiás osztályon.

Az égett betegek citokin szintjének alakulása nem stimulált plazma mintákban

Az IL-1 β , IL-12p70 átlagértékei és a TNF α koncentráció értékek a vizsgálati módszer kimutathatósági határa (IL-1 β : 7.2 pg ml⁻¹, IL-12p70: 1.9 pg ml⁻¹, TNF α : 3.7 pg ml⁻¹) alatt voltak a klinikai vizsgálati időszakban. Az IL-6, IL-8, IL-10 koncentráció értékek meghaladták az egészségesek normál értékeit. A két proinflammatorikus citokin (IL-6, IL-8) csak mérsékelten volt emelkedett a betegek felvételekor, majd a 2. naptól kezdve kifejezetten megemelkedve a csúcserőérték a 3. napon érte el. Az 1. naphoz viszonyított citokin szintek szignifikánsan magasabbak (p<0,05) voltak a teljes vizsgálati időszak alatt. A proinflammatorikus citokinekkel ellentétben az IL-10 koncentráció értékek a felvételekor határozottan emelkedettek voltak, és azt követően fokozatosan csökkentek, és a 3.-6. napon szignifikánsan alacsonyabbak (p<0,05) voltak az 1. naphoz viszonyítva. Az IL-6/IL-10 és az IL-8/IL-10 arány a vizsgálati időszak alatt szignifikánsan magasabb (p<0,01) volt a felvételkor számított értékeknél, és a csúcserőértékét a 4. napon érte el.

Az égett betegek citokin szintjének alakulása PMA stimulált plazma mintákban

Az IL-6 szintek mérsékelt emelkedést mutattak a nem-stimulált mintákhoz képest, a csúcserőérték a 4. napon érték el. A 2.-4. napon mért szintek szignifikánsan magasabbak (p<0,05) voltak a felvételkor mért értékeknél. Az IL-8 a PMA stimulációt követően határozott emelkedést mutatott, a csúcserőérték az 5. napon érte el. Az 5.-6. napon mért szintek szignifikánsan magasabbak (p<0,05) voltak az 1. napon mért értékeknél. Az IL-1 β a PMA stimulációt követően kimutathatóvá vált. A csúcserőérték a 3. napon érte el, a vizsgálati időszak alatt mért értékek nem mutattak szignifikáns különbséget. Az IL-1 β -hoz hasonlóan a TNF α szint is kimutathatóvá vált a PMA stimulációt követően. Szignifikáns különbség azonban a vizsgálati periódusban nem volt megfigyelhető. A csúcserőérték a 3. napon érték el. Az IL-10 a PMA stimulációt követően csak mérsékelt emelkedést mutatott a nem-stimulált mintákhoz képest, és fokozatosan csökkent a felvételt követően. Az IL-10 szintek a 4.-6. napon szignifikánsan alacsonyabbak (p<0,05) voltak, mint az 1. napon. Az IL-6/IL-10 hányados a felvételkori szinthez képest szignifikánsan megemelkedett a 2.-6. napon, és csúcserőértékét a 4. napon érte el. Az IL-8/IL-10 hányados a vizsgált periódusban folyamatosan emelkedett, a legmagasabb érték a 6. napon volt kimutatható. A felvételkori értékhez viszonyítva az emelkedés szignifikáns mértékű (p<0,05) volt a 3.-6. naponkon. Az IL-1 β /IL-10 hányados a 2. napon érte el a csúcserőértékét, ezt követően csökkent, és a 6. napon szignifikánsan alacsonyabb (p<0,05) volt a felvételkor mért értéknél. A TNF α /IL-10 hányados csak enyhe emelkedést mutatott a vizsgálati időszakban, szignifikáns különbség nélkül. A PMA stimulációt követően az IL-12p70 kimutathatatlan maradt. A műtét napjának reggelén vett vérmintákban talált IL szinteket és hányadosokat a következő nap reggelén mért értékekkel összehasonlítva szignifikáns különbség nem voltak megállapítható.

A túlélő és elhunyt betegek citokin szintjének alakulása nem stimulált plazma mintákban

Az IL-6, IL-8, IL-10 koncentrációk a human plazma normál értékeknél magasabbak voltak mind a túlélő, mind pedig az elhunyt betegek csoportjában a megfigyelési időszakban. A két proinflammatorikus citokin (IL-6 és IL-8) szintje csak mérsékelten volt emelkedett a

felvételnél, határozottan a 2. naptól kezdtek el növekedni. Az IL-6 az elhunytaknál a 4. napon érte el a csúcserőket, és ezután mérsékelt csökkenés volt tapasztalható. A túlélő betegeknek a csúcserőket a 2. napon volt, és ezt követően alacsonyabb, de emelkedett szinten maradt. Szignifikáns különbség a túlélők és az elhunytak között a 4. ($p < 0,05$) és az 5. napon ($p < 0,001$). volt látható. A felvételt követően az IL-8 határozott emelkedést mutatott, a csúcserőket a túlélőknél a 3., az elhunytaknál a 4. napon érte el, melyet követően a túlélőknél megindult az IL-8 szint normalizálódása, míg az elhunytaknál egy plató fázis volt megfigyelhető. Az IL-8 szintben szignifikáns különbség volt megfigyelhető a túlélők és elhunytak között a 4. ($p < 0,05$), az 5. ($p < 0,01$) és a 6. napon ($p < 0,05$). Az IL-10 koncentráció értékek határozottan emelkedettek voltak a kórházi felvételnél a nem túlélőknél, és ezután fokozatosan csökkentek, míg a túlélőknél csak mérsékelt emelkedés volt tapasztalható. Az IL-10 szint a túlélő betegekhez viszonyítva az elhunytakban szignifikánsan magasabb volt a teljes vizsgálati időszakban (1. nap ($p < 0,001$), 2. nap ($p < 0,05$), 3. nap ($p < 0,05$), 4. nap ($p < 0,01$), 5. nap ($p < 0,001$) és 6. nap ($p < 0,05$)). Az IL-6/IL-10 arány emelkedett volt mind a túlélő, mind pedig az elhunyt betegeknek, a csúcserőket a túlélőknél a 4. napon, az elhunytaknál az 5. napon érte el. A felvételnél érték szignifikánsan magasabb volt a túlélőkben ($p < 0,01$). Az IL-8/IL-10 arány az 1. naptól kezdődően emelkedett volt mindkét betegcsoportban, szignifikáns különbséget mutatva a két csoport között az 1. napon ($p < 0,01$). A csúcserőket a túlélőknél a 3. napon, az elhunytaknál 6. napon érte el.

A túlélő és elhunyt betegek citokin szintjének alakulása PMA stimulált plazma mintákban

Az IL-6 mind a túlélő, mind pedig az elhunyt betegeknek a 4. napon érte el a csúcserőket. Az IL-8-hoz hasonlóan nem volt szignifikáns különbség csoportok között, a csúcserőket a túlélőknél az 5. napon, az elhunytaknál a 6. napon érte el. Az IL-1 β határozottan emelkedést mutatott a túlélőknél, mint az elhunytaknál, a csoportok közötti szignifikáns különbséggel a 2. ($p < 0,05$) és a 3. napon ($p < 0,05$). A csúcserőket a túlélőknél a 3. napon érte el, míg enyhén emelkedett szinten maradt az elhunytaknál a vizsgálat teljes időtartama alatt. A TNF α szint határozottan emelkedett szintet mutatott a túlélőknél, mint az elhunytaknál. A csúcserőket a túlélőknél a 3. napon, az elhunytaknál a 4. napon érte el. Szignifikáns különbség a két csoport között az 1. ($p < 0,05$), a 2. ($p < 0,05$) és a 3. napon ($p < 0,05$) volt megfigyelhető. Az IL-10 koncentrációk határozottan emelkedettek voltak az elhunytaknál a kórházi felvételnél, majd ezt követően fokozatosan csökkentek, míg a túlélőknél – a nem stimulált mintákhoz hasonlóan – csak mérsékelt emelkedés volt tapasztalható. Az IL-10 átlagértékek az elhunytakban szignifikánsan magasabbak voltak a túlélőkön viszonyítva az 1. és az 5. nap között (1. nap ($p < 0,001$), 2. nap ($p < 0,05$), 3. nap ($p < 0,05$), 4. nap ($p < 0,05$) és 5. nap ($p < 0,05$)). Az IL-6/IL-10 arány emelkedett volt mind a túlélő, mind pedig az elhunyt betegeknek. A csúcserőket a túlélőknél a 3. napon, az elhunytaknál az 5. napon érte el. Felvételnél szignifikáns különbség volt megfigyelhető a túlélőknél talált magasabb szintekkel ($p < 0,05$). Az IL-8/IL-10 arány emelkedett volt mindkét betegcsoportban a vizsgálat teljes időtartama alatt, szignifikánsan magasabb szinteket mutatva a túlélőknél (1. nap ($p < 0,05$), 2. nap ($p < 0,05$), 3. nap ($p < 0,001$), 4. nap ($p < 0,05$), 5. nap ($p < 0,05$) és 6. nap ($p < 0,05$)). A csúcserőket a túlélőknél az 5. napon, míg az elhunytaknál a 6. napon érte el. Az IL-1 β /IL-10 arány emelkedett volt mindkét csoportban, a csúcserőket a túlélőknél a 2. napon, az elhunytaknál a 4. napon érve el. Csoportok közötti statisztikai különbség nem volt igazolható. A TNF α /IL-10 arány szignifikánsan magasabb volt a túlélőknél az 1. ($p < 0,01$), 2. ($p < 0,05$) és a 3. napon ($p < 0,05$). A csúcserőket a túlélőknél a 3. napon érte el, míg egy enyhén emelkedett szinten változatlan maradt az elhunytaknál.

A plazma HMGB1 koncentrációjának alakulása

Jelentősen emelkedett HMGB1 plazma koncentrációt mértünk betegeinknél felvételükkor mind a túlélő, mind az elhunyt csoportban. A különbség a két csoport között csak az első napon volt szignifikáns. Ezt követően a HMGB1 koncentráció szignifikáns csökkenést mutatott a vizsgálati periódus során mindkét betegcsoportban.

ROC analízis

Összehasonlítva a különböző citokinek és citokin arányok prognosztikai értékét megállapítható, hogy a stimulált és nem stimulált vérben az IL-10 szint volt a szepszis és a mortalitás legjobb prognosztizáló tényezője, amit a stimulált vérben az IL-8, a nem stimulált vérben az IL-6 és az IL-8 követett. Egyváltozós logisztikus regressziós modellben a túlélést a felvételi HMGB1 és az IL-10 szint is szignifikánsan prognosztizálta ($p=0,013$; OR: 1.217 (1.042-1.422)), illetve $p=0,013$; OR: 1.232 (1.045-1.452)), míg a szepszist szignifikánsan csak a HMGB1 szint prognosztizálta ($p=0,037$; OR, 1.131 [1.007-1.270]). Az esetszám túl alacsony volt ahhoz, hogy a többváltozós logisztikus regressziós modellt alkalmazva megbízható statisztikai eredményt kapjunk. A felvételi adatok ROC elemzése azt mutatta, hogy a 14 pg ml^{-1} IL-10 szint a letalitást 85,4%-os szenzitivitással és 84,2%-os specificitással prognosztizálja. A HMGB1 a letalitást 16 ng/ml szint mellett 75,0%-os szenzitivitással és 85,7%-os specificitással jelezte előre. A HMGB1 értékeket a citokin eredményekkel összehasonlítva pozitív korreláció mutatkozott a HMGB1 és IL-10 szintek között a felvételnél ($r=0,746$, $p<0,01$), azonban a későbbiek során nem volt szoros korreláció a HMGB1, valamint az IL-6 és IL-8 értékek és a mortalitás között.

Szeptikus vs. nem szeptikus csoport (nem stimulált plazmában)

A szeptikus és nem szeptikus betegeket összehasonlítva a HMGB1 szintek csak a felvételekor voltak szignifikánsan magasabbak a szeptikus betegeknél. A szeptikus betegek IL-10 értékei szignifikánsan magasabbak voltak a nem szeptikusokénál a teljes vizsgálati periódusban. Szignifikáns különbség volt megfigyelhető a szeptikus és nem szeptikus betegek IL-6 értékei között a 4.-6. napon, az IL-8 értékei között az 1. illetve a 4.-6. napon.

5.2. A folyadékpótlás hatása a pro- és antiinflammatorikus citokinek, valamint a fehérvérsejt felszíni markerek expressziójára

Az alkalmazott folyadékterápia gyulladáscsökkentő válaszüzenetként kifejtett hatásának vizsgálatára 15 beteget az óradiurézis alapján folyadék reszuscitált csoportba (HUO), 15 beteget invazív hemodinamikai mérések alapján sokktalanított betegcsoportba (ITBVI) osztva hasonlítottuk össze. Nem volt szignifikáns különbség a betegcsoportok között a kor, az égés kiterjedése, az inhalációs égés megléte, valamint a felvételnél mért paraméterek között.

Folyadékpótlás, hemodinamikai- és klinikai paraméterek

Köveztük mindkét csoport minden egyes betegénél a folyadék reszuscitáció algoritmusát. A sérülést követő első 24 órában szignifikánsan több folyadékot adagoltunk az ITBVI-, mint a HUO csoportban, az extra folyadék mennyiség 56%-át az első nyolc órában adtuk, 29%-át a második nyolc órában, és csak 15%-át az utolsó nyolc órában. A HUO csoport betegeinek az ITBVI csoport betegeinél szignifikánsan nagyobb volt a folyadékigénye a 2. napon. Nem volt szignifikáns különbség a csoportok között a kórházi mortalitás, a kórházban és az intenzív terápiás osztályon eltöltött idő, a lélegeztetett napok száma, a szepszis és a többszervi elégtelenség előfordulása tekintetében. A sérülést követő 48. és 72. órában számított MOD pontértékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak az ITBVI csoportban, mint a HUO csoportban. Invazív monitorozással összefüggő szövődmények nem voltak kimutathatók a vizsgálati periódusban.

Plazma citokin szintek alakulása a vizsgálat során

A nem stimulált plazma minták átlagos IL-1 β , IL-12p70 és TNF α koncentráció értékei a vizsgálat módszer kimutathatósági határa alatt voltak (IL-1 β : 7,2 pg ml⁻¹, IL-12p70: 1,9 pg ml⁻¹, TNF α : 3,7 pg ml⁻¹) a vizsgálati periódusban. Az IL-6, IL-8, IL-10 szintekben nem volt szignifikáns különbség az ITBVI és a HUO csoport között a felvételekor. Az IL-6 szintek a 2-3. napon szignifikánsan magasabbak voltak az ITBVI csoportban (p<0,05), míg a HUO csoportban emelkedett IL-10 értékek a 4-6. napon (p<0,05) voltak megfigyelhetők. Az IL-6/IL-10 arány a 2-3. napon, az IL-8/IL-10 arány a 3-5. napon volt szignifikánsan magasabb az ITBVI csoportban (p<0,05).

A stimulált mintákban a vizsgált citokinek szintje az IL-12p70 kivételével a kimutathatósági határ felett voltak. Felvételnél nem volt szignifikáns különbség a csoportok citokin szintje között, és nem volt szignifikáns különbség kimutatható a proinflammatorikus citokin szintek között sem, azonban szignifikáns különbség mutatkozott a 4-5. napon (p<0,05) az IL-10 szintek között, a HUO csoportban mért magasabb értékekkel.

Adhéziós molekulák alakulása a vizsgálat során

A granulocita CD11a expressziója a 2., a CD11b a 4-6. napon szignifikánsan magasabb volt (p<0,05) a HUO csoportban az ITBVI csoporthoz viszonyítva. Nem volt szignifikáns különbség a csoportok között a granulocita CD49d és CD97 expresszió tekintetében. A limfocita CD11a az 5-6. napon, a limfocita CD11b a 3-6. napon, a limfocita CD49d a 2-6. napon és a limfocita CD97 a 6. napon szignifikánsan alacsonyabb (p<0,05) volt az ITBVI csoportban. A limfocita CD18 expressziójában nem volt szignifikáns különbség a csoportok között. A monocita CD11a, CD11b, CD18 szintek szignifikánsan alacsonyabbak voltak az ITBVI csoportban a 4-6. napon. A CD14 szignifikánsan alacsonyabb volt az ITBVI csoportban a vizsgálat 3-5. napján (p<0,05), míg a CD49d és CD97 szintek tekintetében nem mutatkozott szignifikáns különbség a két csoport között.

5.3. Az NAC kezelés hatása az oxidatív stresszre, a leukocita felszíni markerek, valamint a pro- és antiinflammatorikus citokinek expressziójára égési sérülés után

A NAC kezelés gyulladáshoz vezető válaszreakcióra kifejtett hatásának vizsgálatára 15 beteget invazív hemodinamikai mérések alapján sokktalanítva (ITBVI), további 15 beteget az ITBVI sokktalanítás mellett kiegészítő NAC kezelésben részesítve hasonlítottuk össze. Nem volt szignifikáns különbség a két betegcsoport között az életkor, a testfelszín, a mély égések kiterjedése, az inhalációs égési sérülés előfordulása, az égés mechanizmusa és a számított szervműködési pontértékek tekintetében.

Klinikai paraméterek alakulása a vizsgálat során

Az NAC kezelést minden betegünk jól tolerálta. A megnövekedett nyákszekréció érdekében nem befolyásolta a lélegeztetési paramétereket. A standard csoport betegei esetében szignifikánsan magasabb volt az inotrop és vazopresszor gyógyszer igény a 4-6. napon. A két csoport betegei között az általunk a preload mérésére használt ITBVI értékében nem volt szignifikáns különbség. A SOFA és MOD pontértékek nem mutattak szignifikáns különbséget a standard és NAC kezelt csoport között. Az NAC csoportban alacsonyabb volt a betegek folyadékigénye az első napon [(3.5 ml kg⁻¹ BBS⁻¹ (3.1-5.4) vs. 4.2 ml kg⁻¹ BBS⁻¹ (3.7-7.4)], de ez a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. Nem volt szignifikáns különbség a lélegeztetett-, valamint az intenzív osztályon eltöltött napok számában. Az elhunytak adatainak kizárása esetén sem vált szignifikánssá a lélegeztetett-, valamint az intenzív osztályon eltöltött napok száma a két csoport között [31 (24-42) vs. 30 (27-36) és 43 (34-59) vs. 42 (36-56)]. A mortalitás magasabb volt a standard csoportban (6 vs. 4) azonban ez a különbség sem volt statisztikailag szignifikáns.

A fehérvérsejt szám alakulása a vizsgálat során

A fehérvérsejt szám felvételnél mindkét betegcsoportban a normál tartomány felett volt, majd a 2. naptól csökkenő tendencia volt jellemző, mely csökkenés a 3. napon vált szignifikánssá. A két csoport között statisztikailag igazolható különbség nem volt kimutatható. Az égési trauma akut súlyos granulocitózist és limfocitopeniát váltott ki. A 2. naptól kezdődően a granulociták százalékos aránya csökkent, a limfocitáké nőtt. Mindkét csoportban a 3-4. napon érte el a granulociták aránya a legalacsonyabb, a limfocitáké pedig a legmagasabb értéket, a csoportok közötti szignifikáns különbség nélkül. Az NAC kezeléssel ellentétben, a standard terápián lévő betegeknél a 3. naptól a granulocita arány növekvő, a limfocita arány csökkenő tendenciája volt megfigyelhető. A monociták százalékos aránya mindkét csoportban szignifikánsan megemelkedett az 5. napon.

Oxidatív stressz markerek változása a vizsgálat során

Pro-oxidáns markerek

A plazma MDA szintje mindkét csoportban szignifikánsan magasabb volt a 2. napon, a csoportok közötti szignifikáns különbség nélkül. A plazma MPO aktivitása mindkét csoportban az 5-6. napon megemelkedett, azonban ez a növekedés nem volt szignifikáns. A ROS termelés sebessége és maximális értéke mindkét csoportban a 4. naptól kezdődően mutatott szignifikáns emelkedést az 1. napi értékekhez képest, a csoportok közötti szignifikáns különbségek nélkül.

Endogén antioxidánsok

Felvételnél a hemolizátum GSH tartalma mindkét csoportban magasabb volt az egészséges önkénteseknél mért értékeknél, és mindkét csoportnál a 2. naptól kezdődően szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető. A 4-6. napon a GSH szint szignifikánsan magasabb volt az NAC-nel kezelt csoportban a standard terápiával kezelt csoport értékeivel összehasonlítva. A plazma SH szint az NAC csoportban mérsékelten csökkent, szignifikáns különbségeket a 4. naptól kezdődően észleltünk, míg a standard terápián lévő csoportban a 2. naptól mutatott határozott csökkenést. A két csoport PSH szintjei közötti különbség a 2. naptól vált szignifikánssá. A hemolizátum SOD aktivitása mérsékelten alacsonyabb volt az egészséges önkéntesek mintáival összehasonlítva, ez a különbség változatlan maradt a vizsgálat időtartama alatt, a csoportok között szignifikáns különbség nem volt kimutatható. A hemolizátum CAT aktivitása szignifikánsan magasabb volt az egészséges önkénteseknél mért értékekhez képest, enyhe, de nem szignifikáns növekedést mutatva az NAC csoportban, a csoportok közötti szignifikáns különbség nélkül.

A citokin szintek változása a vizsgálat során a nem stimulált plazma mintákban

Az IL-6 szint szignifikáns emelkedést mutatott a standard csoportban a 2. naptól, az NAC kezelésben részesült betegeknél a 3. naptól kezdődően az 1. naphoz viszonyítva. Szignifikáns különbség a csoportok között az 4-5. napon volt látható. Az IL-8 szint a standard csoportban a 2-6. napon, az NAC csoportban a 3-4. napon volt emelkedett. A csoportok közötti különbség a 4-6. napon volt szignifikáns. Az IL-10 csak enyhén csökkenő tendenciát mutatott a standard csoportban, a csökkenés az NAC-vel kezelt csoportban kifejezettebb volt, a szignifikancia szintet a 3. naptól elérve. Szignifikáns különbség a csoportok között a 4-6. napon volt megfigyelhető.

Leukocita sejtfelszíni markerek változása a vizsgálat során

A standard csoportban a granulocita CD11a szintek szignifikánsan magasabbak voltak a 4-6. napon az 1. naphoz viszonyítva. A CD11a szintek csak mérsékelt emelkedést mutattak az NAC csoportban, az 1. naphoz viszonyított szignifikáns különbség nélkül. Szignifikáns

különbség a csoportok között a 4-6. napon volt megfigyelhető. A C11b enyhén csökkenő tendenciát mutatott az 5. naptól kezdődően, nem volt szignifikáns különbség a csoportok között és az 1. naphoz viszonyítva. A CD18 a standard csoportban a 2. naptól szignifikánsan magasabb volt, míg az NAC csoportban a 3-5. napon csak enyhén növekvő tendenciát mutatott. Szignifikáns különbség volt a két csoport között a 4-6. napon. A CD49d szintek mindkét csoportban a 3. naptól kezdődően szignifikánsan magasabbak voltak, de a csoportok között szignifikáns különbség csak a 2. napon volt megfigyelhető. A CD97 expressziója növekvő tendenciát mutatott a standard csoportban, szignifikánsan magasabb szinteket a 3-6. napon észleltünk. Az NAC csoportban az emelkedés csak a 6. napon volt szignifikáns. A csoportok közötti különbség a 2-6. napon volt szignifikáns.

A limfocita CD11a expresszió emelkedő tendenciát mutatott a standard, és csökkenő tendenciát az NAC csoportban, mindkét csoportban az 1. naphoz viszonyított szignifikáns különbségek nélkül. Szignifikánsan magasabb CD11a expresszió volt megfigyelhető a standard csoportban a 3-6. napon az NAC csoporthoz képest. A CD11b nem mutatott szignifikáns változást sem a standard, sem az NAC csoportban, és a csoportok között sem volt szignifikáns különbség. A CD18 szintje mindkét csoportban csökkent, jóllehet az NAC csoportban nagyobb mértékben. A két csoport között, valamint az 1. naphoz viszonyított szignifikáns különbség nélkül. A CD49d expressziója szignifikánsan magasabb volt a 4-6. napon a standard csoportban, míg az NAC csoportban a szintje nem változott. Szignifikáns különbség a csoportok között a 3-6. napon volt látható. A CD97 emelkedő tendenciát mutatott mindkét csoportban, a szignifikancia szintet a standard csoportban az 5. és a 6. napon érte el, a csoportok közötti szignifikáns különbség nélkül.

A monocita CD11a expressziója a CD11b és CD18 szintekhez hasonlóan nem mutatott szignifikáns különbséget sem az 1. naphoz viszonyítva, sem pedig a csoportok között. A CD49d szint mindkét csoportban megemelkedett a 2. naptól kezdődően, jóllehet az NAC csoportban az 5. naptól csökkenés volt megfigyelhető. Az NAC csoportban az 1. naphoz viszonyítva szignifikáns különbség volt megfigyelhető a 3-4. napon. Szignifikáns különbség volt a csoportok között a 4-6. napon. A CD97 expressziója a standard csoportban a 3. naptól nőtt meg, míg az NAC csoportban a szintek csaknem változatlanok maradtak. Az 1. naphoz viszonyítva szignifikáns különbség nem volt kimutatható egyik csoportban sem, azonban az NAC csoporthoz viszonyítva szignifikánsan magasabb szintek látszóttak a standard csoportban a 3-6. napon. A CD14 expresszió mindkét csoportban csökkenő tendenciát mutatott a 4. naptól. Az 1. naphoz viszonyítva szignifikáns különbség volt a standard csoportban a 4-6., az NAC csoportban az 5-6. napon.

6. Megbeszélés

Az égési trauma súlyos oxidatív stresszt és leukocita aktivációt vált ki a szervezetben. Az oxidatív stressz markerek és citokin szintek alakulását számos tanulmányban vizsgálták különböző klinikai aspektusokból, azonban e paraméterek időbeni változása, valamint prognosztikai értéke nem kellően tisztázott. Munkánk során a pro- és antiinflammatorikus citokinekben, valamint a HMGB1-ben bekövetkező változásokat vizsgáltuk súlyos égési sérült betegeknél korhási felvételükkor és az azt követő öt napon. Eredményeink megerősítették, hogy az égést követően a túlsúlyba kerülő antiinflammatorikus válaszreakció (magasabb IL-10 expresszió) esetén a szepszis gyakorabban fordul elő, ami magasabb halálozási aránnyal járt együtt. Eredményeink igazolták, hogy a plazma HMGB1 szintje az égési sérülés korai fázisában, a sérülést követő első 5 órán belül megemelkedik. A sérülést követően a HMGB1 szintek szignifikánsan magasabbak voltak a szeptikus, valamint az elhunyt betegeknél, a magas HMGB1 szint jó prognosztikai értékkel bír a szepszis és a mortalitás vonatkozásában.

A pro- és antiinflammatorikus citokinek égési sérülést követő emelkedéséről más vizsgálatok is beszámoltak. Vizsgálatunkban a betegek nem stimulált mintáiban az IL-1 β , TNF α és IL-12p70, a stimulált mintákban az IL-12p70 szint nem érte el a vizsgálati módszerek kimutathatósági határát. A plazma citokinek nem stimulált mintákban mért alacsony szintjét a citokin termelő sejtekből történő csökkent felszabadulás, vagy a gyors biológiai lebomlás eredményezhette. A leukocitákban előzetesen pre-szintetizálódott citokinek teljes mennyiségének receptor-független stimulációval történő meghatározása tájékoztató jellegű lehet ezen citokinek potenciális forrásait illetően. Meglepő módon nem találtunk emelkedett IL-1 β és TNF α szinteket, jóllehet a legtöbb publikáció ezen citokinek szintjének emelkedéséről számolt be közvetlenül a sérülés után.

A főként makrofágok által termelt IL-6, IL-8, IL-10 jelentős szerepet játszik az égést követő patofiziológiás folyamatok kezdeti szakaszában. Yeh és mtsai az IL-6 és IL-10 emelkedett szintjéről számoltak be az égés utáni korai időszakában, ami megerősíti eredményeinket, de a mi vizsgálatunkkal ellentétben nem találtak szignifikáns különbségeket a túlélők és az elhunytak között az IL-6 és IL-10 első átlagos szérumszintjei vonatkozásában. Eredményeinkhez hasonlóan Ozbalkan és mtsai is szignifikáns különbségeket találtak a túlélők és elhunytak között a felvételtől mért IL-10 és IL-8 szérumszintekben. Vizsgálatunkban az IL-10 szintek a felvételtől szignifikánsan magasabbak voltak az elhunytakban, sőt az IL-10 szintnek jó prognosztikai értékkel bír a felvételtől. Másokkal összhangban eredményeink megerősítik, hogy az égési sérülés korai szakaszában antiinflammatorikus túlsúly figyelhető meg, ami a betegeket érzékenyvé teszi a fertőzésekre. Adataink azt mutatták, hogy csaknem valamennyi elhunyt beteg szeptikus szövődés miatt halt meg, ami szignifikánsan magasabb IL-10 értékekhez társult a felvételtől és az azt követő 2 napon összehasonlítva a túlélők eredményeivel.

A vizsgálati időszakban az IL-12p70 szint nem volt emelkedett. Ez megerősíti Finnerty és mtsai eredményeit, akik csak a sérülés utáni második héten találtak emelkedett IL-12p70 szintet égett gyermekekben. O'Sullivan és mtsai szintén arra a megállapításra jutottak, hogy a trauma és a nagyobb égések megnövekedett IL-12 szintekhez és az IL-4, valamint az IL-10 fokozottabb termeléséhez vezettek. Vizsgálatunkban az IL-1 β és TNF α szintje szintén alacsony volt, annak ellenére, hogy ezeket az égési sérülés kezdeti szakaszában aktiválódott makrofágok termelik, és ezek lehetnek a felelősek az égési traumát követő hemodinamikai változásokért. Az IL-10 megemelkedett szintjének a TH1 sejtekben és a makrofágokban végbemenő proinflammatorikus citokinek szintézisének nélkülözhetetlen NF- κ B aktivitására kifejtett deprimáló hatása lehet a magyarázat a TNF α , IL-1 β , IL-12p70 a proinflammatorikus citokinek alacsony értékeire, azonban egereken végzett vizsgálatokban igazolták, hogy égési sérülést követően, ellentétben más betegségekkel, a makrofágok rezisztensek az IL-10 hatására. Más vizsgálatokhoz hasonlóan emelkedett TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8 és IL-10 szintek voltak kimutathatók a stimulált mintákban. Másrészt, a citokinek meghatározására alkalmazott módszerek kimutathatósági határai eltérőek. A pro- és antiinflammatorikus hatások közötti egyensúly valószínűleg nélkülözhetetlen a különböző citokinek valódi hatásának felmérése szempontjából.

A HMGB1-et csak mostanában azonosították az emberi betegségek – beleértve a szepszist, haemorrhagiás sokkot, mechanikai traumát, műtéti stresszt, cerebrális és miokardiális ischaemiát, pancreatitist - patogenezisében fontos szerepet játszó hatásos proinflammatorikus mediátorként. Több kísérletes adat támasztja alá, hogy az égési sérülés a HMGB1 plazmakoncentrációjának növekedését váltja ki. Ugyanazt a kereskedelmi forgalomban kapható ELISA rendszert alkalmazva a HMGB1 plazmakoncentrációjának középpértéke kevesebb, mint 2 ng ml⁻¹ volt egészséges emberekben. Eredményeink a HMGB1 értékének égést követő határozott növekedését igazolták, mint arról Dong és munkatársai is nemrégiben beszámoltak. Vizsgálataink során a plazma HMGB1 szint szignifikánsan

megemelkedett az égési trauma utáni első órákban. Ezek az eredmények azt sugalmazzák, hogy a szépszissel ellentétben a HMGB1 már a trauma vagy égési sérülés utáni korai fázisban felszabadul emberben. Sőt, a vizsgálataink során a HMGB1 szint a felvételtkor szignifikánsan magasabb volt mind a septicus mind pedig az elhunyt betegeknél, összehasonlítva a nem septicus és túlélő betegek értékeivel, így prognosztikus értékkel bír. Az emelkedett HMGB1 szint gátolhatja a proinflammatorikus citokinek termelődését a TH1 sejtekben és a makrofágokban, és T-sejt immunhiányos állapothoz vezethet. Septikus epizódok betegeinknél a kezelés későbbi szakaszaiban fordultak elő, így a megfigyelési időszak végén bekövetkező enyhe plazma HMGB1 koncentrációemelkedés a küszöbönálló szépszis jele lehet, szoros összefüggés azonban nem volt igazolható.

Eredményeink egyértelműen igazolják, hogy az égési sérülés a HMGB1 és IL-10 nagyon korai felszabadulását váltja ki emberben, aminek fontos hatása lehet a betegek immunfunkciójára az égési traumát követően. Nagyobb betegszámon végzendő jövőbeni kutatások jobban megvilágíthatják a HMGB1 és IL szintek közötti lehetséges összefüggést. A poszttraumás gyulladásban és szervi elégtelenségben betöltött szerepük alapján a HMGB1 és az IL-10 a sérülés utáni mortalitás csökkentésére irányuló terápia potenciális célpontjai lehetnek.

Másik vizsgálatunkban a különböző folyadékterápiás protokollok (HUO és ITBVI) citokin termelődésre és leukocita felszíni markerek expresszióra kifejtett hatását tanulmányoztuk. Eredményeink az ITBVI alapján irányított folyadékterápiát követően szignifikánsan magasabb IL-6, szignifikánsan alacsonyabb IL-10 szinteket és a leukocita felszíni markerek alacsonyabb expresszióját igazolták a HUO alapján vezetett folyadék reszuszcitációhoz viszonyítva.

A MEDLINE nem tartalmaz égési sérültek folyadék reszuszcitáció típusára, citokin profil változásaira és leukocita felszíni marker expressziójára vonatkozó adatokat. Szív-műtéten átesett betegeknél igazolták, hogy a folyadék reszuszcitáció típusa befolyásolhatja a gyulladásos folyamatokat és azt, hogy a hipovolémiás sokk gyulladásos folyamatokat indíthat el égési sérült betegeknél. Vizsgálataink során megnövekedett szívindex (CI) és ScvO₂ volt megfigyelhető az ITBVI csoportban az első 24 órában, és magasabb IL-6 szintet találtunk az ITBVI csoportban, ami Venet és munkatársai megállapításaihoz hasonlóan magasabb CI és ScvO₂ értékekkel társult, ami az oxigénszállítás korai normalizálásának fontosságát hangsúlyozza.

A leukocita sejtfelszíni markerek fontos szerepet játszanak a gyulladásos folyamatok égési traumát követő beindulásában. Tanulmányoztuk ezeknek az adhéziós molekuláknak az expresszióját és változásait. A granulocita CD11b szintek szignifikánsan alacsonyabbak voltak az ITBVI csoportban a 4. naptól kezdődően. A granulocita CD11a/b és a monocita CD11a/b, valamint CD18 szintek szignifikánsan alacsonyabbak voltak az ITBVI csoportban a folyadék reszuszcitációt követően. Ezek az eredmények összhangban vannak a korábbi vizsgálataink eredményeivel, melyek azt mutatták, hogy a granulociták kevésbé aktívak az ITBVI csoportban, ami az alacsonyabb ROS termelődésben is tükröződik. A megnövekedett CD11a/b/18 expresszió a leukocita hiperaktiválódás jeleként elősegítheti a neutrofilek endotheliumhoz tapadását, a kapillárisok leukociták általi eltömődését, ami az ödémával együtt a szövetek nem megfelelő oxigenezicijához vezethet. A túlélők és az elhunytak összehasonlításakor a túlélők szignifikánsan magasabb CD11a szintjeiről számoltak be, a CD11b és a CD18 szintek közötti szignifikáns különbség nélkül. Ezek az adatok azt sugallják, hogy az ITBVI csoport fennemlített sejtfelszíni markereinek a HUO csoporthoz viszonyított kevésbé kifejezett expressziója előnyös lehet az égési sérült betegek számára.

A CD97 egy a vérképzősejteken általánosan expresszálandó gyulladás marker, ami szerepet játszik a leukociták migrációjában. Égési sérülésben még nem tanulmányozták a

szerepét, azonban a neutralizációja növeli a kollagén által indukált arthritisszel szembeni rezisztenciát egerekben, és jelentősége igazolást nyert a kardio-pulmonáris bypass-szal kapcsolatos gyulladásoz válaszreakciókban. Expressziója az égési traumát követően minden nap határozottan emelkedett mind a granulocitákon, mind a monocitákon, sőt a normál körülmények között alacsony szinten expresszáló limfocitákon is betegeinkben, ami fennálló gyulladásoz folyamatot tükrözi. Ezen túlmenően a CD97 expressziója magasabb volt a monocitákon és a limfocitákon a HUO-kezelésben részesült betegeknél, ami a fokozott gyulladást jelzi ebben a csoportban.

A CD14-159C allél hordozása legalább 3,3-szorosára növelte az égési sérülést követő halálozás kockázatát azon betegek értékelése alapján, akiknél a halál bekövetkezésekor súlyos szepszis állt fenn. A CD14-nek a szérum amiloid A és P komponensek akut fázisban a májban adott válaszreakcióiban van szerepe az égési sérülést követően. Az emelkedett CD14 szint az égési sérülést követően kialakult súlyos szepszis megnövekedett kockázatával járt. Növekvő számú bizonyíték áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy az égést követően kialakuló sokk eredményeként endotoxin léphet át a bélfalon és juthat be a szisztémás keringésbe. Vizsgálatunkban a monocita CD14 expresszió szignifikánsan alacsonyabb volt az ITBVI csoportban a 3. naptól a HUO csoporttal összehasonlítva. Lehetségesnek tartjuk, hogy a CD14 expresszióban a csoportok között megfigyelt különbség a jobban megőrzött intesztinális cirkuláció jele lehet, amit a magasabb ScvO₂ szintek és az alacsonyabb MOD pontértékek sugalmazznak. A csökkent endotoxin átvitel gyanítható a csökkent CD14 expresszió hátterében az ITBVI alapján szabályozott folyadék terápiában részesülő betegeknél.

Az égési sérülés által kiváltott oxidatív stressz megléte ésszerű indokként szolgálhat a betegek antioxidáns terápiájára, azonban csak kevés adat áll rendelkezésre az égési sérülteknél alkalmazott antioxidáns terápia hatásait illetően. Vizsgálatunk során arra a megállapításra jutottunk, hogy az NAC kezelés növelte az endogén antioxidáns szintet, és csökkentette az interleukin termelést az égési trauma akut fázisában. Az NAC kezelés csökkentette a gyulladásoz válaszreakciót az égési trauma akut fázisában, ami csökkent leukocita sejt felszíni marker expresszióban nyilvánult meg. Az inotrop és vazopresszor gyógyszerek alkalmazásának igénye jelentősen csökkent az NAC-nel kezelt betegeknél. Az oxidatív stressz a lipid peroxidáció végtermékeinek, vagy az antioxidáns kapacitás és az antioxidáns enzimek aktivitásának mérésével értékelhető. Az NAC-t széles körben alkalmazzák a klinikai gyakorlatban. Az NAC nem endogén antioxidáns, azonban alkalmazása meggyőző érveken alapul. Állatkísérletes modellben az NAC alkalmazása növelte a GSH és csökkentette az MDA szintet a tüdőben az égési sérülés utáni 1. órában és 1. napon. Patkányoknál alkalmazott NAC kezelés szignifikánsan emelte a csökkent GSH szintet, miközben csökkentette az MDA szintet és az MPO aktivitást égési sérülés után. Emberben az NAC alkalmazása növelte a szérum GSH szintet az IL-2 által indukált limfocita-aktivált ölü sejt kezelésben részesülő betegeknél. A GSH szintek szignifikánsan magasabbak voltak az NAC-val kezelt betegeinknél a 2. naptól, azonban a korábbi eredményekkel ellentétben az NAC kezelés nem változtatta meg a plazma MDA szintjét.

A ROS termelődés és a gyulladás közötti szoros összefüggés lehet a magyarázat az NAC-nek a citokin termelésre kifejtett hatására. Az NAC antiinflammatorikus hatása a ROS-nak az NF- κ B transzkripciós faktor sajtmagra történő transzlokációját szabályozó hatásán alapulhat. Ezen túlmenően az IL-8 termelődését a mitogén-aktivált protein kinázok szabályozzák, azonban a ROS megváltoztathatja az IL-8 termelődést is.

Toumpanikis és munkatársai megállapították, hogy az emberen NAC-nel végzett antioxidáns kezelés csökkentette a monociták interleukin termelését mind nyugalmi állapotban, mind testmozgás közben. Radomska-Lesniewska és munkatársai arra a következtetésre jutottak, hogy az NAC hatékony inhibitora a TNF α , IL-1 β és IL-8

felszabadulásnak az endothelben és az epithel sejtekben. Adataink összhangban vannak ezekkel az eredményekkel, mivel a citokin termelés kevésbé volt kifejezett az NAC-nel kezelt betegekben. Vizsgálatunk eredményei alátámasztják a korábbi munkáink eredményeit, melynek során csökkent leukocita sejtfelszíni marker expresszióban tükröződő mérsékelt gyulladási válaszreakció volt megfigyelhető az NAC kezelést követően.

A $\beta 2$ integrinek között a granulocita CD11a a CD18-hoz hasonlóan szignifikánsan alacsonyabb szinten expresszáldott a sérülést követő 4. naptól az NAC csoportban. Az NAC csoportban megfigyelt kevésbé kifejezett sejtfelszíni marker expresszió előnyös lehet.

A CD49d, a CD11-hez és a CD18-hoz hasonlóan, adhéziós molekula, fontos szerepet játszik a sejtek közötti (leukocita-endothelium) közvetlen interakcióban. A CD49d mediálja a CD18-től független neutrofil felhalmozódást. Igazoltan részt vesz a limfociták, eozinofilek és a monociták adhéziójában és migrációjában, szerepét azonban még nem tanulmányozták égésben. A CD49d granulocitákon általában csak gyengén expresszált. Vizsgálataink során a granulocita CD49d expressziója csak a 2. napon volt szignifikánsan magasabb a standard csoportban, míg a limfocita CD49d expresszió a 3. naptól, a monocita CD49d expresszió pedig a 4. naptól volt kevésbé kifejezett az NAC csoportban, ami az NAC kezelés előnyös hatását sugallja.

A CD97 a G-proteinhez kapcsolódó receptorok egyik tagja. Expressziója a granulocitákon és monocitákon minden nap magasabb volt a standard betegcsoportban. Szintje az NAC csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a 2. és 3. napon. Az általában kevésbé expresszáldó limfocitákon nem volt szignifikáns különbség megfigyelhető.

Vizsgálataink során a jelentősebb lipopoliszaccharida-megkötő CD14 receptor szintek csökkenő tendenciát mutattak mindkét csoportban a vizsgált időszakban, csoportok közötti szignifikáns különbség nélkül, hasonló LPS expozíciót jelezve.

Sertéskísérletes modellben az NAC nem befolyásolta szignifikánsan a traumát követő korai szakaszban kialakuló szervkárosodást, a gyulladási válaszreakciók beindulását és az endotoxin toleranciát. In vitro, az NAC normál vérben csak a proinflammatorikus citokinek felszabadulását csökkentette szignifikánsan. Human vizsgálatokban az NAC kezelés nem befolyásolta a túlélést. Vizsgálatunkban nem volt igazolható az NAC kezelés kedvező hatása a túlélésre. A kevésbé kifejezett gyulladás – ami az NAC csoport alacsonyabb interleukin szintjeiben mutatkozott meg – lehet a magyarázat az NAC-val kezelt betegek alacsonyabb inotrop és vazopresszor gyógyszer igényére. Ezen túlmenően, az NAC kezelés későn (az ödéma képződés bejeződése után) megjelenő hatása lehet a magyarázata annak, hogy nincs különbség a két csoport folyadékigénye között.

7. A PhD tézisei

7.1. A pro- és antiinflammatorikus citokin, valamint HMGB1 szintek időbeni alakulása égési sérülést szenvedett betegekben

- Eredményeink megerősítik, hogy az égést követő szignifikánsan emelkedett IL-10 szintekben tükröződő antiinflammatorikus válaszreakció a szepszis gyakoribb előfordulásával és magasabb halálozási aránnyal jár. A felvételi magasabb IL-10 szint jó prognosztikai értékkel bír.
- Eredményeink a plazma HMGB1 szintjének korai, az égési sérülést követő 5 órán belüli növekedését mutatták. A HMGB1 szint szignifikánsan magasabb volt a septicus, valamint az elhunyt betegekénél, jó prognosztikai értékkel bírt a szepszis és a halálozás tekintetében is.

7.2. A folyadék reszuszcitációs módszerek hatása a pro- és antiinflammatorikus citokinekre, valamint az adhéziós molekulák expressziójára égési sérülést követően

- Vizsgálataink szignifikánsan magasabb IL-6, szignifikánsan alacsonyabb IL-10 szinteket és alacsonyabb leukocita felszíni marker expressziót igazoltak az ITBVI alapján vezetett folyadék terápiát követően a HUO alapján vezetett folyadék reszuszcitációval összehasonlítva.
- Jelen vizsgálataink eredményei a korábbi vizsgálatainkkal együtt azt igazolják, hogy az ITBVI alapján vezetett folyadék reszuszcitáció, összehasonlítva a HUO alapján végzett folyadék reszuszcitációval, az oxigénellátás és igény arányának korábbi normalizálódását, az antiinflammatorikus citokinek kisebb mértékű képződését, valamint a leukocita felszíni markerek kevésbé kifejezett expresszióját eredményezi égett betegeknél.

7.3. Az NAC kezelés hatása az oxidatív stresszre, a leukocita felszíni markerek, valamint a pro- és antiinflammatorikus citokinek expressziójára égési sérülést követően

- Vizsgálatunk során megállapítottuk, hogy az NAC kezelés növelte az endogén antioxidáns szintet és csökkentette az interleukin termelést az égési trauma akut fázisában.
- Az NAC kezelés csökkentette a gyulladásos válaszreakciókat az égési trauma akut fázisában, ami csökkent leukocita sejtfelszíni marker expresszióban tükröződött.
- Az NAC kezelt csoportban szignifikánsan kevesebb inotrop és vazopresszor gyógyszert igényeltek a betegek.

8. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretném megköszönni családomnak és barátaimnak azt a bizalmat, támogatást és feltétlen szeretet, amivel elhalmoztak, és ami lehetővé tette, lehetővé teszi a mindennapi munkám mellett a tudományos tevékenységem elvégzését is. Szeretnék köszönetet mondani mesteremnek, Dr. Rendeki Szilárdnak, aki nélkül nem juthattam volna el odáig, ahol most tartok. Elindított a pályán és segített, hogy a rögös utat a lehető legkevesebb nehézséggel tegyem meg, megismertette és megszerettette velem ezt a szép szakmát, megtanította az alapokat, amikre mindig biztosan építkezhetek ma és a jövőben is egyaránt. Köszönöm neki mind a szakmai, mind a magánéletben nyújtott segítségét! Köszönettel tartozom Dr. Radnai Imre főorvos Úrnak, aki először tette lehetővé nekem, hogy megismerjem a jelenlegi szakmámat. Segített akkor, és segít most is legyen az szakmai, vagy emberi probléma. Szeretném köszönetemet kifejezni kutatócsoportunk vezetőjének, Dr. Csontos Csabának, hogy lehetővé tette számomra, hogy a klinikai munka mellett a kutatás szép, de nehéz világába is bepillantassak, abban részt vehessek, tudományos munkát folytathassak. Megköszönöm neki a Tőle kapott rengeteg segítséget és magyarázatot. Külön szeretném köszönetemet kifejezni Prof. Dr. Bogár Lajosnak az absztraktok, az előadások, valamint a cikkek és természetesen e dolgozat megírásában nyújtott segítségével. Köszönöm Prof. Dr. Róth Erzsébetnek, hogy csatlakozhattam doktori iskolájához, köszönöm a témaválasztásban, valamint a kutatásban nyújtott segítségét, értékes tanácsait. Hálával tartozom Dr. Lantos Jánosnak, akitől nagyon sokat, de még nem eleget tanultam a szabadgyökökről, oxidatív stresszről, valamint a citokinekről, aki nemcsak mentorként, hanem kutatótársként is részt vett a munkában, aki mindig a rendelkezésemre állt, bármilyen problémával is fordultam hozzá. Köszönöm a publikációk megírásában és a dolgozat elkészítésében nyújtott értékes segítségét. E dolgozat és természetesen egyik publikációnk sem készülhetett volna el Tóthné Fajtik Csilla segítségével, aki szabad és ünnepnapjait sem kímélve bármikor rendelkezésünkre állt a laboratóriumi meghatározások elvégzésében. Szeretném megköszönni Martos Veronikának a munkáját, a rengeteg segítségét, azt, hogy

biztosította a szükséges irodalmi hozzáféréseket. Az ő általa megszerzett cikkek nélkül a tudományos munkám egy jöttányit sem haladhatott volna előrébb. Szeretnék köszönetet mondani az intenzív osztály összes nővérének, orvosának, a beteghordónak, a gyógytornászoknak, akik nemcsak a betegek gyógyulását szem előtt tartva végezték el mindennapi, néha nagyon nehéz munkájukat, hanem kutatási céljainkat szem előtt tartva készséggel vállalták a plusz feladatokat, amit a vizsgálataink rájuk róttak. Vigyáztak betegeikre, vigyáztak a mintáinkra. Mindenkinek szeretném megköszönni a segítségét, mert e nélkül a segítség nélkül ez a munka soha nem készülhetett volna el.

9. Publikációs lista

A dolgozathoz kapcsolódó publikációk

1. Csontos C, Rezman B, **Földi V**, Bogar L, Bognar Z, Drenkovics L, Röth E, Weber G, Lantos J. Effect of N-acetylcysteine treatment on the expression of leukocyte surface markers after burn injury. *Burns* 2011; 37: 453-64. **IF: 1.718**
2. **Földi V**, Lantos J, Bogar L, Roth E, Weber G, Csontos C. Effects of fluid resuscitation methods on the pro- and anti-inflammatory cytokines and expression of adhesion molecules after burn injury. *J Burn Care Res* 2010; 31: 480-91. **No. of citation: 1; IF: 1.563**
3. Csontos C, **Földi V**, Pálincas L, Bogar L, Röth E, Weber G, Lantos J. Time course of pro- and anti-inflammatory cytokine levels in patients with burns-prognostic value of interleukin-10. *Burns* 2010; 36: 483-94. **No. of citation: 1; IF: 1.718**
4. Lantos J, **Földi V**, Roth E, Wéber G, Bogár L, Csontos C. Burn trauma induces early HMGB1 release in patients: its correlation with cytokines. *Shock* 2010; 33: 562-7. **No. of citation: 3; IF: 3.203**
5. **Földi V**, Csontos C, Bogar L, Roth E, Lantos J. Effects of fluid resuscitation methods on burn trauma-induced oxidative stress. *J Burn Care Res* 2009; 30: 957-66. **No. of citation: 1; IF: 1.617**
6. **Földi V.**, Csontos Cs., Major K., Bogár L., Wéber Gy., Röth E., Lantos J.. Oxidatív stressz és antioxidáns terápia égési trauma után - Az N-acetilcisztein szerepe a klinikai gyakorlatban - Pilot study. *Érbetegségek* 2009; 2: 35-44.
7. **Földi V**, Lantos J, Bogár L, Wéber Gy, Röth E, Csontos Cs. Az oxidatív stressz szerepe az égési sérülések patofiziológiájában. *Aneszteziológia és intenzív terápia* 2009; 39: 3-9.
8. Csontos C, **Földi V**, Fischer T, Bogar L. Arterial thermodilution in burn patients suggests a more rapid fluid administration during early resuscitation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 742-9. **No. of citation: 3; IF: 1.953**
9. **Földi V**, Csontos Cs, Bogár L, Röth E, Lantos J. Az oxidatív stresszmarkerek és az égett testfelület nagysága közötti összefüggés. *Aneszteziológiai és intenzív terápia* 2008; 38: 60-66.

A dolgozathoz kapcsolódó publikációk impakt faktora: 11.772

További publikációk

1. Bognar Z, **Földi V**, Rezman B, Bogar L, Csontos C. Extravascular lung water index as a sign of developing sepsis in burns. *Burns* 2010; 3: 1263-70. **No. of citation: 1; IF: 1.718**
2. Csontos C, **Földi V**, Fischer T, Bogar L. Factors affecting fluid requirement on the first day after severe burn trauma. *ANZ J Surg* 2007; 77: 745-8. **No. of citation: 10; IF: 0.998**
3. Csontos Cs, **Földi V**, Fischer T, Bogár L. Mely faktorok befolyásolják az égett betegek folyadék igényét a sérülés utáni első 24 órában? *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 2007; 37: 68-73.

A dolgozathoz kapcsolódó előadások publikált absztraktjai

1. **Földi V**, Lantos J, Bogár L, Röth E, Wéber G, Rézmán B, Drenkovics L, Csontos C. A fehérvérsejtek sejtfelszíni marker expressziójának változása égési sérültekben N-acetilcisztein kezelés hatására. *Aneszteziológia és intenzív terápia* 2010; 40(S1): 12.
2. Drenkovics L, Lantos J, **Földi V**, Bogár L, Pálincás L, Csontos C. Pro- és antiinflammatorikus citokinek szintjének időbeni változása égett betegekben - az interleukin-10 prognosztikus értéke. *Aneszteziológia és intenzív terápia* 2010; 40(S1): 17.
3. Rézmán B, Csontos C, **Földi V**, Bogár L, Röth E, Wéber G, Lantos J. N-acetilcisztein kezelés hatása az oxidatív stresszre és a szisztémás gyulladásos válaszra égett betegekben. *Aneszteziológia és intenzív terápia* 2010; 40(S1): 8.
4. Lantos J, Csontos C, Mühl D, **Földi V**, Sütő B, Bogár L, Wéber G, Röth E. Changes in leukocyte surface markers during treatment of critically ill patients. *British Journal of Surgery* 2010; 94(S4): 76-77. **IF.: 4.444**

5. **V. Földi**, C. Csontos, K. Major, L. Bogar, E. Roth, Gy. Weber, J. Lantos. The effect of the fluid resuscitation method and the n-acetylcysteine supplementation on the oxidative stress response after severe burn injury. *Acta Biologica Szegediensis* 2009; 53(S1): 45.
6. J. Lantos, C. Csontos, D. Mühl, **V. Földi**, B. Rezman, Gy. Weber, E. Roth. Comparative study of oxidative stress parameters in critically ill patients. *Acta Biologica Szegediensis* 2009; 53(S1): 55.
7. Lantos J, Csontos C, Mühl D, **Földi V**, Sütő G, Bogár L, Wéber G, Róth E. Changes in leukocyte activation markers during treatment of critically ill patients. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2009; 4: 219-220. **IF: 1.780**
8. C. Csontos, **V. Földi**, L. Palinkas, L. Bogar, J. Lantos. Changes of cytokine levels in burned patients. The prognostic value of IL-10. *European Journal of Anaesthesiology* 2009; 26: 172. **IF: 1.859**
9. **V. Földi**, C. Csontos, L. Bogar, E. Roth, J. Lantos. Burn trauma induces early HMGB1 release in patients. *European Journal of Anaesthesiology* 2009; 26: 172. **IF: 1.859**
10. Lantos J, Róth E, Wéber G, **Földi V**, Csontos C. Burn trauma induces early high mobility group box protein 1 (HMGB1) release in patients. *British Journal of Surgery* 2009; 96(S5): 61. **IF: 4.077**
11. **V. Földi**, C. Csontos, L. Bogar, Gy. Weber, E. Roth, J. Lantos. A plazma high mobility group box protein 1 (HMGB1) szintjének változása égési traumát követően. *Aneszteziológia és intenzív terápia* 2009; 39(S1): 10.
12. **V. Földi**, C. Csontos, L. Bogar, E. Roth, J. Lantos. The kinetics and prognostic role of IL-10 in patients with burn injury. Abstracts from the Hungarian Society of Anesthesiology and Intensive Therapy, 36th Annual Conference. *Journal of Critical Care* 2009; 24: 146–148. **IF: 2.127**
13. Major K, **Földi V**, Csontos C, Bogár L, Róth E, Lantos J. N-acetil-cisztein hatása az oxidatív stresszre égett betegekben. *Aneszteziológia és intenzív terápia* 2009; 39(S1): 11.
14. **V. Földi**, C. Csontos, L. Bogar, E. Roth, J. Lantos. Effects of fluid resuscitation methods on burn trauma induced oxidative stress. *Intensive Care Medicine* 2008; 34: S66. **IF: 5.055**
15. C. Csontos, **V. Földi**, L. Palinkas, L. Bogar, E. Roth, J. Lantos. Time course of pro- and anti-inflammatory cytokine levels in patients with burn injury, the prognostic value of IL-10. *Intensive Care Medicine* 2008; 34: S32. **IF: 5.055**
16. **Földi V**, Csontos Cs, Bogár L, Róth E, Lantos J. A pro- és antioxidáns citokinek szintjének alakulása égési sérültekben. Az IL-10 prognosztikai szerepe. *Aneszteziológiai és intenzív terápia*, 2008; 38(S1): 6.
17. **Földi V**, Csontos Cs, Kürthy M, Ferencz S, Róth E, Lantos J. A folyadékterápia hatása az égési trauma után kialakuló oxidatív stresszre. *Aneszteziológia és intenzív terápia* 2008; 38(S1): 9.
18. Lantos J, Csontos C, Mühl D, **Földi V**, Szentes S, Bogar L, Kürthy M, Weber, G, Roth E. Comparative study of phagocyte function in critically ill patients: respiratory burst and adhesion molecule expression. *J Vasc Res* 2008; 45(S2): 96. **IF: 2.792**
19. Lantos J, **Földi V**, Pálincás L, Bogár L, Róth E, Csontos C. Time course of pro- and anti-inflammatory cytokine levels in patients with burn injury. The prognostic value of IL-10. *British Journal of Surgery* 2008; 95(S6): 30. **IF: 4.921**
20. **V. Földi**, C. Csontos, T. Fischer, L. Bogar. Is intrathoracic blood volume index an ideal target parameter of resuscitation after burn injury? *European Journal of Anaesthesiology* 2007; 24(S39): 157. **IF: 1.435**

A dolgozathoz kapcsolódó előadások publikált absztraktjainak impakt faktora: 38.138

A dolgozathoz kapcsolódó publikációk, valamint absztraktok kumulatív impakt faktora: 49.910