

A hipovolémia és oxidatív stressz vizsgálata égett betegekben

Ph.D. értekezés tézisei

Dr. Csontos Csaba

Doktori iskolavezető: Dr. Nagy Judit
Programvezető: Dr. Róth Erzsébet
Témavezető: Dr. Lantos János, Dr. Bogár Lajos

Pécsi Tudományegyetem
Orvostudományi és Egészségtudományi Koordinációs
Központ
Általános Orvostudományi Kar
Aneszteziológiai és Intenzívterápiás Intézet

2008

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	4. oldal
1. Bevezetés	7. oldal
1. 1. Az ödémaképződés	10. oldal
1. 1. 1. Az ödémaképződés mechanizmusa	10. oldal
1. 1. 2. Az égési ödémaképződésében szerepet játszó tényezők	11. oldal
1. 1. 3. Ödémaképződés mély és felületes égésben	12. oldal
1. 1. 4. Az égési ödéma mérésére használt módszerek	12. oldal
1. 2. A hipovolémia kezelésére használt klinikai végpontok	14. oldal
1. 2. 1. Empirikus folyadékpótlási sémák	14. oldal
1. 2. 2. Hagyományos (non-invazív) végpontok	15. oldal
1. 2. 3. Invazív végpontok	16. oldal
1. 3. A szabadgyökök	18. oldal
1. 3. 1. Szabadgyökök jellemzése, szerepük a különböző kórállapotokban	18. oldal
1. 3. 2. Szabadgyökök keletkezése	20. oldal
1. 3. 3. Szabadgyökök szerepe az égésbetegség és égési ödéma kialakulásában	21. oldal
1. 3. 4. Az antioxidáns rendszer, a szabadgyökök okozta károsodások kezelésének lehetőségei égett betegekben	22. oldal
2. Célkitűzések	25. oldal
3. Vizsgálatok	27. oldal
3. 1. Az égett betegek folyadékigényét befolyásoló faktorok vizsgálata a sérülés utáni első 24 órában	27. oldal
3. 1. 1. Bevezetés és célkitűzés	27. oldal
3. 1. 2. Beteganyag és módszer	27. oldal
3. 1. 3. Eredmények	29. oldal
3. 1. 4. Megbeszélés	34. oldal

3. 2. Az artériás thermodilutiós mérés alapján végzett folyadékpótlás hatása a folyadékpótlás ütemére és a centrális vénás szaturációra	36. oldal
3. 2. 1. Bevezetés	36. oldal
3. 2. 2. Beteganyag és módszer	36. oldal
3. 2. 3. Eredmények	40. oldal
3. 2. 4. Megbeszélés	47. oldal
3. 3. Az oxidatív stressz markerek és az égett testfelület nagysága közötti összefüggés vizsgálata.	51. oldal
3. 3. 1. Bevezetés	51. oldal
3. 3. 2. Beteganyag és módszer	51. oldal
3. 3. 2. 1. Az oxidatív stressz paraméterek laboratóriumi meghatározása	52. oldal
3. 3. 3. Eredmények	55. oldal
3. 3. 4. Megbeszélés	60. oldal
3. 4. A folyadékpótlási séma hatása az oxidatív stressz markereire	62. oldal
3. 4. 1. Bevezetés	62. oldal
3. 4. 2. Beteganyag és módszer	63. oldal
3. 4. 3. Eredmények	64. oldal
3. 4. 3. 1. Vérparaméterek	65. oldal
3. 4. 3. 2. Az oxidatív stressz paraméterek alakulása	67. oldal
3. 4. 4. Megbeszélés	71. oldal
4. Általános diszkusszió	75. oldal
5. A vizsgálatokból levonható új megállapítások, eredmények	77. oldal
6. Irodalom	79. oldal
7. Publikációk listája	96. oldal
8. Köszönetnyilvánítás	112. oldal

Rövidítések jegyzéke

ABA	= Amerikai Égési Társaság (American Burn Association)
ADH	= Antidiuretikus hormon
Am	= amerícium
ANP	= pitvari natriuretikus peptid (Atrial Natriuretic Peptid)
ARDS	= felnőtt típusú légzési elégtelenség (Adult Respiratory Distress Syndrome)
BD	= bázisdeficit
BMI	= testtömegindex (Body Mass Index)
BSA	= testfelszín (Body Surface Area)
CI	= szívindex (Cardiac Index)
CNS	= központi idegrendszer (Central Nervous System)
CVP	= centrális vénás nyomás (Central Venous Pressure)
DMEM	= Dulbecco's modifikált Eagle's medium
DO ₂	= oxigén szállító kapacitás
DTNB	= 5,5'-dithio-bis(2-nitrobenzoe sav)
EDTA	= ethylen diamin tetraecetsav
EVLWI	= extravascularis tüdővíz index (Extravascular Lung Water Index)
FI KG ⁻¹ % ⁻¹	= testsúly kg-ra és égett felületre számított folyadékigény
FI KG ⁻¹ % ⁻¹ 24h ⁻¹	= kg-ra és égett felületre számított folyadékigény az első 24 órában
FVS	= fehérvérsejt
GCS	= Glasgow Coma Scale
GR/GPX	=glutathion reduktáz/peroxidáz rendszer
GSH	=redukált glutathion
I	= Jód
ITO	= Intenzív Terápiás Osztály
IS	= Interszticiális tér (Interstitial Space)
ISZB	= Iszkémiás szívbetegség

ITBVI	= intrathoracalis vér volumen index (Intra Thoracal Blood Volume Index)
KAT	= kataláz
MAP	= artériás középnyomás (Mean Arterial Pressure)
MDA	= malondialdehid
MODS	= multiple organ dysfunction score
MOF	= többszervi elégtelenség (Multiple Organ Failure)
MPO	= mieloperoxidáz
MRTG	= mellkas-röntgen
MRS	= mágneses rezonancia spektroszkópia (Magnetic Resonance Spectroscopy)
MVK	= Mellékvesekéreg
NAC	=N-acetyl-cystein
NG	= nasogastricus
NIRS	= infravörös közeli spektroszkópia (Near-Infrared Spectroscopy)
NS	= Nem szignifikáns
O ₂ ⁻ anion	= szuperoxid anion
OD	=Óradiurézis
OPS	= ortogonális polarizációs spektrum képfeldolgozás (Orthogonal Polarisation Spectral imaging)
PAOP	= arteria pulmonalis okklúziós nyomás (Pulmonar Arterial Occlusion Pressure)
PiCCO	= Pulzuskontúr szívindex (Pulse Contur Cardiac Output)
PCO ₂	= az artériás vér szén-dioxid nyomása
PF	= Parkland Formula
PMA	= Phorbol-12 Myristate-13 Acetát
PSH	= fehérjéhez kötött szulfhidril csoport (Protein Sulphidril Groups)
RL	= Ringer Lactát
ROS	= Oxigén eredetű szabadgyök (Reactive Oxygen Species)

RVEDV	= jobb kamrai végdiasztolés volumen (Right Ventricle End Diastolic Volume)
RVEF	= jobb kamrai ejekciós frakció (Right Ventricle Ejection Fraktio)
ScvO ₂	= centrális vénás szaturáció
SvO ₂	= kevert vénás szaturáció
SIRS	= szisztémás gyulladásos válasz reakció (Systemic Inflammatory Response Syndrome)
SOD	=Szuperoxid Dizmutáz
SVR	= perifériás érellenállás (Systemic Vascular Resistance)
SVI	= Vér volumen index (Stroke Volume Index)
SVV	= verőtér fogat ingadozás (Stroke Volume Variability)
TAC	= totál antioxidáns kapacitás (Total Antioxidant Capacity)
TBARS	= lipidperoxidációs végtermékek (Thiobarbituric Acid Reactive Species)
TBSA	= égés kiterjedése (Total Burned Surface Area)
TBVI	= teljes vértér fogat index (Total Blood Volume Index)
TCA	= triklór-ecetsav (Trichlor Acid)
TCT	= trombocita
TRIS	= Trisz-(hidroximetil)-amino-metán
Tx-A ₂	= tromboxán A ₂

1. Bevezetés

Az égés főként a fejletlen országokban előforduló olyan gyakori sérülés, melyet elsősorban direkt hőhatás okoz, azonban elektromos trauma, kémiai anyagok, sugárzás is előidézhethet. Hatására rendszerint enyhe, nyom nélkül gyógyuló károsodás jön létre a bőrön, de a légutak, a szájüreg és a nyelőcső sérülése is bekövetkezhet. A hőbehatás a bőrt, a bőr alatti kötőszövetet, némelykor az inakat károsítja, és csak ritkán sérül az izomzat vagy mélyebben fekvő szerv. A sérülés súlyosságát alapvetően két tényező határozza meg: az égés mélysége (mely függ a hőmérséklettől és az expozíció időtartamától), illetve annak kiterjedése. Ha a sérülés súlyossága elér egy bizonyos kritikus értéket, drámai élettani és mechanikus változások sorozata indul el. Ez az érték kb. a testfelület 20 %-át ($TBSA \geq 20\%$) jelenti, melynél a szervezet csaknem minden szervére kiterjedő funkciózavar az ún. „égésbetegség” jelentkezik. Ez az állapot speciális intenzív terápiát igényel, mivel nemcsak a termikus traumának kitett bőrfelület vagy esetleg az alatta fekvő anatómiai struktúrák sérülnek, hanem az egész szervezetet érintő patofiziológiai változások alakulnak ki.

A lejátszódó patofiziológiai folyamatok közelítően 3 fázisban zajlanak:

1. Reszuszcitációs fázis (sokk) sérüléstől a 36. óra végéig.
2. Postreszuszcitációs fázis (hypermetabolikus) 2. naptól 7. napig.
3. Rekonstrukciós fázis (rehabilitációs) sebzárástól a sérülés utáni 1-2 évig.

Nyilván az akut ellátás legfontosabb időszaka az első két fázis, mely a sérülést követő első héten zajlik. Az utóbbi évek intenzív terápiájában a kezelés eredményét lényegesen meghatározó időszaknak a reszuszcitációs időszakot jelölték meg. Ebben a fázisban a vaszkuláris elváltozások következtében a folyadék-eltolódások négy alapvető folyamat révén jönnek létre.

1. Intravaszkuláris folyadékvesztés az intersticiumban
2. Égett szövetek fokozott ozmotikus nyomása

3. Biológiai membránkárosodás okozta intersticiumból az intracelluláris térbe mozgó folyadék „shift”.

4. Hypoproteinémia miatt intravaszkuláris térből való folyadékkiáramlás.

A fentiek miatt a megfelelő folyadékpótlás alapvető fontosságú a nagykiterjedésű égettek szempontjából, mert a hipovolémia és a generalizált ödéma jelentős tényezők a betegség súlyosbodása szempontjából.

A hipovolémia – az általános hatáson túl – az iszkémiás mély másodfokú égéseket igen gyorsan teljes vastagságú bőrelhalássá változtatja.

A generalizált ödéma csökkenti a szöveti O_2 tenziót, újabb iszkémiás inzultust okozva a már károsodott sejteknek. A nagy szöveti nyomás károsítva a véráramlást, további szövetkárosodást idézhet elő, fokozza az infekció veszélyét.

A mellkasfali ödémaképződés növeli a légzési munkát, a felsőlégúti ödéma súlyos következményekkel jár. A terápia két alappillére a hipovolémia megszüntetése és a generalizált ödéma kivédése a patofiziológiai történések ismeretében időben elkezdhető.

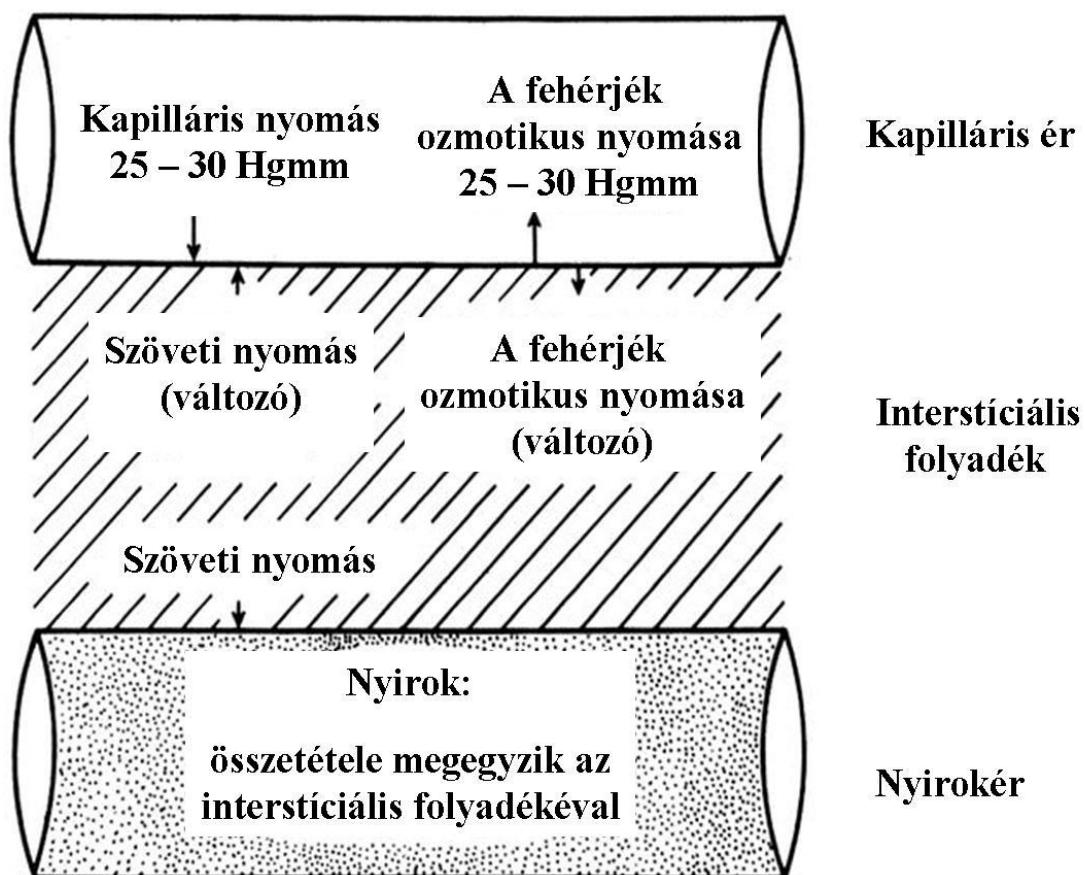
Az égési sérülés erős fájdalommal jár. Felborul a neuroendokrin rendszer működése (kontrainzuláris hormonok kerülnek túlsúlyba), aktiválódik a hipotalamusz-hipofízis-mellékvesekéreg-tengely, melynek katabolikus anyagcsere-állapot a következménye [1]. A szervezet immunszuprimált állapotba kerül, az immunglobulin-szintézis csökken (down-reguláció), melynek következménye a fertőzésekre való fokozott hajlam [2, 3]. A vesében vazokonstriktió alakul ki, a GFR lecsökken, a sérülés kapcsán felszabaduló hemoglobin, mioglobin precipitálódhat a tubulusokban, ezért gyakori szövődmény az akut veseműködési zavar. Megindulnak a keringő volumen helyreállítását célzó adaptív reakciók, fokozódik az ADH- csökken az ANP-szekréció. A gyomor és bélrendszer területén vazokonstriktió alakul ki, melynek hátterében a $Tx-A_2$ felszabadulása áll [4]. Csökken a mezenteriális erek keringése, ami miatt károsodik a bél barrier funkciója, mely fokozott baktérium- és endotoxin-transzlokációhoz vezet. Az immunrendszer aktiválódása miatt nagy mennyiségű gyulladáshoz vezető mediátor szabadul fel. A makrofág- és leukocita-aktiváció kiváltó oka lehet a szabadgyökök, az arachidonsav és metabolitjai

termelődésének, melyek a korai ödémaképződés folyamatában, a citokin
produkciónban (TNF- α , IL-1, -2, -6) is szerepet játszanak. A felszabaduló
metabolitok jelentős szerepet játszanak mind a seb körül kialakuló lokális, mind
a szisztémás gyulladáshoz vezető reakcióban [5]. A citokinek közül az IL-6 amellet,
hogy részt vesz a gyulladáshoz vezető válasz kialakításában, prognosztikai
jelentőséggel bír, mivel értéke jó korrelációt mutat az égési sérülés
súlyosságával, így a túléléssel is [6, 7]. A sérülés után szinte azonnal fokozódik
a kapillárispermeabilitás, vazodilatáció lép fel, melyben a hisztaminnak,
szerotoninnak, bradikininnek, prosztaglandinoknak, leukotriéneknek, a
proinflammatorikus citokineknek és a szabadgyököknek van szerepe. Az
érpermeabilitás fokozódása folyadék- és fehérje-vesztést eredményez az
intersticiális térbe. E mechanizmus alapján 20%-ot meghaladó égés generalizált
ödémaképződéssel és jelentős következményes hipovolémiával jár együtt.

1. 1. Az ödémaképződés

1. 1. 1. Az ödémaképződés mechanizmusa

Ernest Starling 1896-ban publikálta elméletét, melyben a kapillárisból az IS felé irányuló folyadék-áramlást befolyásoló tényezőket ismertette. Az ödémaképződését mind a fizikai erőknek, mind a kapilláris és az IS szerkezetében bekövetkező változásoknak tulajdoníthatjuk: A kapillárisok részéről a hidrosztatikus illetve a kolloid ozmotikus nyomás a szabályozó tényező, az IS részéről szintén a hidrosztatikus és ozmotikus nyomás játszik szerepet. A nyomásértékeket és az erők egymásra hatását az 1. ábra szemlélteti.



1. ábra: Az ödémaképződésében szerepet játszó fizikai faktorok

Kapilláris nyomás: a kapillárisokban uralkodó hidrosztatikai nyomás. Fehérjék ozmotikus nyomása: a fehérjék által létrehozott ozmotikus nyomás.. szöveti nyomás: a szövetek hidrosztatikai nyomása. Intersticiális folyadék: az intersticiumban levő folyadék.

Demling RH. The burn edema process: Current concepts. J. Burn Care Rehab. 2005; 26: 207-27.

Ideális esetben az ellentétesen ható erők között egyensúlyi állapot áll fenn, a folyadékki lépés az intersticiális térbe minimális, melyet a nyirokrendszer szállít el. Amennyiben az erők közötti egyensúly felbomlik, az IS-ban folyadék szaporodik fel és kialakul az ödéma.

A Starling egyenlet újabb változata figyelembe veszi a fizika erőket, a kapillárisok fehérjére vonatkoztatott permeabilitását, valamint az intersticiális compliance értékét, mely szerint:

$$Q = K_f (P_{cap} - P_i) + \sigma (\pi_p - \pi_i)$$

Az összefüggésben: **Q** a folyadék filtrációs rátája, **K_f** a folyadék filtrációs együtthatója (mely a kapilláris ágyszínel és a hidraulikus vezetőképességgel arányos), **P_{cap}** a kapilláris- míg a **P_i** az IS hidrosztatikai nyomása (Hgmm-ben). **σ** a reflexziós koefficiens (a kapillárisok permeabilitására utaló tényező), **π_p** a plazma-, **π_i** az IS onkotikus nyomása (Hgmm-ben).

1. 1. 2. Az égési ödémaképződésére ható tényezők

A Starling egyenlet igaz égett betegek esetében is, de bizonyos faktorok jelentősége megnő.

Intersticiális compliance: A compliance az a nyomás, mely ahhoz szükséges, hogy egységnyi térfogatú változás létrejöjjön a folyadéktérben. Az intersticiális tér komplex felépítésű struktúra, melyet makromolekulák és a mátrix állomány alkotnak. Az IS összetartásában fontos szerephez jutnak a különböző kollagének, a hialuronsav valamint a proteoglikánok. Égési sérülés során szerkezeti struktúrájukat alkotó mechanikai-, kémiai- és ionos kötéseik felbomlanak, ezáltal funkciójukat veszítik, nem tudják tovább megakadályozni a mátrixállomány duzzadását. Az IS compliance növekedése döntő jelentőségű az égési ödémaképződésének mechanizmusában [8].

Az IS onkotikus nyomásának meghatározásában leginkább a hialuronsav molekuláknak van szerepük. Az égés során ezek fragmentálódnak, az ozmotikus nyomás nőni fog, szívóerő képződik, mely szintén az ödémaképződés irányába hat [8].

1. 1. 3. Ödémaképződés mély és felületes égésben

A mély és felületes égés estén az ödémaképződés kinetikája és annak fő hajtóereje lényegesen különbözik egymástól. Felületes égés esetén a bőr keringése és a nyirokkeringés is megtartott, így az ödémaképződés fő hajtóerejét a kapilláris membrán átteresztőképességének fokozódása okozza. A nyirokkeringés fokozódása nem tud lépést tartani az extravazáció mértékével. Ezért felületes égés esetén az ödémaképződés gyors, csúcsát 12-18 órával a sérülés után éri el, a sérülést követő 6. órában a maximális ödéma kb. 94%-a jelen van. A 24. órától megkezdődik a felszívódás és a megtartott nyirokkeringés révén kb. 4 nap alatt felszívódik [8-9]. Mély égés esetén a bőr keringése és a nyirokkeringés egyaránt sérül. Az ödémaképződés fő hajtóerejét a hyaluronsav fragmentálódásából eredő ozmotikus hatás képezi. Az ödéma is mélyebben az epidermis és dermis között helyezkedik el. A csúcs ödéma később, a sérülést követő 18. órában vagy azután alakul ki, az egész kinetika lassúbb. Bár felszívódása a sérülést követő 24. órában megkezdődik, egy héttel a sérülést követően a keletkezett ödéma mintegy 25%-a még jelen van [10].

1. 1. 4. Az égési ödéma mérésére használt módszerek

Az égési ödéma kutatásában és kezelésében az egyik legnagyobb gondot az jelenti, hogy az ödéma mennyiségének és minőségének vizsgálata ma még metodikai hiányok miatt nem képezi részét a rutin klinikai eljárásoknak. Az égési ödéma mértékére ma még nagyon gyakran a következményes hipovolémia és az ennek pótlásához szükséges folyadék mennyiségéből következtetünk [11]. A megfelelő humán eljárások hiánya miatt az égési ödémát általában állatkísérletekben vizsgálják.

Nyirokáramlás és a nyirok fehérje tartalmának meghatározása a folyadék-filtrációs ráta mérésének és a kapilláris-permeabilitás vizsgálatának leggyakoribb módszere [12-14]. Mivel a nyirok az intersticiális folyadékból származik, az égés során keletkező mediátorok nagy koncentrációt érhetnek el és az ödémaképződésben betöltött etiológiai szerepük is vizsgálható [15]. E módszer mély égés esetén megbízhatatlanná válik.

Szövetbiopszia az ödéma mértékének meghatározására gyakran használt módszer. A kivett szövetmintát kiszárítják, és a nedves és száraz súly közötti különbség adja a szövet víztartalmát. Invazív volta miatt a klinikai gyakorlatban nem használható. Állatkísérletekben is nagyon megnehezíti a használatát az a tény, hogy a mintavétel igen nagy precizitást igényel, egyébként teljesen hibás eredmények adódnak [16-18].

Izotópos technikákkal is vizsgálható az égési ödéma. Radioaktív jóddal megjelölt albumin beadásával vizsgálható a kapilláris permeabilitás [10]. A foton scan-technika alkalmazásáról Demling és munkatársai számoltak be először [18]. E technika az egyes szövetek összetevőit a foton-áteresztőképesség alapján határozza meg és elfogadott eljárás, például a csont ásványi anyag tartalmának meghatározására. I^{125} és Am^{241} izotópot használnak az eljárás során. A foton energiája többek között függ a szövetek karakterisztikájától, melyen áthalad [19, 20]. Az egyes összetevők, ásványi anyag, zsír, víz, fehérje foton-elnyelőképességének különböző volta miatt lehetséges az összetevők minőségi és mennyiségi meghatározására. A módszer non-invazív volta miatt a klinikai gyakorlatban is helyet kaphatna, azonban abszolút értékek meghatározására nem alkalmas, csak a változásokat követi nyomon, vagyis egy alapérték felvétele szükséges. Így az ödéma mértéke nem határozható meg, csak a változás iránya vizsgálható, mivel a betegek beérkezéskor már ödémások, szerencsés esetben folyadékhiányuk rendezése is megkezdődött.

A pletizmográfiát a test egyes részeiben bekövetkező folyadékváltozások kimutatására használják. Számos szerző használta a végtagokon megjelenő égési ödéma vizsgálatára. Bár az eljárás a teljes volumen vonatkozásában nagyon szenzitív, nem tesz különbséget a keringő térfogat és ödéma között [21].

A folyadékigényt számos tanulmány használta az égési ödéma mértékének meghatározására, a folyadék egyenleg egyszerű testsúlyméréssel megállapítható. Amint az a későbbiekben azonban kiderül, a folyadékpótlás és az ödémaképződés mértéke nem feltétlenül esik egybe, így e paraméter az égési ödémaképződésének csak nagyon durva becslésére használható.

1. 2. A hipovolémia kezelésére használt klinikai végpontok

Az égésbetegség korai terápiájában kiemelt fontossággal bír az adekvát folyadékpótlás [22] azaz a keringő volumen pótlása, a keringés stabilizálása, ezáltal a kialakuló sokk megelőzése, illetve kezelése, ha az már kialakult. Annak ellenére, hogy a folyadékpótlás során a beadott folyadék az ödéma mértékét megnövelheti, a folyadékpótlás az egyik legfontosabb eszközünk a keringés stabilizálásában [23]. A folyadék infundálás célja a DO_2 javítása anélkül, hogy az intersticiális ödémaképződését fokoznánk [24].

1. 2. 1. Empirikus folyadékpótló sémák

Jelenleg is kiterjedten használtak az empirikus tapasztalatokon alapuló folyadékpótló sémák (I. táblázat), melyek többsége az égett felület kiterjedése, a testsúly, esetleg a kettő kombinációja alapján számolja ki a beviendő folyadék mennyiségét. Az elmúlt években végzett kutatások alapján világossá vált, hogy ezek a sémák gyakran inadekvát folyadékpótlást eredményeznek [25-27].

Séma	Első 24 óra		2. nap	
	Krisztalloid	Kolloid	Krisztalloid	Kolloid
Evans	1 ml ttkg^{-1} TBSA ⁻¹ + 2000 ml 5% glükóz	1 ml ttkg^{-1} TBSA ⁻¹	0,5 ml ttkg^{-1} TBSA ⁻¹ + 2000 ml 5% glükóz	0,5 ml ttkg^{-1} TBSA ⁻¹
Parkland	4 ml ttkg^{-1} TBSA ⁻¹	-	-	Számított plazmavolumen 20 - 60%-a
Brooke	1,5 ml ttkg^{-1} TBSA ⁻¹	0,5 ml ttkg^{-1} TBSA ⁻¹	0,75 ml ttkg^{-1} TBSA ⁻¹	0,25 ml ttkg^{-1} TBSA ⁻¹
Módosított Brooke	2 ml ttkg^{-1} TBSA ⁻¹	-	-	0,3 - 0,5 ml ttkg^{-1} TBSA ⁻¹

I. táblázat: A folyadékpótlás során leggyakrabban alkalmazott sémák összefoglaló táblázata

A legáltalánosabban elfogadott séma a folyadék pótlására a Parkland-formula, mely azonban az esetek mintegy 45-63%-ában alulbecsüli a szükséges folyadékigényt [25, 28-30]. Ennek oka, hogy az égési traumát elszenvedett betegek nem egyformán reagálnak a sérülésre, így a

folyadékszükségletük nem határozható meg biztonsággal egy adott séma alapján, hiszen számtalan faktor befolyásolja azt. A légúti sérülés, az elektromos égés, a megkésett folyadékpótlás mind-mind növeli a folyadékigényt, ezért e faktorokat is figyelembe kell(ene) venni a folyadékterápia megtervezésénél [31, 32], melyre egy adott séma választása esetén nincs lehetőségünk. Gyermekek folyadékigénye is szintén magasabb a testtömegükre vonatkoztatott relatíve nagyobb testfelületük miatt.

1. 2. 2. Hagyományos (non-invazív) végpontok

E paraméterek előnye, hogy használatuk egyszerű, invazív beavatkozást nem igényelnek, információ tartalmuk azonban korlátozott.

Az óradiurézis a leggyakrabban használt végpont. Szoros korrelációt mutat a vese perfúziójával, így érzékenyen jelezheti a csökkenő cardiac outputot, illetve a kialakuló sokk állapotot. Célértéke az Amerika Égési Társaság protokollja alapján $\geq 0,5 \text{ ml h}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ [31]. Alkalmazzák még a $30 - 50 \text{ ml h}^{-1}$ értéket is [33, 34] Egyes gyógyszerek, hiperozmoláris oldatok hamisan megemelhetik az óradiurézis értékét. Emiatt csak a csökkent vizeletkiválasztás hordoz magában klinikailag értékes információt, hiszen a megfelelő érték nem feltétlenül jelzi az intakt vesekeringést [35].

Egyéb non-invazív végpontok kis kiterjedésű, az életet nem veszélyeztető égési sérülés esetén alkalmasak lehetnek a folyadékpótlás vezérlésére. Súlyos égési sérülés esetén, amennyiben ezeket a végpontokat vették figyelembe, gyakrabban alakult ki SIRS, MOF, mivel az okkult hipoperfúziót nem vették észre időben, ezért nem is kezelték. A végpontok egy része pedig még nem került be a rutin klinikai használatba. A lehetséges végpontokat a II. táblázat foglalja össze.

Végpont	Célérték	Meghatározása	Klinikai értéke
<i>Bázisdeficit</i>	± 3 mmol/L	Artériás vérgáz	ARDS és MODS előrejelzése, a szervezet metabolikus státuszáról ad felvilágosítást.
<i>Laktát (piruvát)</i>	< 2 mmol/L	Centrális vénából származó vérminta	Magasabb értékei és a mortalitás között kapcsolat figyelhető meg.
<i>Gyomor tonometria</i>	$\text{pH}_i \geq 7,32$ $\text{P}_{i-a}\text{CO}_2 < 10$ torr	Speciális NG-szonda	A magas PCO_2 gap korrelál a mortalitással.
<i>Transz- és szubkután szöveti oxigenizáció</i>	$\text{PtcO}_2:\text{FiO}_2$ arány > 200 $\text{PtcO}_2:\text{PtcCO}_2 > 3$ $\text{PtcO}_2 > 150$ torr	Speciális elektródok	A technika nehezen alkalmazható, de korreláció figyelhető meg a MODS-al és a halálózással.
<i>Optikai módszerrel meghatározott szöveti oxigenizáció</i>	Referenciatartományt még nem határoztak meg.	NIRS, OPS, MRS	Kifejlesztés alatt áll minimális klinikai tapasztalatokkal.

II. táblázat: A folyadékpótlás lehetséges speciális végpontjai

ARDS: felnőtt típusú légzési elégtelenség. MODS: multiple organ dysfunction score. PCO_2 : az artériás vér széndioxid nyomása. NG: nasogastrikus. ITBVI: intratorakális vér volumen index. CI: cardiac index. NIRS: near-infrared spectroscopy. OPS: orthogonal polarization spectral imaging. MRS: magnetic resonance spectroscopy.

Karla S. Ahrns, BSN, RN, CCRP. Trend sin burn resuscitation: shifting the focus from fluids to adequate endpoint monitoring, edema control, and adjuvant therapies. Crit. Care Nurs Clin. N Am 2004; 16: 75-98. - alapján

1. 2. 3. Invazív végpontok

CVP az egyik legegyszerűbb módszer a klinikai gyakorlatban. Vitathatatlan előnye, hogy folyamatosan és egyszerűen mérhető, de égett betegek esetében nem korrelál a keringő folyadék mennyiségével, sokkal inkább az intraabdominális nyomással. Ezért az intraabdominális kompartment szindróma felismerésében van jelentősége, az égett beteg folyadékterápiájának vezetésére alkalmatlan [36].

A Schwan-Ganz-katéter [37] használata jelenleg visszaszorulóban van, mivel behelyezése körülményes, a behelyezett kanül pedig infekció forrásként szerepelhet. A folyadékterápia végpontjaként kezdetben a CI-t, illetve a pulmonális éknyomást használták. Martyn és munkatársai már 1981-ben volumetriás végpontot kerestek és meghatározták a RVEDV-t és a RVEF-t. Vizsgálatuk során a CI a legjobb korrelációt a RVEDV-el mutatta. A pulmonális artériás középnyomás, az éknyomás, a jobb kamrai végdiasztolés nyomás és az óradiurézis csak nagyon gyenge kapcsolatot mutatott a CI-el. Az RVEDV értékét kevésbé befolyásolta az érzékelő esetleges pozícionálási hibája, a légúti nyomások alakulása vagy a kamra tágulékenységének (compliance) megváltozása. A RVEF-el együtt az inotrop igény érzékeny paramétere [38]. Kalntschner és munkatársai vizsgálták azon hemodinamikai paramétereket, melyek mind Schwan-Ganz-katéterrel mind PiCCO monitorral mérhetők és jó egyezést találtak a CI, SVR és SVI vonatkozásában. Csak 5,5 l m⁻² feletti CI esetén volt jelentős különbség a két módszer között. A vizsgálat során 130 szimultán mérést végeztek. Az alacsonyabb költségek és kisebb komplikációs ráta miatt e módszer használatát javasolják [39].

A transzpulmonális termodilúciós technikának két módszere ismert, a kettős dilúciós technika (Cold), és az egyszeres hígulós technika (PiCCO). A két módszer között lényeges különbség a tüdővíz meghatározásában van, mivel az első méri, míg a második számítja azt. E módszerek előnye a Schwan-Ganz-katéterrel szemben, hogy nem igényelnek plusz katétert, a mérés a súlyos állapotú betegeknél egyébként is nélkülözhetetlen artériás és centrális vénás katéter segítségével történik.

Martyn és munkatársainak vizsgálatai rámutattak, hogy a RVEDVI égett betegek esetében jól korrelál a CI-vel [37]. Majdnem kétszer olyan erős közöttük a kapcsolat, mint a CI és a CVP valamint a PAOP között, tehát a RVEDVI jó korrelációt mutat a preload értékével égett betegekben. Holm és munkatársai vetették fel először az ITBVI-t, mint lehetséges paramétert az adekvát folyadékterápia monitorizálására [40]. Az ITBVI a preload egyik legmegbízhatóbb klinikai mutatójának látszik [41], szemben a CVP-vel vagy a PAOP-vel, melyek nem alkalmasak a preload követésére [42].

A TBVI is egy lehetséges végpont lehet [36], azonban e paraméter használatát nehezíti az a tény, hogy mérése idocyanin zöld adását igényli, és ezért nem lehet olyan gyakran mérni, mint az ITBVI-t.

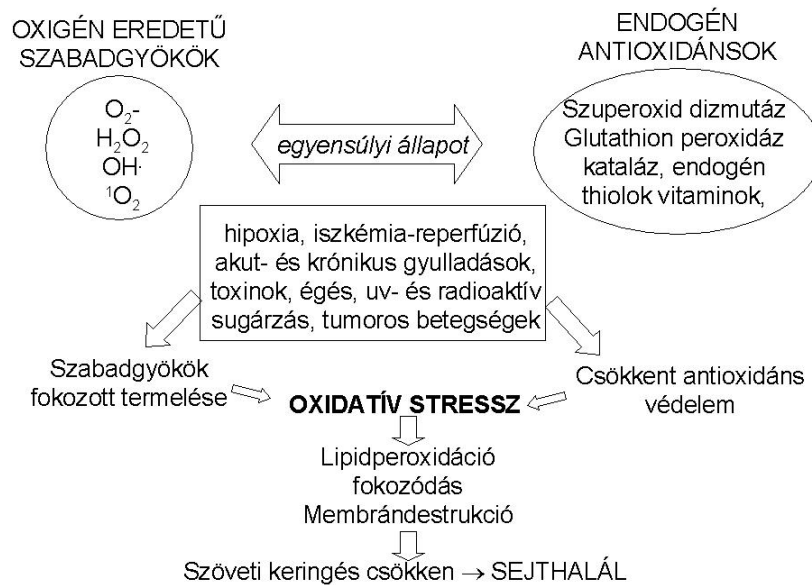
Az ScvO₂ irodalmi adatok alapján jó korrelációt mutat a S_vO₂-vel [43, 44], ami az artéria pulmonálisba vezetett eszköz (Schwan-Ganz-katéter) segítségével mérhető. Sokk állapotban a két érték változása nem minden esetben volt azonos nagyságú, a változás iránya azonban minden esetben azonos volt. Bár e paramétert kiterjedten használják például septicus betegek korai célirányos kezelésében [45] égett betegek folyadékpótlásának vezetésében azonban nem terjedt el.

1. 3. A szabadgyökök

1. 3. 1. Szabadgyökök jellemzése, szerepük a különböző kórállapotokban

Az elmúlt időszakban számos kórképben (hipoxiás állapotok, iszkémia-reperfúziós szindrómák, akut- és krónikus gyulladások, mérgezések, égés, UV- és radioaktív sugárzás okozta károsodások, tumoros betegségek) igazolták a szabadgyökös reakciók patológiás szerepét. A molekuláris oxigénből keletkező szabadgyökök redukált oxigénszármazékok, melyek egy vagy több párosítatlan spinű elektront tartalmaznak külső elektronhéjukon, ezért igen nagy reakcióképességgel rendelkeznek. Legfontosabb képviselőik: O²⁻ (szuperoxid anion), OH[·] (hidroxilgyök), singlet oxigén és reaktivitását tekintve még ide sorolható a H₂O₂ is. Az aerob metabolizmus során oxigén szabadgyökök folyamatosan képződnek, és jelenlétük elengedhetetlen számos enzim működéséhez és különböző mediátorok felszabadulásához. Az úgynevezett patológiás szabadgyökös reakciók során azonban a reaktív gyökök száma megsokszorozódik, és a közömbösítésükhöz rendelkezésre álló endogén antioxidáns védőrendszer kapacitása már nem elegendő [46]. Ezt az állapotot gyakran súlyosbítja, hogy a fehérjetermészetű antioxidáns enzimek (SOD, kataláz, glutathion-peroxidáz) is károsodhatnak, amelyek a makromolekulák károsodásához vezethetnek. A fokozott gyöktermelés, és az antioxidáns mechanizmusok elégtelen működése következtében súlyos károsodásokat

okozó állapot, az „oxidatív stressz” alakulhat ki. Az oxigén szabad gyökök szerepe számos betegség patogenezisében mint oki tényező, vagy mint a betegség progressiójáért felelős faktor kimutatott. A mai ismereteink szerint legfontosabb szabadgyökös betegségek az iszkémiás reperfüziós károsodások, kardiovaszkuláris kórképek, diabetes, hemorrágiás sokk, atherosclerosis, hipertenzió [47-51]. Igazolták a szabadgyökök kóroki szerepét alkoholos májbetegségben, krónikus C hepatitisben [52] illetve pulmonális embóliában [53]. A sebészi inzultus is kiválthat oxidatív stresszreakciót [54]. Kóroki tényezőként szerepelnek a polytraumát követő patofiziológiai folyamatok kialakulásában [55], valamint az égési traumát szenvedett betegek szervezetében fellépő gyulladásos válaszban is jelentős szerepet játszanak.



2. Ábra: Az oxidatív egyensúly és felborulásának következménye a szervezetben.

Róth E, Hejmel L : Oxygen free radicals in heart disease. In: Cardiac Drug Development Guide. Ed. M. K. Pugsley. Humana Press Inc. Totowa NJ. 2003: 47-66.

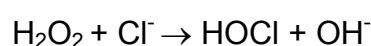
1. 3. 2. Szabadgyökök keletkezése

A szabadgyökök többféle módon keletkeznek a szervezetben. E folyamatok egy része fiziológiás körülmények között is jelen van, míg mások csak kóros körülmények között aktiválódnak.

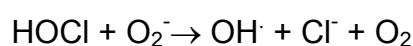
A szabadgyökök egyik fiziológiás forrása a mitokondriális elektron transzport rendszer. A citokróm oxidáz (Komplex IV) enzim rendszerben az O_2 közvetlen négyelektronos redukción átesve vízzé alakul. Mindemellett e redukció azonban nem tökéletes és az O_2 egy elektronos redukciója szuperoxid O_2^- anion keletkezéséhez vezet, melynek spontán, illetve enzimatis dizmutációja során H_2O_2 keletkezik. A sejtekben található H_2O_2 legfőbb forrása a mitokondriális elektron transzport lánc [56]. A H_2O_2 katalitikus bomlásából OH^- keletkezhet.

Peroxiszómális β oxidáció a szabadgyökök zsírsavakból való képződésének lehetséges útja, mely során H_2O_2 keletkezik melléktermékként. A cytochrome p-450 enzim képes az O_2 -t O_2^- -dá redukálni. E folyamat mértéke normális körülmények között nem ismert, patológiás körülmények között szerepe lehet az oxidatív stressz kialakulásában [57-58].

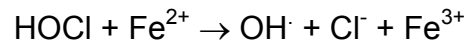
Az oxidatív robbanás: A ROS gyulladás hatására bekövetkező nagymértékű képződését hívjuk oxidatív robbanásnak, mely a szervezet védekező működéséhez szükséges, azonban a gyökök expanzív termelődése súlyos szövetkárosodáshoz vezethet. A leukociták a szervezetet érő támadásra egy sor ROS termelésével válaszolnak (O_2^- , H_2O_2 , OH^-) [59-61]. A leukociták képesek szabadgyökök felhasználásával hypoklórsav képzésére, majd ezt felhasználva OH^- gyököt képeznek. A folyamat a következő: A NADPH oxidáz hatására $NADP + 2H^+$ keletkezik, melynek mellékterméke a O_2^- . A korábban említett módon spontán vagy enzimatis úton O_2^- ből H_2O_2 keletkezik. A sejtekben jelenlevő mieloperoxidáz enzim klorid ion jelenlétében létrehozza hypoklórsavat.



A keletkező hypoklórsav reakcióba léphet a szuperoxid anionnal,



Illetve kétértékű vas jelenlétében is keletkezhet hydroxyl gyök.



A nitrogén monoxid szintetáz enzim az L-arginint L-citrullinná oxidálja. E reakció során NO szabadul fel. Ezen enzimnek 3 formája ismeretes. A neuronális és endoteliális forma a fiziológiás NO termelésben játszik szerepet. Az indukálható forma hatására gyulladáshoz vezető reakciók során nagy mennyiségű NO szabadul fel, mely reakcióba léphet az O_2^- -kel és így a rendkívül agresszív peroxinitrit keletkezik ,



mely szerepet játszik a ciklooxygenáz aktivációban, emellett szignál molekulaként is ismeretes, a mitokondriális membrán depolarizációját okozza és felelős az oxidatív foszforiláció és ATP szintézis szétkapcsolásáért [62].

1. 3. 3. Szabadgyökök feltételezett szerepe az égésbetegség és égési ödéma kialakulásában

Az égésbetegség során felszaporodó ROS-ek egyik fontos célpontját a többszörösen telítetlen zsírsavakban gazdag sejtmembrán képezi. A lipid peroxidáció az égés során fellépő legveszélyesebb patológiás reakciók közé tartozik [63, 64]. A lipid peroxidáció következménye a sejtmembrán tulajdonságainak megváltozása és ezáltal jelentősen károsodhat a különböző membránhoz kötött fehérjék funkciója is [65]. A lipidperoxidáció erőssége és az égéshez kapcsolódó szerveletelenség és sok kialakulása között szoros kapcsolat figyelhető meg [66-67]. Az égés hatására az intarvaszkuláris neutrofil sejtek gyöktermelése fokozódik és a keletkező ROS oxidálják a sejtek foszfolipid membránját. Az oxidatív mechanizmus patogenetikus szerepét mutatja az a tény, hogy a lipidperoxidáció végtermékei kimutathatók az égés által érintett szövetekben, az ödémafolyadékban és a nyirokban is. A szabadgyökök felszaporodása az égésbetegség korai fázisában a profúz ödémaképződéssel párhuzamosan megfigyelhető [68, 69].

A szabadgyökök kétféle mechanizmus útján vesznek részt az égési ödémaképződésében. Egyrészt a fent leírt mechanizmus révén károsítják a

sejtmembránt és fokozzák annak átteresztőképességét, ugyanis az égett területen a kapillárisok gyakorlatilag szabadon átjárhatóvá válnak az albumin számára a sérülést követő első 24 órában. Másrészt a szabadgyökök károsítják a hyaluronsavat, a kollagént és egyéb a matrix állományt alkotó elemeket [70-71]. E folyamatok az intersticiális tér compliance-nek növelése és a keletkező vegyületek ozmotikus aktivitásán keresztül hozzájárulnak az égési ödéma kialakulásához. Az oxidatív reakciók ödémaképződésben betöltött szerepét mutatja az a tény, hogy kísérletes körülmények között allopurinollal [72, 73], vagy egyéb antioxidáns vegyülettel történő előkezelés jelentősen csökkentette az égést követő ödémát. C-vitamin alkalmazása $60 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ dózisban 6 órával az égést követően jelentősen csökkentette az égési ödémaképződését [74]. Különösen nagy érdeklődésre tarthat számot az a tény, hogy a C-vitamin terápia mély égés esetén szignifikánsan csökkentette az intersticiális tér szívó hatását és ezáltal az ödémaképződést. Más tanulmányok is igazolták [75, 76] az antioxidáns terápia kedvező hatását a kapilláris permeabilitásra. Mindezen eredmények azonban állatkísérletes adatokon alapulnak a klinikai tanulmányok száma elenyésző.

1. 3. 4. Az antioxidáns rendszer, a szabadgyökök okozta károsodások kezelésének lehetőségei égett betegekben

A ROS hatásainak kivédésében az antioxidáns rendszer játszik fontos szerepet. Az antioxidáns védelmi rendszer tagjai a szuperoxid dizmutáz, a kataláz és a glutathion reduktáz/peroxidáz enzimek. A SOD az O_2^- -t kevésbé toxikus H_2O_2 -dá alakítja, a kataláz a H_2O_2 és a szerves peroxidok semlegesítésében játszik alapvető szerepet. A SOD a KAT és GR/GPX rendszer védi a szervezetet a szabadgyökök hatásától, szérumszintje megemelkedik a szabadgyökök okozta károsodások első fázisában, illetve fokozott lipidperoxidáció során [77].

A nem enzimikus védelmi rendszer jelentős részét a plazma szulfhidril csoportjai képezik. A nem fehérjéhez kötött csoportok nagy részét a redukált glutathion tartalmazza, mely fontos szerepet játszik a ROS megkötésében. Normális körülmények között a sejtekben a redukált és oxidált glutathion aránya magas, a glutathion reduktáz nagymennyiségű redukált glutathiont képez mely,

képes a ROS megkötésére [78-79]. Az égés után fellépő szöveti hypoxia hatására csökken az intracelluláris GSH szintje, mely csökkenés hátterében a szabadgyökök hatására fellépő nagymértékű GSH felhasználás állhat [80, 81].

A SOD aktivitása rendszerint csökken égés után az aktivált SOD elhasználódása miatt [82-83]. Experimentális és klinikai adatok alapján az exogén SOD terápia hatásos volt a ROS okozta károsodások kivédésében [63, 85, 86]. SOD derivátumok adagolása 1 mg/kg dózisban, patkányokban enyhén csökkentette a lipid-peroxidációs végtermékek szintjét a szérumban, tüdőben és a vesében az égésbetegség korai szakaszában [85]. Természetesen egyéb antioxidáns vegyületek is felkeltették a kutatók és klinikusok érdeklődését. Állatkísérletekben antioxidánsok alkalmazásával csökkenteni lehetett az égési ödéma mértékét, és a ROS okozta szöveti károsodást [87, 88]. Antioxidáns terápiára eddig a desferroxamint ($15 \text{ mg kg}^{-1} \text{ nap}^{-1}$), allopurinolt ($50 \text{ mg kg}^{-1} \text{ nap}^{-1}$), NAC-t ($1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ nap}^{-1}$) és a SOD-ot ($10000 \text{ U kg}^{-1} \text{ 6h}^{-1}$) használták. Ezek közül a NAC a legtöbbet vizsgált vegyület a glutathion ismert prekursora. Állatkísérletekben az intravénásan beadott NAC ROS kötő képessége következtében csökkentette az iszkémia-reperfúziós károsodás mértékét [89], emellett csökkentette a gyulladáshoz vezető citokinek szintjét, az adhéziónak molekulák expresszióját és gátolta az NF- κ B aktivitását [90, 91]. Állatkísérletben az is bizonyítást nyert, hogy NAC égési sérülést 15 perccel megelőző, majd az égést követő második órában 150 mg kg^{-1} dózisban történő alkalmazása szignifikánsan emeli a keringő GSH szintjét, csökkenti a malondialdehid szérumszintjét és a mieloperoxidáz aktivitását, valamint minimalizálja a bakteriális transzlokációt [92].

Humán vizsgálatokban égést követően csökkent C- és A-vitamin, valamint szelénium szintet találtak az emelkedett lipidperoxidációs végtermékek mellett [93]. Az antioxidáns kezelés C-vitamin, GSH, NAC hatására a szervezet megőrzi az oxidatív károsodással szembeni védekezőképességét és csökken a szövetkárosodás [94, 95]. Jelen ismereteink szerint C-vitamin ($0,5\text{-}14,2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ nap}^{-1}$) valamint E vitamin (1200 IU nap^{-1}) történő adagolása hasznos a súlyosan égett beteg számára. Állatkísérletekben ennél nagyobb dózisban is alkalmazták, például C-vitamin (66 mg kg^{-1}) bólust követő ($33 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$)

infúziós adagolásával patkányokban jelentősen csökkenteni lehetett az égési ödéma mértékét [96]. A C-vitaminnak önmagában egyébként nincs antioxidáns hatása a vegyület a GPX visszaredukálódásához szükséges.

Bár az eddig leírtakból látható, hogy az antioxidáns terápia az égésbetegség kutatásának szerves részét képezi, azonban nem született ezidáig konszenzus arra nézve, hogy mely antioxidáns vegyületeket, és milyen dózisban használjunk. Emellett kevés a humán adat, a rendelkezésre álló adatok nagy része állatkísérletekből származik.

2. Célkitűzések

A bevezetőben leírtak alapján nagyon sok folyadékpótlási stratégia létezik, ami azt is mutatja, hogy egyelőre nem sikerült megtalálni az ideális módszert. A sémák nem individualizálhatók, ismertek olyan faktorok (légúti égés, nagyfeszültségű elektromos égés, vagy a késve elkezdett folyadékpótlás), melyek megnövelik az égett betegek folyadékigényét. Ugyanakkor számtalan faktor folyadékigényre gyakorolt hatása még nem tisztázott az égési traumát elszenvedett betegek esetében. Az sem ismert, hogy a jelenleg legáltalánosabban használt óradiurézis illetve invazív végpontok alapján vezetett folyadékpótlás közül melyik a hatékonyabb.

Az oxidatív stressz a SIRS-en keresztül, de önmagában is hozzájárul az érpermeabilitás fokozásához, illetve ozmotikusan aktív molekulák létrejöttéhez, melyek az égési ödémaképződésében fontos szerepet játszanak. Ismert továbbá, hogy az iszkémia-reperfúzió az oxidatív stressz egyik kiváltó oka lehet. Nem ismert azonban, hogy milyen viszonyban áll a trauma súlyossága és a kiváltott stresszreakció egymással, továbbá az sem, hogy az eltérő folyadékpótlási sémák különböző iszkémia-reperfúziós károsodásokat okozva befolyásolják-e a fellépő oxidatív stressz mértékét.

Az előbb leírtak tükrében, az alábbi célkitűzésekben megfogalmazott vizsgálatok elvégzését terveztük.

1. Az égésbetegség után fellépő hipovolémia kezelése történhet sémák alapján. A leggyakrabban használt PF az esetek mintegy 45-63%-ában alulbecsüli a szükséges folyadék mennyiségét. Retrospektív tanulmányunkban arra a kérdésre kerestük a választ, hogy az ismert és korábban felsorolt faktorokon kívül mely tényezők befolyásolják az égett beteg folyadékigényét, és hogyan lehet a PF-t pontosabbá tenni.

2. Célul tűztük ki annak vizsgálatát, hogy az invazív végpont (ITBVI) alapján végzett folyadékpótlás jobb eredménnyel jár-e, mint a hagyományos óradiurézis alapján vezetett.

3. A ScvO₂ korai normalizálása szeptikus betegek esetében javította a túlélést. Ezért vizsgálni kívántuk, hogy a fenti paraméter korábbi normalizálása valamelyik folyadékpótlási módszer segítségével, javítja-e a MODS értékét a sérülést követő napokban, vagyis az égett betegek profitálhatnak-e egy a szepszishez hasonló korai célirányos terápiából.

4. Az irodalomban alig van adat az oxidatív stressz és az égés kiterjedése közötti összefüggésről. Ezért vizsgálni kívántuk az égés kiterjedése és a sérülés kiváltotta oxidatív stressz közötti korrelációt, valamint az oxidatív stressz markerek szintjének változását a sérülést követő időszakban.

5. Az iszkémia-reperfúzió a szabadgyökök keletkezésének egyik ismert oka. A hipovolémiát követően a keringés helyreállása után szerepet játszik égésbetegségben is. Vizsgáltuk, hogy egy az igényhez jobban adaptált folyadékpótlási séma (ITBVI-vezérelt) hogyan befolyásolja a szervezet oxidatív stressz státuszát.

3. Vizsgálatok

3. 1. Az égett betegek folyadékigényét befolyásoló faktorok vizsgálata a sérülés utáni első 24 órában

3. 1. 1 Bevezetés és célkitűzés:

Számos faktor folyadékigényre gyakorolt hatása ismert (lásd célkitűzések), vannak azonban olyan faktorok, melyek szerepét eddig nem vizsgálták. Ilyen faktor lehet a BMI, melynek magas értéke a test relatív zsírtartalmának növekedését jelzi, és a kor, melynek előrehaladtával a szervezet relatív víztartalma csökken. A folyadékigényre befolyást gyakorolhat a TBSA nagysága is, mivel 20%-os égési sérülés esetén már generalizált ödémaképződéssel is számolnunk kell [8]. Az égési sérülés kiterjedésének növekedésével az égett területen és a nem sérült területeken kialakuló ödéma mértéke különböző, arányuk változik, ez a változás befolyásolhatja az égett betegek folyadékigényét.

Retrospektív vizsgálatunk célja azon faktorok keresése volt (életkor, testsúly, BMI, TBSA, mély égés jelenléte), melyek az első 24 óra során befolyásolhatják az egységnyi égett felületre és testtömeg kg-ra eső folyadékigényt. Célul tűztük ki olyan korrekciós faktorok meghatározását, melyek segítségével a PF pontosságát növelni tudjuk, és így a betegek folyadékigényét képesek leszünk pontosabban megbecsülni. Vizsgáltuk a felületes illetve mély égés folyadékigényre gyakorolt hatását is.

3. 1. 2. Beteganyag és módszer:

Vizsgálatunkban azon égési traumát elszenvedett betegek adatait dolgoztuk fel, akik 2001. januárja és 2005. októbere között kerültek intenzív osztályunkra. A vizsgálatba vételi kritérium volt a testfelület legalább 15%-át érintő égési sérülés, valamint a sérülés után 3 órán belül osztályunkon megkezdett folyadékpótlás. Az égés kiterjedését a Lund-Browder ábra segítségével határoztuk meg [97]. Kizárási kritériumnak tekintettük az elektromos eredetű égési sérülést, a krónikus bal szívfél- és

veseelégtelenséget, a 14 év alatti életkort, a légúti égést valamint a sérülés után, 72 órán belül kialakult akut veseelégtelenséget. Légúti égés gyanúja esetén (égési sérülés az arcon, korom a szájbán, jellemző röntgenkép) bronchoszkópiával vizsgáltuk annak meglétét.

Az intravénás folyadékpótlás során, az első 24 órában kizárólag Ringer laktát infúziót adtunk betegeinknek. Az infúzió ütemét a kezelés elején a PF alapján határoztuk meg ($4 \text{ ml kg}^{-1} \%^{-1}$) [34, 40, 98]. Az infúzió sebességét úgy állítottuk be, hogy a becsült folyadékigény felét az első 8 órában ($0,25 \text{ ml kg}^{-1} \%^{-1} \text{ h}^{-1}$) kapja meg a beteg, majd a folyadékterápiát az óradiurézis alapján vezettük [31, 40, 98, 99]. Amennyiben az óradiurézis két órán keresztül alacsonyabb volt, mint $0,5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$, a folyadékpótlás ütemét $0,05 \text{ ml kg}^{-1} \%^{-1} \text{ h}^{-1}$ -val megemeltük a következő két órás időintervallumra. Abban az esetben, ha az infúzió ütemét $0,5 \text{ ml kg}^{-1} \%^{-1} \text{ h}^{-1}$ értékre kellett felemelnünk (legkorábban 10 órával a sérülés után), a folyadékterápiát invazív hemodinamikai monitorozás, transzpulmonális termodilúció segítségével folytattuk (PiCCO, Pulsion Medical Systems., München, Németország). Az infúzió ütemét $0,05 \text{ ml kg}^{-1} \%^{-1} \text{ h}^{-1}$ -val csökkentettük, ha a diurézis értéke két órán keresztül meghaladta a $1,0 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ -s értéket.

A következő paramétereket vizsgáltuk az első 24 óra során: életkor, nem, TBSA, BMI, mély égés jelenléte, a PF által meghatározott folyadékszükséglet, $\text{FI KG}^{-1} \%^{-1}$ és a vizeletmennyiség. A prehospitális ellátás során adott folyadékmennyiséget figyelembe vettük a beteg folyadékigényének meghatározásakor.

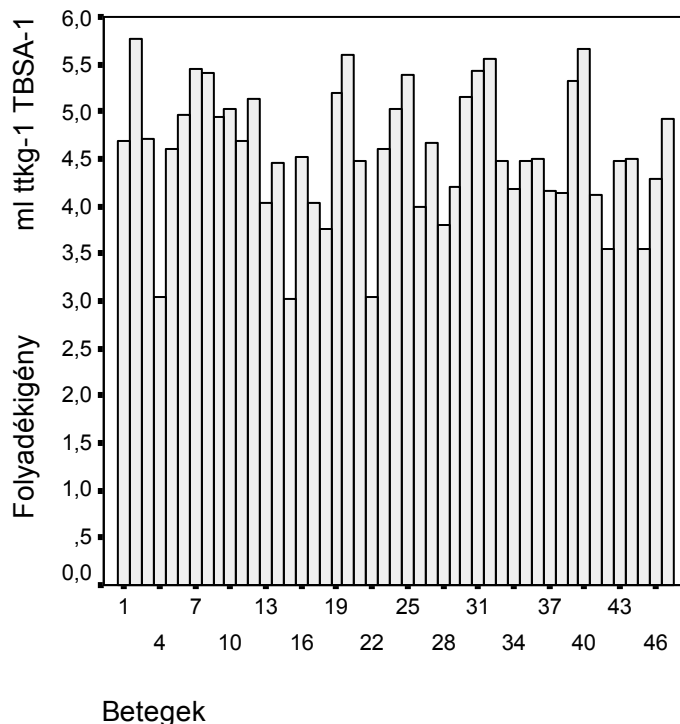
Összehasonlítottuk a felületesen égett és a mély égett betegek folyadékigényét, égési sérülésük kiterjedését és óradiurézisük átlagát.

Statisztikai analíziseinkhez a Statistical Program for Social Sciences 11,0 for Windows programcsomagot (SPSS[®], Chicago, Ill., USA) használtuk. A paraméterek közötti korreláció vizsgálatára a Spearman tesztet, míg az egyes paraméterek összehasonlítására a Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztuk. Adataink nem mutattak normál eloszlást, ezért minden paraméternek a medián és interkvartilis értékeit (IQR) adtuk meg. Szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket fogadtuk el.

3. 1. 3. Eredmények:

Vizsgálatba vételi kritériumainknak 55 beteg felelt meg. A prehospitálisan beadott folyadék mennyisége 8 páciens esetében bizonytalan volt, ezért őket kizártuk a vizsgálatból. Akut veseelégtelenség egy betegnél sem alakult ki az első 72 óra során, így 47 beteg (7 nő, 40 férfi) adatait dolgoztuk fel, életkoruk mediánja 48 év (IQR 39 - 62), TBSA-juk mediánja 35% (IQR 25 - 51) volt. Mély égés 15 beteg esetében fordult elő.

FI $\text{KG}^{-1} \text{ \%}^{-1} 24\text{h}^{-1}$ mediánja $4,66 \text{ kg}^{-1} \text{ \%}^{-1}$ (IQR 4,15 – 5,13) volt. Az egyes betegek folyadékigényét a 3. ábra mutatja.

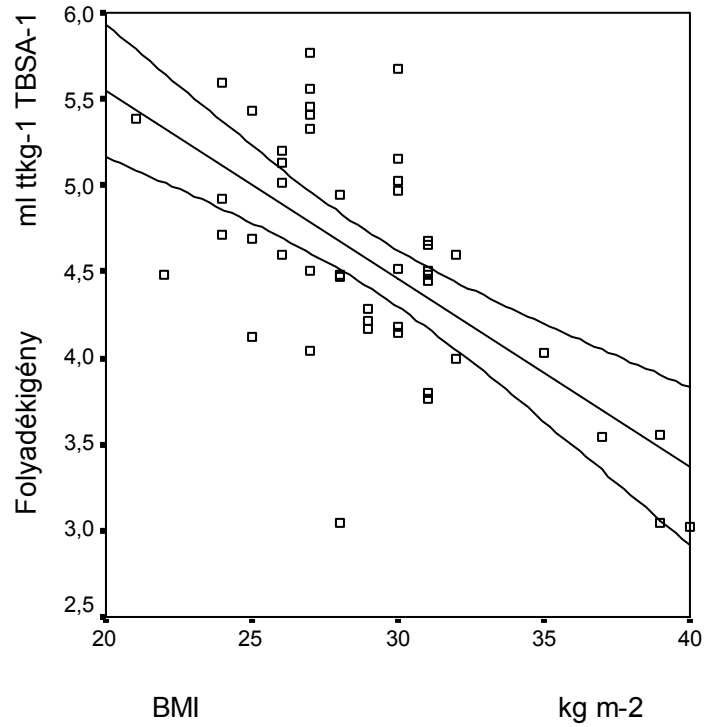


3. ábra: Az egyes betegek folyadékigénye az első 24 órában

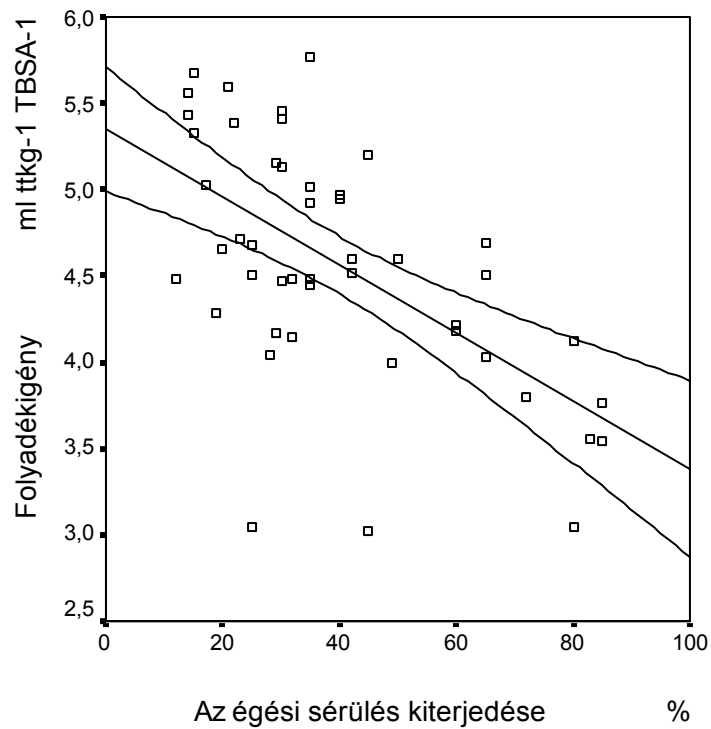
Minden beteg (n=47) egységnyi égett felületre és testtömeg kg-ra vonatkoztatott folyadékigényét külön oszlopban ábrázoltunk.

Összehasonlítva a betegek átlagos folyadékszükségletét a PF alapján számolttal, jól látható, hogy szignifikánsan több ($p < 0,05$) folyadékot igényeltek betegeink ($14.500 \text{ ml nap}^{-1}$ [IQR 8.550 – 18.640], vs. $9.800 \text{ ml nap}^{-1}$ [IQR 7.500 – 14.000]). Szignifikáns negatív korrelációt találtunk a FI $\text{KG}^{-1} \text{ \%}^{-1} 24\text{h}^{-1}$ és a

BMI között ($r = -0,570$; $p < 0,01$; 4. ábra), ahogyan a FI $\text{kg}^{-1} \%^{-1} 24\text{h}^{-1}$ és a TBSA között is ($r = -0,553$; $p < 0,01$; 5. ábra).



4. ábra: Szignifikáns negatív korreláció az egységnyi égett felületre és testtömeg kg-ra vonatkoztatott folyadékigény ($\text{ml kg}^{-1} \text{TBSA}^{-1}$) és a testtömegindex (BMI kg m^{-2}) között ($r = -0,570$; $p < 0,01$)



5. ábra: Szignifikáns negatív korreláció az egységnyi égett felületre és testtömeg kg-ra vonatkoztatott folyadékigény ($\text{ml kg}^{-1} \text{TBSA}^{-1}$) és az égési sérülés kiterjedése (%) között ($r = -0.553$; $p < 0,01$).

Eredményeink alapján a PF korrekciós faktorait határoztuk meg, melyekkel a számított folyadékigény pontosabban számítható ki. (III. és IV. táblázat).

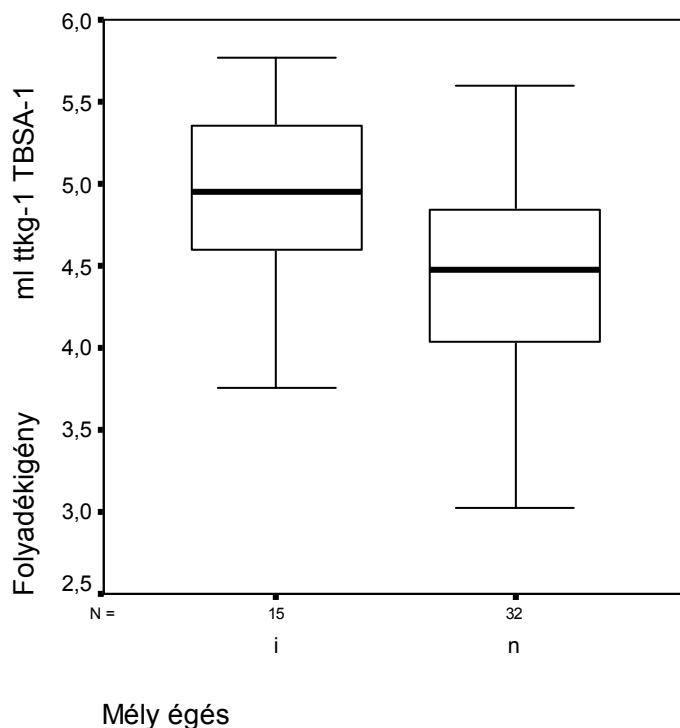
BMI	Korrektációs faktor
20-25 kg m ⁻²	1,30
25-30 kg m ⁻²	1,18
30-35 kg m ⁻²	1,05
35-40 kg m ⁻²	0,90

III. táblázat: A testtömegindex (BMI) alapján számított, a PF-ra vonatkozó korrektációs faktorok

TBSA	Korrektációs faktor
< 20%	1,3
20-40%	1,2
40-60%	1,1
60-80%	1,0
80-100%	0,9

IV. táblázat: Az égett felület (TBSA) alapján számított, a PF-ra vonatkozó korrektációs faktorok

A mély égést elszenvedett betegek esetében a a FI KG⁻¹ %⁻¹ 24h⁻¹ magasabb volt, mint a felületesen égett betegek csoportjában: 4,95 ml kg⁻¹ %⁻¹ (IQR 4,60 – 5,38) és 4,47 ml kg⁻¹ %⁻¹ (IQR 4,03 – 4,90; p<0,01; 6. ábra).



6. ábra: A felületes és mély égést elszenvedett betegek folyadékigényének összehasonlítása

Az ábra az egységnyi égett felületre és testtömeg kg-ra vonatkoztatott folyadékigény ($\text{ml kg}^{-1} \text{TBSA}^{-1}$) és az égés mélységének viszonyát mutatja be.

32 betegnek csak felületes égési sérülése volt (első oszlop), míg 15 beteg esetében mély égést is diagnosztizáltunk (második oszlop). Mély égés esetén az egységnyi égett felületre és testtömeg kg-ra vonatkoztatott folyadékigény magasabb volt ($p < 0,01$). Az ábrán feltüntettük a medián (vastag fekete vonal), az interkvartilis (téglalap) és a minimum-maximum értékeket (vonal diagramm).

Az óradiurézis átlagértéke nem mutatott szignifikáns különbséget a mély, illetve a felületes égett csoportban: $0,92 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ (IQR $0,80 - 1,07$) és $0,97 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ (IQR $0,71 - 1,14$). A TBSA mediánja ugyanezen két csoport esetében hasonló volt: 35% (IQR $30 - 46$) és 37% (IQR $28 - 48$).

Nem találtunk statisztikailag kimutatható kapcsolatot a $\text{FI KG}^{-1} \%^{-1} 24\text{h}^{-1}$ és a testsúly ($r = -0,022$; NS), a testmagasság ($r = 0,123$; NS) és az életkor ($r = 0,095$; NS) között.

Az intenzív osztályos mortalitás 19%-os volt ($n=9$). Az exitált betegeket nem zártuk ki a vizsgálatból, adataikat feldolgoztuk. 5 beteg esetében égési sérülésük kiterjedése meghaladta a 80 %-ot, mindannyiukat az intenzív

osztályon veszítettük el. 4 beteg halt meg későbbi időpontban, az intenzív osztályos elbocsátás, majd ismételt felvétel után. Hárman közülük szeptikus komplikáció és többszervi elégtelenség (multiple organ failure: MOF) miatt haltak meg, a negyedik beteg pedig akut légzési distressz szindróma (acute respiratory distress syndrome: ARDS) következtében.

3. 1. 4. Megbeszélés:

A folyadékigény betegeinknél a PF által számítottnál szignifikánsan magasabb volt. Baxter és Shires cikkükben arról írtak, hogy a PF az esetek több mint 88%-ában megfelelő folyadékterápiát biztosított a betegek számára, mindössze 12%-uk igényelt $4,0 \text{ ml kg}^{-1} \%^{-1}$ -nél több folyadékot [34] az első 24 órában. Számos más cikk vizsgálatunkkal megegyező eredményt közölt. A PF alapján vezetett folyadékpótlás a betegek 45-63%-ában nem megfelelő a hiányzó intravazális folyadék pótlására [28, 29, 100], általában alulbecsüli a szükséges folyadék mennyiségét. Vizsgálatunkban 7 beteg esetében azonban kevesebb folyadékra volt szükség, mint ahogy azt a PF előre jelezte. Betegeink esetében az intravénás folyadékpótlás üteme kisebb volt, mint amit más publikációkban említenek [28, 29, 96]. A leggyorsabb ütemű folyadékpótlás sem haladta meg a $8 \text{ ml kg}^{-1} \%^{-1}$ -t (ami megfelel $0,5 \text{ ml kg}^{-1} \%^{-1} \text{ h}^{-1}$ -s ütemnek), mely értéket más vizsgálatokban túlléptek [28, 29, 100]. Betegeinknél nem alakult ki hasi kompartment szindróma, az égéstől megkímélt végtagokon fasciotomiára nem volt szükség. Betegeinknél nem észleltünk folyadéktúltöltésre utaló klinikai jeleket. Folyamatosan monitoroztuk a centrális vénás nyomást, az esetlegesen kialakuló tüdőödémát mellkas-röntgennel, illetve az artériás vér oxigén nyomásának monitorozásával vizsgáltuk.

A BMI és az egységnyi égett felületre eső folyadékigény között az első 24 órában, vizsgálatunkban szignifikáns negatív korrelációt észleltünk. A MEDLINE rendszerében nem találtunk a $\text{FI KG}^{-1} \%^{-1} 24\text{h}^{-1}$ és a BMI kapcsolatát vizsgáló adatot. Jól ismert tény az, hogy a gyermekek $\text{FI KG}^{-1} \%^{-1} 24\text{h}^{-1}$ -je magasabb, mint a felnőtteké [101]. Ezt a magasabb folyadékigényt a gyermekek magasabb szöveti compliance értékével és nagyobb testtömegre vonatkoztatott BSA-val magyarázhatjuk. Felnőttekben az alacsonyabb BMI

nagyobb testtömegre vonatkoztatott BSA-val társul, ami magyarázata lehet annak, hogy felnőttekben miért tapasztalható szignifikáns negatív korreláció a $FI\text{ KG}^{-1}\text{ \%}^{-1}\text{ 24h}^{-1}$ és a BMI között. A magasabb BMI esetén észlelt alacsonyabb folyadékigény másik magyarázata lehet az a lehetőség, miszerint e betegek esetén az égés kiterjedését túlbecsüljük. Nincs irodalmi adat arra vonatkozóan, hogy a Lund-Browder-ábra megbízhatósága miként változik a BMI függvényében. Azonban Berry és munkatársai igazolták, hogy az egy tenyérnyi égett felület a magas BMI-jű betegeknél nem 1, hanem csak 0,64%-t jelent [102]. Ezen adatok alapján elképzelhető, hogy az általunk használt módszer is túlbecsli az égés kiterjedését. Cancio és munkatársai negatív korrelációt találtak a $FI\text{ KG}^{-1}\text{ \%}^{-1}\text{ 24h}^{-1}$ és a testtömeg között, de nem vizsgálták a $FI\text{ KG}^{-1}\text{ \%}^{-1}\text{ 24h}^{-1}$ és a BMI kapcsolatát [29]. A $FI\text{ KG}^{-1}\text{ \%}^{-1}\text{ 24h}^{-1}$ és TBSA között ugyanakkor nem találtak kapcsolatot [29].

A $FI\text{ KG}^{-1}\text{ \%}^{-1}\text{ 24h}^{-1}$ és a testtömeg között e vizsgálattal szemben nem találtunk szignifikáns korrelációt.

A mély égés jelenléte szignifikánsan növelte a folyadékigényt a felületes égéssel szemben. Cancio és munkacsoportja hasonló megállapításra jutott a folyadékigény és a mély égés kérdésében, megállapításuk alátámasztja eredményünket [29]. A felületes égett és mély égett csoport között nem találtunk szignifikáns különbséget az óradiurézis és a TBSA viszonylatában. A mély égett csoport magasabb folyadékbevitelére tehát nem a folyadéktúltöltés vagy az égés kiterjedésének eltérései miatt alakult ki.

Megállapításaink értékét korlátozza a tanulmány retrospektív volta. Betegeink viszonylag alacsony száma is további kutatásokat tesz szükségessé. Eredményeinket a jövőben prospektív, randomizált vizsgálatoknak kell igazolniuk, hogy az általunk meghatározott korrekciós faktorokat tovább pontosíthassuk, újabbakat határozhatunk meg és az égett betegek számára egy, a klinikumban pontosabb folyadékpótlást biztosító formulát fejleszthessünk ki.

3. 2. Az artériás termodilúciós mérés alapján végzett folyadékpótlás hatása az infúzió időbeli eloszlására és a centrális vénás szaturációra

3. 2. 1. Bevezetés:

Az égett betegek folyadékterápiáját sémák, non-invazív és invazív paraméterek alapján egyaránt vezetik, ami arra utal, hogy az ideális paramétert még nem sikerült megtalálni. Használják formulákat (PF), vezetik a terápiát OD-, illetve invazív hemodinamikai paraméterek (ITBVI, TBVI) alapján.

Az irodalomban nincs arra vonatkozó adat, hogy a ScvO₂ korai normalizálása befolyásolja-e az égés prognózisát, de más kóros állapotokban például szepszisben [45, 103], traumában [104] és myocardialis infarktuszban [105] igazolták ennek hasznos voltát. Ezért a ScvO₂-t választottuk elsődleges célparaméternek.

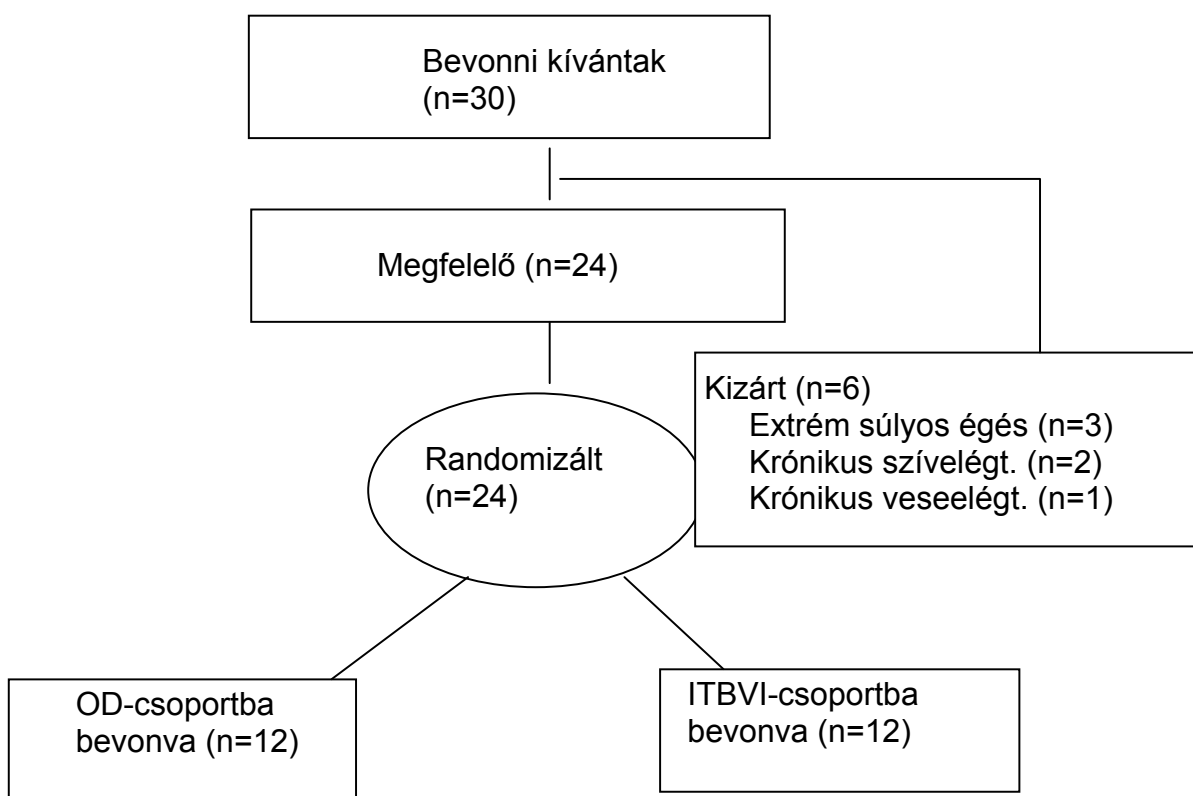
Másodlagos célparaméternek a MODS-t választottuk, mivel power-analízisünk alapján betegeink száma nem elegendő, hogy a halálra vonatkoztatva következtetéseket vonjunk le. Az irodalomban azonban igazolták, hogy a MODS [106] égett betegek esetében korrelál a halálra való kockázattal az ITO-n [107].

Vizsgálatunk célja a két klinikai paraméter (OD és ITBVI) folyadékpótlásban betöltött szerepének vizsgálata volt.

3. 2. 2. Beteganyag és módszer:

Vizsgálatba Intenzív Terápiás Osztályunkra 2004. januárja és 2006. júniusa között felvett betegeket vontunk be a regionális etikai bizottság engedélyét követően. A vizsgálathoz engedélyt a betegről, illetve legközelebbi hozzátartozójától kértünk. Bevételi kritérium a TBSA>15% és az osztályos folyadékpótlási protokoll 3 órán belüli elkezdése volt. Az égett felületet Lund-Browder-táblázat segítségével határoztuk meg. Kizárási kritérium a dokumentált krónikus vese- illetve szívelégtelenség, valamint a 18 év alatti életkor voltak. Légúti égés gyanúja esetén (arcégés, korom a garatban, MRTG) bronchoszkópiát végeztünk annak igazolására.

Beavatkozások: Borítékos randomizálással betegeinket két csoportba osztottuk. Az OD-csoportban az óradiurézis, az ITBVI-csoportban az intratorakális vérvolumenindex alapján vezettük a folyadékterápiát (7. ábra).



7. ábra: A vizsgálat folyamatábrája

Az invazív transpulmonális hemodinamikai mérésekhez mindkét csoportban artériás katétert (PULSIOCATH, Pulsion Medical Systems, Munich, Germany), a folyamatos ScvO₂ monitorozáshoz speciális fiberoptikus katétert (CeVOX, Pulsion Medical Systems, Munich, Germany) vezetünk be a CVK-n keresztül a véna cava superiorba. Az eszközt in vivo naponta kétszer kalibráltuk. A CVK korrekt pozícióját MRTG-vel ellenőriztük. Mindkét csoportban kizárólag RL oldatot használtunk folyadékpótlásra. Az infúzió kezdeti sebességét a PF alapján határoztuk meg [34].

Az OD-csoportban (n=12) a folyadékterápiát az 5. 1. 3. fejezetnek megfelelően végeztük (7. ábra) [31, 40, 98, 101]. A MAP 70 Hgmm feletti értéken tartásához norepinephrint adtunk maximum $0,1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ dózisban. Invazív hemodinamikai méréseket 8 óránként végeztünk 20 ml 4°C -nál hidegebb NaCl oldat segítségével. Három egymást követő mérés átlagát használtuk fel statisztikai értékeléshez. A kezelőorvos nem ismerte az invazív monitorozás adatait ebben a csoportban.

Az ITBVI-csoportban 2 óránként végzett hemodinamikai mérések alapján vezettük a folyadékterápiát. A cél az ITBVI $800 - 850 \text{ ml m}^{-2}$ közötti értéke volt, ami alacsonyabb normál értékénél ($850-1000 \text{ ml m}^{-2}$). Az alacsonyabb értéket a folyadéktúltöltés elkerülése miatt választottuk. Ha az ITBVI alacsonyabb volt mint 800 ml m^{-2} az infúzió sebességét 10%-al növeltük. Ha az ITBVI alacsonyabb volt mint 750 ml m^{-2} 500 ml RL-t adtunk majd a hemodinamikai méréseket megismételtük, amennyiben az ITBVI magasabb volt mint 850 ml m^{-2} az infúzió sebességét 10%-al csökkentettük (8. ábra).



8. ábra: A folyadéktöltés protokollja az óradiurézis (OD) és az intratorakális vérvolumenindex (ITBVI) csoportban

PF = Parkland-formula, PiCCO = transpulmonáris hemodinamikai mérés, ITBVI = intratorakális vérvolumenindex, OD = óradiurézis, RL= Ringer-laktát infúzió

Ha az ITBVI elérte a megcélzott tartományt, de az oliguria (diurézis kevesebb mint $0,5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$), vagy/és hipotenzió (MAP kevesebb mint 70 mmHg), perzisztált norepinephrint adagoltunk méréseinknek megfelelően. Mindkét csoport a 2. és 3. napon bázis infúzióként $20 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ dózisban Sterofundin B oldatot kapott, amit az OD-, illetve ITBVI alapján hydroxiethyl keményítővel (Voluven®) és RL-al egészítettünk ki az OD-, vagy ITBVI alapján.

Mintavétel: Az ScvO₂-t mindkét csoportban folyamatosan monitoroztuk. A szérum laktátszintjét 8 óránként határoztuk meg, az óradiurézis átlagát 8 óránként számoltuk ki. A MODS értékét felvételkor majd minden 24 órában meghatároztuk. Invazív hemodinamikai méréseket az OD-csoportban 8 óránként az ITBVI-csoportban 2 óránként végeztünk, de statisztikai analízishez

csak a 8 óránként mért adatokat használtuk fel (CI, ITBVI, EVLWI, SVV, CVP). Statisztika: minden beteg esetében 9 hemodinamikai mérés eredményét (3 mérés 3 napig) használtunk fel statisztikai analízisre (216 mérés).

Statisztikai analízisünket a 3. 1. 2. fejezetben leírtaknak megfelelően végeztük. Az időbeli változások vizsgálatát kétutas ANOVA-val az eloszlások közötti különbségeket Chi-négyzet teszttel vizsgáltuk. Adataink nem mutattak normál eloszlást, ezért minden paraméternek a medián és interkvartilis értékeit (IQR) adtuk meg.

Erőanalízisünk alapján melyet 10 beteg bevonása után végeztünk el a ScvO₂ vonatkozásában 22 beteg (4,5% különbség, SD 3,7, erő 80%, α hiba 5%), a MODS vonatkozásában 28 beteg (3 pont különbség, SD 2,8, erő 80%, α hiba 5%) bevonására volt szükség. Mivel a nulla hipotézis MODS vonatkozásában 24 beteg után elvethető volt, leállítottuk a tanulmányt.

3. 2. 3. Eredmények:

Vizsgálatunkba 24 beteget (2 nő, 22 férfi) vontunk be. Életkoruk mediánja 46 év (IQR 39-63), TBSA 43% (IQR 30-63). Minden beteg gépi lélegeztetésre szorult a vizsgálat alatt. A sebkimetszést és a seb fedését a sérülést követően 72 órán belül, az enterális táplálást 24 órán belül kezdtük el. Nem találtunk szignifikáns különbséget a felvételtől életkor, TBSA, MODS és EVLWI vonatkozásában a két csoport között (V. táblázat).

	OD-csop	ITBVI-csop	p érték
	n=12	n=12	
Nő/Ffi	2/10	0/12	NS
Életkor (év)	45 (39-65)	46 (40-70)	NS
Dohányzás	9	10	NS
Dokumentált ISZB	4	5	NS
Dokumentált diabetes mellitus	1	2	NS
TBSA (%)	38 (29-61)	45 (31-63)	NS
Inhalációs égés	5/12	6/12	NS
MODS (felvételi)	2,0 (1,75-2,75)	2,0 (1,00-3,00)	NS
ITBVI (felvételi) (ml m ⁻²)	780 (700-840)	790 (710-870)	NS
EVLWI (felvételi) (ml kg ⁻¹)	5,0 (4.8-6.0)	6,5 (5.0-8.0)	NS
ScvO ₂ (felvételi) (%)	70 (68-73)	72 (66-73)	NS
Szérum laktátszint (felvételi) (mmol/l)	1,8 (1,6-2,2)	2,0 (1,7 – 2,6)	NS

V. táblázat: Demográfiai adatok és felvételi paraméterek.

Az adatokat mint mediánt és interkvartilis tartományt adtuk meg. TBSA= égett testfelület, MODS = multiple organ dysfunction score, ITBVI = intratorakális vérvolumenindex, EVLWI = extravaszkuláris tüdővizindex, ScvO₂ = centrális vénás szaturáció, NS = nem szignifikáns.

Szignifikánsan több folyadékot kaptak a betegek az ITBVI-csoportban, mint az OD-csoportban a sérülést követő napon 5,7 ml TBSA⁻¹ ttkg⁻¹, IQR 4,5 – 6,5; 4,7 ml TBSA⁻¹ ttkg⁻¹, 4,4 – 5,2, (p=0,019). Továbbá a plusz folyadék 58%-át az első 8 órában, 28%-át a 2. 8 órában, míg 14 %-át az utolsó 8 órában kapták a betegek.

Az ScvO₂ szignifikánsan alacsonyabb volt az OD-csoportban, mint az ITBVI-csoportban a sérülést követő első 24 órában, de nem volt szignifikáns különbség a 2. és a 3. napon. A MODS szignifikánsan magasabb volt az OD-csoportban a sérülést követő 48. és 72. órában, azonban nem volt szignifikáns különbség a sérülést követő 24. órában. Nem volt szignifikáns különbség a laktátszintben, PaO₂-ben, a PO₂/FiO₂-arányban az EVLWI-ben a két csoport között a sérülést követő első 3 napon (VI. táblázat) .

Paraméter	csop	1. nap	2. nap	3. nap
ScvO ₂ (%)	OD	68 (64-71)	72 (61-77) †††.	76 (71-78) †††.**
	ITBVI	74 (71-78)	74 (69 – 79)	77 (73-79) ††.**
		p=0,024	NS	NS
MODS	OD	4,0 (2,0 – 5,0)	5,0 (4,3-5,8) †	5,0 (4,3 – 6,0) †
	ITBVI	3,5 (3,0 – 5,0)	4,0 (3,0-4,3)	3,0, (3,3 – 3,8) *
		NS	p=0.024	p=0.014
ITBVI (ml m ⁻²)	OD	723 (590-844)	802 (701-959) †††	860 (785-965) †††.*
	ITBVI	851 (753-970)	873 (817-920)	970 (903-1020) ††.**
		p=0,009	p=0,043	p=0,003
CI (l/m ⁻²)	OD	3,0 (2,4-3,5)	3,9 (3,0-5,0) ††	3,8 (2,9-4,7) ††
	ITBVI	3,5 (3,3-3,8)	4,2 (3,4-5,2) *	4,3 (3,1-5,0) **
		p=0,013	NS	NS
Szérum laktát (mmol/l)	OD	2,4 (1,7 – 3,6)	2,0 (1,6 – 3,1) †	1,7 (1,3-2,8) ††.*
	ITBVI	2,3 (1,3 – 4,7)	2,2 (1,6 – 3,2)	2,0 (1,4 – 2,3)
		NS	NS	NS
PaO ₂ (kPa)	OD	17,1 (15,1 – 19,9)	15,0 (1,8 – 17,9) †	15,1 (13,3-17,1) †
	ITBVI	20,5 (16,4 – 22,5)	15,0 (14,8 – 17,2) ††	14,7 (11,4-16,6) ††
		NS	NS	NS
PaO ₂ /FiO ₂ -arány (kPa)	OD	43,7 (32,8 – 49,6)	34,5 (29,2 – 37,5) ††	32,6 (28,6-34,9) ††.*
	ITBVI	44,5 (33,7 – 55,1)	29,7 (26,6 – 32,9) ††	30,5 (27,2-33,9) ††
		NS	NS	NS
EVLWI (ml kg ⁻¹)	OD	6,0 (5,0 – 7,0)	7,0 (6,0 -9,0)	7,0 (6,5 – 7,0)
	ITBVI	6,0 (5,0 – 7,0)	6,0 (5,5 – 7,8)	6,5 (6,0 – 7,8)
		NS	NS	NS
EVLWI/ITBVI (m ² kg ⁻¹)	OD	0,0082 (0,0068 – 0,0098)	0,0085 (0,0078 – 0,0103)	0,0081 (0,0068 – 0,0098)
	ITBVI	0,0070 (0,0059 – 0,0088)	0,0072 (0,0055 – 0,0082)	0,0069 (0,0054 – 0,0086)
		p=0,025	p=0,008	p=0,023
Hemoglobin (g/l)	OD	125,0 (110,0-138,8)	120,0 (102,5-130,0)	112,3 (101,3–120,3) †††.**
	ITBVI	112,5 (100,3-120,5)	110,3 (100,3-115,5)	100,3 (90,5–110,3) †††.**
		p=0.002	p=0,007	p=0,009

VI. táblázat: A vizsgált paraméterek összefoglalása az első 72 órában.

Az adatokat mint mediánt és interquartilis tartományt ábrázoltuk. A medián értékeket a betegek adott napon mért összes értékéből számítottuk. ScvO₂ = centrális vénás oxigén szaturáció, MODS = többszervi elégtelenség pont, ITBVI = intratorakális vérvolumenindex, EVLWI = extravaszkuláris tüdővizindex, CVP = centrális vénás nyomás, PEEP = pozitív végkilégzési nyomás, CI = szívindex

A szimbólumok csoporton belüli különbségeket jeleznek, az első naphoz képest †= p<0,05, ††= p<0,0 1, ††† = p<0,001, a második naphoz képest, * = p<0,05, ** = p<0,01, *** = p<0,00,1 p- értékek és NS (nem szignifikáns) a csoportok közötti különbséget jelzi.

Az egyes szervrendszerekre vonatkozó MODS értéket a VII. táblázat szemlélteti.

Szervrendszer		1. nap n=12	2. nap n=12	3. nap n=12
Légzés	OD	0,3 (0,0-0,5)	0,3 (0,3-0,5)	0,3 (0,3-0,8)
	ITBVI	0,3 (0,3-0,5)	0,3 (0,3-0,8)	0,3 (0,3-0,8)
Vérképzés		NS	NS	NS
	OD	0,8 (0,3-1,0)	1,0 (0,3-1,3)	1,0 (0,3-1,3)
	OD	1,0 (0,3-1,3)	1,0 (0,3-1,3)	0,8 (0,3-1,0)
Májfunkció		NS	NS	NS
	OD	0,5 (0,3-0,8)	0,5 (0,3-1,0)	0,3 (0,5-0,8)
	ITBVI	0,5 (0,3-0,8)	0,8 (0,3-1,0)	0,5 (0,3-1,0)
Keringés		NS	NS	NS
	OD	2,0 (1,3-2,8)	1,5 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-2,3)
	ITBVI	1,0 (0,3-1,8)	1,0 (0,3-1,3)	1,0 (0,3-1,3)
GCS		p=0,043	p=0,032	p=0,002
	OD	0,7 (0,3-1,0)	0,7 (0,5-1,3)	0,7(0,3-1,3)
	ITBVI	0,7 (0,5-0,1)	0,7 (0,3-1,0)	0,7 (0,3-1,0)
Vesefunkció		NS	NS	NS
	OD	0,0 (0,0-0,0)	1,0 (0,3-1,3) †	1,0 (0,3-2,0) ††
	ITBVI	0,0 (0,0-0,0)	0,3 (0,0-0,8)	0,3 (0,0-1,0)
		NS	p=0,026	p=0,017

VII. táblázat: Többszervi elégtelenség pontja (MODS) szervrendszerek szerint.

Az adatokat mint mediánt és interkvartilis tartományt ábrázoltuk. GCS = Glasgow Coma Scale. A szimbólumok csoporton belüli különbségeket jeleznek, az első naphoz képest †= p<0,05, ††= p<0,01, ††† = p<0,001, a második naphoz képest, * = p<0,05, ** = p<0,01, *** = p<0,001 p- értékek és NS (nem szignifikáns) a csoportok közötti különbséget jelzik.

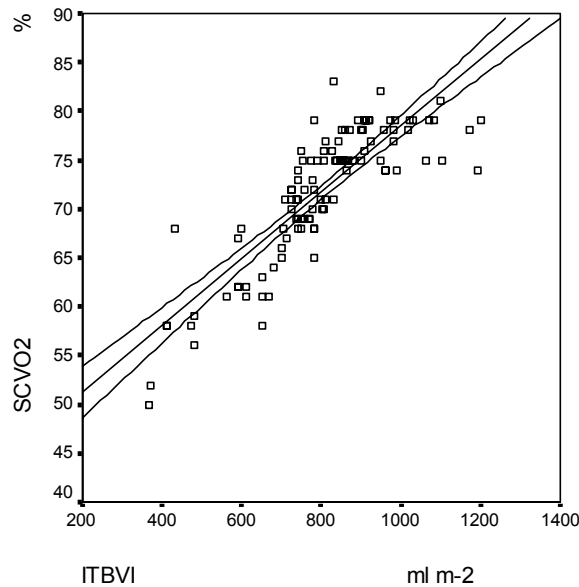
A klinikai kimenetelt a VIII. táblázat összegzi. Nem található szignifikáns különbség a két csoport között.

	OD-Csop. n=12	ITBVI-Csop. n=12	p érték
ITO halálozás (n)	5	4	NS
ITO tartózkodás (medián nap, IQR)	30 (19-36)	27 (18-32)	NS
Lélegeztetett napok (medián nap, IQR)	17 (11-20)	15 (9-22)	NS
Veseelégtelenség az első 3 napon (n)	0	0	NS
Veseelégtelenség az első 3 napon az ITO-n (n)	3	1	NS
Noradrenalin alkalmazás az első 3 napon (n)	6	2	NS

VIII. táblázat: A klinikai kimenetel összesítése.

IQR = interkvartilis tartomány, OD= óradiurézis, ITBVI = intratorakális vérvolumenindex, NS = nem szignifikáns

A két célparaméter, a 48. és 72. órában számított MODS és az első napon mért ScvO₂ szignifikáns negatív korrelációt mutatott ($r=-0,684$, $p=0,004$, $r=-0,677$, $p=0,003$). Szignifikáns korreláció volt található az ITBVI és ScvO₂ között ($r=0,855$, $p=0,0008$, 9. ábra).



9. ábra: Korreláció az ScvO₂ és ITBVI között az első két napon. Mindkét csoport valamennyi mérése (144) alapján ($r=0.855$, $p=0.008$). ITBVI = intratorakális vérvolumenindex, ScvO₂ = centrális vénás szaturáció

Szoros korreláció volt található az ITBVI és CI között, amint a ScvO₂ mint az első célparaméter és CI között. További szignifikáns negatív korreláció volt megfigyelhető a SVV az egyik preload paraméter és ScvO₂ között. OD, CVP és CVP mínusz PEEP (CVP-PEEP) nem mutatott korrelációt az ScvO₂-vel, vagy más hemodinamikai paraméterrel. Nem volt korreláció a szérum laktátszint és az 1-3 napon számolt MODS, az 1-3 napon mért ScvO₂, ITBVI, OD, CVP és CVP-PEEP között (IX. táblázat).

Paraméter	Korrelációs faktor	p érték
ITBVI - CI	r = 0,491	p = 0,0008
ScvO ₂ - CI	r = 0,412	p = 0,0009
SVV - ScvO ₂	r = -0,329	p = 0,001
ScvO ₂ - OD	r = 0,114	NS
ScvO ₂ - CVP	r = 0,087	NS
ScvO ₂ - (CVP-PEEP)	r = 0,040	NS
ScvO ₂ - laktát	r = -0,218	NS
laktát - ITBVI	r = -0,241	NS
laktát - OD	r = -0,018	NS
laktát - CVP	r = -0,248	NS
laktát - (CVP-PEEP)	r = -0,191	NS

IX. táblázat: Az egyes paraméterek közötti korrelációk az első napon
ITBVI = intratorakális vérvolumenindex, CI = szívindex, ScvO₂ = centrális vénás szaturáció, SVV = lökettérfogat-variabilitás, OD = óradiurézis, CVP = centrális vénás nyomás, PEEP = pozitív kilégzésvégi nyomás, NS = nem szignifikáns

3. 2. 4. Megbeszélés:

Vizsgálatunk másodlagos végpontjának a MODS-t választottuk, mivel ez klinikailag korrelál a halálozás valószínűségével égett betegekben [107]. Power analízisünk alapján több mint 200 beteg bevonására lett volna szükség ahhoz, hogy a mortalitás vonatkozásában nyilatkozhassunk, e betegszám azonban csak multicentrikus tanulmányban érhető el. A MODS értékének alakulását a 3. napig vizsgáltuk, mivel ezt követően a folyadékpótlás mellett számtalan egyéb hatás is befolyásolhatta azt.

Holm és munkatársai nem találtak különbséget a mortalitásban, amikor az ITBVI és a PF alapján vezetett folyadékterápiát hasonlították össze [40], azonban a MODS alakulását a sérülést követően nem vizsgálták. A két tanulmány között lényeges különbség volt a folyadékpótlás időzítésében. Tanulmányunkban két órával a sérülés után megkezdtük a folyadékterápiát, míg Holm és munkatársai csak 8 órán belül tették ezt és lehetséges volt, hogy 6 óráig egyáltalán nem kapott folyadékot a beteg. Tanulmányunkban az ITBVI meghatározása 2 óránként történt szemben a Holm-tanulmánnyal, ahol ez az idő 8 óra volt, ezért jelen tanulmányban korábban lehetett a hipovolémiát felismerni és kezelni.

Az ITBVI által vezérelt csoport MODS értéke a 2. és 3. napon szignifikánsan alacsonyabb volt, a ScvO₂ viszont magasabb volt az ITBVI-csoportban az első napon. Ezek az adatok azt sugallják, hogy az ITBVI alapján végzett folyadékpótlás megfelelőbb, ami az első napi magasabb ScvO₂-ben és az alacsonyabb második, harmadik napi MODS-ban tükröződik. Az első napon mért és a második, harmadik napon számolt MODS közötti szignifikáns korreláció alátámasztja hipotézisünket. Holm és munkatársai korábbi tanulmányában, ahol a túlélők és elhunytak adatait hasonlították össze magasabb CI-t és DO₂-t találtak a túlélőknél [108]. E tanulmány rávilágít a megfelelő keringés jelentőségére az égett beteg folyadékterápiája során.

Az ITBVI-csoport betegei szignifikánsan több folyadékot kaptak, mint az OD-csoport betegei. Azonban sokkal nagyobb jelentőséggel bír e plusz folyadék megoszlása. Az ITBVI-csoport betegei sokkal korábban kaptak nagy mennyiségű folyadékot, ami visszatükröződött a kezdettől magasabb ITBVI-ben. Nem volt szignifikáns különbség az EVLWI-ben a PaO₂/FiO₂ arányban, illetve a PaO₂/FiO₂ arány csökkenésében. Betegeink nem mutatták folyadéktúltöltés jeleit. Sem tüdőödéma, sem abdominális kompartment szindróma nem lépett fel egyik csoport betegeinél sem. A nem érintett végtagok bemetszésére sem volt szükség. Adataink alátámasztják Holm és munkatársai azon eredményeit, melyek szerint az EVLW és a pulmonalis kapilláris permeabilitás nem emelkedik meg a folyadékpótlás során égett betegekben. E tanulmányban nem találtak korrelációt az EVLWI értéke és a beadott volumen

között, és nem találtak különbséget a légúti égettek és nem légúti égettek EVLW-je között [27]. Holm és munkatársai vizsgálataikat kettős indikátorhígítási módszerrel végezték. Sakka és munkatársai a kettős hígítási és az általunk használt egyszeres hígítási módszer között jó egyezést találtak kritikus állapotú betegekben az EVLWI és ITBVI vonatkozásában [41], ezért vizsgálatunk és Holm vizsgálatai a különböző monitorozási technikák ellenére is összevethetők.

A folyadékterápia célpontjaival számos tanulmány foglalkozik [25, 26, 28, 29, 30, 31, 36, 40, 109]. A leggyakrabban az OD-t használják végpontul, melynek szokványos célértéke 0,5 és 1,0 ml kg⁻¹ h⁻¹ [31, 110] között van. Nincs irodalmi adat az OD és az adekvát szöveti oxigenizáció viszonyára vonatkozólag. Azonban Choi és munkatársai adatai alapján [109] a megfelelő OD mellett is emelkedett BD alakulhat ki. Adataink szerint nincs korreláció az OD és ScvO₂ illetve egyéb invazív hemodinamikai paraméterek között. Jelen vizsgálatunk során is észleltünk betegeket, akiknél a centrális vénás szaturáció alacsonyabb volt, mint 70% a megfelelő OD mellett. A Choi és munkatársai által észlelt BD emelkedés a szöveti oxigenizáció zavara lehet. Természetesen a bevitt nagymennyiségű laktát is felelős lehet a megnövekedett BD-ért. A szérumban a laktátszint és BD egyforma volt mindkét csoportban és értékük nem korrelált az ScvO₂-vel. Ezen adatok alapján a szérumban a laktátszintje nem jelzi korán a szöveti hipoxiát égett betegekben, és értéke nem korrelál sem az OD-vel, sem az ITBVI-vel.

Az SVV szignifikáns negatív korrelációt mutatott a ScvO₂-vel. Az irodalomban nem található adat e paraméter használhatóságáról égett betegek folyadékterápiájában. Használhatóságát behatárolja az a tény, hogy csak lélegeztetett és szinusz ritmusban lévő betegeknél alkalmazható.

A CVP, illetve CVP-PEEP nem mutatott szignifikáns kapcsolatot a ScvO₂-val, illetve CI-el. Értékét a folyadékpótlás során sokkal inkább az intra-abdominális nyomás, és nem az égett beteg folyadékstátusza befolyásolja [36] így alkalmatlan folyadékterápia vezetésére. Az ITBVI azonban szignifikáns pozitív korrelációt mutat a - ScvO₂-val és a CI-el. Az irodalomban nem találtunk kapcsolatokra vonatkozó adatot égett betegekben. Mivel a ScvO₂ a szöveti

oxigén kereslet és kínálat egyensúlyának markere, eredményeink alátámasztják Holm és munkatársai azon eredményeit miszerint az ITBV korrelál a CI-el és DO₂-val égett betegekben [26]

A vizsgálat legnagyobb hibája a relatíve alacsony betegszám, így a mortalitásról, mint végpontról nem tudunk nyilatkozni, bár a MODS és mortalitás között szoros összefüggés áll fenn [107]. A továbbiakban eredményeinket nagy betegszámú multicentrikus vizsgálatban kellene igazolni.

3. 3. Az oxidatív stresszmarkerek és az égett testfelület nagysága közötti összefüggés vizsgálata

3. 3. 1. Bevezetés:

Amint az a bevezetésben részletesen tárgyalásra került, a teljes testfelület 15%-át meghaladó égés égésbetegség kialakulásával jár, aminek létrejöttében az oxidatív stressz is fontos szerepet játszik, melyet számos kísérletes adat és viszonylag kevés számú klinikai vizsgálat igazol [8]. Az égési sérülés és az oxidatív stressz közötti kapcsolat vizsgálata általában állatkísérletes modellekben történik. Ennek jellemzője, hogy standard körülmények között 30%-os égési sérülést hoznak létre [85, 111, 112, 113] és e kísérletes modellben vizsgálják az oxidatív stressz hatásait csökkentő lehetőségeket. A Medline rendszerében alig található olyan közlemény, mely a TBSA és az oxidatív stressz kapcsolatával foglalkozik, a humán adatok száma pedig elenyésző. Első megközelítésben logikusnak tűnik az a felvetés, hogy minél nagyobb sérülés éri a szervezetet annál nagyobb oxidatív stresszválasz kíséri a traumát. Pintaudi és munkatársai 10, 20, és 40 százalékosan megégett betegek esetében vizsgálták a lipid peroxidációs végtermékek és egyes antioxidánsok szintjének változását, az égést követő első 30 napban [114]. Összefüggést találtak néhány paraméter esetében az égés súlyossága és az oxidatív stressz mértéke között. Politraumatizált betegeken elvégzett vizsgálatok szintén kapcsolatot mutattak ki a sérülés súlyossága és az oxidatív stressz mértéke között [115, 116, 117].

Jelen prospektív, leíró tanulmányunk célja az égett testfelület nagysága és az égés által kiváltott oxidatív stressz közötti korreláció vizsgálata volt az égést követő első 6 napon. Célul tűztük ki azon paraméterek meghatározását, melyek korrelálnak az égés kiterjedésével.

3. 3. 2. Beteganyag és módszer:

Vizsgálatunkba a regionális etikai bizottság engedélyét követően 23 beteget vontunk be az érintettek, vagy legközelebbi hozzátartozójuk írásbeli engedélye alapján. A betegek 2004. október és 2007. augusztusa között

kerültek felvételre osztályunkra, vagy az I. számú Sebészeti Klinika Égésplasztikai Osztályára. Bevételi kritérium volt a testfelszín 15%-át meghaladó égési sérülés és a betöltött 18. életév. Kizárási kritériumnak tekintettük az elektromos eredetű égési sérülést, a krónikus bal szívfél- és veseelégtelenséget, a 18. év alatti életkort, valamint a sérülés után, 72 órán belül kialakult akut veseelégtelenséget.

Az égés kiterjedését a Lund-Browder ábra segítségével határoztuk meg [97]. Az égett testfelület kiterjedése alapján a betegeket két csoportra osztottuk. Kisebb kiterjedésűnek tekintettük a 30% alatti (I. csoport: n=14), míg nagyobb kiterjedésűnek a 30% feletti (II. csoport: n=12) égési sérülést.

A betegektől perifériás vénás vérmintát vettünk közvetlenül a felvétel után, majd ezt követően öt napig naponta. Meghatároztuk a fehérvérsejtszámot, a granulociták, limfociták és monociták százalékos arányát, a malondialdehid (MDA), a redukált glutathion (GSH), a plazma SH (PSH) csoport szintjét, a szuperoxid dizmutáz (SOD), kataláz (KAT) és mieloperoxidáz (MPO) enzimek aktivitását, valamint a teljes vér stimulált szabadgyök termelését (ROS). A csoportok adatait egymáshoz, valamint egészséges, önkéntes populációhoz (n=9) viszonyítva értékeltük.

3. 3. 2. 1. Az oxidatív stressz paraméterek laboratóriumi meghatározása:

Malondialdehid mérése Ohakawa-módszerrel [118]: A MDA a többszörösen telítetlen zsírsavak oxidatív károsodása során keletkezik, ezáltal a lipidperoxidáció fontos markere. Alvadásában EDTA-val (etiléndiamin-tetraecetsav) gátolt vért 4000-es fordulatszámon 10 percig centrifugáltuk. A plazmához 0,2%-os nátrium-dodecil-szulfátot, Na-acetát-puffert (pH: 3,5) és 200 μM EDTA-t adtunk, majd az elkészített keveréket 0,67%-os tiobarbitursav oldattal egy órán keresztül 90 °C-on inkubáltuk. Az oldat lehűtése után butanolt adtunk a keverékhez és 10 percig 5000-es fordulatszámmal 4 °C-on centrifugáltuk. A felülúszót spektrofotométerrel 535 nm-es hullámhosszon mértük. Kalibráló sorként tetrametoxipropánt használtunk, a MDA értékét $\mu\text{mol l}^{-1}$ -ben fejeztük ki. A normál érték: $0.24 \pm 0.05 \mu\text{mol l}^{-1}$.

A redukált glutathion mérése a teljes vérben [119]: A GSH az egyik legfontosabb endogén antioxidáns, melynek szintje oxidatív stressz során csökken. 0,2 ml EDTA-val antikoagulált vért 0,8 ml desztillált vízzel hidrolizáltunk, majd 4 ml 10%-os koncentrációjú TCA-val (triklóresetsav) összekevertük. Centrifugálást követően 2 ml felülúszóhoz 4 ml 8,7-es pH-jú TRIS-puffert (Tris(hidroximetil)-aminometán) adtunk. A színreakciót 100 μ l 10 mmol-os DTNB (5,5'-ditio-bis(2-nitrobenzosav–Ellman-reagens) hozzáadásával hoztuk létre, majd 412 nm-es hullámhosszon fotometráltuk. A kalibráláshoz standard GSH-oldatokat használtunk, az eredményeket μ mol l⁻¹-ben fejeztük ki. A normál érték: 806 \pm 55 μ mol l⁻¹.

PSH-szint meghatározása Ellman-reagenssel [119]: A plazma szulfhidril-csoportok szintje túlnyomóan plazmafehérjékből származik, melyek részt vesznek a szervezet oxidatív stressz elleni védekezésében. A SH-csoportok méréséhez 100 μ l plazmát, 100 μ l Ellman-reagenst (1 mmol l⁻¹ koncentrációjú, metanolban oldott DTNB) és 800 μ l EDTA-t tartalmazó TRIS-puffert kevertünk össze és 412 nm-es hullámhosszon fotometráltuk. A kalibrációhoz standard PSH-oldatokat használtunk, a PSH-t μ mol l⁻¹-ben adtuk meg. A normálérték: 51.8 \pm 1.2 μ mol l⁻¹.

A SOD-aktivitásának mérése a teljes vérben [120]: A szuperoxid dizmutáz az endogén enzimatisz antioxidáns rendszer részét képezi. Aktivitásának meghatározásához 100 μ l EDTA-val antikoagulált vért 900 μ l desztillált vízzel hemolizáltunk, majd etanol és kloroform 2:1 arányú keverékével centrifugálással (4 °C, 5 perc, 1300-as fordulatszám) távolítottuk el a hemoglobint. Az enzimaktivitás meghatározása az adrenalin adrenokrómspontán oxidáció gátlásán alapul. Spektrofotometriás méréseket 480 nm-es hullámhosszon végeztünk kontrollként nátrium-karbonát-puffert (pH 10,2) használtunk, a SOD-enzim aktivitását L-adrenalin hozzáadásával (16,48 mg adrenalin 10 ml 0,1 N sósavban) mértük és IU ml⁻¹-ben adtuk meg. A normál érték: 735 \pm 48 IU ml⁻¹.

A KAT-aktivitásának mérése a teljes vérben [121]: A H₂O₂-t a KAT bontja le a szervezetben vízre és oxigénre, így meggátolja a H₂O₂ toxikus metabolitokká alakulását. A KAT-enzim szerepe a megemelkedett

hidrogénperoxid-szinttel járó állapotokban kifejezett. Szintjét 100 µl EDTA-val antikoagulált vérből határozzuk meg 900 µl fiziológias sóoldattal történt kimosás után. A minta centrifugálása után megismételtük a mosási eljárást. 37 °C-on, 240 nm-es hullámhosszon vizsgáltuk a minta fényelnyelését a hozzáadott foszfát puffer, 10 µl vörösvértest és 30 mmol H₂O₂ után. A normál érték: 1931±72 BU mL⁻¹.

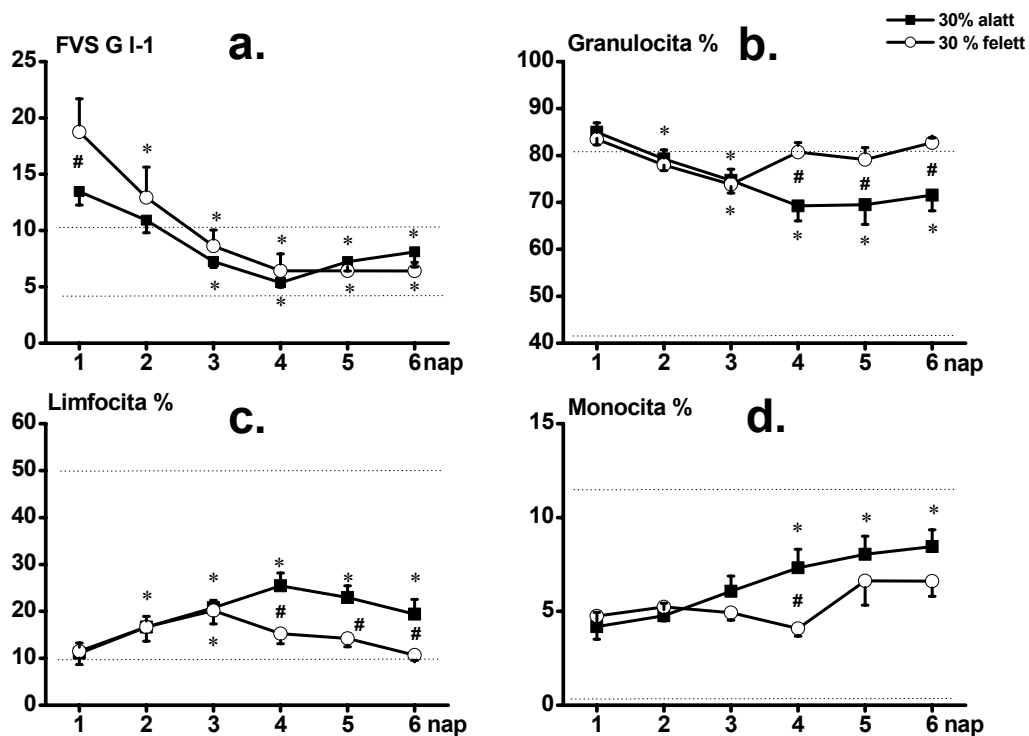
A ROS-termelés vizsgálata teljes vérben: Az aktivált leukociták, elsősorban a neutrofilek, a szabadgyökök potenciális forrásai a gyulladásos folyamatok során. A keringő leukociták gyöktermelő képességére a teljes vér indukált gyöktermelése alapján vonhatunk le következtetéseket. Kemilumineszcenciás mérés alapját a luminol szabadgyökökkel való reakciója adja. Összefoglalva, 20 µl Na-citráttal antikoagulált vért 1400 µl 37 °C-os DMEM (Dulbecco modifikált Eagle-médium) tápláló oldattal hígítottunk, hozzáadtunk 50 µl 0,01%-os luminolt és a küvétát azonnal a lumi-aggregométerbe helyezük (Chrono-Log, Model 560, USA). Az esetleges spontán gyöktermelés mérését követően 30 µl PMA-t (forbol-12-mirisztát-13-acetát, Sigma, USA) mértünk a küvétába. Az oldatot a mérés alatt folyamatosan kevertük és 37 °C-on tartottuk. A fénykibocsátás változását regisztráltuk (Chrono-Log, Model 707, USA), és a felvett görbéből meghatároztuk a gyöktermelés a fehérvérsejtszámra vonatkoztatott maximumát, a gyöktermelés maximális intenzitását és a PMA-stimulációtól a gyöktermelés elindulásáig eltelt időt. A gyöktermelés normál értékei: maximum 34,0±5,5 AU, maximális intenzitás: 0,048±0,007 AU, késési idő: 215±30 s.

MPO-szint meghatározása: A mieloperoxidáz lizozomális enzim, mely megtalálható a neutrofil granulocitákban és szérumszintje rendszerint megemelkedik gyulladásos állapotokban. A plazma MPO-szintjének meghatározásakor 200 µl plazmát adtunk a következő keverék 1 ml-éhez (10,9 ml Na-citrát, 100 µl o-dianisidin, 1 ml H₂O₂ és 5 µl 0,05% Triton-x-100). Az összeöntést követően az elegyet 5 percig 37 °C-on inkubáltuk. 1 ml 35%-os perklórsav hozzáadását követően az oldatot 10 percig centrifugáltuk 2500-as fordulatszámon, majd ezt követően fotometriás mérést végeztünk 560 nm-es hullámhossznál. A normál érték: 0,26±0,04 BE ml⁻¹.

Statisztikai analízis: A betegek kórházi felvételekor és a későbbiekben mért értékek közötti eltérés szignifikanciáját egymintás t-próbával vizsgáltuk. A két vizsgált csoport közötti különbséget, valamint a csoportok és a kontrollpopuláció adatait ANOVA teszttel hasonlítottuk össze a vizsgálati periódus során. Az ábrákon az átlagot és a standard hibát tüntettük fel.

3. 3. 3. Eredmények:

A fehérvérsejtszám felvételkor mind a két csoportban jelentősen magasabb volt a laboratóriumi normál tartomány felső szintjénél és szignifikánsan magasabb volt a nagyobb kiterjedésű égést szenvedett betegekben. A kezelés során a fehérvérsejtszám csökkenő tendenciát mutatva a 3. npra normalizálódott, és nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között (10a. ábra). A granulociták százalékos aránya a leukocitákon belül a sérülést követő első 3 napon mind a két betegcsoportban csökkent, de a II-es csoportban a 4. naptól megemelkedett, és szignifikáns eltérés volt kimutatható a két csoport között (10b. ábra). Ezzel ellentétben a limfociták százalékos aránya a sérülést követő első 3 napon mind a két betegcsoportban emelkedett, de a II-es csoportban a 4. naptól csökkent és szignifikáns eltérés volt kimutatható a két csoport között (10c. ábra). A monociták százalékos aránya az I-es csoportban folyamatosan emelkedett, míg a II-es csoportban stagnált (10d. ábra).

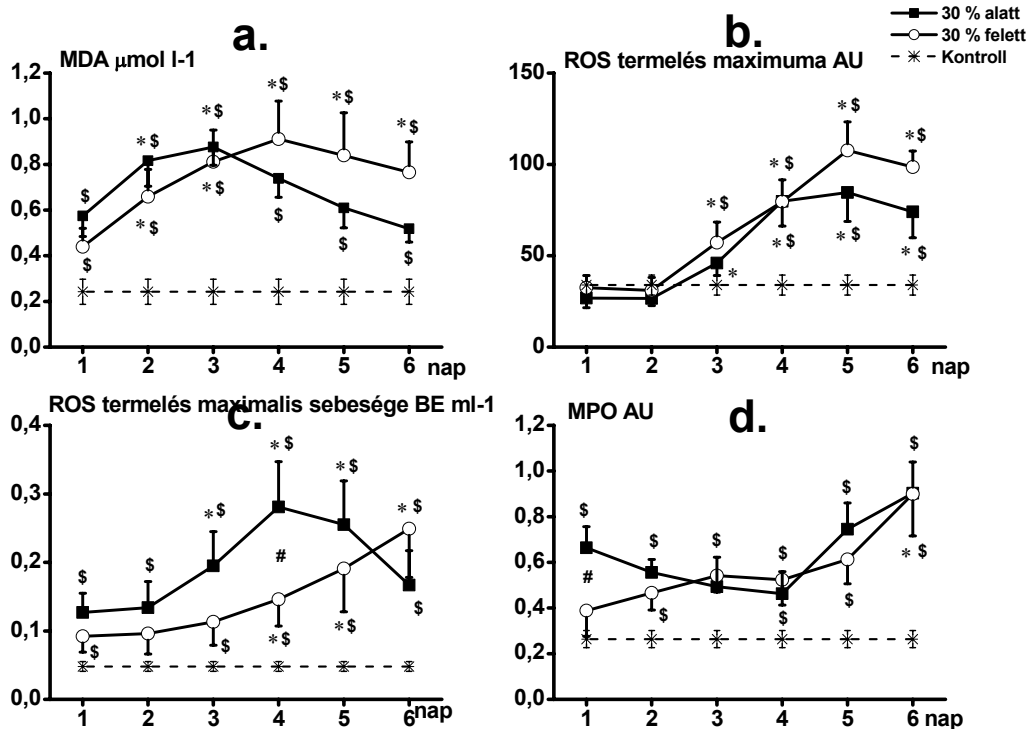


10. ábra: Fehérvérsejtszám (FVS, a), a keringő granulociták (b), limfociták (c), monociták (d) aránya a két betegcsoportban.

A kockák a 30% alatt (n=14), a körök a 30% felett (n=12) égett csoport eredményeit jelölik * = p<0.05 az első naphoz viszonyítva, # = p<0.05 a 30% alatt és a 30% felett égett csoport között. Eredményeinket mint átlagot és standard deviációt adtuk meg.

A plazma MDA koncentrációja (11a. ábra) az I-es csoportban a 3., a II-es csoportban a 4. napig emelkedő, majd azt követően csökkenő tendenciát mutatott és végig szignifikánsan magasabb volt az egészséges kontroll csoportnál, de szignifikáns különbség a két betegcsoport között nem volt kimutatható. A teljes vér indukált szabadgyök termelésének maximuma (11b. ábra) a 3. naptól mind a két csoportban erőteljes, az egészséges populáció értékéhez viszonyítva szignifikáns emelkedést mutatott, és maximumát mindkét csoportban az 5. napon érte el. A két csoport között szignifikáns különbség nem volt megfigyelhető, de az 5. naptól az átlagos érték magasabb volt a nagyobb égett testfelületű csoportban. A teljes vér stimulált gyöktermelésének meredeksége (11c. ábra) az I-es csoportban végig, a II-es csoportban a 3.

naptól kezdve szignifikánsan magasabb volt, mint az egészséges kontroll csoporté, és 4. napon szignifikáns különbség mutatkozott a két csoport között. A MPO-enzim (11d. ábra) aktivitása felvételkor szignifikáns különbséget mutatott a két csoport között. Az I-es csoportban az MPO aktivitás a 4. napig csökkent, majd erőteljesen emelkedett, a II-es csoportban végig emelkedő tendenciát mutatott, és a 6. napon szignifikánsan meghaladta a felvételi értéket. Az MPO aktivitás a II-es csoport felvételi értékét kivéve végig szignifikánsan magasabb volt az egészséges önkénteseknél mért értékeknél.

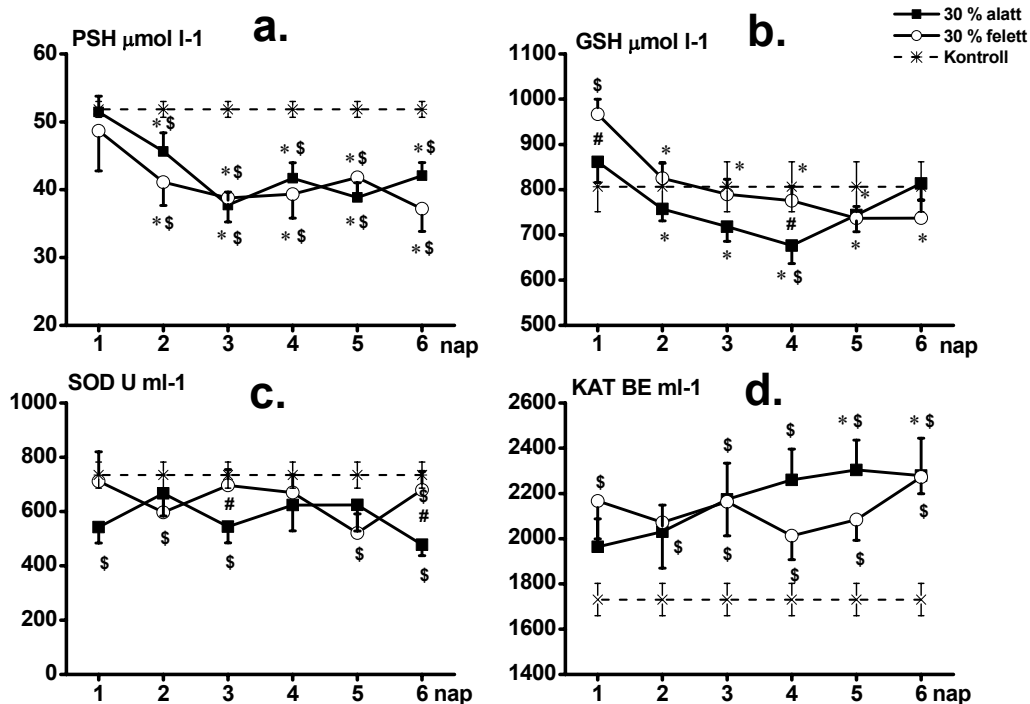


11. ábra: A plazma malondialdehid koncentrációjának (MDA, a), teljes vér indukált szabadgyöktermelés (ROS) maximumának (b), meredekségének (c), és a mieloperoxidáz enzim aktivitásának (MPO, d) alakulása a két betegcsoportban.

BE=Bergmeyer unit, AU= arbitrary unit.

A kockák a 30% alatt (n=14), a körök a 30% felett (n=12) égett csoport eredményeit, míg a szaggatott vonal az egészséges önkéntesek (n=9) eredményeit jelölik. * = p<0,05 az első naphoz viszonyítva, \$=p<0,5 az egészséges kontroll csoporthoz képest, # = p<0,05 a 30% alatt a 30% felett égett csoport között. Eredményeinket mint átlagot és standard deviációt adtuk meg.

A PSH-szint (12a. ábra) a kezelés első napjától szignifikánsan alacsonyabb volt az egészséges önkéntesekben mértnél. A kiindulási értékhez képest a PSH-szint mindkét csoportban szignifikánsan csökkent a felvételt követő napokban. A két csoport között szignifikáns különbség nem volt kimutatható. A teljes vér GSH koncentrációja felvételnél mindkét csoportban magasabb volt az egészségesekben mért értékénél. Ez a különbség a II-es csoportban szignifikáns mértékű volt. A GSH koncentráció az I-es csoportban a 4. napig, míg a II-es csoportban végig szignifikánsan csökkent a felvételnél értékhez viszonyítva (12b. ábra). A SOD-enzim aktivitása (12c. ábra) a vizsgálati periódusban végig alacsonyabb volt, mint az egészséges önkéntesekben. Értéke a vizsgált időszakban nem változott jelentősen, de a két csoport között szignifikáns különbség mutatkozott a 3. és 6. napon. A KAT enzim aktivitása (12d. ábra) az I-es csoport felvételnél és II-es csoport 1. napon mért értéke kivételével szignifikánsan magasabb volt az egészséges populáció értékeinél. A KAT enzim aktivitása az I-es csoportban folyamatosan emelkedett és az 5. naptól szignifikánsan meghaladta a felvételnél értéket.



12. ábra: A plazma szulfhidril csoportok szintjének (PSH, a), a redukált glutathion koncentrációjának (GSH, b), a szuperoxid dizmutáz enzim (SOD, c) és a kataláz enzim (KAT, d) aktivitásának alakulása a két betegcsoportban.

A kockák a 30% alatt (n=14), a körök a 30% felett (n=12) égett csoport eredményeit, míg a szaggatott vonal az egészséges önkéntesek (n=9) eredményeit jelölik. BE= Bergmeyer unit. * = $p < 0,05$ az első naphoz viszonyítva, \$ = $p < 0,5$ az egészséges kontroll csoporthoz képest, # = $p < 0,05$ a 30% alatt a 30% felett égett csoport között. Eredményeinket mint átlagot és standard deviációt adtuk meg.

3. 3. 4. Megbeszélés:

A szabadgyökök kóros szerepét számos kritikus állapotot létrehozó betegségben igazolták már. Szerepet játszanak a sepszisben, traumában, az égésbetegségben, akut pankreatitiszben, az akut májkárosodás kialakulásában, súlyos diabéteszben, a felnőttkori légzési distressz szindróma kialakulásában és az akut veseelégtelenség patofiziológiájában [122]. Jelen vizsgálatunk humán betegeken igazolta azt az elsősorban állatkísérletekből jól ismert tényt, hogy az égési sérülést jelentős oxidatív stressz kíséri.

A szabadgyökök kimutatása nehézkes a rendkívül rövid fél életidejük miatt. Az oxidatív stressz mértékére általában a lipidperoxidációs végtermékek szintjéből, a szabadgyökös reakciókban szerepet játszó enzimek aktivitásából és a plazma antioxidáns kapacitásának alakulásából vonhatunk le következtetéseket. Jutkiewicz-Sypniewska és munkatársai égett gyermekeken vizsgálták az oxidatív stressz alakulását. Az első, második, harmadik, hetedik és huszonegyedik napon vizsgálták a vér totál antioxidáns kapacitását (TAC) és a tiobarbitursav reaktív anyagok (TBARS) szintjének alakulását vörösvértestekben [123]. Eredményeinkhez hasonlóan csökkent TAC és emelkedett TBARS szintet találtak a teljes vizsgálati periódus alatt. Bertin-Maghit és munkatársai az égési sérülést követő első öt napon vizsgálták az oxidatív stresszt. A szérum szelénium és antioxidáns vitaminszintjének csökkenését valamint a TBARS jelentős emelkedését találták [93]. Pintaui és munkatársai felvételnél szignifikánsan emelkedett MDA-értéket találtak, mely eredményeinkkel szemben gyorsan csökkenő tendenciát mutatott [114], bár a teljes harminc napos vizsgálati periódus alatt emelkedett maradt. Ritter és munkatársai az oxidatív stressz és túlélés közötti kapcsolatot vizsgálták. A kórházi felvételt követően és a hatodik órában az elhunytaknál szignifikánsan magasabb volt a TBARS és protein carbonyl szint a túlélőkhöz képest. A felvételnél xantin-oxidáz-aktivitás is jól korrelált a mortalitással. A SOD és plazma antioxidáns kapacitása nem mutatott összefüggést a túléléssel [124].

A szabadgyökök fontos szerepet játszhatnak az égéshez kapcsolódó szívizom-károsodás kialakulásában is [125]. Állatkísérletes adatok igazolják, hogy az égést követő szívizom-károsodásban a mitokondriumok oxidatív

stressz okozta károsodása fontos szerepet játszik. A mitokondriumokban a lipidperoxidációs végtermékek szintje 30 – 50%-os emelkedést mutat, a SOD-csökkenés maximumát az égést követő 8. órában éri el (a csökkent érték az egészségesek 63%-a), míg a gluthathion-peroxidáz-aktivitás a legnagyobb csökkenést 2-24 órával a sérülést követően mutatja (a csökkent érték az egészségesek 63%-a). Antioxidáns vitaminok adásával ezen elváltozások kivédhetőek [126].

Jelen vizsgálatunkban a kiterjedtebb égést ugyan fokozottabb leukocitózis, nagyobb mértékű MDA emelkedés és a teljes vér fokozottabb gyöktermelése kísérte, azonban a két csoport közötti változások közül csak granulociták, limfociták és monociták százalékos aránya mutatott szignifikáns különbséget. A neutrofil granulociták a ROS egyik fő forrását képezik, így emelkedett százalékos arányuk magasabb ROS-termelés alapját képezhetné. Az indukálható gyöktermelés meredeksége viszont a kisebb égést elszenvedett betegek leukocitái esetén volt magasabb, vagyis a magasabb sejtszám mellett a leukociták ROS-termelő képessége csökkent nagyobb kiterjedésű égési sérülés esetén. Vizsgálati eredményeinkhez hasonlóan, enyhe és súlyos égési sérülést szenvedett gyerekek esetében, nem találtak statisztikailag igazolható különbséget a TAC és TBARS vonatkozásában [123]. Állatkísérletes körülmények között 20%-os és 40%-os égést elszenvedett patkányok esetén összefüggést találtak az égés kiterjedése és a TBARS, plazma tiolcsoportok szintje és a GPX között [127] hasonlóan Nagane és munkatársai eredményéhez [128]. Ugyanakkor Farriol és munkatársai az antioxidáns kapacitás vonatkozásában, saját eredményeinkhez hasonlóan, nem találtak korrelációt az égés kiterjedésével [129].

Eredményeink szerint az égési traumát jelentős oxidatív stressz kíséri a szervezetben. A relatíve alacsony esetszám ellenére úgy tűnik, hogy a 15% égési felületet meghaladó traumát követően nem mutatható ki összefüggés az égett terület nagysága és az égést kísérő oxidatív stressz között.

3. 4. A folyadékpótlási séma hatása az oxidatív stressz markereire

3. 4. 1. Bevezetés:

Az oxidatív stressz fellépte egyike az égési sérülést követő patofiziológiai változásoknak. Az égési sérülés szabadgyökök termelődését indukálja, a gyökök képződése és eliminációja közötti egyensúly felbomlik. A szabadgyökök a különböző szövetek struktúráját és funkcióját is károsítják (gastrointestinális rendszer, légzési rendszer, idegrendszer, kardiovaszkuláris rendszer) és fontos mediátorként szerepelnek a gyulladáshoz vezető folyamatok létrejöttéért felelős sejtek aktiválásában és az endotheliális diszfunkció kiváltásában. E mechanizmusok szerepet játszhatnak a MOF kialakulásában is [130-132]. A ROS direkt mérése csak nagyon nehezen kivitelezhető, ezért a lipidperoxidáció végtermékeinek emelkedéséből és az endogén antioxidáns rendszer aktivitásának csökkenéséből tudunk az oxidatív stressz mértékére következtetni.

Bár az égést kísérő oxidatív stresszel sok tanulmány foglalkozik [76], a vizsgálatok nagyobb része állatkísérletes modellben történik, a humán adatokat közlő cikkek száma nagyon kevés [88, 93, 123]. E vizsgálatok igazolták a ROS szerepét a MOF létrejöttében, és az antioxidáns rendszer védő szerepét égési sérülés során [76, 132].

Az égésbetegséget kísérő ödéma jól ismert jelenség, kialakulási mechanizmusa különbözik felületi és mély égés esetén [8, 133]. A kapillárispermeabilitás fokozódása fontos szerepet játszik elsősorban felületi égésnél az ödéma kialakulásában. A permeabilitás fokozódás hátterében a szabadgyökök kóros szerepe is kimutatható [8]. Az oxidatív stressz paramétereinek vizsgálata segíthet az égési ödéma okának jobb megértésében és így új terápiás lehetőségek nyilhatnak meg az égett betegek kezelésében.

Az égési sérülés után létrejövő ödéma miatt kialakuló hipovolémia megfelelő kezelése kritikus pontja az égett beteg ellátásának, melynek során nem csak kezelni kell tudni az égést követő hipovolémiás sokkot, hanem meg kell előzni annak kifejlődését. A megfelelő folyadékpótlással csökkenthető a komplikációk száma és javítható a túlélés. Azonban a megfelelő folyadékterápia kivitelezése nem egyszerű, egységes ajánlás nincs az irodalomban [22].

A klinikumban, a folyadékterápia gyakran sémák alapján történik. A leggyakrabban használt séma a Parkland-formula [25, 28, 30], amely korrekciós faktorok alkalmazásával jobban hozzáigazítható a betegek folyadékigényéhez [134]. Az ABA ajánlásának megfelelően óradiurézis alapján végzett folyadékterápia (cél az óradiurézis $0,5 - 1,0 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ közötti értéken tartása) pontosabb folyadékpótlást tesz lehetővé [31]. Azonban normál értékek közötti óradiurézis mellett is emelkedett bázis hiány volt kimutatható, ami együtt járt az ARDS gyakoribb kifejlődésével [109]. Ezért az invazív végpontok alapján végzett folyadékpótlás egyre nagyobb teret nyer a klinikai gyakorlatban. A transpulmonális termodilúciós technika kifejlesztésével lehetőség van a folyadékterápia ITBVI alapján történő vezetésére, melynek mérése történhet COLD vagy PiCCO készülék alkalmazásával [26, 40].

Vizsgálatunk célja annak tanulmányozása volt, hogy az ITBVI illetve óradiurézis alapján vezetett folyadékpótlás milyen hatással van az oxidatív stressz paraméterekre égett betegekben.

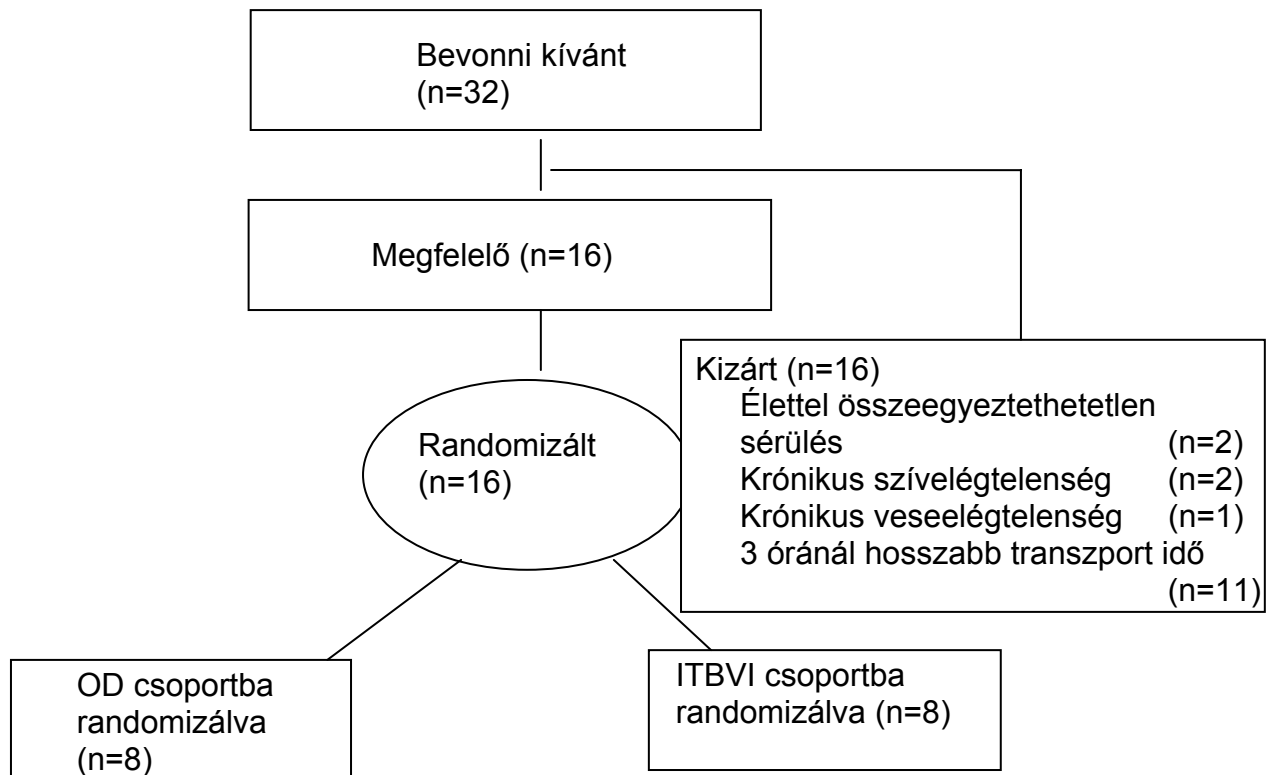
3. 4. 2. Beteganyag és módszer:

A tanulmányba intenzív osztályunkra 2005. februárja és 2007. októbere között felvett betegeket vontuk be a helyi etikai bizottság engedélyét követően. A tanulmányba vétel előtt, felvilágosítás után kértük a beteg, vagy legközelebbi hozzátartozójának írásbeli beleegyezését. Bevételi kritérium volt, a testfelület 20%-át meghaladó égési sérülés és a folyadékpótlás megkezdése legkésőbb 3 órával a sérülés után. A TBSA-t a Lund–Browder ábra alapján határoztuk meg. Kizárási kritérium volt, az elektromos égés, dokumentált krónikus vese és/vagy szívelégtelenség, 18 év alatti életkor és a sérülést követő 3 napon belül kialakult akut veseelégtelenség. Inhalációs sérülés gyanúja esetén bronchoszkópiát végeztünk a sérülés igazolására. Folyadékpótlásra kizárólag Ringer laktát oldatot használtunk. Folyadékpótlási sémánk megegyezett az ITBVI és óradiurézis ScvO_2 -re gyakorolt hatását vizsgáló tanulmányunkban használttal (8. ábra). Az oxidatív stressz paramétereinek mérése az égés kiterjedése és az oxidatív stressz paraméterek változását vizsgáló tanulmányunknak megfelelően zajlott.

Statisztika: A PSH-ra vonatkozó előzetes analízisünk alapján (α hiba 5%, erő 80%) csoportonként 7 beteg bevonására volt szükség. Statisztikai analízisre egy illetve két mintás t-próbát és többutas ANOVA analízist használtunk. Az adatokat mint átlagot és standard deviációt tüntettük fel.

3. 4. 3. Eredmények:

A vizsgálatba 16 beteget (3 nőt és 13 férfit) vontunk be (13. ábra).



13. ábra: A vizsgálat folyamatábrája

A két csoport között nem volt szignifikáns különbség az életkor, az égett terület kiterjedése és az inhalációs égés előfordulási gyakoriságát tekintve (X. táblázat)

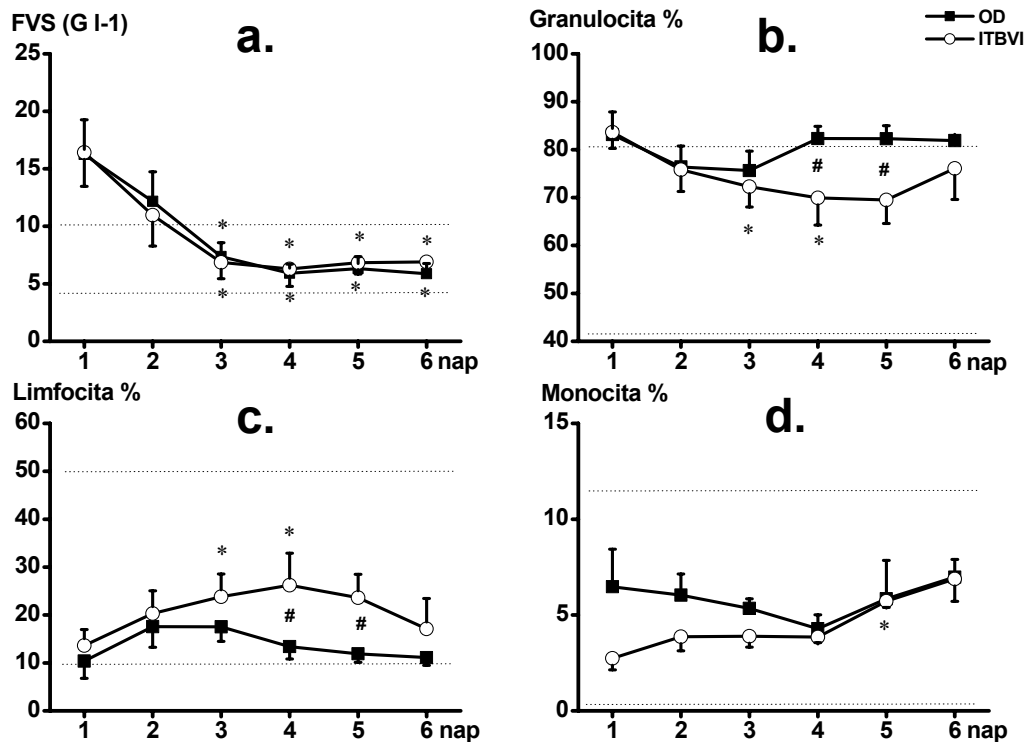
	OD-csoport (n=8)	ITBVI-csoport (n=8)	p érték
Nem (F/N)	6/2	7/1	NS
Életkor (év)	54±20	59±13	NS
TBSA (%)	38.1±13.1	36.9±21.0	NS
Inhalációs sérülés	6	6	NS

X. táblázat: A betegek adatai

OD = óradiurézis, ITBVI = intratorakális vérvolumenindex; F/N = férfi/nő, TBSA = égett testfelület, NS = nem szignifikáns

3. 4. 3. 1. Vérparaméterek:

A fehérvérsejtszám emelkedett volt a felvétel napján mind a két csoportban, majd ez követően fokozatos csökkenést mutatott, és a sérülést követő 3. napon érte el a normál tartományt (14a. ábra). A felvételi fehérvérsejtszámhoz képest a csökkenés a 3. naptól mind a két csoportban szignifikáns volt ($p < 0.05$). A fehérvérsejtszám alakulásában nem volt szignifikáns különbség az OD- és ITBVI-csoport között. A felvétel napján enyhe granulocitózis és limfocitopénia volt megfigyelhető (14.b., 14c. ábra). A limfociták és granulociták aránya stagnált az első három napon az OD-csoportban, majd csökkent, ezzel szemben a granulociták aránya fokozatosan csökkent a limfocitáké pedig emelkedett az ITBVI-csoportban. A felvételi értékhez viszonyítva a változás mértéke a 3. naptól elérte a szignifikáns szintet ($p < 0,05$). A granulociták és limfociták aránya a 4. és 5. napon szignifikáns különbséget mutatott az OD- és ITBVI-csoport között ($p < 0,05$). A monociták aránya stagnált az OD-csoportban, de enyhe emelkedő tendenciát mutatott az ITBVI-csoportban (14d. ábra).



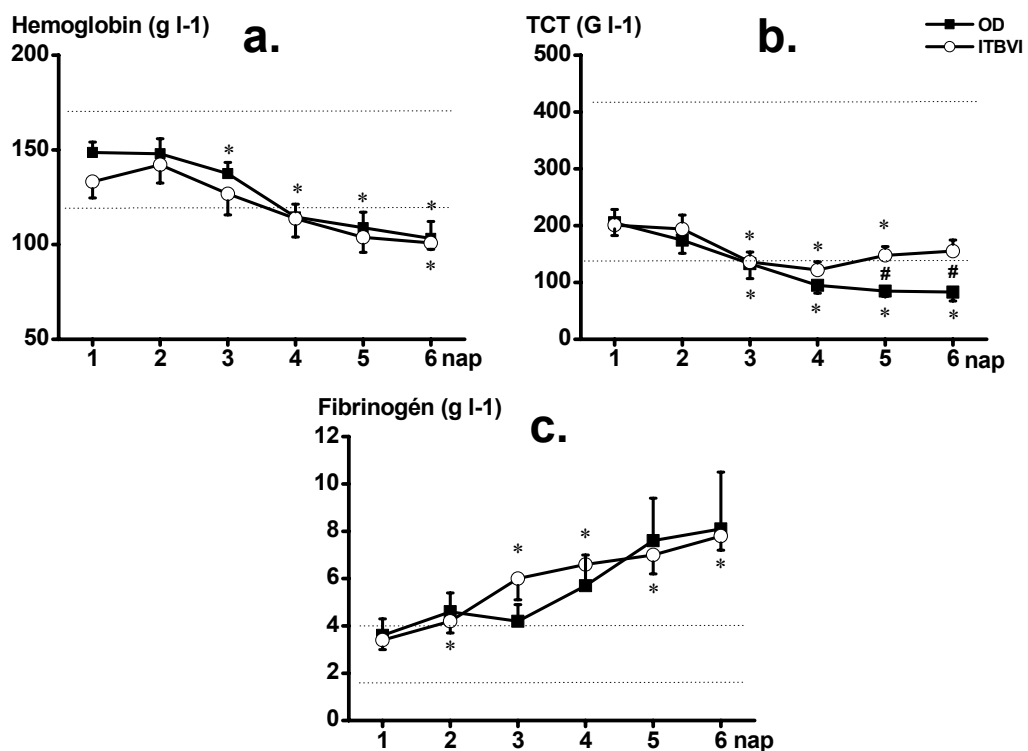
14. ábra: A fehérvérsejtszám (FVS, a), a keringő granulociták (b), limfociták (c), monociták (d) aránya a két betegcsoportban.

A kockák az óradiurézis (OD) csoport (n=8), a körök az intratorakális vérvolumenindex (ITBVI) csoport (n=8) eredményeit jelölik * = p<0,05 az első naphoz viszonyítva, # = p<0,05 az OD-csoport és az ITBVI-csoport között.

Eredményeinket mint átlagot és standard deviációt adtuk meg.

A szérumhemoglobin-szint felvételtkor a normál érték felső határán volt és a továbbiakban szignifikánsan csökkent a felvételi értékhez képest a felvételt követő hatodik napon az OD (p<0,05), a harmadik naptól a vizsgált periódus végéig az ITBVI (p<0,05) csoportban (15a. ábra). A szérumhemoglobin-szint a 4. naptól a normál tartomány alá csökkent mindkét csoport esetében. A trombocitaszám a felvételtkor a normál tartomány alsó határa fölött volt, majd szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető mindkét csoportban 3. 4. 5. napon a kiindulási értékhez képest (p<0,05). Az ITBVI-csoportban a trombocitaszám a

harmadik naptól emelkedést mutatott az OD-csoportban azonban tovább csökkent és szignifikáns különbség volt kimutatható a két csoport között az 5. és 6. napon ($p < 0,05$; 15b. ábra). A fibrinogénszint felvételnél mind az OD- mind az ITBVI-csoportban a normált tartományon belül volt, majd folyamatos emelkedést mutatott az ITBVI-csoportban a harmadik az OD-csoportban a negyedik naptól haladta meg a fiziológias értéket (15c. ábra). A két csoport között szignifikáns különbség nem volt kimutatható.



15. ábra: A hemoglobinszint (a), trombocitaszám (TCT, b), fibrinogénszint (c) alakulása a két betegcsoportban.

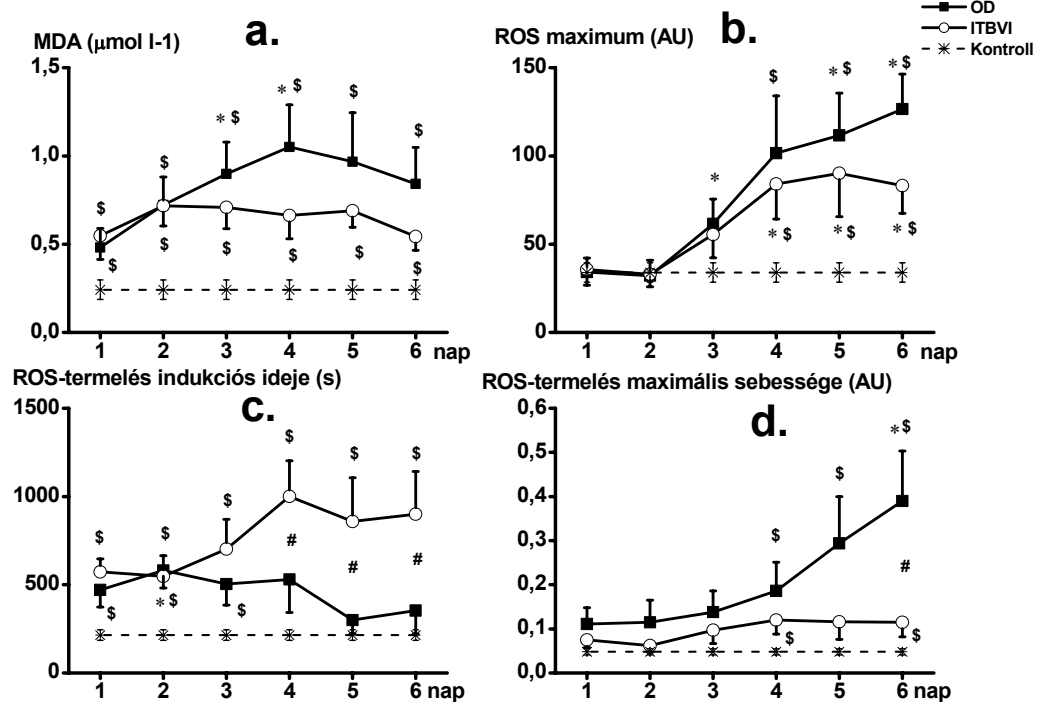
A kockák az óradiurézis (OD) csoport ($n=8$), a körök az intratorakális vérvolumenindex (ITBVI) csoport ($n=8$) eredményeit jelölik. * = $p < 0,05$ az első naphoz viszonyítva, # = $p < 0,05$ az OD-csoport és az ITBVI-csoport között.

Eredményeinket mint átlagot és standard deviációt adtuk meg.

3. 4 3. 2. Az oxidatív stresszparaméterek alakulása:

A plazma MDA-koncentrációja felvételnél szignifikánsan magasabb volt, mint az egészséges önkénteseké ($p < 0,05$) mind a két csoportban (16a. ábra).

Értéke folyamatosan emelkedett az OD-csoportban és értéke a 4. naptól jelentősen meghaladta az ITBVI-csoport betegeit bár a különbség statisztikailag nem volt igazolható. A PMA-val stimulált gyöktermelés maximuma a teljes vérben, a normál tartományban volt felvételnél és az azt követő napon mindkét csoportban. Értéke a 3. naptól emelkedni kezdett, csúcserőértékét a 6. illetve 5. napon érte el, szignifikánsan meghaladva az egészséges önkéntesekét ($p < 0,05$), mind az OD-, mind az ITBVI-csoportban (16b. ábra). A PMA-stimuláció és a gyöktermelés beindulása közti időtartam hosszabb volt a kontroll csoport betegeinél mért értékénél, az OD-csoportban az első három napon, az ITBVI-csoportban a teljes vizsgálati periódus alatt. A negyedik, ötödik, hatodik napon szignifikánsan hosszabb volt ez az időtartalom az ITBVI-csoport betegei esetében ($p < 0,05$; 16c. ábra). A ROS termelés meredeksége a negyedik naptól az OD-csoportban erős emelkedést mutatott és szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoport értékénél. Az ITBVI-csoportban csak enyhe emelkedés volt megfigyelhető, és bár a 4. 6. napon a gyöktermelés meredeksége magasabb volt a kontroll csoporthoz viszonyítva ($p < 0,05$), a 6. napon a két csoport között szignifikáns különbség volt kimutatható ($p < 0,05$; 16d. ábra).

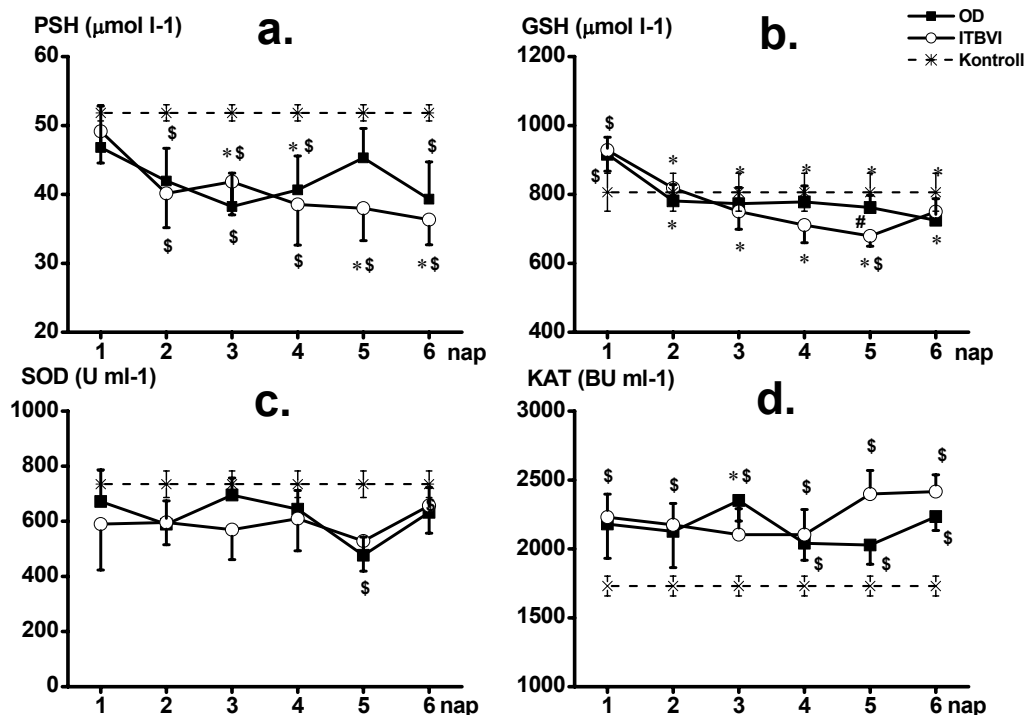


16. ábra: A plazma malondialdehid-szint (MDA, a), gyöktermelés (ROS) maximumának (b), a gyöktermelés megindulásának idejének (c) és a gyöktermelés meredekségének (d) alakulása a két betegcsoportban.

A kockák az óradiurézis (OD) csoport (n=8), a körök az intratorakális vérvolumenindex (ITBVI) csoport (n=8), a szaggatott vonal az egészséges önkéntesek (n=9) eredményeit jelölik. AU= arbitrary unit. * = p<0,05 az első naphoz viszonyítva, # = p<0,05 az OD-csoport és az ITBVI-csoport között, \$=p<0,05 az egészséges kontrollcsoporthoz képest. Eredményeinket mint átlagot és standard deviációt adtuk meg.

A plazma szulfhidril-csoportok szintje felvételkor a normál érték alatt volt, és a további vizsgált időszakban szignifikáns csökkenést mutatott (p<0,05; 17a. ábra). Értéke a második naptól kezdve szignifikánsan alacsonyabb volt az egészséges önkéntesekénél (p<0,05), a két csoport között szignifikáns különbség nem volt kimutatható. A PSH-hoz képest a plazma redukált glutathion szintje felvételkor mindkét csoportnál szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrollcsoport esetében (p<0,05). Ezt követően szignifikáns csökkenés figyelhető meg mind a két csoportnál (p<0,05; 17b. ábra). A csökkenés az ITBVI-csoportban jelentősebb az ötödik napon, a különbség szignifikáns

($p < 0,05$). A szuperoxid dizmutáz enzim aktivitása mind a két csoport esetében alacsonyabb volt a normál populációénál de a különbség csak az OD-csoportban, az 5. napon volt szignifikáns mértékű ($p < 0,05$). A két csoport között szignifikáns különbség nem volt (17c. ábra). A kataláz enzim aktivitása a vizsgált periódus alatt végig a magasabb volt a normál értéknél. A harmadik naptól a vizsgált időszak végéig ez a különbség szignifikáns ($p < 0,05$) volt az OD-csoportban, míg az ITBVI-csoportban a harmadik nap kivételével volt szignifikáns eltérés kimutatható ($p < 0,05$; 17d. ábra).



17. ábra: A plazma szulfhidril csoportok (PSH, a), a redukált glutathion (GSH, b) szintjének, a szuperoxid dizmutáz (SOD, c) és kataláz enzim aktivitás (KAT, d) alakulása a két betegcsoportban.

A kockák az óradiurézis (OD) csoport (n=8), a körök az intratorakális vérvolumenindex (ITBVI) csoport (n=8), a szaggatott vonal az egészséges önkéntesek (n=9) eredményeit jelölik. BU=Bergmeyer unit. * = $p < 0.05$ az első naphoz viszonyítva, # = $p < 0.05$ az OD-csoport és az ITBVI-csoport között, \$ = $p < 0.05$ az egészséges kontrollcsoporthoz képest. Eredményeinket mint átlagot és standard deviációt adtuk meg.

3. 4. 4. Megbeszélés:

Az égés által kiváltott oxidatív stresszt számos tanulmány leírta [93, 114, 120]. A vizsgálatok időtartama 24 óra és 30 nap között változott, azonban a követési periódus hosszától függetlenül minden vizsgálat a pro- és antioxidáns egyensúly jelentős és tartós kisiklását igazolta égett betegekben. A nagymértékű szabadgyöktermelődés következtében lipidperoxidáció következik be, melyet az MDA-szint megemelkedése jelez a betegekben. Tanulmányunkban mind az OD-, mind az ITBVI-csoportban szignifikánsan

emelkedett MDA-szintet mértünk a felvétel napjától kezdve a kontroll csoporthoz viszonyítva. A MDA emelkedés kifejezettebb volt az OD-csoportban a harmadik naptól kezdve, de a két csoport közötti különbség nem volt szignifikáns.

A szabadgyöktermelődésének egyik fő forrását patológiás állapotokban, így égésben is a neutrofil granulociták NADPH dependens oxidáz rendszere képezi [135]. A keringő granulociták érzékenyített állapota stimulált szabadgyök termelésük in vitro mérésével jellemezhető. Beteganyagunkban a PMA-val stimulált szabadgyöktermelés a teljes vérben nem tért el jelentősen a kontroll csoporttól felvételtől és az azt követő napon. Ennek háttérében a neutrofil granulociták gyors kitapadása állhat, mely ténytet égésbetegségben több közlemény is igazolta [136]. Patkányban végzett kísérlet során 15 perccel a sérülés után a leukociták gördülését és kitapadását figyelték meg fluoreszcenz mikroszkóppal az intestinális venülákban, ugyanakkor a keringő leukociták ROS termelése csökkent volt [137]. A nem halálos égési sérülést kísérletes körülmények között vizsgálva, az égési sérülés a csontvelőben megbontotta neutrofil granulocita termelés és kibocsátás egyensúlyát. A fehérvérsejt kibocsátás meghaladta a fehérvérsejt termelődés mértékét, a csontvelőben a neutrofil granulocita raktár átmeneti kimerülését idézte elő. A későbbiekben természetesen újra helyreállt az arány és a raktárak is feltöltődtek. Letális égés esetén a kibocsátás végig meghaladta a termelődést, valamint a csontvelő neutrofil termelő képességének csökkenése miatt a csontvelői neutrofil pool teljes kimerülése következett be [138]. Ezek az adatok magyarázatul szolgálhatnak arra az általunk talált tényre, hogy a keringő granulociták szabadgyöktermelése nem mutatott emelkedést az első két napon. A két kezelési séma szabadgyöktermelésre gyakorolt vonatkozásában, a teljes vérben kismértékű különbségeket találtunk a két folyadékpótlási séma között a harmadik naptól. A csúcstérték mind a két csoportban szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll csoport értéke, és enyhén emelkedettebb volt az OD-csoportban, mint az ITBVI-csoportban. Továbbá az OD-csoportban a gyöktermelés szignifikánsan korábban indult be, és a gyöktermelődés maximuma szignifikánsan magasabb volt mint az ITBVI alapján kezelt betegek

értéke, ami azt mutatja, hogy az OD-csoportban a keringő granulociták sokkal inkább stimulált állapotban voltak. A szabadgyök termelés kifejezett emelkedése a harmadik naptól kapcsolatba hozható proinflammatorikus citokinek jelentős felszabadulásával – különösen IL6 és IL 8 (nem publikált adatok) – és a csontvelő normális granulocita képző funkciójának helyreállításával.

Az égés által emelkedett szabadgyök termelés és lipidperoxidáció jelentős változásokat hozott létre az antioxidáns státuszban is. A plazma PSH-szintje folyamatosan és szignifikánsan csökkent a kezelés második napjától kezdve, az egészséges önkéntesekhez képest. Eredményünk alátámasztja Bertin-Maghit és munkatársai megfigyelését [93], akik csökkent albumin szintet találtak égett betegekben a sérülést követő első 5 napban. A teljes vér GSH koncentrációja meghaladta a kontroll csoportét a felvétel időpontjában. Ennek oka a GSH raktárakból (máj) történő fokozott felszabadulása lehetett. A második naptól a GSH koncentráció szignifikánsan csökkent a felvételi értékhez képest, de nem különbözött jelentősen a kontroll csoporthoz képest. E minimális eltérés hátterében az a tény állhat, hogy a szervezet megpróbálja aktív szabályozás révén a GSH-t a normál tartomány körül tartani [93]. A SOD aktivitása enyhén a normál tartomány alatt volt tanulmányunkban. E megfigyelés összecseng Saitoh és munkatársai eredményével [139], és ellentmond Bertin-Maghit és munkatársainak adatainak [93], akik enyhén emelkedett SOD-aktivitást mértek égési sérülést követően. Kísérletes adatok [140] és tanulmányunk adatai szerint a kataláz enzim aktivitása enyhén emelkedett égési traumát követően a hatnapos megfigyelési periódus alatt. Kétségtelen azonban, hogy szignifikáns különbséget az antioxidáns paraméterek vonatkozásában kimutatni nem lehetett az OD- és ITBVI-csoport között.

Jelen tanulmányban egyes oxidatív stressz markerek égési sérülés hatására bekövetkező változását vizsgáltuk a sérülést követő hat napon át. Adataink igazolták, hogy az égés súlyos és hosszan tartó oxidatív stresszt hoz létre emberben. Legfontosabb megfigyelésünk az a tény, hogy a folyadékpótlási

séma a prooxidáns státuszra, elsősorban a granulocita funkcióra van hatással, és gyakorlatilag nem befolyásolja az antioxidáns státuszt égett betegekben.

4. Általános diszkusszió

A jelentős ödémaképződés, melynek kialakulásában szabadgyökös reakciók fontos szerepet játszanak, és a következményes hipovolémia az égésbetegség legkorábbi, karakterisztikus jele. A hipovolémia rendezése az égésbetegség kezelésének egyik kulcspontja, mivel az oxigénkínálat és -igény arányának felborulása következtében az egyes szervek funkciójában zavar léphet fel, súlyos esetben többszervi elégtelenség is kialakulhat. Ugyanakkor a hipoxia, hipovolémia és mikrocirkulációs zavar játszik a szabadgyökök keletkezésében, ily módon circulus vitiosus hozva létre a szervezetben.

A fentiekből adódóan a hipovolémiát minél előbb és megfelelő módon kell kezelni. A kezelés történhet sémák alapján, melyek bizonyos korrekciós faktorok alkalmazásával, mint arra jelen dolgozatban is kísérletet tettünk, ugyan pontosabbá tehetők, de az egyénre szabott folyadékpótlás nem valósítható meg e módszer alkalmazásával.

A folyadékpótlás másik lehetséges útja az óradiurézis illetve ITBVI alapján vezetett folyadékpótlás. Az első módszer hátránya, hogy csak a csökkent diurézis értékelhető, mivel számos hatás például ozmotikusan aktív anyagok jelenléte, hamisan megemelheti a diurézis értékét, másrészt a diurézis csökkenéséért a veseperfúzió romlása tehető felelőssé, ami már viszonylag késői jele a hipovolémiának. Ezért célszerűbb lenne az ilyen mértékű hipovolémia kialakulását megelőzni. Ennek eszköze lehet a folyadékpótlás invazív hemodinamikai végpont (ITBVI) alapján történő vezetése. Ugyan Holm és munkatársai [40] nem tudták igazolni e módszer mortalitásra gyakorolt előnyös hatásait, jelen dolgozat alapján az ITBVI 800 - 850 ml m⁻² közötti értéken tartása esetén magasabb, 70 százalék feletti ScvO₂ volt mérhető, míg az óradiurézis alapján vezetett betegek esetében az ScvO₂ értéke nem érte el a kritikus 70 százalékos értéket. Ez a tény magyarázatául szolgálhat azoknak az irodalomban leközölt adatoknak, melyek szerint a 0,5 – 1,0 ml kg⁻¹ h⁻¹ tartományban tartott óradiurézis mellett is jelentős bázisdeficit alakulhat ki. Adataink alapján az ScvO₂ 70% feletti szinten történő tartása a sérülést követő

időszakban kedvező hatást gyakorolt a MODS-ra, ami felveti az égésbetegség esetén is a korai célorientált kezelési stratégia szükségességét.

Számos tanulmány igazolta, hogy az égésbetegséget jelentős oxidatív stressz kíséri, valamint az oxidatív stressz szerepét az égési ödéma kialakulásában. Mindezidáig azonban alig van adat arra, hogy az oxidatív stressz mértéke és az égett testfelület nagysága miként viszonyul egymáshoz. Különösen hiányoznak a humán kísérletek eredményei. Adataink alapján az égett testfelület mértéke nem befolyásolja szignifikánsan a kialakuló oxidatív stresszt, vagyis már 15%-ot meghaladó égési sérülés is nagyon súlyos oxidatív válaszreakció kialakulásával jár. A pro- és antioxidáns rendszerben bekövetkező változások megegyeztek az irodalomban leírtakkal.

Az égésbetegség által okozott hipovolémia iszkémiát illetve, iszkémia-reperfúziót okoz. Mivel e két folyamat a szabadgyökök kialakulásában fontos szerepet játszik, feltételeztük, hogy az ScvO₂ korábbi normalizálódása, az ITBVI alapján vezetett folyadékpótlás kedvező hatást gyakorolhat az égést kísérő oxidatív stresszre is. Adataink alapján az ITBVI alapján vezetett folyadékterápia, az ScvO₂ gyorsabb normalizálódása kedvező hatással van a prooxidáns státuszra, ugyanakkor nem befolyásolja az antioxidáns rendszert.

Eredményeink és irodalmi adatok alapján a jelentős oxidatív stressz csökkentése kedvező lehet az égett betegek számára, melyben az adekvát folyadékterápia mellett antioxidáns vegyületek például N-acetil-cisztein, sztatinok is fontos szerepet kaphatnak. A továbbiakban e vegyületek oxidatív stresszre gyakorolt hatását kívánjuk vizsgálni égett betegekben.

5. A vizsgálatokból levonható új megállapítások, eredmények:

1. Adataink szerint az égett betegek egységnyi égett bőrfelületre eső folyadékigényét befolyásolja az égés kiterjedése és a beteg testtömegindexe. Szignifikáns negatív korrelációt található az egységnyi égett felületre eső folyadékigény valamint a testtömegindex és az égés kiterjedése között.
2. Eredményeink alapján a testtömegindex és az égés kiterjedése alapján a Parkland-formulát pontosabbá tevő új korrekciós faktorok határozhatók meg.
3. Eredményeink megerősítették, hogy a mély égés jelenléte szignifikánsan megnöveli a folyadékigényt.
4. Igazoltuk, hogy az ITBVI mérése lehetővé teszi a hipovolémia korai és megfelelő kezelését égett betegeken, amit a magasabb ScvO₂ érték igazol. Az ITBVI szignifikáns korrelációt mutat a ScvO₂-val, így az égett betegek korai célirányos kezelésének egyik kulcspontja lehet az ITBVI alapján vezetett folyadékterápia, mely javíthatja a betegek életkilátásait.
5. Megállapítottuk, hogy az SVV is alkalmas lehet a folyadéktöltés monitorozására égett betegeken, de használatát behatárolja az a tény, hogy csak lélegeztetett, szinusz ritmusban lévő betegeknél alkalmazható.
6. Elsőként végeztünk vizsgálatokat az égett betegek 6 napon át történő biokémiai monitorozására, különös tekintettel az oxidatív stressz súlyosságának felmérésére. Vizsgálatainkban igazoltuk, hogy az

égési traumát követően jelentős oxidatív stressz alakul ki.

7. Elsőként mutattuk ki, hogy a folyadékpótlásra használt séma elsősorban a prooxidáns rendszerre van hatással. Az ITBVI által vezetett folyadékpótlás mellett a prooxidánsok szintje alacsonyabb, mint az óradiurézis által vezetett csoportban
8. Vizsgálataink alapján a 15%-ot meghaladó égett felület felett nem mutatható ki összefüggés az égett terület nagysága és az égést kísérő oxidatív stressz mértéke között.
9. Megállapítottuk, hogy a folyadékpótlásra használt séma jelentősen befolyásolja az egyes fehérvérsejtek arányát. Az ITBVI alapján vezetett folyadékterápia mellett a granulociták százalékos aránya csökkent, a limfociták százalékos aránya emelkedett az óradiurézis alapján kezelt csoporthoz képest.

6. Irodalom

- 1) Ikeda H, Kobayashi K.
Pathophysiologic changes in patients with severe burns: role of hormones and chemical mediators.
Nippon Geka Gakkai Zasshi 1998; 99: 2-7
- 2) Youn YK, LaLonde C, Demling R,
The role of mediators in the response to thermal injury.
World J Surg 1992; 16: 30-6.
- 3) Babcock GF.
Predictive medicine: severe trauma and burns.
Cytometry B Clin Cytom 2003; 53: 48-53
- 4) Herndon DN, Zeigler ST.
Bacterial translocation after thermal injury.
Crit Care Med 1993; 21: 50-4.
- 5) Robson MC.
Burn sepsis.
Crit Care Clin 1988; 4: 281-98.
- 6) Vanni HE, Gordon BR, Levine DM, Sloan BJ, Stein DR, Yurt RW, Saal SD, Parker TS.
Cholesterol and interleukin-6 concentrations relate to outcomes in burn-injured patients.
J Burn Care Rehab 2003; 24:133-41.
- 7) Gueugniaud P-Y, Bertin-Maghit M, Hirschauer C.
In the early stage of major burns, is there a correlation between survival, interleukin-6 levels and oxygen delivery and consumption?
Burns 1997; 23: 426-31,
- 8) Demling RH.
The burn edema process: Current concepts.
J Burn Care Rehab. 2005; 26:207-227.

- 9) Carvajal HF, Linares HA, Brouhard BH.
Relationship of burn size to vascular permeability changes in rats.
Surg Gynecol Obstet 1979; 149:193-202,
- 10) Leape L.
Kinetics of burn edema formation in primates.
Ann Surg 1971; 176: 223-6.
- 11) Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y, Yukioka T, Matsuda H, Shimazaki S.
Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration, a randomized prospective trial.
Arch Surg 2000; 135: 6-31.
- 12) Demling RH, Smith M, Gunther R, Wandzilak T, Pederson NC.
Use of a chronic prefemoral lymphatic fistula or monitoring systemic capillary integrity in unanaesthetised sheep.
J Surg Res 1981; 31: 136-44.
- 13) Renkin EM, Joyner WL, Sloop CH, Watson PD.
Influence of venous pressure on plasma-lymph to transfer in dogs paw.
Microvasc Res 1977; 121: 191-204.
- 14) Glenn W. Peterson P, Brinker C.
The flow of lymph from burned tissue with particular reference to the effects of fibrin formation on lymph drainage and composition.
Surgery 1942; 12: 29-38.
- 15) Harms B, Bodai B, Demling R.
Prostaglandin release and altered microvascular integrity after burn injury.
J Surg Res 1981; 31: 274-80.
- 16) Carvajal HF, Linares HA, Brouhard BH.
Relationship of burn size to vascular permeability changes in rats.
Surg Gynecol Obstet 1979; 149: 193-202,
- 17) Brouhard BH, Carvajal HF, Linares HA.
Burn edema and protein leakage in the rat: relationship to size of injury.
Microvasc Res 1978; 15: 221-8,

- 18) Demling R, Mazzess R, Witt R, Wolberg W.
The study of burn edema using dichromatic absorptiometry.
J Trauma 1978; 18: 124-8.
- 19) Witt RM, Mazess RB.
Photon absorptiometry measurement of soft tissue and fluid content: the method and its precision and accuracy.
Phys Med Biol 1978; 23: 620-9.
- 20) Wolberg WF, Witt RM, Moylan JA.
Soft-tissue fluid determination by dichromatic absorptiometry.
Arch Surg 1977; 112: 462-71.
- 21) Pillar NB.
A comparison of the effectiveness of antiinflammatory drugs on thermal edema.
Br J Exp 1975; 56: 554-60.
- 22) Yowler CJ, Fratianne RB.
Current status of burn resuscitation.
Clin Plast Surg 2000; 27: 1-10.
- 23) Gammage G.
Crystallloid versus colloid: Is it worth the cost?
Int Anesthesiol Clin 1987; 25: 37-60.
- 24) Shoemaker WC.
Evaluation of colloids, crystalloids, whole blood, and red cell therapy in the critically ill patients.
Clin Lab Med 1982; 2: 35-63.
- 25) Cartotto RC, Innes M, Musgrave MA, Gomez M, Cooper AB.
How well does the Parkland formula estimate actual fluid resuscitation volumes?
J Burn Care Rehabil 2002; 23: 258-65.
- 26) Holm C, Melcer B, Horbrand F, Worl H, von Donnersmarck GH, Muhlbauer W.
Intrathoracic blood volume as an end point in resuscitation of the severely burned: an observational study of 24 patients.
J Trauma 2000; 48: 728-34.

- 27) Holm C, Tegeler J, Mayr M, Pfeiffer U, Henckel von Donnersmarck G, Muhlbauer W.
Effect of crystalloid resuscitation and inhalation injury on extravascular lung water: clinical implications.
Chest. 2002; 121:1956-62.
- 28) Engrav LH, Colescott PL, Kemalyan N, Heimbach DM, Gibran NS, Solem LD, Dimick AR, Gamelli RL, Lentz CW.
A biopsy of the use of the Baxter formula to resuscitate burns or do we it like Charlie did it?
J Burn Care Rehabil 2000; 21: 91-95.
- 29) Cancio LC, Chávez S, Alvarado-Ortega M, Barillo DJ, Walker SC, McManus AT, Goodwin CW.
Predicting Increased Fluid Requirements During the Resuscitation of Thermally Injured Patients.
J Trauma 2004; 56: 404-14.
- 30) Mitra B, Fitzgerald M, Cameron P, Cleland Heather.
Fluid Resuscitation in major Burns.
ANZ journal of Surgery 2006; 76: 35-8.
- 31) American Burn Association. Evidence-based Guidelines Group.
Practice guidelines for burn care.
J Burn Care Rehabil 2001; 22: 27-52
- 32) Darling GE, Keresteci MA, Ibanez D, Pugash RA, Peters WJ, Neligan PC.
Pulmonary complications in inhalation injuries with associated cutaneous burn.
J Trauma 1996; 40: 83-9.
- 33) Dries DJ.
Thermal injury.
Air Med. J. 1997; 16: 81-8.
- 34) Baxter CR, Shires GT.
Physiological response to crystalloid resuscitation of severe burns.
Ann N Y Acad Sci 1968; 150: 874-94.

- 35) Mikhail J.
Resuscitation endpoints in trauma.
AACN Clin Issues 1999; 10: 10-21.
- 36)Kuntscher MV, Germann G, Hartmann B.
Correlations between cardiac output, stroke volume, central venous pressure, intra-abdominal pressure and total circulating blood volume in resuscitation of major burns. *Resuscitation* 2006; 70: 37-43.
- 37)Martyn JA, Snider MT, Farago LF, Burke JF.
Thermodilution right ventricular volume: a novel and better predictor of volume replacement in acute thermal injury.
J Trauma 1981; 21: 619-26.
- 38)Martyn JA,Snider MT,Farago LF,Burke JF.
Thermodilution right ventricular volume: a novel and better predictor of volume replacement in acute thermal injury.
J Trauma 1981; 21: 619-26
- 39)Kalntscher MV,Blome-Eberwein S,Pelzer M,Erdmann D,Germann G.
Transcardiopulmonary vs pulmonary arterial thermodilution methods for hemodynamic monitoring of burned patients
J Burn Care Rehabil 2002; 23: 21-6.
- 40)Holm C, Mayr M, Tegeler J, Hörbrand F, Henckel von Donnersmarck G, Muhlbauer W, Pfeiffer UJ.
A clinical randomized study on the effects of invasive monitoring on burn shock resuscitation.
Burns 2004; 30: 798-807.
- 41)Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, Meier-Hellmann A.
Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution.
Intensive Care Med. 2000; 26: 180-7.
- 42)Lichtwarck-Aschoff M, Beale R, Pfeiffer UJ.
Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volume, and right ventricular enddiastolic volume as indicators of

- cardiac preload.
J Crit Care 1996; 11: 180-8.
- 43)Dueck MH, Klimek M, Appenrodt S, Weigand C, Boerner U.
Trends but Not Individual Values of Central Venous Oxygen Saturation Agree with Mixed Venous Oxygen Saturation during Varying Hemodynamic Conditions.
Anesthesiology 2005; 103: 249–57.
- 44)Reinhart K, Bloos F.
The value of venous oxymetry.
Curr Opin Crit Care 2005; 11: 259-263.
- 45)Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M.
Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock.
N Engl J Med 2001; 345: 1368-77.
- 46)Parks DA. Granger ON.
Oxygen-derived radicals and ischemia-induced tissue injury.
In: Greenwald RA. Choen G. (eds).
Oxyl radicals and their scavenger systems. Cellular and medical aspects.
1983: Vol II. 135.
- 47)Boili R.
Oxygen-derived free radicals and myocardial reperfusion injury: An overview.
Cardiovasc Drugs Ther 1991; 5: 249-268
- 48)Bridges AB, Scott NA, Prongle TH, McNeill GP, Belch JJF.
Relationship between the extent of coronary artery disease and indicators of free radicals activity.
Clin Cardiol 1992, 15: 169-174.
- 49)Henning B, Chow CK.
Lipid peroxidation and endothelial cell injury implications in atherosclerosis.
Free Radical Biol Med 1988: 4: 99-106.

- 50)McCord JM, Fridovich I.
The biology and pathology of oxygen radicals.
Ann Med 1982; 89: 122-126.
- 51)Nemes J, Róth E, Kapronczay P, Nagy S, Mózsik Gy, Varga G, Borsiczky B.
A renin-angiotenzin-aldoszteron-katekolamin, lipidperoxidáció és az endogén antioxidáns rendszerekkapcsolata essentialis hypertoniás betegekben – egyhetes moxonodin (Cynt) – kezelés hatása
Magy Belorv Arch 1999; 52: 87-92.
- 52)Pár A, Róth E, Rumi Gy, Kovács Z, Nemes J, Mózsik Gy.
Oxidatív stressz és antioxidáns védelem alkoholos májbetegségben és krónikus C hepatitisben
Orvosi hetilap 2000; 141: 1655-59.
- 53)Mühl D, Füredi R, Cristofari J, Ghosh S, Bogar L, Borsiczki B, Gasz B, Roth E, Lantos J.
Evaluation of oxidative stress in the thrombolysis of pulmonary embolism.
J Thromb Thrombolysis 2006; 22: 221-8.
- 54)Gáti I, Róth E, Lantos J, Varga G, Jaberansari MT.
Inflammatory mediators and surgical trauma regarding laparoscopic access: free radical mediated reactions.
Acta Chir Hung 1997; 36: 97-9
- 55)Keel M., Trentz O,
Pathophysiology of polytrauma,
Injury 2005; 36: 691-709.
- 56)Chance B, Sies H, Boveris A.
Hydroperoxide metabolism in mammalian organs.
Physiol Rev 1979; 59: 527-605.
- 57)Goeptar AR, Scheerens H, Vermuelen NP.
Oxygen and xenobiotic reductase activities of cytochrome p450.
Crit Rev Toxicol 1995; 25: 25-65.

- 58)Koop DR.
Oxidative and reductive metabolism by cytochrome p-450 2E1.
FASEB J 1992; 6: 724-30.
- 59)Chanock SJ, el Benna J, Smith RM, Babior BM.
The respiratory burst oxydase.
J Biol Chem 1994; 269: 24519-22.
- 60)Moslen MT. Reactive oxygen species in normal physiology, cell injury and phagocytosis.
ADV Exp Med Bil 1994; 366: 17-27.
- 61)Robinson JM, Badwey JA.
Production of active oxygen species by phagocytic leukocytes.
Immunol Ser 1994; 60: 159-78.
- 62)Nathan AT, Singer M.
The oxygen trail: tissue oxygenisation.
Br Med Bull 1999; 55: 96-108.
- 63)Hosnuter M, Gurel A, Babuccu O, Armutcu F, Kargi E, Isikdemir A.
The effect of CAPE on lipid peroxidation and nitric oxide levels in the plasma of rats following thermal injury.
Burns 2004; 30:121-5.
- 64)Saitoh D, Okada Y, Ookawara T, Yamashita H, Takahara T, Ishihara S.
Prevention of ongoing lipid peroxidation by wound excision and superoxide dismutase treatment in the burned rat.
Am J emerg Med 1994; 12: 142-6.
- 65)Trombly R, Tappel A.
Fractionation and analysis of fluorescent products of lipid peroxidation.
Lipids 1975; 10: 441-7.
- 66)Saez JC, Ward PH, Gunther B, Vivaldi E.
Superoxide radical involvement in the pathogenesis of burn shock.
Circ Shock 1984; 12: 229-39.
- 67)Oldham KT, Guice KS, Till GO, Ward PA.
Activation of complement by hydroxyl radical in thermal injury.
Surgery 1998; 104: 272-9.

- 68) LaLonde C, Nayak U, Hennigan J, Demling R.
Antioxidants prevent the cellular deficit produced in response to burn injury.
J Burn Care Rehab 1996; 16:379-83.
- 69) Friedl HP, Till GO, Trentz O, Ward PA.
Roles of histamine complement and xanthine oxidase thermal injury of skin.
Am J Pathol 1989; 135: 203-17.
- 70) Balogh GT, Illes J, Szekely Z, Forrai E, Gere A.
Effect of different metal ions on the oxidative damage and antioxidant capacity of hyaluronic acid.
Arch Biochem Biophys 2003; 410: 76-82.
- 71) Reichert FL.
The regeneration of lymphatics.
Arch Surg 1926; 13: 871-5.
- 72) Demling RH, LaLonde C.
Early post burn lipid peroxidation (effect of ibuprofen and allopurinol).
Surgery 1990; 107: 85-93.
- 73) Friedl HP, Till GO, Trentz O, Ward PA.
Roles of histamine complement and xanthine oxidase thermal injury of skin. Am J Pathol 1989; 135: 203-17.
- 74) Sakurai M, Tanaka H, Matsuda T, Goya T, Shimazaki S, Matsuda H.
Reduced resuscitation fluid volume for second degree experimental burns with delayed interaction of vitamin C therapy (beginning 6 hrs after injury).
J Surg Res 1997; 73: 24-7.
- 75) Pitt RM, Parker JC, Jurkovich GJ, Taylor AE, Curreri PW.
Analysis of altered capillary pressure and permeability after thermal injury.
J Surg Res 1987; 42: 693-8.
- 76) Matsuda T, Tanaka H, Reyes HM, Richter HM, Hanumadass MM, Shimazaki S, Matsuda H, Nyhus LM.
Antioxidant therapy using high dose vitamin C: reduction of post resuscitation fluid volume requirements.
World J Surg 1995; 19: 287-91.

- 77)Gonzales R, Auclair C, Voisin E, Gautero H, Dhermy D, Biovin P.
Superoxide dismutase, catalase, and glutathion peroxidase in red blood cells from patients with malignant diseases.
Cancer Res 1984; 44: 4137-9.
- 78)Schafer FQ Buettner GR.
Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple.
Free Radic Biol Med 2001; 30: 1191-212
- 79)Jacob C, Giles GI, Giles NM, Sies H.
Sulfur and selenium: the role of oxidation state in protein structure and function.
Angew Chem Int Ed Engl 2003; 42: 4742-58.
- 80)Sener G, Sehirli AO, Satiroglu H, Keyer-Uysal M, Yegen C.
Melatonin improves oxidative organ damage in a rat model of thermal injury. Burns 2002; 28: 419-25.
- 81)Sehirli AO, Sener G, Satiroglu H, Ayanoglu-Dulger G.
Protective effect of N-acetylcysteine on renal ischemia/reperfusion injury in the rat.
J Nephrol 2003; 16: 75-80.
- 82)Saithoh D, Ookawara T, Fukuzuka K, Kawakami M, Sakamoto T, Ohno H.
Characteristics of plasma extracellular SOD in burned patients.
Burns 2001; 27: 577-81.
- 83)Saithoh D, Okada Y, Takahara T, Yamashita H, Ohno H, Inoue M.
The effect of an SOD derivative (SM-SOD) administration in a burned rat model.
Tohoku J Exp Med 1994; 174: 31-40.
- 84)Cetinkale O, Belce A, Konukoglu D, Senyuva C, Gumusutas MK, Tas T.
Evaluation of lipid peroxidation and total antioxidant status in plasma of rats following thermal injury.
Burns 1997; 23: 114-6.
- 85)Saithoh D. Okada Y, Ookawara T, Yamashita Hm, Takahara T, Ishihara S.
Prevention of ongoing lipid peroxidation by wound excision and superoxide

- dismutase treatment in the burned rat.
Am J emerg Med 1994; 12: 142-6.
- 86)Thompson PD, Till GO, Woolliscroft JO, Smith DJ, Prasad JK.
Superoxide dismutase prevents lipid peroxidation in burned patients.
Burns 1990; 16: 406-8.
- 87)Youn YK, Suh GJ, Jung SE, Demiling R.
Recombinant human growth hormone decreases lung and liver tissue lipid peroxidation and increases antioxidant activity after thermal injury in rats.
J Burn Care Rehabil 1998; 19: 542-8.
- 88)Youn YK, LaLonde C, Demling R.
Oxidants and the pathophysiology of burn and smoke inhalation injury.
Free Radic Biol Med 1992; 12: 409-15.
- 89)Cuzzocrea S, Mazzon E, Costantino G, Serraino I, De Sarro A, Caputi AP.
Effects of n-acetylcysteine in a rat model of ischemia and reperfusion injury. Cardiovasc Res 2000; 47: 537-48.
- 90)Tsuji F, Miyake Y, Aono H, Kawashima Y, Mita S.
Effects of bucillamine and N-acetyl-L-cysteine on cytokine production and collagen-induced arthritis (CIA).
Clin Exp Immunol 1999; 115: 26-31.
- 91)Verhasselt V, Vanden Berghe W, Vanderheyde N, Willems F, Haegeman G, Goldman M.
N-acetyl-L-cysteine inhibits primary human T cell responses at the dendritic cell level: association with NF-kappa B inhibition.
J Immunol 1999; 162: 2569-74.
- 92)Ocal K, Avlan D, Cinel I, Unlu A, Ozturk C, Yaylak F.
The effect of N-acetylcysteine on oxidative stress in intestine and bacterial translocation after thermal injury.
Burns 2004; 30: 778-84.
- 93)Bertin-Maghit M, Goudable J, Dalmas E, Steghens JP, Bouchard C, Gueugniaud PY.
Time course of oxidative stress after major burns.
Intens Care Med 2000; 26: 800-3.

- 94) Nguyen TT, Cox CS, Traber DL, Gasser H, Redl H, Schlag G.
Free radical activity and loss of plasma antioxidants, vitamin E, and sulfhydryl groups in patients with burns: the 1993 Moyer Award.
J Burn Care Rehabil 1993; 14: 602-9.
- 95) LaLonde C, Nayak U, Hennigan J, Demling RH.
Excessive liver oxidant stress causes mortality in response to burn injury combined with endotoxin and is prevented with antioxidants.
J Burn Care Rehabil 1997; 18: 187-92.
- 96) Tanaka H, Lund T, Wiig H, Reed RK, Yukioka T, Matsuda H.
High dose vitamin C counteracts the negative interstitial fluid hydrostatic pressure and early edema generation in thermally injured rats.
Burns 1999; 25: 569-74.
- 97) Miller SF, Finley RK, Waltman M, Links J.
Burn size estimate reliability: a study.
J. Burn Care and Rehabil 1991; 12: 546-59.
- 98) Ahrns KS.
Trends in burns resuscitation: shifting the focus from fluids to adequate endpoint monitoring, edema control, and adjuvant therapies.
Crit Care Nurs Clin N Am 2004; 16: 75-98.
- 99) Cancio LC, Reifenberg L, Barillo DJ, Moreau A, Chavez S, Bird P, Goodwin CW.
Standard variables fail to identify patients who will not respond to fluid resuscitation following thermal injury.
Burns 2005; 31: 358-361.
- 100) Cartotto RC, Innes M, Musgrave MA, Gomez M, Cooper AB.
How well does the PF estimate actual fluid resuscitation volumes?
J Burn Care Rehabil 2002; 23: 258-65.
- 101) Merrell SW, Saffle JR, Sullivan JJ, Navar PD, Kravitz M, Warden GD.
Fluid resuscitation in thermally injured children.
Am. J Surg 1986; 152: 664-669.
- 102) Berry MG, Evison D, Roberts AH.
The influence of body mass index on burn surface area estimated from the

area of the hand.

Burns. 2001; 27: 591-594.

103) Rady MY, Rivers EP, Martin GB, Smithline H, Appelton T, Nowak RM.

Continuous central venous oximetry and shock index in the emergency department: use in the evaluation of clinical shock.

Am J Emerg Med 1992; 10: 538-41.

104) Scalea TM, Hartnett RW, Duncan AO, Atweh NA, Phillips TF, Sclafani SJ, Fuortes M, Shaftan GW.

Central venous oxygen saturation: a useful clinical tool in trauma patients.

J Trauma 1990; 30: 1539-43.

105) Hutter AM Jr, Moss AJ.

Central venous oxygen saturations. Value of serial determinations in patients with acute myocardial infarction.

JAMA 1970; 212: 299-303.

106) [Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ.](#)

[Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome.](#)

[Crit Care Med 1995; 23: 1638-52.](#)

107) [Fitzwater J, Purdue GF, Hunt JL, O'Keefe GE.](#)

[The risk factors and time course of sepsis and organ dysfunction after burn trauma.](#)

[J Trauma 2003; 54: 959-66.](#)

108) Holm C, Melcer B, Horbrand F, Worl HH, von Donnersmarck GH, Muhlbauer W.

Hemodynamic and oxygen transport responses in survivors and non-survivors following thermal injury.

Burns 2000; 26: 25-33.

109) Choi J, Cooper A, Gomez M, Fish J, Cartotto R.

The 2000 Moyer Award.

The relevance of base deficits after burn injuries.

J Burn Care Rehabil 2000; 21: 499-505.

- 110) Warden GD, WB Saunders.
Fluid resuscitation and early management. In: Total burn care.
Herndon DN (Hrsg) 2001; 2. Aufl.
- 111) Toklu HZ, Tunali-Akbay T, Erkanli G, Yüksel M, Ercan F, Sener G.
Silymarin, the antioxidant component of Silybum marianum, protects
against burn-induced oxidative skin injury.
Burns. 2007; 33: 908-16.
- 112) Zhang C, Sheng ZY, Hu S, Gao JC, Li JY, Liu Y.
The role of oxygen-free radical in the apoptosis of enterocytes in scalded
rats after delayed resuscitation.
J Trauma 2004; 56: 611-7.
- 113) Cetinkale O, Senel O, Bulan R.
The effect of antioxidant therapy on cell-mediated immunity following burn
injury in an animal model.
Burns 1999; 25: 113-8.
- 114) Pintaudi AM, Tesoriere L, D'Arpa N, D'Amiolo L, D'Arpa D, Bongiorno A,
Masellis M, Livrea MA.
Oxidative stress after moderate to extensive burning in humans.
Free Radic Res 2000; 33: 139-46.
- 115) Motycka V, Grofová Z, Havlíček K, Siller J, Fortová M, Linda B.
Blunt thoracic injury and the oxidation stress
Rozhl Chir 2006; 85 : 404-7.
- 116) Golikov PP, Kartavenko VI, Klychnikova EV, Shabanov AK. Interrelations
between endogenous factors of vascular regulation, oxidative stress, and
polytrauma severity.
Vestn Ross Akad Med Nauk 2006; 7: 11-5.
- 117) Oldham KM, Wise SR, Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Burns J,
Bowen PE.
A longitudinal evaluation of oxidative stress in trauma patients.
JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2002; 26: 189-97.

- 118) Ohakawa HN, Okishi N, Yagi K.
Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction.
Anal Biochem 1979; 95: 351-358.
- 119) Sedlak J, Lindsay RH.
Estimation of total protein-bound and non-protein sulphhydryl groups in tissue with Ellman's reagent.
Anal Biochem 1968; 25: 192-205.
- 120) Misra HP, Fridovich I.
The role of superoxide anion in the antioxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase.
J Biol Chem 1972; 27: 3170-5.
- 121) Aebi H.
Catalase in vitro.
Methods Enzymol 1984; 105: 121-6.
- 122) Roth E, Manhart N, Wessner B.
Assessing the antioxidative status in critically ill patients.
Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2004; 7: 161-8.
- 123) Jutkiewicz-Sypniewska J, Zembrol-Lacny A, Pucha Ł, Szyszka K, Gajewski P.
Oxidative stress in burnt children.
Adv Med Sci 2006; 51: 316-20.
- 124) Ritter C, Andrades M, Guerreiro M, Zavaschi L, Gelain DP, Souza LF, Ribeiro CA, Clausell N, Menna-Barreto S, Moreira JC, Dal-Pizzol F.
Plasma oxidative parameters and mortality in patients with severe burn injury. Intensive Care Med 2003; 29: 1380-3.
- 125) Carrillo-Esper R, Sanchez-Zasaiga J.
Myocardial depression in the burn patient.
Cir Cir 2006; 74: 127-32.
- 126) Zang Q, Maass DL, White J, Horton JW.
Cardiac mitochondrial damage and loss of ROS defense after burn injury: the beneficial effects of antioxidant therapy.
J Appl Physiol 2007; 102: 103-12.

- 127) Sandre C, Agay D, Ducros V, Van Uye A, Cruz C, Chancerelle Y, Roussel AM.
Early evolution of selenium status and oxidative stress parameters in rat models of thermal injury.
J Trace Elem Med Biol 2004; 17: 313-8.
- 128) Nagane NS, Bhagwat VR, Subramaniam M.
Increased free radical activity in burns.
Indian J Med Sci 2003; 57: 7-11.
- 129) Farriol M, Fuentes F, Venereo Y, Solano I, Orta X, Segovia T.
Antioxidant capacity in severely burned patients.
Pathol Biol 2001; 49: 227-31.
- 130) Kehrer JP.
Free radicals as mediators of tissue injury and disease.
Crit Rev Toxicol 1993; 23: 21-48.
- 131) Bauer V., Bauer F.
Reactive oxygen species as mediators of tissue protection and injury.
Gen Physiol Biophys. 1999; 18: 7-14.
- 132) Horton JW, White J, Maass DL, Hybki DP, Haudek S, Giroir B.
Antioxidant vitamin therapy alters burn trauma-mediated cardiac NF-kappaB activation and cardiomyocyte cytokine secretion.
J Trauma 2001; 50: 397-408.
- 133) Lund T, Onarheim H, Reed R.
Pathogenesis of edema formation in burn injuries.
World J Surg 1992; 16:2-9.
- 134) Csontos C, Foldi V, Fischer T, Bogar L,
Factors affecting fluid requirement on the first day after severe burn trauma. ANZ J Surg 2007; 77: 745-8.
- 135) Horton JW.
Free radicals and lipid peroxidation mediated injury in burn trauma: the role of antioxidant therapy.
Toxicology 2003; 189:75-88.

- 136) Hansbrough JF, Wikström T, Braide M, Tenenhaus M, Rennekampff OH, Kiessig V, Bjursten LM.
Neutrophil Activation and Tissue Neutrophil Sequestration in a Rat Model of Thermal Injury
J Surg. Res 1996; 61: 17-22.
- 137) Yoshida M, Wakabayashi G, Otani Y, Oshima A, Shimazu M, Kubota T, Kumai K, Kurose I, Miura S, Kitajima M.
Active oxygen species generation by circulating leukocytes and gastric submucosal microcirculatory disturbances in the early period after thermal injury.
J Clin Gastroenterol 1995; 21: 87-92.
- 138) Rosinski M, Yarmush ML, Berthiaume F.
Quantitative dynamics of in vivo bone marrow neutrophil production and egress in response to injury and infection.
Ann Biomed Eng 2004; 328: 1108-19.
- 139) Saitoh D, Ookawara T, Fukuzuka K, Kawakami M, Sakamoto T, Ohno H, Okada Y.
Characteristics of plasma extracellular SOD in burned patients.
Burns 2001; 27: 577-581.
- 140) Leff JA, Burton LK, Berger EM, Anderson BO, Wilke CP, Repine JE.
Increased serum catalase activity in rats subjected to thermal skin injury.
Inflammation 1993; 172: 199-204.

7. Publikációk listája

A témához kapcsolódó cikkek

1. **Csontos C**, Foldi V, Fischer T, Bogar L.
Factors affecting fluid requirement on the first day after severe burn trauma.
ANZ J Surgery. 2007; 77: 745-748 **IF: 0,78**
2. **Csontos Cs.**, Földi V., Fischer T., Bogár L.
Mely faktorok befolyásolják az égett betegek folyadékigényét a sérülést utáni első 24 órában.
Aneszteziológia és Intenzív Terápia 2007; 2: 68-73
3. **Csontos Cs.**
A polytraumatizált és égett beteg intenzív terápiája.
Aneszteziológia és Intenzív Terápia.
Medicina Kiadó Zrt. 4. 8. fejezet. (Könyvfejezet kiadás alatt)
4. **Csontos C**, Foldi V, Fischer T, Bogar L.
Arterial thermodilution in burn patients suggests a more rapid fluid administration during early resuscitation.
Acta Anaesth Scand (online early ID:18477075) **IF:1,863**

IF:2,643

Egyéb cikkek és könyvfejezetek

1. Merchenthaler I, **Csontos C**, Kalló I, Arimura A.
The Hypothalamo-Infundibular Growth Hormone-Releasing Hormone (GH-RH) System of the Rat
Brain Research 1986; 378: 297-302 **IF: 2,859**
2. Merchenthaler I, Sétáló G, **Csontos C**, Petrusz P,
Flerkó B, Negro-Vilar A.
Combined Retrograde Tracing and Immunocytochemical

Identification of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone- and Somatostatin-Containing Neurons Projecting to the Median Eminence of the Rat

Endocrinology 1989; 125: 2812-2821 **IF: 4,239**

3. Merchenthaler I, Csernus V, **Csontos C**, Petrusz P, Mess B.
New Data on the Immunocytochemical Localization of Thyrotropin-Releasing Hormone in the Rat Central Nervous System
The American Journal of Anatomy 1988; 359-376 **IF: 1,425**
4. Melczer L., Merkely B., Richter T., Veress G.,
Brolly M., **Csontos Cs.**, Gyöngy T., Wágner G.,
Bodor E., Kassai I., Masszi J.
Dromos "single lead" pacemaker rendszer
(beültetés, ellenőrzés, első tapasztalatok).
Cardiologia Hungarica 1997; 26: 145-149.
5. Melczer L, Brolly M, **Csontos Cs**, Farkasfalvi K.
Az élettani szívingerlés jelene és újabb lehetőségei.
Ritmuszavarok (Polgár P. Tenczer J. Merkely B.)
1998; 245-254
6. **Csontos Cs**, Melczer L, Brolly M, Farkasfalvi K.
Pitvar-kamrai késleltetés optimalizálásának hatása a nyugalmi szívteljesítményre
Ritmuszavarok (Polgár P. Tenczer J. Merkely B.)
1998; 267-271
7. Mühl D, Sárosi I, Kónyi A, **Csontos Cs**, Bogár L.
Ondanszetron (Zofran) alkalmazása acut myocardialis infarctust kísérő hányinger és hányás kezelésében illetve prevenciójában.
Gyógyszereink 1998; 2: 5-8
8. Melczer L, Brolly M, **Csontos C**, Tekeres M.
Optimal setting of AV delay guided by thoracic electric bioimpedance
Progress in Biomedical Res 1999; 4: 228-23
9. **Csontos Cs**, Melczer L, Tekeres M.
Ideiglenes pacemaker kezelés indikációi nem szívsebészeti műtéti

beavatlozások során.

Anesztézia és Intenzív Terápia 2000; 30: 3-8

10. **Csontos C**, Bogar L, Melczer L.

Temporary pacemakers for non-cardiac surgery

EJA 2003; 20: 581-582

IF: 1,217

IF: 9,74

A témához kapcsolódó absztraktok

1. **Csontos Cs**, Földi V, Fischer T, Kulich P, Bogár L.
Mérhető-e a folyadéktöltés hatékonysága klinikai jelek alapján égett betegeknél?
Aneszteziológia és Intenzív Terápia 2005; 35: 12-13.
2. **Csontos Cs**, Kürthy M, Füredi R, Róth E, Bogár L, Lantos J.
Oxidatív stressz markerek változása égési trauma után.
Aneszteziológia és Intenzív Terápia 2006; 36: 22.
3. Földi V, **Csontos Cs**, Kulik P, Fischer T. Bogár L.
Égett betegek folyadék resuscitációját befolyásoló faktorok vizsgálata.
Aneszteziológia és Intenzív Terápia 2006; 36: 23.
4. Lantos J, **Csontos C**, Mühl D, Kürthy M, Bogár L, Róth E.
Monitoring of phagocyte function during treatment of critically ill patients: respiratory burst and adhesion molecule expression.
Book of Abstracts 2006; 14.
5. Lantos J, **Csontos C**, Kürthy M, Füredi R, Róth E.
Time course of leukocyte activation markers after burn injury.
Eur. Surg. Res. 2006; 38: 134. **IF: 0,706**
6. Lantos J, **Csontos C**, Kürthy M, Ferencz S, Róth E.
Monitoring of oxidative stress during treatment of burn injury.
Eur. Surg. Res. 2007; 39: 81. **IF: 0,755**

7. Földi V, **Csontos C**, Fischer T, Bogar L.
Is intrathoracic blood volume index an ideal target parameter of resuscitation after burn injury ?
EJA 2007; 24 : 157. **IF: 1,126**
8. **Csontos C**, Földi V, Fischer T, Kulik P, Bogár L.
Is intrathoracic blood volume index an ideal target parameter of fluid resuscitation after burn injury.
Book of abstract p: 8
9. Földi V, **Csontos C**, Fischer T, Kulik P, Bogar L.
Factors affecting fluid requirement during the first day after burn trauma.
Book of abstract p: 8
10. **Csontos C**, Földi V, Fischer T, Kulik P, Bogár L.
Is intrathoracic blood volume index an ideal target parameter of fluid resuscitation after burn injury.
ICM 2007: 33: 7 **IF 4,406**
11. Földi V, **Csontos Cs**, Küthy M, Ferencz S, Róth E, Lantos J.
Befolyásolja-e az égett testfelület nagysága az oxidatív stressz mértékét?
A Magyar Szabadgyógykutató Társaság IV. Kongresszusa
Folia Hepatologica 2007; 11: 15
12. Földi V, **Csontos Cs**, Bogar L, Róth E, Lantos J.
Pro- és antioxidáns citokinek szintjének alakulása égési sérültekben. Az IL-10 prognosztikai szerepe.
Aneszteziológia és Intenzív Terápia 2008; 38: 6.
13. Bognár Zs, Földi V, Rézmán B, Bogár L, **Csontos Cs**.
Emelkedett extravascularis tüdővizindex, mint a progrediáló szepszis jele égett betegeknél.
Aneszteziológia és Intenzív Terápia 2008; 38: 9.
14. Földi V, **Csontos Cs**, Bogár L, Róth E, Lantos J.
A folyadékterápia hatása az égési trauma után kialakuló

oxidatív stresszre.

Aneszteziológia és Intenzív Terápia 2008; 38: 9.

15. Földi V, **Csontos Cs**, Kürthy M, Ferencz S, Róth E, Lantos J.
Befolyásolja-e az égett testfelület nagysága az oxidatív stressz mértékét?
Aneszteziológia és Intenzív Terápia 2008; 38: 20.

IF: 6,993

Egyéb absztraktok

1. Somogyi E, **Csontos Cs**, Safranko A, Melczer L.
Hemodinamikai paraméterek monitorozása septicus shockban impedancia kardiográf segítségével.
Cardiologia Hungarica 1993; 22: 18.
2. Melczer L, **Csontos Cs**, Safrankó A.
Fiziológias pacemaker programozás terheléses impedancia kardiográfia alkalmazásával.
Cardiologia Hungarica 1993; 22: 14.
3. Melczer L, **Csontos C**, Safrankó A, Somogyi E, Győri Molnár I, Brolly M, Tekeres M.
Physiologic Pacemaker Programming Using the Method of Stress - Test Impedance Cardiography.
Cardiologica Hungarica 1994; 22: 15.
4. Somogyi E, Safranko A, Melczer L, Győrimolnár I, **Csontos Cs**, Tekeres M.
The Monitoring of Hemodynamic Parameters of Septic Shock Using an Impedance Cardiograph.
Cardiologica Hungarica 1994; 22: 19.

5. Melczer L, Brolly M, **Csontos C**, Tekeres M.
Thoracic Electric Bioimpedance Used for Optimal Rate
Adaptation of AAI, R Pacers.
PACE 1995; 18: 1206.
6. **Csontos C**, Schmidt I, Farkasfalvi K, Melczer L, Cziráky A.
The value of noninvasive hemodynamic monitoring in the
development and progress of septic state during follow up.
Acta Anaesth Scand 1996; 40: Suppl. 231. **IF: 0,912**
7. Melczer L, Brolly M, Farkasfalvi K, **Csontos C**, Radnai B.
Role of the individually programmed dynamic AV delay on
hemodynamic performance of patients with VDD pacemakers
at rest
Annals of Noninvasive Electrocardiology 2000; 5: 9
8. Melczer L, **Csontos Cs**.
Hemodinamics of left atrial wave triggered right ventricular
stimulation estimated by TEB recording
Europace 2001; 2: 13.
9. Czuczor Sz, Brolly M, **Csontos Cs**, Shayo G, Melczer L.
A VDD pacemaker rendszerek hosszú távú megbízhatósága.
Cardiologia Hungarica 2001; 3: 235.
10. Farkasfalvi K, Melczer L, **Csontos Cs**, Radnai B.
Van-e jelentősége a pitvar-kamrai késleltetési idő (AVD)
változtatásának normocardiás betegeken?
Cardiologia Hungarica 2001; 3: 235.
11. Tátrai I, Szébeni Z, Fischer P, **Csontos Cs**, Bogár L, Csernus I,
Bálint M.
Intratrachealis tubus – barát vagy néha bajkeverő
Aneszteziológia és Intenzív Terápia 2006; 36: 43.

IF: 0,912

A témához kapcsolódó előadások

1. Fischer T, Kulik P, **Csontos Cs**.
Légúti komplikációk szerepe az égett betegek mortalitásában.
Magyar Égési Egyesület XXI. Kongresszusa.
Debrecen, 2005. 06. 9-11.
2. **Csontos Cs**, Földi V, *Fischer T, *Kulich P, Bogár L.
Mérhető-e a folyadéktöltés hatékonysága klinikai jelek alapján
égett betegeknél?
MAITT XXXIII Kongresszusa.
Budapest, 2005. 10. 13-15.
3. Lantos J, **Csontos Cs**, Róth E.
Oxidatív stressz monitorozása égési traumát követően.
Magyar Szabadgyök-kutató Társaság III Konferenciája.
Debrecen 2005. 06. 19-21.
4. Lantos J, **Csontos Cs**, Kürthy M, Füredi R, Bogár L, Róth E.
Leukocita aktiváció vizsgálata égési traumát szenvedett
betegekben.
A Magyar Hemorheologiai Társaság XVI. Kongresszusa.
Balatonkenese 2006. 03. 17-18.
5. Földi V, **Csontos Cs**, Kulik P, Fischer T, Bogár L.
Égett betegek folyadék resuscitációját befolyásoló faktorok
vizsgálata.
MAITT XXXIV Kongresszusa.
Szeged 2006. 05. 19-21.
6. **Csontos Cs**, Kürthy M, Füredi R, Róth E, Bogár L, Jantos J.
Oxidatív stressz markerek változása égési trauma után.
MAITT XXXIV Kongresszusa.
Szeged 2006. 05. 19-21.
7. Lantos J, **Csontos Cs**, Mühl D, Kürthy M, Bogár L, Róth E.
Monitoring of phagocyte function during treatment of critically ill
patients: respiratory burst and adhesion molecule expression.

2nd European Workshop on the Analysis of Phagocyte Functions.

Krtiny, Czech Republik 2006. 06. 14-17.

8. Fischer T, Kulik P, **Csontos Cs**, Krucsó J.
Nagykiterjedésű égések korai műtéti kezelése.
Magyar Égési Egyesület Kongresszusa.
Pécs, 2006. 10. 13-14.
9. **Csontos Cs**, Földi V, Kulik P, Fischer T, Bogár L.
Nagykiterjedésű égések invazív haemodinamikai monitorozásával szerzett tapasztalataink.
Magyar Égési Egyesület Kongresszusa.
Pécs, 2006. 10. 13-14.
10. Földi V, **Csontos Cs**, Kulik P, Fischer T, Bogár L.
Égett beteg folyadékigényére vonatkozó új megfigyeléseink.
Magyar Égési Egyesület Kongresszusa.
Pécs 2006. 10. 13-14.
11. Lantos J, **Csontos Cs**, Mühl D, Kürthy M, Ferencz S, Róth E.
Fehérvérsejtek szabadgyök termelésének és adhézios molekula kifejeződésének vizsgálata égett és szeptikus betegeken.
V. Magyar Mikrokeringés Kongresszus.
Balatonkenese, 2007. 04. 20-21.
12. Földi V, **Csontos Cs**, Fischer T, Bogár L.
Parkland formula – lehet pontosabban?
MAITT XXXV kongresszusa.
Debrecen, 2007. 05. 17-19.
13. Földi V, **Csontos Cs**, Fischer T, Bogár L.
Súlyosan égett betegek folyadékpótlását az óradiurézis alapján vagy invazív hemodinamikai monitorozással végezzük?
MAITT XXXV kongresszusa.
Debrecen, 2007. 05. 17-19.

14. Lantos J, **Csontos Cs**, Mühl D, Földi V, Kürthy M, Ferencz S, Róth E.
Granulocita és trombocita funkció változások égett és szeptikus betegekben.
Magyar Sebész Társaság - Kísérletes Sebészeti Szekció XXI. Kongresszusa.
Pécs, 2007. 05. 31. – 06. 02.
15. **Csontos C**, Földi V, Fischer T, Kulik P, Bogar L.
Is Intrathoracic Blood volume index an ideal target parameter of fluid resuscitation after burn injury.
12th Congress of the European Burn Association.
Budapest, 2007. 09. 12-15 **Díjazott előadás**
16. Földi V, **Csontos C**, Fischer T, Kulik P, Bogar L.
Factors affecting fluid requirement during the first day after burn trauma.
12th Congress of the European Burn Association.
Budapest, 2007. 09. 12-15.
17. **Csontos C**, Földi V, Fischer T, Kulik P, Bogár L.
Is Intrathoracic Blood volume index an ideal target parameter of fluid resuscitation after burn injury.
20th Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine.
Berlin, 2007. 10. 7-10.
18. Földi V, **Csontos Cs**, Bogar L, Róth E, Lantos J.
Pro- és antioxidáns citokinek szintjének alakulása égési sérültekben. Az IL-10 prognosztikai szerepe.
MAITT XXXIV. Kongresszusa
Balatonfüred, 2008. 05. 15-17.
19. Bognár Zs, Földi V, Rézmán B, Bogár L, **Csontos Cs**.
Emelkedett extravascularis tüdővizindex, mint a progrediáló szepszis jele égett betegeknél.

MAITT XXXIV. Kongresszusa

Balatonfüred, 2008. 05. 15-17.

20. Földi V, **Csontos Cs**, Bogár L, Róth E, Lantos J.

A folyadékterápia hatása az égési trauma után kialakuló oxidatív stresszre.

MAITT XXXIV. Kongresszusa

Balatonfüred, 2008. 05. 15-17.

Egyéb előadások

1. **Csontos Cs**, Brolly M.

Verőérbetegek perioperatív mortalitásának elemzése.

Magyar Anaesthesiológiai és Intenzív Therápiás Társaság
Kongresszusa.

Szeged, 1992. 05. 22-25.

2. Melczer L, Somogyi E, Gyôri Molnár I, Safranko A,
Csontos Cs, Tekeres M.

Noninvazív hemodinamikai monitorozás (impedancia
kardiográfia) alkalmazási lehetőségei akut miokardiális
infarktuszban.

Magyar Anaesthesiológiai és Intenzív Therápiás Társaság
Kongresszusa.

Szeged, 1992. 05. 22-25.

3. Melczer L, **Csontos Cs**, Safranko A, Somogyi E, Gyôri
Molnár I, Brolly M, Tekeres M.

Fiziológiás pacemaker programozása terheléses
impedancia kardiográfiával.

Magyar Kardiológus Társaság Vándorgyűlése,

Balatonfüred, 1992. 06. 12-14.

IKG kerekasztal konferencia.

4. Somogyi E, **Csontos Cs**, Safranko A, Melczer L, Győri Molnár I, Tekeres M.
Hemodinamikai paraméterek monitorozása septicus shockban impedancia kardiográf segítségével.
Magyar Kardiológus Társaság Vándorgyűlése,
Balatonfüred, 1992. 06. 12-14.
IKG kerekasztal konferencia.
5. Fauth U, **Csontos C**, Halmágyi M.
Oszillationen in der CO₂ Produktion bei indirekt kalorimetrischen Messungen an beatmeten Intensivpatienten.
DGE XXXI Tudományos Kongresszus.
Giessen, 1994. 07. 10-12.
6. **Csontos C**, Fauth U, Puente I, Halmágyi M.
Das Verhalten Glukose-Utilisation sowie der Aktivitaeten von Enzymen der Glykolyse im humanen Granulozyten nach grossen chirurgischen Eingriffen.
A Német és Osztrák Parenterális Táplálási Társaság XIII. közös kongresszusa.
Graz, 1994. 09. 20-22.
7. Fauth U, **Csontos C**, Puente I, Halmágyi M.
Die Berechnung von Bedarfs-orientierten Infusionsregimen mit Hilfe eines integrierten Optimierungsverfahren mit Mikrosoft Excell.
A Német és Osztrák Parenterális Táplálási Társaság XIII. közös kongresszusa.
Graz, 1994. 09. 20-22.
8. Komócsi A, **Csontos Cs**, Brolly M, Melczer L, Tekeres M.
Impedancia kardiográfia, non-invaziv módszer frekvenciaválaszos pacemakerek programozásánál.
Magyar Kardiológusok Társasága Tudományos

Kongresszusa.

Balatonfüred, 1995. 05. 3-6.

9. Melczer L, Brolly M, **Csontos Cs**, Komócsi A, Tekeres M.
Pacemakerrel élő betegek nyugalmi hemodinamikai alkalmazkodásának vizsgálata impedancia kardiográfiával.
Impedancia Kardiográfia II. Országos Konferencia.
Dombóvár, 1995. 10. 27.
10. **Csontos Cs**, Melczer L, Brolly M.
Idős PM-el élő betegek perioperatív gondozása
Szigetvári Orvosnapok.
Szigetvár, 1995. 11. 10
11. Melczer L, Merkely B, Richter T, Veress G, Brolly M,
Csontos Cs, Gyöngy T, Wágner G, Bodor E, Kassai I,
Masszi J.
Dromos "single lead" pacemaker rendszer (beültetés,
ellenőrzés, első tapasztalatok).
Magyar Kardiológusok Társasága Tudományos
Kongresszusa.
Balatonfüred, 1996. 05. 8-11.
12. Farkasfalvi K, Melczer L, **Csontos Cs**, Goják I, Radnai B.
Pitvar-kamrai késleltetési idő (AVD) változtatásának
hemodinamikai hatásai Doppler Echokardiográfias mérések
alapján.
Magyar Kardiológusok Társasága Tudományos
Kongresszusa.
Balatonfüred, 1996. 05. 8-11.
13. **Csontos C**, Schmidt I, Farkasfalvi K, Melczer L, Cziráky A.
The value of noninvasive hemodynamic monitoring in the
development and progress of septic state during follow up
1st European Congress of Anaesthesiology and Intensive
Therapy.
Vienna, 1996. 04. 28-30.

14. Melczer L, Brolly M, **Csontos Cs**, Farkasfalvi K, Tekeres M.
Pacemakerrel élő betegek hemodinamikai adaptációjának vizsgálata impedancia kardiográfiával.
Magyar Kardiológusok Társasága Tudományos Kongresszusa.
Balatonfüred, 1997. 05. 14-17.
15. Melczer L, Brolly M, **Csontos Cs**, Farkasfalvi K.
Az élettani szívingerlés jelene és újabb lehetőségei.
Magyar Kardiológusok Társasága, Aritmia és Pacemaker Munkacsoportja. I. Aritmia és Pacemaker Kongresszus.
Debrecen, 1997. 09. 18-20. (referátum).
16. **Csontos Cs**, Melczer L, Brolly M, Farkasfalvi K.
Pitvar-kamrai késleltetés optimalizálásának hatása a nyugalmi szívteljesítményre.
Magyar Kardiológusok Társasága, Aritmia és Pacemaker Munkacsoportja. I. Aritmia és Pacemaker Kongresszus,
Debrecen, 1997. 09. 18-20.
17. Radnai B, Melczer L, Farkasfalvi K, **Csontos Cs**, Goják I, Bódis L.
Holter monitorozás szerepe a pacemaker implantáció szükségességének elbírálásában és a pacemaker dysfunctio felismerésében.
II. Aritmia és Pacemaker Kongresszus.
Szeged 1999. 09. 30. – 10. 02.
18. **Csontos Cs**, Melczer L, Shayo G, Tekeres M.
Az ingerlési és érzékelési küszöb alakulása pitvari uni- illetve bipolaris elektróda beültetése után.
II. Aritmia és Pacemaker Kongresszus.
Szeged 1999. 09. 30. – 10. 02.
19. Czuczor Sz, Brolly M, **Csontos Cs**, Shayo G, Melczer L.
A VDD pacemaker rendszerek hosszú távú megbízhatósága.

III. Aritmia és Pacemaker Kongresszus.

Eger, 2001. 10. 27-29.

20. Farkasfalvi K, Melczer L, **Csontos Cs**, Radnai B.

Van-e jelentősége a pitvar-kamrai késleltetési idő (AVD) változtatásának normocardias betegeken?

III. Aritmia és Pacemaker Kongresszus.

Eger, 2001. 10. 27-29.

A témához kapcsolódó poszterek

1. Lantos J, **Csontos C**, Kürthy M, Füredi R, Róth E.

Time course of leukocyte activation markers after burn injury.

41. Congress of the European Society for Surgical Research

Rostock, 2006. 05. 17-20.

2. Lantos J, **Csontos C**, Kürthy M, Ferencz S, Róth E.

Monitoring of oxidative stress during treatment of burn injury

42nd Congress of the European Society for Surgical Research (ESSR)

Rotterdam, 2007, 05. 23-26.

3. Földi V, **Csontos C**, Fischer T, Bogar L.

Is intrathoracic blood volume index an ideal target parameter of resuscitation after burn injury ?

Euroanaesthesia 2007.

München, 2007. 06. 9-12.

4. Földi V, **Csontos Cs**, Kürthy M, Ferencz S, Róth E, Lantos J.

Befolyásolja-e az égett testfelület nagysága az oxidatív stressz mértékét?

A Magyar Szabadgyök kutató társaság IV. Kongresszusa

Pécs, 2007. okt. 11-12.

5. Földi V, **Csontos Cs**, Kürthy M, Ferencz S, Róth E, Lantos J.
Befolyásolja-e az égett testfelület nagysága az oxidatív stressz mértékét?
MAITT XXXIV. Kongresszusa
Balatonfüred, 2008. 05. 15-17.

Egyéb poszterek

1. Melczer L, **Csontos Cs**, Safranko A, Somogyi E, Győri Molnár I, Brolly M, Tekeres M.
Fiziológiás pacemaker programozás terheléses Impedancia Kardiográfia alkalmazásával.
Magyar Kardiológus Társaság Vándorgyűlése.
Balatonfüred, 1992. 06. 12-14.
2. Somogyi E, Safranko A, Melczer L, Győrimolnár I, **Csontos Cs**, Tekeres M.
Hemodinamikai paraméterek monitorozása septicus shockban impedanciakardiográf segítségével.
Magyar Kardiológus Társaság Vándorgyűlése.
Balatonfüred, 1992. 06. 12-14.
3. Melczer L, Brolly M, **Csontos Cs**, Tekeres M.
Thoracic Electric Bioimpedance Used for Optimal Rate Adaptation of AAI, R Pacers.
Euro - Pace 95. 7th European Symposium on Cardiac Pacing.
Istanbul, 1995, 06. 18-21.
4. **Csontos Cs**, Melczer L, Tekeres M.
Perioperative temporary pacemaker treatment – possibilities, indications and practice.

21 st Annual Meeting of the European Academy of Anaesthesiology
Budapest, 1996. 05. 8-10.

5. Brolly M, Melczer L, Farkasfalvi K, **Csontos Cs**, Radnai B.
Pacemakerek átmeneti aszinkron működése okozta szívritmuszavarok.
Magyar Kardiológusok Társasága, Aritmia és Pacemaker
Munkacsoportja.I. Aritmia és Pacemaker Kongresszus.
Debrecen, 1997. 04. 15-17.
6. Melczer L, Brolly M, Farkasfalvi K, **Csontos C**, Radnai B.
Role of the individually programmed dynamic AV delay on
hemodynamic performance of patients with VDD pacemakers at rest.
9th Congress of the International society for Holter and Noninvasive
Electrocardiology & International Congress on Cardiac Pacing and
Electrophysiology
Istanbul, 2000. 09. 23-27
7. Melczer L, **Csontos Cs**.
Hemodynamics of left atrial wave triggered right ventricular stimulation
estimated by TEB recording.
IX. International Symposium on Progress in Clinical Pacing.
Róma, 2000. 12. 5-8.
8. Tátrai I, Szebeni Z, Fiscer P, **Csontos Cs**, Bogár L, Csernus I,
Bálint M.
Intratrachealis tubus – barát vagy néha bajkeverő.
MAITT XXXIV Kongressusa.
Szeged 2006. 05. 19-21.
9. Borza Z, **Csontos C**, Matyiko B, Kerényi M, Batai I.
The impact of drugs in syringes on bacterial growth if
contaminated on ICU.
Euroanaesthesia Koppenhága 2008. 05. 31 – 06. 03.
(Elfogadott poszter)

Kumulatív IF: 20,212

8. Köszönetnyilvánítás

Köszönetet szeretnék mondani első helyen családomnak, akik nem csak, hogy elviselték a dolgozat megírásával együttjáró kellemetlenségeket, de kifejezetten ösztékeltek jelen munka mielőbbi elkészítésére.

Köszönöm, első mesteremnek, Prof. Dr. Tekeres Miklósnak, hogy rádöbentett a klinikai munka mellett a tudományos munka fontosságára.

Külön szeretném köszönetemet kifejezni Prof. Dr. Bogár Lajosnak a cikkek és a dolgozat megírásában nyújtott segítségével, valamint azért a támogatásért, amit az ilyen dolgozat megírásával óhatatlanul együttjáró hullámvölgyekben nyújtott.

Köszönöm Prof. Dr. Róth Erzsébetnek, hogy csatlakozhattam doktori iskolájához, és a témaválasztásban, valamint a kutatásban nyújtott segítségét.

Szintén hálával tartozom Dr. Lantos Jánosnak, akitől nagyon sokat, de még nem eleget tanultam a szabadgyökökről, köszönöm a publikációk megírásában és a dolgozat elkészítésében nyújtott segítségét.

E dolgozat nem készülhetett volna el Tóthné Fajtik Csilla segítségével nélkül, aki amellet, hogy szabad és ünnepnapjait nem kímélve bármikor rendelkezésre állt, a labormetodikák megértésében és megírásában is nagy segítséget nyújtott.

Szeretném kifejezni köszönetemet azon kollegáimnak, akik a PiCCO mérések kivitelezésében nagy segítséget nyújtottak és a betegek kezelését távollétemben is folytatták. Külön köszönöm Dr. Földi Vikornak az adatok összerendezésében nyújtott segítségét.

Végül, de nem utolsó sorban köszönetet szeretnék mondani az AITI Akác utcai Osztályának és az Égésplasztikai Osztály nővérgárdájának és Tímár Csabának, hogy gondos ápolási munkájuk mellett mintáimnak is gondját viselték.