

Konvencionálisan használt, és új típusú gyulladásos markerek vizsgálata politraumatizált és égett betegekben

Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Loibl Csaba



Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Bogár Lajos
Programvezető: Prof. Dr. Molnár F. Tamás
Témavezető: Dr. Csontos Csaba

Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

2020

Tartalomjegyzék

Ábrajegyzék, és a táblázatok jegyzéke	5.
Rövidítések jegyzéke.....	6.
1. Bevezetés.....	10.
1.1 A politrauma és az égésbetegség.....	10.
1.1.1 A politrauma patofiziológiája.....	10.
1.1.2 Az égésbetegség patofiziológiája.....	19.
1.1.3 A politrauma kezelése.....	25.
1.1.4 Az égésbetegség kezelése.....	29.
1.2 A szepszis, mint a politrauma, és az égésbetegség leggyakoribb komplikációja.....	32.
1.2.1 A szepszis jellegzettségei égésbetegségben.....	35.
1.2.2 A szepszis kezelése.....	36.
1.3 A leukociták élettani, és kórélettani szerepe.....	38.
1.3.1 A leukociták szerepe politraumában, és égésbetegségben.....	41.
1.4 A trombociták élettani, és kórélettani szerepe.....	42.
1.4.1 A trombociták szerepe politraumában, és égésbetegségben....	44.
1.5 A leukocita antiszedimentációs ráta (LAR), és a trombocita antiszedimentációs ráta (PAR) alapjai.....	46.
1.5.1 A LAR, és a PAR mérések korábbi hasznosításai.....	48.
1.6 A C-reaktív protein (CRP), és a prokalcitonin (PCT) élettani, és kórélettani szerepe.....	50.
1.6.1 A CRP, és a PCT szerepe politraumában, és égésbetegségben.....	52.
2. Célkitűzéseink.....	54.
2.1 A LAR vizsgálata politraumatizált, és égett beteganyagon.....	54.
2.2 A gyulladással, és fertőzéssel járó folyamatokban konvencionálisan használt markerek (CRP, PCT) vizsgálata politraumatizált, és égett beteganyagon.....	54.
2.3 A LAR, valamint a gyulladással, és fertőzéssel járó folyamatokban konvencionálisan használt markerek (CRP, PCT)	

vizsgálata politraumatizált, és égett beteganyagon	
a szepszis kialakulása körüli időszakban.....	55.
2.4 A PAR, és a LAR vizsgálata égésbetegségben.....	55.
3. Beteganyag és módszerek.....	56.
3.1 Vizsgálataink kutatásetikai háttere.....	56.
3.2 Beteganyag.....	56.
3.2.1 A politraumatizált, és égett betegcsoportban végzett	
vizsgálatok.....	56.
3.2.1.1 Bevonási kritériumok a politraumatizált, és égett	
betegeknél.....	57.
3.2.1.2 Kizárási kritériumok a politraumatizált, és égett	
betegeknél.....	57.
3.2.2 A szeptikussá váló politraumatizált, és égett betegcsoportban	
végzett vizsgálatok.....	57.
3.3 Mérési módszerek.....	59.
3.3.1 A mintavétel módja és gyakorisága.....	59.
3.3.2 A LAR mérési módszere.....	59.
3.3.3 A PAR mérési módszere.....	60.
3.3.4 A gyulladásos, és fertőzőes folyamatokban konvencionálisan	
használt markerek (CRP, PCT) mérése.....	60.
3.4 Statisztikai módszerek.....	60.
4. Eredmények.....	61.
4.1 A LAR vizsgálata politraumatizált, és égett beteganyagon.....	61.
4.1.1 A LAR kinetikája politraumatizált, és égett betegekben a kontroll	
csoporthoz viszonyítva.....	62.
4.1.2 A LAR változásai a túlélő, és nem túlélő politraumatizált, és égett	
betegekben a kontroll csoporthoz viszonyítva.....	62.
4.2 A CRP, PCT vizsgálata politraumatizált, és égett betegekben.....	63.
4.2.1 A CRP, PCT vizsgálata a túlélő, és a nem túlélő politraumatizált,	
és égett betegekben.....	63.
4.3 A LAR, CRP, PCT változásai szeptikussá váló politraumatizált,	
és égett betegekben a szepszis kialakulása körüli napokban...	64.
4.3.1 A LAR kinetikája szeptikussá váló politraumatizált, és égett	
betegekben a szepszis kialakulása körüli napokban.....	65.

4.3.2 A CRP, PCT kinetika szeptikussá váló politraumatizált, és égett betegekben a szepszis kialakulása körüli napokban.....	65.
4.4 A PAR, és a LAR vizsgálata égésbetegségben.....	66.
4.4.1 A PAR, és a LAR változásai a teljes égett beteganyagban...	66.
4.4.2 A PAR, és a LAR változásai a túlélő, és az elhunyt égett betegcsoportokban.....	66.
4.4.3 A PAR, és a LAR változásai a nem szeptikus, és a szeptikussá váló égett betegcsoportokban.....	67.
5. Megbeszélés.....	69.
5.1. A LAR vizsgálata politraumatizált, és égett beteganyagban.....	69.
5.2. A CRP, PCT változásai politraumatizált, és égett betegekben...	70.
5.3 A LAR, CRP, PCT változásai szeptikussá váló politraumatizált, és égett betegekben a szepszis kialakulása körüli napokban.....	71.
5.4 A PAR,és a LAR vizsgálata égésbetegségben.....	72.
6. Összegzés.....	76.
7. Tézisek, következtetések, új megállapítások	78.
8. Irodalomjegyzék	79.
9. Szerzői publikációk.....	97.
10. Köszönetnyilvánítás.....	103.

Ábrajegyzék

1. ábra A trauma következményeként kialakuló szövetkárosodás szisztémás hatásai.....	11.
2. ábra A szabadgyökök hatása az érpermeabilitásra, és az endotél sejtre.....	16.
3. ábra Az égési sérülés kiterjedésének korcsoportok szerinti megítélése testtájak szerint.....	20.
4. ábra A LAR, és a PAR mérési elve.....	59.
5. ábra A LAR változásai a politraumatizált, és az égett betegcsoportban a kontroll csoporthoz viszonyítva	62.
6. ábra A LAR változásai a túlélő, illetve a nem túlélő politraumatizált, és égett betegcsoportokban a kontroll csoporthoz viszonyítva.....	63.
7. ábra A CRP, és PCT változásai a poltraumatizált, és égett túlélő, és nem túlélő betegcsoportokban.....	64.
8. ábra A LAR, a CRP, és a PCT változásai szeptikussá váló politraumatizált, és égett betegekben a szepszis kialakulása körüli időszakban.....	65.
9. ábra A PAR, és a LAR kinetika a túlélő, és a nem túlélő égett betegcsoportban.....	67.
10. ábra. A PAR, és a LAR kinetika a nem szeptikus, és a szeptikus égett betegcsoportban.....	68.

Táblázatok jegyzéke

1. táblázat A sérülés súlyossági index (ISS) alkalmazása.....	11.
2. táblázat Rövidített égési súlyossági index (ABSI), és az általa becsült túlélési valószínűség.....	22.
3. táblázat A LAR, a CRP, és a PCT kapcsán vizsgált traumát elszenvedett heterogén beteganyag demográfiai, és klinikai adatai.....	57.
4. táblázat. A PAR, és a LAR kapcsán vizsgált égési traumát elszenvedett homogén betegcsoport demográfiai, és klinikai adatai.....	58.

Rövidítések jegyzéke

AA	= arachidonsav (Arachidonic Acid)
ABCDE	= A: airway/légút-, B: breathing/légzés-, C: circulation/keringés-, D: disability/idegrendszeri státusz-, E: exposure/külső behatások felmérése, vizsgálata
ABA	= American Burn Association
ABLS	= Advanced Burn Life Support
ABSI	= rövidített égés súlyossági index (Abbreviated Burn Severity Index)
ACCP	= American College of Chest Physicians
ACTH	= adrenokortikotrop hormon
ADH	= antidiuretikus hormon
ADP	= adenzin-difoszfát
Ag	= antigén
AIS	= rövidített sérülési index (Abbreviated Injury Scale)
AMP	= adenzin-monofoszfát
APACHE II	= Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
APS	= antigén prezentáló sejt
APTI	= aktivált parciális tromboplasztin idő
ARDS	= akut respiratórikus distressz-szindróma (Acute Respiratory Distress Syndrome)
A.S.P.E.N.	= American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
ATLS	= Advanced Trauma Life Support
ATP	= adenzin-trifoszfát
BE	= bázis hiány (Base Excess)
BMI	= testtömegindex (Body Mass Index)
BNP	= B-típusú natriuretikus peptid
CD	= egyezményes névsor (Cluster of Differentiation)
CRH	= kortikotropin felszabadító hormon (Corticotropin Releasing Hormone)
CRP	= C-reaktív protein
CVP	= centrális vénás nyomás (Central Venous Pressure)
CVVHDF	= folyamatos veno-venózus hemodiafiltráció (continuous veno-venous hemodiafiltration)
DAMP	= szöveti sérülés eredetű válaszreakció (Damage Associated Molecular Pattern)
DIC	= disszeminált intravaszkuláris koaguláció
DCR	= kármentő reszuszcitáció (Damage Control Resuscitation)
DCS	= kármentő sebészeti beavatkozások (Damage Control Surgery)
EDA	= epidurális anesztézia
EDTA	= etilén-diamin-tetraecetsav

ELISA	= quantitative sandwich enzyme-linked immunosorbent assay
eNOS	= endotélhez kötött nitrogén-monoxid-szintetáz
ESICM	= European Society of Intensive Care Medicine
ESzR	= eritrocita szedimentációs ráta
EVLWI	=extravaszkuláris tüdővíz index (Extravascular Lung Water Index)
FAST	= Focused Assessment with Sonography for Trauma
FFA	= szabad zsírsav (Free Fatty Acid)
G	= Gauge (kanül méret)
GCS	= Glasgow Kóma Skála (Glasgow Coma Scale)
G-CSF	= granulocita kolónia-stimuláló faktor (Granulocyte Colony-Stimulating Factor)
GFR	= glomeruláris filtrációs ráta
GMCSF	= granulocita-makrofág kolónia-stimuláló faktor (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor)
HMGB	= Hgh Mobility Group Box
HOCl	= hipoklórossav
H ₂ O ₂	= hidrogén-peroxid
ICAM	= sejtközötti adhéziós molekula (International Adhesion Molecule)
IL	= interleukin
iNOS	= indukálható nitrogén-monoxid-szintetáz
INR	= nemzetközileg normalizált ráta (International Normalized Ratio)
IQR	= interkvartilis tartomány (Inter Quartile Range)
ISS	= sérülés súlyossági index (Injury Severity Score)
ITO	= Intenzív Terápiás Osztály
ITBVI	= intratorakális vér volumen index (Intrathoracal Blood Volume Index)
KAIVS	= kompenzatórikus antiinflammatorikus válasz szindróma (Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome - CARS)
kg	= kilogramm
LAR	= leukocita antiszedimentációs ráta (Leukocyte Antisedimentation Rate)
LPS	= lipopoliszacharidok
LTB ₄	= leukotrién B ₄
MAC	= membránt támadó komplex (Membrane Attacking Complex)
MAP	= artériás középnyomás (Mean Arterial Pressure)
MARS	= kevert antagonistista válasz-szindróma (Mixed Antagonistic Response Syndrome)
MODS	= Multiple Organ Dysfunction Score
MOF	= többszervi elégtelenség (Multiple Organ Failure)
m-RNS	= hírvivő ribonukleinsav (messenger-RNA)
NADPH	= nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát hidrid
NE	= nemzetközi egység

NK-sejtek	= természetes ölő sejtek (Nature Killer cells)
NS	= nem szignifikáns
NO [•]	= nitrogén-monoxid
NYHA	= New York Heart Association
OH [•]	= hidroxil gyök
O ₂ ^{•-}	= szuperoxid anion
PAMP	= kórokozó eredetű válaszreakció (Pathogen Associated Molecular Pattern)
PAR	= trombocita antiszedimentációs ráta (Platelet Antisedimentation Rate)
PCC	= protrombin komplex koncentrátum (Prothrombin Complex Concentrate)
PCT	= prokalcitonin
PLA 2	= foszfolipáz A2 (Phospholipase A2)
PLC 2	= foszfolipáz C2 (Phospholipase C2)
PMNL	= polimorfonukleáris leukocita (Polymorphonuclear Leukocyte)
PRR	= mintázat felismerő receptorok (Pattern Recognition Receptors)
qSOFA	= quick Sequential Organ Failure Assessment
RAAS	= renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer
RASS	= Richmond Agitation Sedation Score
RNS	= nitrogén eredetű szabadgyök (Reactive Nitrogen Species)
ROC	= Receiver Operating Characteristics
ROS	= oxigén eredetű szabadgyök (Reactive Oxygen Species)
RSAS	= Riker Sedation Agitation Scale
ScvO ₂	= centrális vénás oxigénszaturáció
SAGE	= surface area graphic evaluation
SAPS	= Simplified Acute Physiology Score II
SCCM	= Society of Critical Care Medicine
SIRS	= szisztémás gyulladáshoz vezető válaszreakció (Systemic Inflammatory Response Syndrome)
SOD	= szuperoxid dizmutáz
SOFA	= Sequential Organ Failure Assessment
SPSS	= Statistical Package for the Social Sciences
SSC	= Surviving Sepsis Campaign
SVI	= verőtérfogató index (Stroke Volume Index)
SVRI	= szisztémás vaszkuláris rezisztencia index (Systemic Vascular Resistance Index)
TBSA	= az égés teljes kiterjedése (Total Burned Surface Area)
TGFβ	= transzformáló növekedési faktor β (Transforming Growth Factor β)
TIC	= trauma indukálta koagulopátia (Trauma Induced Coagulopathy)
T _H	= T-helper sejt
TLR	= Toll-szerű receptor (Toll-Like Receptors)

TNF α	= tumor nekrosis faktor α
ttkg	= testtömeg kilogramm
TxA2	= tromboxán A2
VCAM	= vaszkuláris adhéziós molekula (Vascular Adhesion Molecule)

1. Bevezetés

1.1. A politrauma és az égésbetegség

1.1.1 A politrauma patofiziológiája

A „21. század járványának” is nevezett politrauma, a perihospitális szakellátás dinamikus fejlődése ellenére vezető halálokként szerepel a 40 év alatti korosztályban [1]. A szervezetet ért súlyos sérülések meghatározásában, a több mint fél évszázadra visszatekintő - zömmel német, és angol nyelvű - nomenklátúra mérföldköve volt Border és szerzőtársainak közleménye 1975-ben, akik a politraumát kettő vagy annál több súlyos sérülésként definiálták [2]. 1984-es közleményükben Tscherne és munkatársai politraumának tekintettek kettő vagy annál több súlyos sérülést, melyek közül az egyik vagy a sérülések kombinációja az életet súlyosan veszélyeztetették [3]. A politrauma definíció ilyen jellegű megközelítésének problémája, hogy nem ad konkrét információt a beteg állapotáról, illetve a sérülés súlyosságáról. Politraumatizált betegek esetén a sérülés súlyosságának megítélésére pontrendszerek terjedtek el: az ún. *rövidített sérülési index* (Abbreviated Injury Scale - AIS), vagy az ún. *sérülés súlyossági index* (Injury Severity Score - ISS), stb. Előbbi rendszer 7 testtájékot különít el (fej-nyak, arc, mellkas, has és medencei szervek, végtagok és medence, külső sérülések, csigolyák), és minden részt 0 - 6-ig pontoz: 1 enyhe, 2 moderált, 3 komoly, 4 súlyos, 5 kritikus, 6 túlélhetetlen sérülés [4]. Utóbbi rendszer anatómiai alapú, melynél az egyes testtájékok sérüléseit a korábban ismertetett módon 0-6-ig pontozzuk. Értékelésekor kiválasztjuk a 3 legnagyobb pontszámmal bíró testtájékot, négyzetre emeljük, majd összeadjuk őket (**1.táblázat**). Politraumáról abban az esetben beszélünk, ha a kapott ISS érték nagyobb, mint 15 [5]. 2012-ben került leírásra a politrauma ún. új Berlin-definíciója [6], melynek értékelésében kettő vagy annál több testtájék AIS ≥ 3 értékei mellett egy vagy több kórélettani paraméter (hipotenzio: szisztolés vérnyomás ≤ 90 Hgmm; tudatzavar: GCS ≤ 8 ; acidózis: BE ≤ -6 ; véralvadási zavar: APTI ≥ 40 sec vagy INR ≥ 1.4 ; életkor ≥ 70 év) szerepelnek. Ezek alapján a politrauma tehát az emberi szervezetet érő olyan sérüléskombinációt jelent, mely során az egyes sérülések következményei hatványozódnak - sokkos állapot, véralvadási zavar, többszervi elégtelenség stb. fejlődik ki -, illetve a sérülések jellege lehetetlenné teszi minden egyes sérülés megfelelő időben történő ellátását [1,4,6]. A terápia

fő csapásirányát az *életmentés* jelenti, melynek érdekében az ellátók *kompromisszumokra* kényszerülnek.

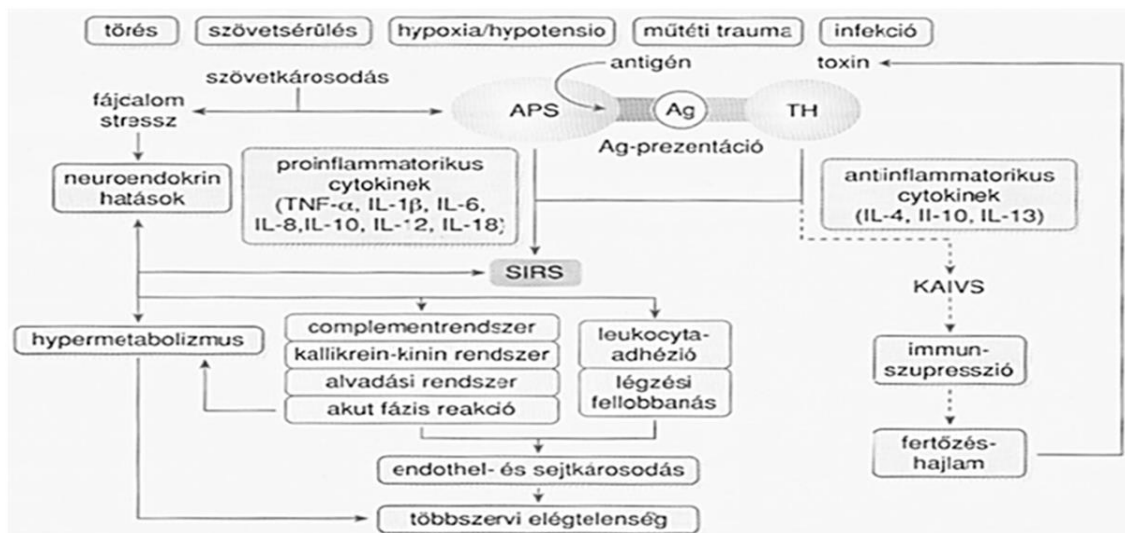
Testtájék	A sérülés leírása	AIS érték	AIS érték négyzete
Fej - nyak	Agyi kontúzió	3	9
Arc	Nincs sérülés	0	0
Mellkas	Instabil mellkas	4	16
Has	Máj sérülés	2	
	Lép sérülés	5	25
Végtagok	Combsont törés	3	
Kültakaró	Nincs sérülés	0	0

Sérülés súlyossági index (Injury Severity Score – ISS) 50

1.táblázat A sérülés súlyossági index (ISS) alkalmazása

(Baker SP, et al. *The Journal of Trauma* 1974; 14(3): 187-96)

Az emberi testet érő traumás sérülések hatására a szervezet egészét érintő változások változások - pro-, és antiinflammatorikus válaszreakciók, neuroendokrin hatások, koagulopátia stb. - alakulnak ki, melyek eredményeképpen a priméren nem érintett szervek is károsodást szenvednek (1.ábra).



1. ábra A trauma következményeként kialakuló szövetkárosodás szisztémás hatásai

(Ag: antigén; APS: antigén prezentáló sejt; IL: interleukin; KAIVS: kompenzatórikus antiinflammatorikus válasz szindróma; SIRS: szisztémás gyulladásoos válasz szindróma; T_H: T-helper sejt; TNF-α: tumor nekrosis faktor-α).

(Keel M, et al. *Injury* 2005; 36(6): 691-709.)

Az emberi szervezet összetett, kaszkádszerű védekező mechanizmusait az elsődleges és másodlagos sérülések aktiválják, ez az ún. *kettős csapás elmélet* („two hit theory”) [7]. A lokális szövetcárosodást, a primér szöveti-, és szerv sérülések súlyosságát, valamint a következményes pro-inflammatórikus válaszreakciót a szervezetet ért traumás inzultus nagysága (mint az ún. *első csapás*), illetve a perfúziós viszonyok befolyásolják. Ezen felül az endogén és exogén tényezők is döntő szerepet játszanak a poszttraumatikus folyamatok elindításában, illetve a szövődmények súlyosságának alakulásában [1]. Az antigén terheléssel is járó második csapás például a hipoxia talaján kialakuló légzési distressz szindróma; a karidovaskuláris rendszer instabilitása; metabolikus acidózis, iszkémia/reperfúziós károsodás, szövetelhalás, illetve fertőzés következtében alakulhat ki [8]. Az ún. *második csapás* elemei lehetnek továbbá a nem megfelelően kezelt vagy időben fel nem ismert sérülések, a szövetcárosodással járó műtéti beavatkozások, a masszív transfúzió, illetve az ún. *letális triász*: hipotermia, koagulopátia, acidózis [9 - 11]. Mellkasi trauma vagy bordatörés következtében helyi és szisztémás gyulladással járó reakciók indulnak be tüdőgyulladással, légzési elégtelenséggel, ARDS kialakulásával, vagy mindezek nélkül [12,13]. A combcsont, a hosszú csövescsontok, valamint az instabil medence törések jelentős vérvesztéssel, illetve a következményes pro-inflammatórikus válaszreakció kialakulásával járnak [14,15]. A végtagok lágyszöveti sérüléseit gyakran kísérheti csökkent szöveti perfúzióval járó hipoxiás károsodás, melynek következtében iszkémia/reperfúziós károsodás, rabdomiolízis, kompartment szindróma, akut veseelégtelenség, illetve másodlagos fertőzőes szövődmények léphetnek fel [16].

A politraumatizáció kapcsán kialakuló szövetcárosodást az ún. *első csapás* elemei mellett a sérült szervezet általános állapota, genetikai tényezők, az antigénterhelés, valamint a gyulladással járó citokinek, és a foszfolipidek helyi és szisztémás felszabadulásával arányos indukciója befolyásolhatja [17 - 20]. A szövetsérülés következtében az ún. *szöveti sérülés eredetű válaszreakció* (DAMP) fejlődik ki. A DAMP csoportba tartozó molekulák fiziológiásan intracellulárisan helyezkedhetnek el. A szövetet ért trauma hatására a sejtek felszínén expresszálnak vagy kijuthatnak az extracelluláris térbe [21]. A sejten kívüli funkcióik között szerepelhetnek a gyulladással járó válaszreakció stimulálása, a szervezet vészriasztása, illetve a regenerációban való részvétel.

A DAMP-ot kiváltó molekulák között találhatunk például hőszokkfehérjéket, purin-metabolitokat (ATP, adenzin, húgysav), illetve a HMGB1-et [22 - 24]. A sejtszintű reakciók, és az anyagcsere-folyamatok forrásmolekulájaként funkcionáló ATP-nek mind extra-, mind intracelluláris szerepe van: gyulladásos, hipoxiás, illetve iszkémiás környezetben számos sejttípusból szabadulhat fel aktív, és passzív módon - utóbbira példa a gyulladás kapcsán a neutrofil limfocitákból kiszabaduló pannexin ATP által modulált folyamata [25]. A HMGB1 traumás, azaz nem programozott, sejthalál kapcsán képződhet, fő funkciói lehetnek egyes gyulladásos citokinek (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α), illetve adhéziós molekulák (ICAM-1, VCAM-1) expressziójának fokozása [26,27]. A pro-inflammatórikus hatású IL-1 a B-limfocita reguláció, valamint az akut fázis fehérjék indukálásában játszik szerepet. Az IL-6, -8 molekulákat makrofágok termelik, fontos szerepet játszanak a sérülést követő immunológia folyamatokban, mint például a limfocita aktiváció vagy a kemotaxis [28 - 30]. Az akut fázis reakció részeként az IL-12 az NK-sejtek indukálásában, illetve a CD4+ T_H limfociták T_H1 limfocitává történő differenciálódásában játszanak szerepet [31]. Egyéb immunológiai funkciói mellett a TNF- α az ér endothel rétegét aktiválva növeli a vaszkuláris permeabilitást, fokozva ezzel a sejtkilépést a szövetekbe [32]. Számos állatkísérletes és klinikai vizsgálat kimutatta, hogy a szövetsérülés kapcsán felszabaduló citokinek szintje a sérülés súlyosságával, a kialakuló több szervi elégtelenséggel, és a mortalitással is korrelál. 2015-ben kelt közleményükben Hengartner és szerzőtársai politraumas inzulust követően szisztémásan detektálható IL-1 szinteket írtak le in vitro mesenchymalis stroma sejttes modellükben [33]. Frink és munkatársai 2009-es közleményükben korrelációt találtak az IL-6, és a politrauma kapcsán kialakuló szervi diszfunkció és mortalitás között [34]. A TNF- α szint emelkedése politraumát követően szintén ismert jelenség [35], ugyanakkor sem ez a fajta kezdeti emelkedés, sem a sérülést követő 24 órás emelkedett szintek nem korreláltak a szövődmények kialakulásával [36]. A sérülést követő antigén hatásra a T_H limfociták T_H1 és T_H2 limfocita fenotípusokká differenciálódnak. Előbbi sejtek a pro-inflammatórikus kaszkádot modulálják, utóbbi sejtek anti-inflammatórikus mediátorok termelői. A monocita / makrofág rendszer az IL-12 szekréción keresztül vesz részt a a T_H1 limfociták differenciálódásában. A trauma következtében csökkent IL-12 termelés a T_H1 / T_H2 arány eltolódásával jár, a T_H2 limfociták javára, kedvezőtlen klinikai

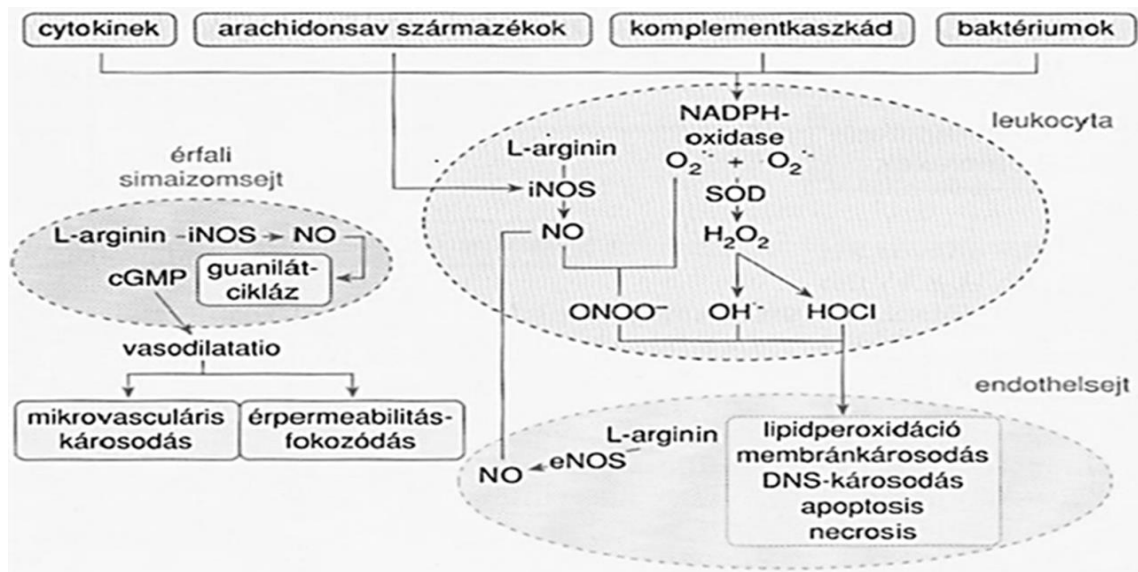
kimenetelt eredményezve [37]. A gyulladásos citokinek az ún. *priming jelenséggel* serkentik a polimorfonukleáris leukociták (PMNL) toborzását, és fagocitotikus aktivitását a sérülést követő órákban. Az immunsejteknek ez a fajta aktiválódása a szervezet olyan elsődleges védelmi vonalát jelenti, mely során a PMNL-k proteázokat, és oxigén szabadgyököket termelnek légzési robbanást, illetve oxidatív stressz reakciót eredményezve [38]. Ezen felül a PMNL-k működését kolónia-stimuláló faktorok is befolyásolják (pl. G-CSF, GM-CSF). Ezek egyrészt fokozzák a monociták vagy a granulociták képződését, másrészt csökkentik a PMNL-k apoptózisát a sérülést követően kialakuló pro-inflammatórikus reakció vagy szepszis során [39 - 42]. Más gyulladásos mediátorok, a szövetkárosodás helyén a PMNL-k felhalmozódásával járnak hozzá a neutrofil leukociták apoptózisának csökkentéséhez [43 - 50]. A mechanikus és a hipoxiás sejtkárosodás az intracelluláris kalcium szintet emeli, a PLA₂, és a PLC₂ aktiválásával [1,51]. Ezek az enzimek a membrán foszfolipidekből katalizálják az AA felszabadulást, melyekből további enzimatikus hatásokra LTB₄, és TxA₂ képződik [52].

A sérülést követő pro-inflammatórikus válaszreakció ellensúlyozására, a traumás inzultus súlyosságától, és időbeni lefolyásától függően anti-inflammatórikus mediátorok képződnek [1]. Ennek részeként a T_H2 limfociták és a monocita/makrofág rendszer IL-4, -10, -13-at, illetve TGFβ-t termel. Az IL-4 az IL-1, -6, -8, a TNFα, illetve az oxigén szabadgyökök képződésének gátlásán keresztül hat az aktivált makrofágok ellen [53]. DiPiro és szerzőtársai az intézeti felvételt követően csökkent IL-4 szinteket írtak le traumás betegekben, akiknél nozokomiális pneumonia alakult ki az ITO szakellátás során [54]. Az IL-10 megfelelő termelődése a sérülést követő 3 órában a traumát követő pro-inflammatórikus válasz legfontosabb kompenzációs mechanizmusaként értékelendő. Ezzel kapcsolatban Neidhardt és munkatársai 1997-es közleményükben írták le, hogy az emelkedett plazma IL-10 szint nem csak a traumát követő szövődeményekkel, hanem a sérülés súlyosságával is korrelál politraumatizált betegekben [55]. Az IL-13 a makrofág funkció modulálásán, illetve a gyulladásos citokinek expressziójának gátlásán keresztül fejt ki a hatását [53]. Ugyanakkor Hensler és szerzőtársai közleményükben az IL-10 szintek kinetikájához hasonló IL-13 emelkedést nem írtak le politraumát követően [56]. A TGFβ a limfociták aktivációját és differenciálódását szabályozza [57]. A

sérülést követő TGF β emelkedés Laun és szerzőtársai közleményében a sérülés súlyosságával és a következményes másodlagos fertőzések felléptével korrelált [58]. Úgy tűnik, hogy egy fokozott anti-inflammatórikus (hipo-inflammációs) válasz felelős a politraumát követő immunszupprimált állapotért, mely a fertőzésekre, és a következményes szeptikus szövődményekre mutat magas hajlamot [1]. A jelenséget a szervezet immunológiai státuszát helyreállító ún. *kompensatórikus anti-inflammatórikus válasz szindrómának* (KAIVS) nevezzük. Úgy tűnik, hogy a szervezet védekezésének célja az egyensúly megteremtése a sérülést követő pro- és anti-inflammatórikus folyamatok között, egyrészt a reparatív mechanizmusok indukálásával, és a kórokozók terjedésének gátlásával, másrészt pedig az autoagresszív folyamatok, és a másodlagos szövethárosodással és fertőzéssel járó állapotok megakadályozásával. Ezek a mechanizmusok az ún. *kevert antagonista válasz-szindróma* (MARS) elemei [59].

A politrauma kapcsán képződő gyulladáshoz vezető citokinek és a pro-inflammatórikus válaszreakció sejtjei aktiválják a komplementrendszer, a kallikrein-kinin rendszert, a véralvadási kaskád, valamint az akut fázis fehérjék szintézise is fokozódni fog (**1.ábra**). Ezek a folyamatok értágulatot, és az érpermeabilitás fokozódását okozzák, illetve humorális, és celluláris hatások révén MOF kialakulásához vezethetnek [1] (**2.ábra**). A PMNL-k, és a szöveti makrofágok végzik a mikroorganizmusok és a sejt bomlástermékek fagocitózist [60]. Az oxidatív sejtkárosodás során a reaktív szabadgyökök a sejtek makromolekuláit károsítják [61 - 63]. A gyulladáshoz vezető citokinek, az AA metabolitok, és a komplement faktorok a sejtmembránhoz kötött NADPH - oxidáz enzimet aktiválják, melynek hatására szuperoxid anionok képződnek [62 - 64]. Ezt követően a szuperoxid anionok az ún. Haber-Weiss reakcióban SOD hatására H₂O₂-vé redukálódnak. A H₂O₂ az ún. Fenton reakcióban OH⁻ gyökké alakul, illetve a mieloperoxidáz enzim szubsztrátjaként citotoxikus hatású HOCl-t képez [65,66]. Ezek a szabadgyökök az ún. ROS-ok, melyek a sejtmembrán károsodásért, a sejtek nekrotikus- és apoptotikus-, valamint lipidperoxidációs folyamataiért felelnek [67]. A trauma indukálta szöveti károsodásokban az ún. RNS-eknek van fontos szerepe. A gyulladáshoz vezető reakció során a PMNL-k, valamint az érfa simaizom sejtjei az iNOS enzim-, illetve az endothel réteg sejtjei az eNOS enzim hatására NO-t termelnek. A NO szintjének emelkedése fokozza az erek

tágulatát, és permeabilitását. Az ROS-k, valamint az RNS-k az érrendszert károsítva generalizált ödémát okoznak, a sejtek duzzadását, és funkciózavarát zavarát eredményezve [68].



2. ábra A szabadgyökök hatása az érpermeabilitásra, és az endotél sejtre

(eNOS: endotélhez kötött nitrogén-monoxid-szintetáz; HOCl: hipoklórsav;
iNOS: indukálható nitrogén-monoxid-szintetáz; O₂⁻: szuperoxid-gyök; OH⁻: hidroxil-gyök; ON⁰⁰⁻: peroxinitrit;
SOD: szuperoxid-dizmutáz)

(Keel M, et al. *Injury* 2005; 36(6): 691-709.)

Az iszkémia és reperfüzió jelensége is fontos szerepet játszik a politraumát követő károsodások kialakulásában. A szisztémás hipoxémia és hipotenzió a traumát követő reszuscitációs periódusban, valamint a törések, zúzódások, érsérülések és kompartment szindróma okozta lokális perfúziós zavarok oxigén adóssághoz vezetnek az endothel-, a parenchyma és immunkompetens sejtekben. Ezt a szervezet az energiaforrásként szolgáló ATP ADP-vé, és AMP-vé történő lebomlásából részben kompenzálja [69]. Az iszkémiás periódusban a hipovolémia ATP hiányt eredményez, mely az ATP-t igénylő transzportfolyamatok zavarához, és a következményes nátrium-ion beáramlás, illetve sejtduzzadás további membrán-, illetve DNS károsodáshoz vezet. A folyamat ROS képződéssel, a PMNL-k aktivációjával, adhéziójával és extravazációjával jár [1].

A sérülést követően a szervezet válaszreakcióját neuroendokrin- és anyagcsere hatások is befolyásolják [70 - 72]. A stresszreakció, a fájdalom a koponyaűrben felszabaduló vagy a sérült vér-agy gáton keresztül oda jutó gyulladáshoz vezető mediátorok stimulálják a hipotalamuszt. A primer (vérzés) és a szekunder (a kapillárisok átteresztőképességének fokozódása) hipovolémia az

aorta- vagy a carotis baroreceptorain keresztül stimulálja a szimpatiko-adrenerg választ, a juxta-glomeruláris receptorokon keresztül pedig a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert aktiválva biztosítja az életfontosságú szervek perfúzióját [73]. A vazokonstriktor hatású angiotenzin a só- és folyadék visszatartását fokozza a vesékben, ugyanakkor stimulálja az angiotenzin képződést. Ezenkívül a központi idegrendszer hipoxiát, hiperkapniát, acidózist vagy hipoglikémiát érzékelő kemoreceptorainak van szerepe a sérülést követő neuroendokrin válasz szabályozásában [69,72]. A szimpatikus idegrendszer és a mellékvese velőállománya a kardiovaszkuláris-, a légzőszervi- és az anyagcsere válaszok hatékony szabályozói. A hipotalamusz szimpatikus receptoraiból jövő ingerek katecholamin felszabadulását idéznek elő a mellékvesevelőben [69,74], ezenkívül a posztganglionáris szimpatikus idegek közvetlenül innerválják az ereket, és a szerveket. Az adrenalin a szív teljesítményét stimulálja a szív összehúzódásának, a pulzusnak és a preload-nak a növelésével (Frank - Starling mechanizmus). Az arteriolák összehúzódásával megnő a perifériás vaszkuláris rezisztencia, a szív-, és az agy perfúziójának fenntartására a szervezet a zsigeri keringést csökkentve emeli a vérnyomást [16]. A katecholaminok ezenkívül a traumás inzultust követő anyagcserét is befolyásolják fokozva az energiafelhasználást, a máj glükogenezist és a glükoneogenezist, valamint az FFA felszabadulását [72 - 74]. A politraumát követő emelkedett hiperglikémiás epizódok a kedvezőtlen kimenetellel korrigálnak. 2004-es közleményünkben Laird és munkatársai magasabb fertőzések és halálozási arányt azon betegekben, akiknél a súlyos baleseti sérülést követő időszakban magasabb vércukor értékeket mértek [75]. A sérülést követő fájdalom, és stressz reakció a hipotalamuszban CRH felszabadulást okoz, mely a hipofízis elülső lebenyében stimulálja az adrenokortikotrop hormon ACTH termelést. Az ACTH a mellékvese kéregállományát stimulálva glukokortikoid (kortizol) vagy mineralokortikoid (aldoszteron) felszabaduláshoz vezet. A traumást inzultust követően néhány perccel a szteroidok emelkedése már kimutatható a szérumban [69,76]. A glukokortikoidok például a máj glükoneogenezisén, az izomszövetekben a fehérje lebontásán, valamint a lipolízisen kapcsán a szabad zsírsavak képződésén keresztül hatnak az anyagcsere folyamatokra [69,73]. Ezenkívül korlátozzák a mononukleáris sejtek működését, és gátolják az antitestek

képződését, illetve a PMNL-k spontán apoptózisát [73,77]. Az aldosteron a nátrium renális visszaszívását fokozva folyadékretenciót okoz.

A traumás inzultust követő első 24 órában (ún. *akut/sokk/apály vagy ebb fázis*) az anyagcsere folyamatokat csökkent metabolizmus jellemzi. Ezt egy néhány naptól két hétig tartó ún. *dagály vagy flow fázis* követi hipermetabolizmussal, majd az ezt követő végső, ún. *reparatív fázisban* a katabolikus anyagcsere folyamatok anabolikusba mennek át [69,73,78]. A dagály vagy flow fázisban a szervezet megfelelő védekezéséhez minden energiaraktárat - glükóz, fehérjék, zsírsavak - rendelkezésre kell bocsátani. Az energiafelhasználás a maximumát a sérülést követő 5 - 10. napokon éri el [69,73,74,76]. Az aminosavak a májban az akut fázis fehérjék-, illetve a mononukleáris sejtekben a gyulladással mediátorok szintézisére használnak fel. A neurotranszmitter glutamát a bél sejteinek, és az immunrendszer anyagcsere folyamatainak legfontosabb szubsztrátja. A bélfal immunrendszerének megőrzésével megakadályozza a kórokozók transzlokációját a traumát követő pro-inflammatórikus válaszreakció során [73].

A szervezetet ért trauma tehát a sérülés nagyságától, időbeni behatásától, jellegétől stb. függően az ismertett pro- és antiinflammatórikus válaszreakciókon, a kapilláris permeabilitás növekedésén, a mikrocirkulációs zavarokon, celluláris hipoxiás károsodásokon stb. keresztül a priméren nem sérült szervek károsodáshoz vezethet. Mindezek szövődményeként a szervek maradandó funkcióvesztése, irreverzibilis károsodása, esetleg MOF vagy halál léphetnek fel. A traumás inzultust alapul véve: elsődleges vagy korai, illetve másodlagos vagy késői MOF állapotok különíthetők el [1]. Korai szerv funkciózavart okozhat például a koponya trauma következtében kialakuló agyödéma vagy a mellkasi sérülést követő ARDS kialakulása [13, 79 - 82]. A másodlagos MOF állapotát a sérült szervek, és a funkciózavar súlyossága határozzák meg [1].

A különböző állapotsúlyosságot leíró pontrendszerek, mint például az ún. MOF vagy Goris score, illetve az ún. SOFA score az egyes szervrendszerek - légúti, kardiovaszkuláris, vese, máj, gasztrointesztinális, hematológiai, központi idegrendszer - diszfunkciók leírására alkalmasak [83 - 85]. A légzési elégtelenség legsúlyosabb formáját jelentő, nem csak traumás eredetű, ARDS definiálásában, 2012 óta az ún. Berlin-definiációt használjuk [86,87]. A gyomor-bélrendszer- és a vesék nagyon érzékenyek a mikrocirkulációs rendellenességek okozta

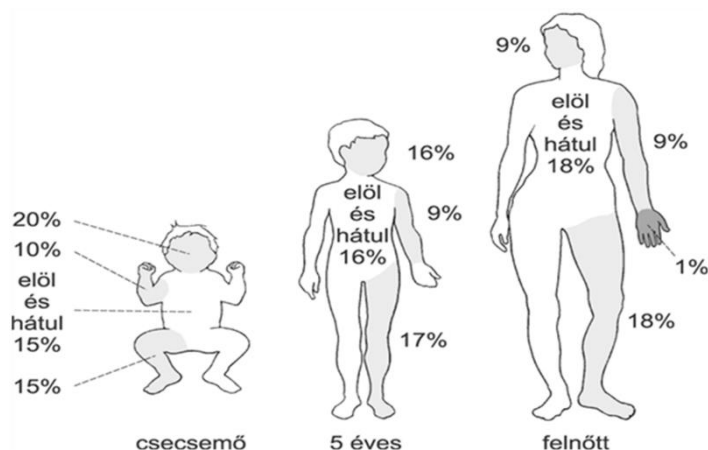
változásokra, melyek a belek elhalásához, valamint a vesetubulusok nekrozisához vezetnek, növelve a szérum kreatinin-koncentrációt, oliguriát (<0,5 ml / ttkg / óra) vagy anuriát eredményezve [16,88]. Úgy tűnik, hogy a bél nyálkahártyájának változásai felelősek a kórokozók transzlokációjáért, ami magyarázhatja a traumát követően kialakuló szeptikus állapot kialakulását, akkor is, ha nem igazolható definitív fertőzésforrás - a jelenség az ún. bélhipotézis [16,88,89]. Traumás inzultus következményeként kialakuló többszervi elégtelenség esetén gyakran az emésztőrendszer a forrás, melynek motorja a máj, az akut fázis- és a citokinválasszal, valamint a májsejtek csökkent működésével (szérum bilirubin koncentráció növekedés) [16,90,91]. A sebészeti beavatkozások után a pontrendszerek ismételt alkalmazása segíthet az esetleges szövődmények, illetve a mortalitás kockázatának becslésében [83].

1.1.2 Az égésbetegség patofiziológiája

Az égésbetegség egyik fő jellemzője, hogy - a szervezetet ért traumás inzultushoz hasonlóan - a priméren nem sérült szervek, szervrendszerek is károsodást szenvednek (**1.ábra**). Az égési sérülés szempontjából döntő fontosságú szervünk a bőr, mely - számos élettani funkciói mellett - határként szolgál a külvilág, és a szervezet belső környezete között [92 - 94]. A hőártalom lokálisan az bőr felhám rétegének, és az alatta lévő szöveteknek a koagulációs nekrozisát okozza. A sérülés mélységét az érintett bőrterületet érő hőmérséklet, a kórokozó ágens típusa (pl. direkt hőhatás, elektromos trauma, kémia égés, ionizáló sugárzás), annak fizikai és kémiai jellegzetességei, illetve az expozíció időtartama határozzák meg. Az enyhe égési sérülések nyom nélkül gyógyuló elváltozásokat, míg a súlyosabb égési trauma a kültakaró sérülése mellett az egész szervezetet érintő változásokat indíthatnak el [93].

Jackson szerint az érintett területen a hőhatás következtében 3 zóna különül el egymástól - ez az ún. Jackson-modell - : a *koaguláció vagy nekrozis* zónája, a *stázis* zónája, valamint a *hiperémia* zónája [95]. A koaguláció vagy nekrozis zónájában levő szövetek az égési sérülés következtében irreverzibilisen károsodnak. Ezt a zónát, mintegy átmeneti zónaként, a stázis zónája veszi körül, csökkent perfúziójú szövetekkel, sérült kapillárisokkal, és növekedett kapilláris permeabilitással. Az itt lévő szövetek a hőhatás mértékétől függően vagy irreverzibilisen károsodnak vagy gyógyhajlamot mutatnak [96]. A hiperémia

zónáját vazodilatáció jellemzi az égési seb körüli gyulladásos reakció következményeként. Ez a régió egyértelműen életképes szöveteket tartalmaz, ahonnan a gyógyulási folyamat megindulhat, és általában nem áll fenn a további nekrosis kockázata [93,95]. Az égési sérülés következtében a bőr, valamint a bőr alatti szövetek, az izomzat, és a mélyebb szervek sérülései mellett a szájüreg és a nyaki régió, a légutak, és a gáttájék is károsodhatnak, jelentősen befolyásolva ezzel a kimenetelt. Az égési sérült, illetve az égésbetegség prognózisát az égési ártalom korábban említett jellemzői mellett a sérült életkora, társbetegségei, a sérülés és a kimentés körülményei, illetve az azok kapcsán fellépő esetleges komplikáló tényezők, valamint a szakellátás színvonala, és gyorsasága befolyásolják. A szöveti szintű változások akkor jelentkeznek, amikor az elnyelt hőmennyiség meghaladja a szervezet kompenzációs mechanizmusait. Molekuláris szinten a fehérjék bomlása 40 ° C hőmérsékleten kezdődik. Ezen a hőmérsékleten megváltozik a sejtek homeosztázisa. A folyamat a hőmérséklet csökkenésével visszafordítható. 45 ° C-on a fehérjék véglegesen denaturálódnak, melyet lokálisan a szöveti nekrosis jelez. Az égési sérülés mélységét és súlyosságát az érintkező anyag hőátadási képessége határozza meg. Ez különösen fontos a forrázás, és az ún. kontakt égés esetén [93]. Az égési sérülés kiterjedésének meghatározása felnőttekben legegyszerűbben a Wallace-féle 9-es szabállyal [97] történhet (**3.ábra**).



3.ábra Az égési sérülés kiterjedésének korcsoportok szerinti megítélése testtájak szerint
(Wallace AB, et a. *The Lancet*, 1: 501-4.)

A fej és a törzs arányának változása miatt gyermekekben korcsoportonként változó számítások alapján lehet a kiterjedést megbecsülni például a Lund-Browder táblázat segítségével [98].

Kis kiterjedésű égések beclésénél hasznos tudni, hogy a beteg nyitott tenyerének alapterülete a testfelszíne 1%-át jelenti. Ez az érték független a sérült antropometriai értékeitől, például a BMI-től [99]. A mindennapos gyakorlatban az égési sérülés mélységet legpontosabban a tapasztalt szakemberek képesek megítélni. A mélység pontos meghatározása a sebgyógyulás szempontjából döntő jelentőségű, mivel a kevésbé mélyégési sérülések kezelése teljesen más, mint az operatív beavatkozásokat igényelőké. Az új technológiák, mint például a Doppler-effektus elvén működő multiszenzoros áramlásmérő, ígéretesnek mutatkozik az égés mélységének kvantitatív meghatározásában [93,100]. A mindennapos gyakorlatban az égési sérülés kiterjedésének meghatározása mellett egyaránt fontos az égés súlyosságának, és a várható prognózisnak a gyors megítélése. Az égési sérülés mechanizmusa, mélysége, kiterjedése, illetve az érintett testtájak alapján az ABA *enyhe*, *középsúlyos* és *súlyos* égési sérüléseket különböztet meg [101]. A légúti égés akár a kültakaró sérülése nélkül is a súlyos kategóriába sorolandó, ugyanakkor kisebb kiterjedésű égési sérülések is a súlyosabb kategóriába sorolandóak egyes anatómiai régiók (arc, végtagok, gáttájék) égésekor, vagy ha nagy kockázatú betegeket (csecsemők, idős korúak, társbetegséggel élők) érint, illetve ha az égési sérülés egyéb traumával társul.

Az égési sérülés prognózisának beclésére több pontrendszer létezik. A mindennapos gyakorlatban az ún. *Baux-féle mortalitási index* alkalmazása terjedt el, mely az égett testfelszín %-ának és az életkornak az összegét jelenti. 75 alatt a prognózis jó, 75-90 között kétes, 90 felett rossz, 100 feletti értéknél fatális kimenetel valószínű, 140 feletti érték esetén az égési sérülés túlélhetetlennek tűnik [102]. A Baux-index módosított változata az ún. *módosított Baux-index* (Revised Baux Score), mely a következő matematikai formulával számítható: égett testfelszín (%) + életkor (évek) + (17 x 0 , abban az esetben ha nincs inhalációs sérülés vagy 17 X 1 , abban az esetben ha van inhalációs sérülés) [103]. A Baux-index másik módosított változata az ún. *rövidített égés súlyossági index* (ABSI) (**2.táblázat**) [104].

ABSI pont	életveszély	túlélési valószínűség %
2–3	nagyon csekély	99
4–5	közepes	93
6–7	közepesen súlyos	80–90
8–9	számottevő	50–70
10–11	súlyos	20–40
11–13	maximális	10

**2. táblázat A rövidített égés súlyossági index (ABSI),
és az általa becsült túlélési valószínűség**

(Tobiasen J, et al. *Annals of Emergency Medicine*. 1982; (11) 5:260-62.)

Számítása: 20 évenként 1 pont (maximum 5), az égett testfelület minden 10%-a után 1 pont (maximum 10), légúti égés esetén 1 pont, mély égés esetén 1 pont, női nem esetén 1 pont. A prognózist az esetleges kísérő betegségek, valamint az inhalációs sérülés tovább rontják.

A politraumához hasonlóan, ha az égési sérülés kiterjedésében a testfelszín több mint 20%-át érinti, a sérülés helyén felszabaduló citokinek és más gyulladásos mediátorok okozta patofiziológiai változások a szervezet egészét érintő égésbetegség kialakulásához vezetnek. Amennyiben az égési ártalom a teljes testfelület egyharmadát meghaladja, égési sokknak nevezett állapot jön létre, az egyes szervrendszerek súlyos rendellenességeivel. Ezen állapotok az életet súlyosan veszélyeztető MOF kialakulásához vezetnek, és ellátásuk több szempontból is komoly kihívást jelentő, speciális ITO-s szakellátást igényel [93].

Égési trauma hatására mind a szisztémás keringés, mind a mikrocirkuláció szintjén komplex folyamatok zajlanak, melyeket az ellátás kapcsán alkalmazott folyadék reszuszitáció nehezen vagy egyáltalán nem képes helyreállítani. A súlyos égési sérülés jelentős szöveti sérülést, és következményes hipovolémiás sokkot eredményez, melyek kapcsán számos lokális- és szisztémás mediátor képződik, és szabadul fel [93, 105 - 107]. A politraumát követő folyamatokhoz hasonlóan, a súlyos égési sérülés hatására aktiválódó pro-inflammatórikus válaszreakcióban is emelkedni fog a PMNL-k által termelt citokinek, valamint a keratociták, a monociták, és a makrofágok szintje.

Az immunrendszer aktiválódásával nagy mennyiségű pro-inflammatórikus citokin (pl. IL-6, IL-8) is felszabadul. Az égési sérülést követő emelkedett IL-6 szint jól korrelál az égési sérülés súlyosságával és a túléléssel, így prognosztikai jelentőséggel bírhat. A hőártalom okozta trauma következményeként a szérum IL-8 kinetika gyors emelkedést mutat, és a szövődmények kialakulását tekintve például az ARDS kialakulásával korrellálhat [93].

A politraumához hasonlóan az égési traumát követő pro-inflammatórikus válaszreakció is aktiválja a komplement-, illetve a kallikrein-kinin rendszert, a véralvadási folyamatokat, valamint fokozza az akut fázis fehérjék képződését. Ezen - „A politrauma patofiziológiája” részénél ismertetett - folyamatok az ér áteresztőképességének fokozódásával, és vazodilatációval járnak együtt, a bradikinin, a hisztamin, a leukotriének, a prosztaglandinok révén, valamint a gyulladásos citokinek, és ROS-k, RNS-k közreműködésével MOF kialakulásához vezethetnek.

Az égési traumát követő gyulladásos reakció során a fokozott iNOS és eNOS enzimek aktivitása, és az így emelkedett NO termelődés is felelős az érpermeabilitás fokozódásáért, és vazodilatációért, ezáltal az albumin kilépéséért is az intersticiális térbe [68,93]. Az ROS-k, és RNS-k, valamint az AA-nak és metabolitjainak a korai ödémaképződés folyamatában van szerepe **(2.ábra)** [108].

Az égési sérülés kapcsán a plazma extravazációja lép fel az égési seb, és a környező szövetek területén, valamint az erek áteresztőképességének növekedésével folyadék- és fehérjevesztés jön létre. Amennyiben egy adott szövettömegben a mikrokeringés ereiben a folyadék filtrációja meghaladja a nyirokerek áramlását, úgy vízenyő vagy ödéma képződik. A 20%-os, vagy az azt meghaladó TBSA-hoz jelentős generalizált ödémaképződés, és hipovolémia társul [93]. Az égési sérülést követő ödémaképződés gyakran bifázisos mintázatot követ. Az első fázisban az égett szövet víztartalma azonnali és gyors növekedést mutat a sérülést követő első órában [109,110]. A második fázisban az égett- és a nem sérült szövetekben a folyadékkilépés további, és kifejezettebb növekedésnek indul az égési sérülést követő 12 - 24 órában [106,110]. Az ödémaképződés, és annak következtében kialakuló hipovolémia a már károsodott szövetek további iszkémiájához vezet, tovább súlyosbítva az égési sérülést. Az ödémaképződés mértékét a sérülés típusa, és mértéke (felületes

vagy mély égés) határozzák meg. Ezeken kívül jelentősséggel bír, hogy történt-e az égési sérülés kapcsán folyadékreszuszcitáció, és ha igen: mennyi és milyen infúziós oldattal [109, 111]. A bőr- és a nyirokkeringés felületes égési sérülésben intakt marad, az ödémaképződést a kapilláris membrán átteresztőképességének növekedése okozza. Az ödéma kialakulása ebben az esetben gyors folyamat, és a nem károsodott nyirokkeringésnek köszönhetően napok alatt felszívódik [112,113]. Mély égési sérülés esetén a bőr keringése mellett, a nyirokkeringés is károsodást szenved. Az interstícium felépítésében szerepet játszó hialuronsav molekulák fragmentálódnak, a funkcióvesztés az interstícium ozmotikus nyomásának növekedéséhez, a nyirokkeringés károsodása az ödéma felszívódásának lassulásához vezet [114].

Hasonlóan a politraumához, az iszkémia és reperfúzió jelensége is fontos szerepet játszik az égési sérülés okozta károsodások kialakulásában, ennek részletei megegyeznek „A politrauma patofiziológiája” ismertetésében leírtakkal.

Az égési traumát követő pro-inflammatórikus válaszreakció kialakulásával párhuzamosan a szervezet egyensúlyi állapotra törekszik (KAIVS, illetve MARS), a politrauma patofiziológiája részben leírtakhoz hasonlóan. Ennek részeként az anti-inflammatórikus citokinek (égés betegség szempontjából pl. az IL-4, IL-10, fontosak) képződése fokozódik [115]. A fertőzőes folyamatokra adott antitest válaszban a T_H2 válasznak van jelentősége, melyet az IL-4 és IL-10 produkció jellemez. Munkacsoportunk égett beteganyagon végzett korábbi vizsgálata alapján az IL-10 az égési traumát követő pro-inflammatórikus válasz gátlásában játszik szerepet [94]. Az égési sérülést követő emelkedett IL-10 szérum szintek a szepszis kialakulásának lehetőségével és a halálozással korrelálnak [116, 117]. Ha a pro- és anti-inflammatórikus citokinek egyensúlya ebbe az irányba tolódik el, a csökkenő immunglobulin-szintézis (down-reguláció) mellett a szervezet immunszupprimált állapota kerülése fokozódik, növelve a fertőzőes, és a szeptikus szövődményekre való hajlamot [118 - 120].

A termikus ártalom következtében kialakuló anyagcsere változások jellemzője, hogy az ún. apály/ebb fázist, az ún. dagály/flow fázis követ [69,73,93]. Az égési sérülés következtében kialakuló stressz-, és fájdalom reakciók a szimpatikus idegrendszert aktiválják, melyek a májban a glükoneogenezis-, valamint glükogénolízis fokozódásához vezetnek. Az inzulin csökkent szekréciója mellett a periférián növekszik az inzulin rezisztencia. Ezen

neurohormonális változások eredményeként egy hipermetabolizmussal járó katabolikus anyagcsere állapot alakul ki hiperdinám keringéssel, fokozott energia felhasználással, fehérje lebontással, és izomvesztéssel, megnövelve a testhőmérsékletet és a fertőzések hajlamát [93]. A hipermetabolikus állapot fokozódása a TBSA növekedésével egyenes arányos [121].

A politraumához hasonlóan az égési traumát kísérő hipovolémia is a szimpatikus idegrendszer aktivációjával a juxtaglomeruláris rendszeren át aktiválja a RAAS-t. A folyamat, valamint az ADH szintek emelkedése, folyadék visszatartást eredményez. A vese ereinek szűkülete a GFR csökkenését eredményezi, illetve az égési sérülés kapcsán a sérült szövetekből felszabaduló hemoglobin és mioglobin precipitátumok a tubuláris rendszer károsodást okozzák, akut veseelégtelenséget eredményezve [93].

Égési sérülést követően az emésztő rendszerben kialakuló vazokonstriktio háttérében a fokozott Tx-A2 felszabadulás áll [122], mely a mezenterialis erek hipoperfúziójához, és a bél barrier funkciójának károsodásához vezet, fokozva a baktérium- és az endotoxin transzlokáció esélyét [123]. A bélbolyhok funkciójának, valamint a bél barrier intaktságának megőrzése céljából a megfelelő mikorcirkulációs viszonyok biztosítása mellett döntő fontosságú az égett betegek mielőbb megkezdett boholytáplálása.

1.1.3 A politrauma kezelése

A politraumatizált beteg terápiájának fő csapásirányát „A politrauma patofiziológiája” fejezetben leírtak alapján tehát az életmentés jelenti, melynek érdekében az ellátók kompromisszumokra kényszerülnek. Ennek alapvető feltétele az egyes szakmák közötti megfelelő team munka. A mortalitási adatokat tekintve: politrauma kapcsán az azonnali halálozás kb. 50%-os (főleg a központi idegrendszeri-, a szív-, és a nagyerek sérülések miatt), a korai (4 órán belüli) halálozás 30%-os (fatális vérvesztés, koponyaűri vérzés, mellkasi sérülés, illetve többszörös törések szövődményeként), míg a késői (heteken belül bekövetkező) halálozás 20%-os (MOF, szepszis következtében) [124]. A sérülés körülményei mellett például az idősebb életkor, a társbetegségek, és az obezitás jelentenek kedvezőtlen prognózist politraumás sérülést követően [125]. A politraumatizált beteg multidiszciplináris ellátása az alábbi fázisokra különíthető el: *a sokktalanítás fázisa, primer operatív fázis, primer stabilizációs fázis, szekunder*

operatív fázis, valamint az *intenzív terápia fázisa* [126]. Jelen fejezet a multidiszciplináris ellátás aneszteziológiai és intenzív terápiás aspektusaira fókuszál. A sokktalanítóban történő ellátás során az ún. ABCDE gyorsvizsgálatot végezzük el [127]. A sokktalanítás során célunk a beteg monitorozásán (EKG, oxigén szaturáció, folyamatos invazív artériás vérnyomásmérés, diurézis) túl, az ún. *DCR* részeként a nyaki gerinc védelme (A), a megfelelő gázcsere biztosítása (B), a látható vérzések ellátása (C), valamint a keringés fenntartása - adekvát folyadék reszuszcitációval és/vagy vérkészítmények adásával, illetve a sérülést következtében fellépő pro-inflammatórikus válaszreakció részeként kialakuló vazodilatáció, valamint súlyosabb esetben hipovolémiás sokk esetén vazopresszor és/vagy inotrop terápia indításával. Ebben a fázisban a sérültbe két vastag lumenű (min. 16G) perifériás vénás kanült, súlyosabb esetben többlumenű dializáló kanült helyezünk be, a szakma szabályainak megfelelően [126]. A sokktalanítás során törekednünk kell, hogy minél kevesebb infúzió adásával biztosítsuk a szervek megfelelő perfúzióját, a folyadéktúltöltés ugyanis hemodilúciót okoz, oldja a vazokonstriktórt, növeli a vérnyomást, lesodorja a friss trombot [128,129]. Fedett vagy áthatoló sérülés esetén kontrollált hipotenzio alkalmazható, áthatoló törzsérülés esetén: 70 - 90 Hgmm közötti szisztolés vérnyomás érték, koponyasérüléssel nem járó tompa trauma esetén: 80 - 90 Hgmm közötti szisztolés vérnyomás érték elérésével [130]. Koponya traumával járó tompa sérülés esetén normotenzio a kívánatos, 100 - 110 Hgmm - es szisztolés vérnyomás reszuszcitációs célértékkel [131,132]. Vérekészítmények adásakor a klinikai kép mellett az ScVO₂ az irányadó, utóbbi esetben cél a 65% feletti érték elérése. Kritikus állapotú sérültekben mind a sérülések, mind a nem megfelelő ellátás szövődményeként az ún. *letális triász* (hipotermia: testhőmérséklet $\leq 35^{\circ}\text{C}$, acidózis: pH < 7.2 , koagulopátia: prothrombin idő > 19 másodperc) [133] alakulhat ki. A kihűlés fokozza a vérzés veszélyt, illetve a remegés révén az oxigénigény növekedéséhez vezet. A hipotermia megelőzésében, kezelésében a beteg melegítésével (melegített infúzió adása, betegmelegítő eszköz használata) ezen állapotok mérsékelhetők, javíthatók. Az acidózis korrekciója pH ≤ 7.1 esetén iv. bikarbonát adásával, gyors sokktalanítással, megfelelő volumen reszuszcitációval, illetve a sérült melegítésével érhető el. A súlyos sérülést követő hiperfibrinolízis mérséklésére iv. majd folyamatosan adott tranexámsav (15 - 20 mg / ttkg), illetve fibrinogén, a

véralvadási státusz rendezéséhez faktor készítmények (PCC), dezmpresszin, kalcium, illetve vértkészítmények adhatók, a vérzésforrás megszüntetése intervenciós radiológiai vagy sebészi úton lehetséges [127,130]. Az ismertetett beavatkozások, és monitorozási módszerek mellett a már a sokktalanítás fázisában meg kell kezdeni a sérült adekvát fájdalomcsillapítását, illetve szedálását. A sokktalanítás során az ún. *FAST* ultrahang vizsgálat végzendő [126,134], mellkas röntgen felvétel készítendő, illetve ha a sérült állapota lehetővé teszi további radiológiai vizsgálatokra (pl. teljes test CT, angiográfiás embolizáció) szállítandó. A sokktalanítás fázisában az ún. *DCS* részeként csak olyan életmentő sebészeti beavatkozások végezhetők el, mint például torako- vagy laparotómia a vérzésveszély megszüntetésére. A torakotómia indikációja fennáll, ha a mellkasi drenázs során 1500 ml-nél nagyobb mennyiségű vér ürül, ha a csövezést követő órában lebocsátott vérmennyiség meghaladja az 500 ml-t, ha a következő 4 órában a vérzés meghaladja óránként a 300 ml-t, ha a seben keresztül masszív levegővesztést tapasztalunk, ha súlyos intrapulmonális vérzés áll fenn, illetve ha intrapulmonális shunt alakul ki a vérzés vagy hematóma szövődményeként. Súlyos hemodinamikai instabilitás vagy gázcsere zavar esetén azonnal az ún. *Clamshell torakotómia* végzendő [135]. *DCS* kapcsán végezhető további operatív beavatkozások lehetnek még a nagy erek keringésének biztosítása, a pericardium drenázs, a sebészi légút biztosítása, a feszülő légmell detenzionálása, a végtagok és a medence töréseinek stabilizálása, vagy az epi-/subduralis vérzés kapcsán végzendő dekompresszív kraniotómia [126].

A primer operatív ellátás fázisban, mely a traumás sérülést követő 48 - 72 órán belüli időszakot jelenti, a cél az életet veszélyeztető sérülések operatív ellátása. Sürgős műtétek kapcsán a szív-, a máj- és a lép sérüléseinek, a nyílt töréseknek, a kompartment szindrómának a műtéti ellátása, valamint az instabil medence- és gerinctörések, illetve a hosszú csöves csontok fixálása végzendők.

A primer stabilizációs fázis célja az oxigén egyensúly, és a szöveti perfúzió helyreállítása. Ezt egyéb szervtámogató/helyettesítő kezelésekkel az ITO-n végezzük. Időpontja a sérülést követő 2. - 5. napok között van, mely fázis egybeesik „A politrauma patofiziológiája” részben ismertetett ún. második csapással („second hit”). Ezzel kapcsolatban Pape és szerzőtársai 2001-es közleményükben azt találták, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a sérülést

követő 2 - 4. napokon végeztek műtétet, lényegesen magasabb volt a posztoperatív szervi diszfunkciók fellépte, mint azon beteganyagban akiknél halasztott sürgőséggel, a sérülést követő 5 - 8. napokon végeztek sebészeti beavatkozást. A jelenség hátterében a traumás inzultust, illetve a műtéti terhelést kísérő kifejezett pro-inflammatórikus válasz (emelkedett IL-6, és TNF szintek) áll [136]. A politraumás sérülést követő pro-inflammatórikus válaszreakció okán tehát ebben a fázisban műtét nem javasolt, sebészeti beavatkozás a sérülést követő 5.naptól ajánlott [130].

A szekunder operációs fázis ideje a politraumás inzultust követő 5.naptól indul. Ennek kapcsán halasztott, definitív műtéti megoldások végezhetők. Ilyenek például az egyes módszerváltások (külső fixáció helyett intramedulláris rögzítés), a medence- és gerinctörések definitív oszteosztézise, a kéz- és lábsérülések műtéti megoldása, a lágyszöveti sérülések rekonstrukciója, valamint idegsebészeti vagy urológiai beavatkozások.

A politraumatizált beteg ITO-s szakellátása során folytatni kell a keringés fenntartását, a megfelelő gázcsere biztosítását, a sav-bázis háztartás, és a véralvadási státusz rendezését, a sérült adekvát analgo-szedációját. Az ITO felvételt követően azonnal el kell végezni a sérült ismételt vizsgálatát, illetve a traumás inzultus megelőző esetleges egyéb kórállapot szakellátását. A mellkast ért sérülések érinthetik a csontos mellkast (szegycsont törés, bordatörések, a bordaporcok sérülései), illetve a mellüri szerveket (traumás légmell, haemothorax, a tüdő- és a szív sérülései, nyelőcső-, illetve tracheauruptura) [130]. Az ITO-s szakellátásban ezen sérüléseknél alapvető fontosságú az adekvát analgészia (iv. major analgetikummal, idegblokáddal vagy torakális EDA-val) mellett a rendszeres légzési fizioterápia, mellyel az atelektáziák oldhatók, illetve a nyákretenció elkerülhető. Gépi lélegeztetést parciális vagy globális légzési elégtelenség, acidózis, illetve tachypnoe (légzésszám > 30/perc) esetén kezdünk. Mellkasi sérülés kapcsán thoracotomia indikált abban az esetben ha légúti obstrukcióval fenyegető vérzés, masszív levegővesztés veszélye áll fenn, vagy ha a sérült tüdőből levegő jut a keringésbe [137]. Mellkasi sérülést követően körülbelül három nappal fejlődik ki teljes mértékben a tüdőkontúzió. Ennek során a sérült gázcseréje fokozatosan romlik, alveolusaik jelentős része vérrel kitöltött, illetve az intersticiális területeken is megjelenik. Ezen tüdőterületek nem vonhatók be a gázcserébe, ugyanakkor a széli részek alkalmasak lehetnek

alveolus toborzásra, de sok lesz az ún. non-reszponder tüdőterület [138]. A tompa hasi sérülések, és annak lehetséges szövődményei (kétszakaszos léruptúra, hasi szerv fedett perforációja, rekesz ruptúra, traumás pancreatitis) gyakran csak később kerülnek felismerésre. Ennek kapcsán a sérülést követő napokban kontroll CT vizsgálat javasolt [139]. Medence törés, kismedencei sérülés, retroperitonealis vérzés vagy hematóma esetén cél, hogy a medence stabilitásának vizsgálatát minél kevesebbszer végezzük el, a vérzés fokozódásának megelőzése végett. A medenceöv törése akár 2000 - 3000 ml vérvesztéssel járhat, a sebészi feltárás akár keringésösszeomláshoz vezethet, így a műtét mindenképpen transzfúziós védelemben végezhető el. Sebészi feltárás abban az esetben végzendő, ha a medencében kiterjedt hematóma, valódi vagy álaneurizma alakul ki, illetve ha a medencei vérzés miatt 24 órán belül több mint 4 egység vagy 48 órán belül több mint 6 egység vvs koncentrátum transzfúziójára van szükség. Az intervenciós radiológiai beavatkozással szemben a túlélés mértékét a medencetörés sebészi megoldás szignifikánsan rontja (87% vs. 63%) [140].

1.1.4 Az égésbetegség kezelése

Égésbetegségben a termikus ártalom hatására kifejezett pro-inflammatórikus reakció indul be. A kezdeti ellátásban döntő fontossággal bír a minél korábban megkezdett agresszív folyadékreszuszcitáció [141], melynek célja a relatív hipovolémia következményeként kialakuló preload-, és a szív perctérfogat csökkenés helyreállításával a szöveti oxigénadósság rendezése. Az égési sérülés első 24 órájában az intravénás folyadékpótlást általában Ringer-laktát infúzióval végezzük. Az égett betegek folyadékterápiája többféle séma (pl. Brooks, Evans, Parkland) alapján végezhető [142 - 144], ugyanakkor a leggyakrabban használt Parkland-formula egyik nagyon komoly limitációja, hogy sokszor alábecsüli a szükséges folyadékigényt [145 - 149]. Az égési traumát követően a sérültek folyadékigényét számos tényező befolyásolja, komplikálja. A nem megfelelő folyadékpótlás szöveti hipoperfúzióhoz, és MOF kialakulásához, míg a folyadéktúltöltés az intersticiális ödémaképződés fokozódása révén az ileus, a kompartment szindróma és az ARDS kialakulásának esélyét fokozhatja [150]. A folyadékigényt megnövelheti az égési sérülés jellege (pl. elektromos égés, mélyebbre terjedő égés, inhalációs ártalom), a magas BMI, a késve

megkezdett folyadékpótlás [151]. Ebből következik, hogy a folyadék reszuszcitáció megtervezésekor egyénre szabott, a sérült szempontjából optimalizált, folyadékterápiás rezsimre van szükség, mellyel a szöveti perfúzió fenntartásához szükséges folyadékmennyiséget visszük be, úgy, hogy ezzel az élettani folyamatokat csak minimálisan károsítsuk [141]. Ez az égett betegek intenzív terápiájának egyik komoly kihívást jelentő feladata, hiszen a végpontok tekintetében jelenleg nincs olyan egyértelmű érték, mellyel kimondható, hogy a folyadékpótlás vezetése megfelelő. Számos vizsgálatban az óradiurézist tekintették olyan konszenzus paraméternek, mellyel a folyadékpótlás hatékonyságát monitorozták. Az óradiurézis a vese megfelelő perfúzióját jelzi, az optimális célértékét égésbetegségben 0,5 - 1 ml / ttkg -nak jelölték meg, ugyanakkor kísérletesen ezt soha nem igazolták [153]. Az ABA szerint a vese perfúziója, a folyadéktöltöttség és a szív perctérfogata szoros korrelációt mutatnak, ugyanakkor ezt a fajta összefüggést állatkísérletes modellben nem sikerült igazolni, illetve a célértéknek tekintett 0.5 ml / ttkg / óra vizeletprodukciónak mellett laktát acidózis alakulhat, az inadekvát szövet oxigenizáció következményeként [152,154 - 156]. Paratz és szerzőtársai közleményükben rámutattak, hogy nem volt különbség a mortalitás tekintetében azon égett betegcsoportban, ahol a folyadékterápia monitorozására csak az óradiurézist használták, összehasonlítva azon betegcsoporttal, ahol a folyadékterápiát invazív hemodinamikai monitorozás alapján vezérelték [157]. Retrospektív vizsgálatukban Dries és munkatársai a rutinszerűen monitorozott vitális paraméterek, és az óradiurézis kapcsolatát vizsgálták az oxigénszállító kapacitással, és -fogyasztással, illetve a szív perctérfogattal égett betegekben. Közleményük egyik következtetése az volt, hogy önmagában ezen hagyományos paraméterek követése nem elégséges a folyadékreszuszcitáció hatékonyságának monitorozása [158].

A szöveti oxigénadósság vizsgálata égett betegekben invazív monitorozási módszerekkel is történhet. A CVP a keringő folyadék mennyiségével nem korrelál, így a folyadékterápia vezetésére kevésbé alkalmas, jelentősége sokkal inkább a kompartment szindróma felismerésében van [159]. Az ScVO₂, a politraumát elszenvedett, valamint a szeptikus betegek korai célvezérlés terápiájához hasonlóan égett betegekben is alkalmas lehet a folyadékpótlás vezetésére [160]. A szeptikus betegeknél megjelölt 65% feletti

ScVO₂ érték elérése javasolt ebben az esetben is [161]. A folyamatos invazív hemodinamikai monitorozás paraméterei közül az ITBVI-t - mint egyik megbízható paramétert, mely az adekvát folyadékreszuszcitáció monitorozására alkalmas - égett beteganyagon Holm és szerzőtársai vizsgálták elsőként [162].

Az égési sérülést követő hipovolémia az ödémaképződés következményeként alakul ki, ezért a szakellátása egyik kulcspontja annak csökkentése. Állatkísérletes modellekben allopurinollal, illetve egyéb antioxidáns anyagokkal végeztek vizsgálatokat [163,164]. E vizsgálatokban az ödémaképződés mértékét jelentősen csökkentette az antioxidáns vegyületekkel végzett előkészítés. Ugyancsak jelentősen csökkentheti a termikus ártalom következtében kialakuló ödémaképződést, a C-vitamin folyamatos adagolása 66 mg / ttkg / óra dózisban 6 órával a sérülést követően [165]. Az aszkorbinsav nagy dózisu adagolása ödémacsökkentő hatása mellett mérsékelheti a folyadékigényt, illetve a légzési elégtelenség súlyosságát [166]. Súlyos égési sérülésben jelen ismereteink alapján a C-vitamin, és az E-vitamin adagolása hasznosnak bizonyulhat, ugyanakkor az adagolás pontos értéke egyelőre az idő méhében pihen. A szelén, mint antioxidáns, alkalmazása égett betegekben ugyanakkor nem mutatott javulást a túlélésben az elmúlt évek közleményeiben [167].

A súlyos égési sérülések operatív kezelése alapvető fontosságú a kezelésben. A különböző műtéti technikák, illetve a műtétek időzítése az égési sérültek morbiditását, és mortalitását komolyan befolyásolják. A legtöbb égéssebészeti beavatkozást alapjait, és stratégiáját a XX.században fektették le, ezek a mai napig a standard szakellátás részét képezik. Ennek ellenére a közelmúltban is számos újabb technika került bevezetésre, átértékelésre [168]. A lehetséges fertőzéses szövődmények megelőzése céljából az égett betegeknél az égett bőrterületek eltávolítását (nekrektómia) az intézeti felvételét követően minél előbb el kell végezni. Időzítés szempontjából a szövetek kimetszését, és a graft kezelés megkezdését 72 órán belül ajánlják megkezdeni. Nem javasolják 30%-nál több égett szövet eltávolítását egy műtét kapcsán, a beteg általános állapotától, és teherbírásától függően az égéssebészeti beavatkozások 3-4 naponta ismételhetők. Amennyiben az arc égési sérülése, vagy az égési sérülés kapcsán inhalációs ártalom következik be, illetve annak csak a gyanúja is fennáll vagy a beteg tartós gépi lélegeztetést igényel, traheotómia elvégzése indokolt, még a legelső graft kezelést megelőzően. A későbbiekben ez a fokozott

ödémaképződés, valamint a hemosztázis zavara miatt meghiúsulhat [169]. Amennyiben anamnesztikus adatok, a sérülés körülményei alapján, illetve a beteg fizikális vizsgálatakor (megperzselt arc-, és orrszőrzet, a garatban korom jelenléte, belégzési stridor, stb.) inhalációs ártalomra van gyanú, az artériás vérgáz analízis mellett, a karboxi-hemoglobin szint mérése és bronchoszkópiás vizsgálat szükséges. Mivel az égési sérülést követően a folyadékigényt a gépi lélegeztetés növeli, a respirátor terápia bevezetését javasolt halasztani a korai fázisban, amíg ezt a klinikai kép, és a sérült állapota lehetővé teszi. Az égésbetegséget kísérő hiperkatabolizmus például béta blokkoló adásával jelentősen mérsékelhető [170]. Az égési sérülést követően a boholytáplálást a sérült hemodinamikai státuszának stabilizálódása után kell megkezdeni az aktuális nemzetközi irányelveknek megfelelően (SCCM/A.S.P.E.N.) [171]. Az égési sérülések - a nocicepció intaktsága mellett különösen az első- és másodfokú égések - jelentős fájdalommal járnak, adekvát analgetikus terápiát igényelnek major analgetikumok adagolásával.

1.2 A szepszis, mint a politrauma, és az égésbetegség leggyakoribb komplikációja

Politraumás sérülés, illetve az égés leggyakoribb, sokszor fatális szövődménye a szepszis, ami az új szemlélet alapján a szervezet kisiklott válaszreakcióját jelenti valamely infekciós ártalomra. A szepszis kórlefolyását tekintve sok hasonlóságot mutat az égés patofiziológiája részben leírtakra. A szervezet a traumás szövetsérülésekre, és az infekciós ártalomra hasonló módon reagál. Ennek oka feltehetőleg abban keresendő, hogy a sérülés során felszabaduló mitokondriumok, illetve a szervezetet megtámadó kórokozók genetikai szerkezete nagyon hasonlít. *DAMP*-nak - „A politrauma patofiziológiája” részben megfogalmazottak alapján - a szövetsérülés okozta válaszreakciót nevezzük. Hasonló válaszreakció zajlik le, ha a szervezetet valamilyen kórokozó károsítja („Pathogen Associated Molecular Pattern” vagy *PAMP*).

A *PAMP* csoport tagjai olyan ősi eredetű molekuláris minták, melyek az eukarióta sejtek felszínén nem találhatók. Felismerésükben a TLR-k, illetve a PRR-k játszhatnak szerepet [172]. E molekulák prototípusát a LPS jelenti, egyéb típusai közé tartoznak a bakteriális flagellinek, peptidoglikánok, illetve nukleinsav-variánsok. A *PAMP*-ot kiváltó molekulák a TLR-ek nyugalmi

állapotának megszüntetésével működnek. Hatásukra a patogén vagy a fertőzött sejtek elpusztulnak, immunológiai választ válthatnak ki, például T-sejtek aktivációját [173,174]. Az éretlen immunrendszer mind a DAMP-ot, mind a PAMP-ot okozó molekulákat felismeri, ez meglehetősen hasonló válaszreakciót eredményez. Bianchi szerint [172] mind a traumás, mind az infekciós ártalmak egyaránt szövet- és sejtkárosodást okoznak, és ezért hasonló válaszokat triggerelnek.

A szepszis, és a hozzá kapcsolódó kórfolyamatok nómenklatúráját elsőként az 1991-es az amerikai konszenzus konferencia (ACCP/SCCM) fektette le [175]. E definíció alapján infekciónak tekintették valamely mikroorganizmus (baktérium, gomba, vírus stb.) jelenlét az erre utaló klinikai kép, illetve az ezt verifikáló mikrobiológiai eredmények alapján. A szervezetre ért noxa hatására bekövetkező szisztémás gyulladáshoz kapcsolódó válaszreakciónak (*SIRS*) a kóroki tényezőktől függetlenül, tehát infekció nélkül is, kialakuló pro-inflammatórikus folyamatot nevezték, mely abban az esetben volt megállapítható, ha az alábbi kritériumok közül legalább kettő teljesült: testhőmérséklet $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ vagy $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$, a szívfrekvencia $>90/\text{perc}$, a légzésszám $>20/\text{perc}$ vagy a $\text{PaCO}_2 <32\text{ Hgmm}$, a fehérvérsejtszám $>12000/\mu\text{l}$ vagy $<4000/\mu\text{l}$ vagy $>10\%$ éretlen sejtalak. 2001-ben, a második nemzetközi konszenzus konferencián erősítették meg a *SIRS*, és a szepszis definícióját. Ennek megfelelően a szepsziszről a meglévő *SIRS*, és a klinikai kép alapján vélt vagy valós infekció együttes jelenléte esetén beszélünk [176]. A leírtakból következik, hogy az infekció, illetve a szepszis diagnosztizálása extrémén nehéz olyan betegekben, akinél kifejezett *SIRS* van jelen. A szepszis mikrobiológiai igazolása gyakran időigényes, a mindennapi klinikai praktikumban ezen okból fontos kihangsúlyozni a klinikai kép jelentőségét, mely alapján, az infekciós folyamatok, és a szepszis lehetősége feltételezhető. Ezt támaszthatják alá a fizikális vizsgálat, a laboratóriumi leletek, és a radiológiai képalkotó vizsgálatok eredményei is. Az ITO szakellátás szempontjából a korai felismerés, illetve az ennek alapján minél hamarabb megkezdett antimikrobás kezelés a kimenetel legfontosabb tényezője [176].

A mindennapi ITO-s gyakorlatban számos pontrendszerrel ítéldhetjük meg a szervelégtelenség, illetve a szepszis súlyosságát, kimenetelét. Saját gyakorlatunkban leggyakrabban a MODS-t, és a SOFA-t használjuk [177,178].

A szepszis jelenleg is érvényben levő definíciója, újabb konszenzus alapján került leírásra 2016-ban, ún. Szepszis-3 definíció néven. Ez a korábbi definíciókat jelentősen módosította [179]. Mivel a SIRS kritériumai nem bizonyultak kellően érzékenynek a kritikus állapotú betegek kiszűréséhez, a SOFA pontrendszer használatával a többszervi elégtelenség vizsgálata került inkább előtérbe a SIRS kritériumokhoz képest. A jelenleg használt definíció alapján szepszisnek a szervezet valamely infekciós behatásra adott, kisiklott válaszreakcióját tekintjük, valamint az ennek következtében kialakuló - akár magasabb mortalitást is eredményező - szervelégtelenséggel járó állapotot. Az új definíció jobban elkülöníti a lázzal, leukocitózissal, mérsékelt tachycardiával járó egyszerűbb fertőzést, a szervelégtelenséggel járó súlyosabb infekciótól, amely már valóban az életet veszélyezteti. Ha az infekciót nem kíséri valamely szerv elégtelensége, akkor 2 vagy annál magasabb SOFA pontérték esetén beszélünk szepsziszről. Amennyiben a betegnél már korábban kialakult valamely szerv elégtelensége, ebben az esetben a szepszis diagnózisához a korábbi SOFA 2 pontos akut emelkedése szükséges. Ez a mortalitás kockázatát akár 10%-kal is megnövelheti. Az ún. Szepszis-3 definíció alapján a szepszis diagnózisának korai felállításában a SOFA pontrendszernek egyszerűsített változata az ún. qSOFA alkalmazható, melynek értékelésében a meglévő infekció mellett a tachypnoe-t (légzésszám>22/perc), a tudatzavart (GCS<13), és a hipotenziót (szisztolés vérnyomás <100 Hgmm) kell figyelembe venni [180]. Szeptikusnak abban az esetben tekintjük a beteget, ha az infekció mellett a 3 kritérium közül 2 teljesül.

A jelenlegi definíció alapján szeptikus sokkról abban az esetben beszélünk, ha az alkalmazott folyadék reszuszcitáció ellenére a szöveti perfúzió csak gyógyszeres keringéstámogatással érhető el, valamint ha a szérum laktát szint >2 mmol/l. A szeptikus sokk gyakran táruul MOF tünetegyüttesével, mely az intenzív osztályos kimenetel szempontjából súlyos szövődménynek tekintendő.

A korábbi definíciók [175,176] alapján a súlyos szepszis fogalma a szepszis következtében kialakult szervdiszfunkciót jelentette, az érintett szervek perfúziós zavara miatt. Az ún. Szepszis-3 definíció a súlyos szepszis fogalmát eltörölte.

1.2.1 A szepszis jellegzetességei égésbetegségben

Az égett betegek intenzív terápiájának fejlődése ellenére a szepszis jelenti az égésbetegség fő halálozási okát. Az égésbetegség jellegéből (hipermetabolizmus, magasabb maghőmérséklet, vérlemezke kinetika stb.) adódóan az égett betegek szepszis diagnosztikája eltérő, a nem égett szeptikus betegeknél jelenleg alkalmazott ún. Szepszis-3 kritériumokhoz képest [179]. Mindennapos ITO-s gyakorlatunkban az ABA szepszis kritériumait használhatjuk, amely a korábbi szepszis definícióhoz hasonlít annyi különbséggel, hogy az egyes paraméterek értékeit némileg kitolta. Ezek alapján égett betegekben a szepszis kialakulásának jelei a következők lehetnek: testhőmérséklet $> 39^{\circ}\text{C}$ vagy $< 36.5^{\circ}\text{C}$, szívfrekvencia $> 110/\text{perc}$, légzésszám $> 25/\text{perc}$, lélegeztetett beteg percventillációja > 12 liter/perc, vérlemezke szám $< 100\text{G}/\text{liter}$, kezelés nélkül a vércukor szint > 11 mmol/liter, vagy az intravénás inzulin igény > 7 NE/óra, vagy az inzulin igény 25%-os emelkedése 24 órán belül, intolerancia a boholytáplálással szemben, valamint a befolyásolhatatlan hasmenés [180]. Fontos különbség a korábban használt szepszis kritériumokhoz képest, hogy a beteget mindig a korábbi önmagához kell viszonyítani, ami megközelítőleg megfelel az ún. Szepszis-3 definíciónál a SOFA pontszám emelkedésének. A kiterjedt szövetelhalások következtében a súlyosan égett betegeknél már az ITO-s felvételüket megelőzően megindul a hő ártalom okozta pro-inflammatórikus válaszreakció, mely az égésbetegség korábban részletezett jellegzetességeit is figyelembe véve, megnehezíti az esetleges szeptikus állapot időbeni felismerését.

A döntésben segítséget nyújthat például a vérből, valamint az infekció feltételezett forrásának helyéről történő mintavétel pozitivitása. A diagnózis folyamata időigényes lehet, ugyanakkor az empirikus antimikrobás kezelést a szepszis diagnózisát követően egy órán belül ajánlott megkezdeni.

Bognár és szerzőtársai az EVLWI szerepét vizsgálták égett beteganyagban. Közleményükben az EVLWI emelkedése a klinikai diagnózisnál egy nappal korábban jelezte a szepszis felléptét, illetve a prognózis becslésében is értékes információnak bizonyult [182]. Több közlemény is foglalkozik a PCT szerepével szeptikussá váló égett betegekben. A PCT a klinikai képpel párhuzamosan segíthet a szepszis felismerésében, illetve az alkalmazott antimikrobás kezelés hatékonyságának megítélésében. Barati és munkatársai szeptikussá vált égett betegekben szignifikánsan magasabb PCT szinteket írtak

le, a nem szeptikus égettekhez képest [183]. Ezzel szemben Paratz és szerzőtársai a PCT kinetikát nem találták jó prediktornak, viszont közleményükben a BNP, valamint a folyamatos hemodinamikai monitorozás paramétereinek (SVI, SVRI) változása jó specificitással, és szenzitívítással jelezte a szeptikus állapot felléptét égett beteganyagban [184].

1.2.2 A szepszis kezelése

Az intenzív terápia dinamikus fejlődése ellenére további is komoly kihívást jelent a szeptikus, és a szeptikus sokkos betegek napi szakellátása. Eredettől függetlenül, a szeptikussá váló betegek kezelésében az antimikróbás, illetve a kiterjesztett szervtámogató kezelések minél előbbi bevezetéséhez kiemelkedő jelentőséggel bír a korai felismerés. Ezt lényegesen megnehezíti, hogy jelenleg nincs olyan specifikus laboratóriumi érték, radiológiai lelet, klinikai jel, stb. mely alapján a szepszis egyértelműen diagnosztizálható, illetve a mikrobiológiai vizsgálatok eredményei is sokszor késve mutatnak pozitívítást. Számos vizsgálat foglalkozott azzal, hogy olyan kellően szenzitív, és specifikus biomarkert találjon, mellyel a szervezetben zajló gyulladáson, és fertőzős folyamatok egyértelműen elkülöníthetők, és amely alkalmas lehet arra, hogy az állapot súlyosságát jól tükrözze. A mindennapos klinikai gyakorlatban jelenleg rutinszerűen használt markerek közül a szérumban PCT érzékenyebben jelzi a bakteriális fertőzés súlyosságát mint a CRP. A vélemények ugyanakkor megoszlanak arról, hogy mekkora az a szérumban PCT érték, amely felett súlyos szepszisről beszélhetünk, illetve, hogy a szeptikus állapot súlyosságának megítélésében a PCT kinetika követése informatívabb-e [185]?

A súlyos szepszis és a szeptikus sokk kezelésének irányelveit több szakmai kollégium - ESICM, SCCM, SSC - is részletesen megfogalmazta [186]. A kezdeti folyadékreszcitációt krisztalloid infúzióval (30 ml / ttkg) javasolják. A hipoxia-, és a szöveti oxigénadósság csökkentése, illetve a gázcsere javításának céljából azonnali oxigénterápia bevezetése szükséges, non-invazív légzéstámogatással vagy annak hatástalansága esetén korai gépi lélegeztetés megkezdésével. Elsődleges fontossággal bír a gyanújelek megjelenését követő egy órán belül - az ún. arany óra vagy Golden Hour - az adekvát antimikróbás kezelés bevezetése, illetve mikrobiológiai feldolgozásra mintavétel (sorozat hemokultúra, illetve a klinikai kép függvényében vizelet, trachea vagy

sebváladék, intravaszkuláris katétervég stb.). A priméren kezdett empirikus antimikrobás kezelés hatékonyságát 48 órán belül javasolt értékelni, emellett a mikrobiológiai rezisztencia vizsgálatok alapján revidálható, deeszkalálható - utóbbi fontos a multirezisztens kórokozók kialakulásának megelőzésében. A septicus állapot hátterében levő ok radiológiai képalkotó vizsgálatokkal diagnosztizálható, a leletek függvényében a forrás operatív ellátását, és szanálását a beteg állapotának stabilizálódása után kell elvégezni. Amennyiben a szepszis okaként valamilyen intravaszkuláris invazív eszköz szerepel, azt haladéktalanul el kell távolítani és az új kanült más punkciós helyen kell behelyezni. A szöveti oxigénadósság monitorozásában nélkülözhetetlen paraméter, az ScVO₂ mérése a vena jugularis interna-n, vagy a vena subclavia-n bevezetett centrális vénás kanülon keresztül végezhető, azonban az ScVO₂-nek mint markernek alkalmazása a szepszis kezelésének e dolgozat írásakor érvényben levő kezelési irányelvbe nem került bele [186]. Az ITO szakellátás részét képezi az artériás kanül bevezetése is, mellyel a folyamatos invazív vérnyomásmérés mellett, az esetleges hemodinamikai megingások is azonnal észlelhetők, illetve az artériás vérgázanalízishez szükséges vérvétel fájdalommentes végezhető. Amennyiben a centrális vénás kanül behelyezése a klinikai kép, vagy az anatómiai sajátosságok miatt nem kivitelezhető kettő darab nagy lumenű (min. 16 G) perifériás vénás kanül behelyezése javasolt. A fentebb említett 30 ml / ttkg krisztalloid infúzióval történő folyadékreszuszcitációt a klinikai tünetek megjelenését követő 1 órán belül ajánlják elkezdni, és maximum 3 órán belül kivitelezni [160]. Amennyiben az adekvát folyadék töltöttség ellenére is perzisztál a hipotenzio (MAP < 65 Hgmm) presszoramin kezelést kell kezdeni. Ha intravénás folyadékpótlással, valamint a katekolaminokkal végzett keringéstámogatással sem biztosítható a szervek megfelelő perfúziója, úgy folyamatos parenterális kortikoszteroid (100 mg bólus adása után 200 mg / 24 óra folyamatos adása 5 napig, majd a dózis csökkentése), illetve argipresszin terápia indítandó. Transzfúziós triggerrel kapcsolatában a septicus állapot korai fázisában a 90 - 100 G/liter hemoglobin célérték [187], míg a későbbi fázisban - 55 éves életkor alatt, és APACHE II < 20 pontszám esetén - 70 G/liter végpont elérése ajánlott [188]. Non-invazív légzéstámogatásra rezisztens légzési elégtelenség esetén a minél korábban megkezdett tüdőprotéktív gépi lélegeztetés javasolt [189]. A volumenterápiára adott válaszkészség

monitorozása statikus (pl. MAP, ScVO₂, CVP), és dinamikus (pl. vena cava átmérő, a. radialis pulzus nyomás, aorta véráramlás csúcssebessége) paraméterekkel lehetséges [186,190]. A vizsgálatok egyre inkább a dinamikus paraméterek, illetve az individuális folyadékterápia jelentőségét hangsúlyozzák [191,192]. A szeptikus beteg táplálásában is a hemodinamikai stabilizációt követő minél korábbi boholytáplálás elindítása a cél a teljes parenterális nutrícióval szemben. A szénhidrát háztartás szoros kontrollja, és a normoglikémiás állapot elengedhetetlen, különösen a táplálás megkezdését követő periódusban, illetve a szteroid kezelés kapcsán [193]. A veseelégtelenség, mint a szepszis egyik lehetséges szövődményének ellátásában a korán megkezdett folyamatos vesepótló ellátások közül a CVVHDF modalitás javasolt. Ez egyrészt a hemodinamikailag instabil betegnél kisebb keringésmegingást okoz, másrészt pedig a későbbiekben szükségessé váló krónikus hemodialízis igény esélyét is csökkentheti [194]. Amennyiben a klinikai kép, illetve a szeptikus beteg állapota alapján a szedáció mellett izomrelaxáció fenntartása is szükséges, azokat a lehető legkevesebb ideig szabad csak alkalmazni, a megfelelő indikáció mellett. A beteg agitáltságának objektivizálása, illetve az adekvát szedáció fenntartásának megítélésére több fajta pontrendszer is alkalmazható, a mindennapos ITO-s gyakorlatunkban az ún. Richmond Agitation Sedation Score (RASS)-t [195], illetve az ún. Riker Sedation Agitation Scale (RSAS)-t használjuk [196]. Az ismertetett monitorozási, diagnosztikus, és terápiás modalitásokon túl a trombólízis profilaxis, valamint a stressz fekély kialakulásának gyógyszeres prevenciója fontos a szeptikus beteg ITO-s szakellátásában.

1.3 A leukociták élettani és kórélettani szerepe

A leukociták vagy fehérvérsejtek az immunrendszer sejttaggal, és struktúrált citoplazmatikus állománnyal bíró sejtes elemei, normál tartományunk felnőtt emberben 4×10^9 / liter - 1.1×10^{10} / liter között van. A leukocitáknak többféle típusa (granulociták, limfociták, monociták, makrofágok) létezik, melyek mindegyike a csontvelőben levő pluripotens vérképző őssejtől (hematocitoblaszt) képződik. Fizikai jellemzőik (pl. térfogatuk, a citoszólban levő szemcsészettségük, vezetőképességük) változhatnak attól függően, hogy aktiválónak-e vagy, hogy érett vagy éretlen alakként vannak-e jelen a

keringésben. A leukociták főleg a vér-, és a nyirokkeringésben helyezkednek el, illetve egyes fehérvérsejtek szövetekbe vándorolva ott megtelepednek (pl. a máj Kupffer sejtjei). A gyulladásos reakció során az aktivált leukociták az ér endotél rétegének aktiválódott sejteivel ideiglenes molekuláris kölcsönhatásba kerülnek. A kontaktus az ún. adhéziós fehérjék (pl. P- és E-szelektin) révén valósul meg, majd az endotél sejtek változásai beindítják a leukociták kilépését - az ún. *extravazációt* - az érpályából. A szelektinek és ligandjaik között gyors, ugyanakkor gyenge interakció alakul ki, melynek következménye, hogy a leukociták áramlása lassul, melynek során az endotél sejtek felszínén gördülnek - az ún. *rolling* - , majd kis időre meg is állnak (az endotél sejtek oldaláról ez a befogás vagy az ún. *capture*, míg a fehérvérsejtek részéről a kipányvázódás vagy az ún. *tethering*). A citokinekkal aktivált leukociták integrin fehérjéi azt követően az endotél sejtek ICAM molekuláival lépnek az előbbinél egy erősebb kölcsönhatásba, melynek eredményeként a fehérvérsejtek gördülése abbamarad - ez a megállapodás, vagy az ún. *arrest*. A fehérvérsejtek és az endotél sejtek közötti interakció stabilizálódik, a fehérvérsejtek szétterülnek (a jelenség neve az ún. *spreading*). Az aktiválódott leukociták aktinszálaik segítségével nyúlványokat bocsátanak ki, a szétváló endotél sejtek közötti résbe, mellyel megindul aktív kilépésük az érpályából - ez az ún. *diapedesis*, miközben az egyéb intercelluláris interakciók biztosítják az endotélium folytonosságát. A kivándorolt fehérvérsejtek a gyulladásos területre vándorolnak, illetve a kórokozók kemotaktikus molekuláinak koncentráció grádiense irányába azokhoz eljutnak [197].

A neutrofil granulociták alkotják a fehérvérsejtek kb. 50 - 70%-át. A gyulladás akut szakában kezdetben ezek a sejtek lépnek ki nagyobb mennyiségben, élettartamuk órákban mérhető. A neutrofil granulociták felelősek a detritus (genny) képződéséért [197].

Az eozinofil granulociták a fehérvérsejtek 2 - 5%-át alkotják. Sokrétű funkcióval (pl. a paraziták elleni védekező reakciókban vesznek részt) bíró, pro-inflammatorikus sejtek, melyek egy része a csontvelőből kijutva - rövid élettartamú sejtneként - kering a vérben. A keringési rendszer mellett a légzőrendszer, illetve az emésztőtraktus nyálkahártyájában található meg, ezeken a helyeken hosszabb ideig tartózkodhatnak. A gyulladásos reakció során kemokinek hatására extravazálódnak, majd degranulálódnak. A pro-

inflammatorikus hatásra citokin- és lipid mediátorok révén erősítik a gyulladós reakciót, illetve ROS-eket is termelhetnek [197].

A bazofil granulociták a fehérvérsejtek kevesebb mint 1%-át teszik ki. Sejtfelszíni receptorai, és azok funkciói alapján a hízósejtekhez hasonlóak, pro-inflammatorikus hatásra kiléphetnek a szövetekbe, a neutrofil granulocitákhoz hasonlóan rövid élettartamúak. Funkciójuk pl. az allergiás, és az anafilaxiás immunválaszok modulálása, valamint a gyulladós reakció-, és az eliminációs folyamatok szervezése (effektor funkció) [197].

A limfociták a fehérvérsejtek 20 - 40% - át teszik ki. Típusaikat tekintve megkülönböztetjük az B-, és T-limfocitákat, valamint az ún. NK sejteket. Funkciójuk az immunválasz modulálása, melyből az antigén felismerés, az antitestek termelése, illetve a patogén direkt elpusztítása emelendők ki [197].

A monociták a fehérvérsejt populáció 3 - 6% -át alkotják, a neutrofil granulocitákkal közösen eltakarító szerepük (*fagocitózis*) van. Szemben a neutrofil granulocitákkal élettartamuk hosszabb, mely lehetővé teszi, hogy a T-sejteknek prezentálják a patogének egyes darabjait, ami által lehetővé válik, hogy a későbbiekben azokat újra felismerjék, és elpusztítsák, vagy ellenanyagválaszt indítsanak be. A monociták képesek a véráramból a szövetekbe kilépve nagy faló sejtekké - az ún. *fagocitákká* - differenciálódni [197].

A leukociták élettani, és kórélettani jellegzetességeinek vizsgálatához általában izolálnunk kell őket a vér egyéb alakos elemeitől. Korábbi vizsgálatok arra hívták fel a figyelmet, hogy a gradiens centrifugálással végzett limfocitázisolálás során nagy mennyiségű, méretben és szerkezetben eltérő ún. könnyű granulocita (*PMNL*) szennyezi a limfocitákat, ha a vérminta valamilyen infekciótól szenvedő betegektől származott [198 - 200]. A patogének nyálkahártya-felszíni vagy szöveti inváziója során a PMNL-k, a monociták, valamint a veleszületett immunitás sejtjei a TLR-ken keresztül érzékelik a PAMP-okat [201]. Endotoxinok jelenlétében a PMNL-k egyrészt közvetlenül, másrészt a monociták által termelt citokinek, illetve a komplementrendszer hatására aktivált állapotba kerülnek. A PMNL-k az endotél sejtek permeabilitásának fokozása mellett, a kapillárisok elzáródását, valamint a parenchimás szervek károsodását okozhatják [202]. A leukociták a gyulladás folyamatában is részt vesznek, mégpedig úgy, hogy egyszerre forrásai és célsejtjei is a citokineknek [203]. A primér pro-inflammatorikus mediátorok a PMNL-eket, és a monocitákat aktiválják, a

folyamatot tovább fokozhatják a megjelenő másodlagos mediátorok (a komplement rendszer fragmentumai, vérlemezke aggregációs faktor stb.) [204]. A sejtek aktivációjával járó folyamatokat fajsúlyuk csökkenése kíséri. Számos egyéb exogén- és endogén anyag fokozza a PMNL-k, és a monociták aktivációját. A Gram-negatív baktériumok sejt felszíni LPS molekulái, az endotoxinok, valamint számos endogén pro-inflammatórikus mediátor hatékonyan aktiválja a leukocitákat, és hasonló módon változtatja meg működésüket, fokozva ezáltal a gyulladásos válaszreakciót [202].

1.3.1 A leukociták szerepe politraumában és égésbetegségben

A leukociták aktivációja, és a sejtek fizikai jellegzetességeinek változásai fontos szerepet játsznak a sérülést követő pro-inflammatórikus válasz reakció beindításában, és kialakulásában [205,206]. Traumás sérülést követően a pro-inflammatórikus citokin produkció - mint a szervezet elsődleges védővonala - aktiválja, és serkenti a PMNL-k fagocitotikus tevékenységét, és ROS termelését. A védekezési folyamat természetes következményeként a leukocitózist eredményező folyamat fokozza a csontvelőből a granulociták felszabadulását, illetve csökkenti a PMNL-k apoptózisát [207]. Clardige és szerzőtársai 2010-es közleményükben azt találták, hogy a jelenség a politraumás inzultust követő 1 héten belül kialakult a vizsgált sérültek 92%-ában, ugyanakkor az infekciós szövődmények lehetséges kialakulásával nem korrelált [208]. Traumás sérültekben a PMNL-k infiltrációja, és akkumulációja sarkalatos esemény a másodlagos szöveti-, és szervkárosodások kialakulása szempontjából (neutrofil-mediált szöveti sérülés) [1,38,209 - 211]. A PMNL-k aktivációjának folyamatát, illetve az ebben résztvevő molekulákat részletesen „A leukociták élettani és kórélettani szerepe” résznél tekintettük át. A szervezetet ért traumás inzultus követően az immunválaszért felelős gének elégtelen expressziója, valamint a sejtes immunválasz csökkent aktivitásának szövődményeként immunszuppresszív állapot alakul ki, mely jelentősen fokozza a sérültek fertőzéses szövődményre való hajlamát. Az anti-inflammatórikus folyamatok túlsúlyja a gyakoribb infekciós-, és a magasabb mortalitási ráta okán rossz prognózist jelent mind a politraumatizált, mind az égett betegekben [1,94,205,212]. A szervezetet ért traumás sérülés kapcsán kialakuló immunszuppresszív állapot, illetve a sejtes immunválasz csökkenése fontos

tényezője a sérülést követő morbiditási, és mortalitási rátának [205,213,214]. Reikeras 2010-ben kelt közleménye a politraumát követő kifejezett KAIVS állapotát jelölte meg origo-ként a fertőzőes, és szeptikus szövődmények vonatkozásában [215]. Munkacsoportunk korábbi közleménye az égési sérülést követő túlzott anti-inflammatórikus folyamatok jelentőségére világított rá, a szeptikus szövődmények felléptének, és az emelkedett mortalitás vonatkozásában [94]. Murray és munkatársai közleményében a maghőmérséklet, a fehérvérsejt szám és a neutrofil leukociták százalékos aránya nem bírt prediktív értékkel véráramfertőzések vonatkozásában égett betegeknél [216]. Bár retrospektív vizsgálatukban a fehérvérsejt szám és a neutrofil leukociták százalékos aránya szignifikánsan magasabb volt azon betegeknél, akiknek pozitív tenyésztési eredményeik voltak, a ROC görbék elemzése alapján a megfigyelések nem bizonyultak elég meggyőzőnek a véráramfertőzés előrejelzésében.

A traumás sérülést követő leukocita aktivációval, a PMNL-k viselkedésével kapcsolatban számtalan állatkísérletes közlemény is rendelkezésre áll a kutatók részére. Patkányokon végzett tüdőkontúziós vizsgálataikban Franz és szerzőtársai a szisztémás PMNL aktiváció mellett a PMNL-k lokális, szignifikáns migrációját találták az érintett tüdőszövetekben mellkasi traumát követően [217]. Choi és szerzőtársai CD11 és CD18 ellenes antitest kezeléssel, és a neutrofil leukociták szöveti migrációjának blokkolásával biztosították a szövetek keringését égési sérüléssel patkány modellben [218].

1.4 A trombociták élettani és kórélettani szerepe

A vérlemezkék vagy trombociták a vér sejtmag nélküli, lencse alakú, sejtes elemei. A vöröscsontvelőben keletkeznek, a poliploid megakariociták fragmentálódásával. Egészséges felnőtt szervezetben mm³-enként átlagosan 150 - 400 ezer van belőlük. Átlagos élettartamuk 9-11 nap [219]. Hagyományos szerepük a véralvadási folyamatokban van, ugyanakkor a közelmúltban egyre inkább előtérbe kerültek az immunitásban szerepet játszó tulajdonságaik, mint például a szöveti sérülést követő-, és a pro-inflammatórikus válasz reakcióban való részvétel, a patogének elpusztítása vagy a szöveti reparáció. A trombocitopénia a teljes ITO beteganyag 20 - 50 %-ában fordulhat elő, kialakulása a kedvezőtlen prognózis egyik jele lehet [220]. A szervezetet ért

traumát követően a sérült érfal simaizmainak közvetlen reakciója, a lokálisan felszabadult vazokonstriktor anyagok (adrenalin, szerotonin, TxA₂), valamint a vazokonstriktort okozó reflex következményeként érzékület alakul ki. Ez a fajta érzékület azonban csak átmeneti, a valóban effektív és tartós vérzéscsillapító mechanizmusok beindítására ad csak időt. Ezt követően indul be a vérzéscsillapodás második szakasza, melynek során a trombociták *adhéziója*, *aktivációja* majd *aggregációja* zajlik le. Az aktivált endotél sejteken a trombociták *adhéziója* hasonló mechanizmusokkal történik, ahogyan azt „A leukociták élettana és kórélettana” részben ismertettük. A kapcsolódási folyamat kulcs molekuláit a különböző glikánok jelentik [221]. Az összecsapzódott vérlemezkék az érsérülés helyéhez tapadó vérlemezke dugót, vagy az ún. *fehér trombust* képezik. Ezzel párhuzamosan indul be a hemosztázis harmadik szakasza, a véralvadás (*koaguláció*), de az alvadási folyamat csak a vérlemezke dugó kialakulása után válik teljessé. A folyamat végeredményeként képződik a sérült érret biztonságosan záró alvadék, az ún. *vörös trombust*. A hemosztázis folyamatában a három szakasz pozitív visszacsatolás révén kapcsolódik egymáshoz. Az alvadási folyamathoz szükség van az aktivált trombociták felületére, illetve a véralvadás során keletkező trombin az ún. *reciprok aktiválással* maga is részt vesz a trombociták aktiválásában [222].

A vérlemezkék aktivációjuk során pro-inflammatórikus hatású molekulákat, cito-/kemokineket, vazoaktív aminokat, eikozanoidokat, stb. szekretálnak, melyek fő támadáspontjai a leukociták valamint az endotél réteg sejtei [223,224]. A trombociták és a leukociták közti kölcsönhatások elengedhetetlenek a szervezetet ért traumás inzultusokat követő pro-inflammatórikus folyamatok megfelelő működéséhez [225]. A gyulladós folyamatokban a vérlemezkék aktivációja megváltoztathatja az érrendszer tónusát, amelynek következtében sérülhet az érrendszer integritása. Ez fokozhatja a vaszkuláris barrier áteresztőképességét, és sejtkárosodáshoz vezethet, például a neutrofil leukociták ROS termelésének fokozásán keresztül [226]. A vérlemezkékből felszabaduló pro-inflammatórikus mediátorok aktiválják a gyulladós kaszkád, a véralvadási-, és a komplement rendszer elemeit [227,228]. A trombocitáknak nemcsak a gyulladós, hanem a fertőzőes folyamatokban is szerepük van. A PAMP-ok vagy a PAMP-ok következményeként felszabaduló ún. *alarmin-ok* szintén aktiválhatják a

vérlemezkéket, a gyulladáshoz vezető mediátorok raktáraiként szerepük lehet a szeptikus állapot kapcsán fellépő „citokin vihar” kialakulásában [229], illetve a szepszis álltakísérletes [230 - 232], és humán [233,234] modelleiben is számos közlemény írt le véralvadást aktivációt, mely a szeptikus állapot súlyosságával korrelált.

1.4.1 A trombociták szerepe politraumában és égésbetegségben

A szervezetet ért súlyos sérülés, valamint az ennek szövődésévé váló kialakuló hipotenzió olyan biológiai események kaszkádját indítja el, melyek az ún. TIC kialakulásához vezetnek. A TIC a véralvadás, a fibrinolízis, és a véralvadást funkcióinak zavarain keresztül alakul ki [235,236]. A trombociták viselkedésének vizsgálata traumás sérülést követően például a véralvadást funkcióinak számával, illetve annak kinetikájával, valamint standard koagulációs, és trombocita funkciók tesztelése végezhető [237]. A szervezetet ért traumás inzultust követően a trombociták - a hemostázis sejtmodelljéből kiindulva - az ér-sérülés helyén képzett vérrögökkel vesznek részt a vérzéscsillapítás fenntartásában. Ennek során adhéziós, és aggregációs tulajdonságaik mellett a koagulációs proteázok membrán aktiválásán keresztül játszik szerepet [238]. A szervezetet ért trauma szövődésévé váló kialakuló koagulopátia, és trombocitopénia a morbiditás, és a mortalitás növekedésével jár [239]. Súlyos sérültekben az intézeti felvételt követően észlelt trombocita szám, még normál érték esetén is, fordított arányosságot mutat a korai mortalitás kialakulásával, illetve a transzfúziós igényrel [240]. A véralvadást funkcióinak zavara ugyanakkor még normál trombocita szám mellett is a vérröggképződés csaknem teljes károsodását eredményezheti [241]. A jelenség mind állatkísérletes, mind humán modellekben leírásra került, ugyanakkor a véralvadást funkcióinak viselkedéséről ismereteink csak az utóbbi években kezdtek el bővülni [237]. Schaub és szerzőtársai idézett közleményükben majmokban mutattak ki korai (a sérülés után 60 - 180 perccel kialakuló) trombocita diszfunkciót a súlyos traumás inzultust, és vérzéshullámot követően [235]. Solomon és szerzőtársainak 163 fő politraumatizált betegen végzett vizsgálata azt mutatta, hogy az intézeti felvételt követő koagulopátia, és az ezzel járó mortalitás növekedés már kisfokú trombocita funkció csökkenés esetén is fellépett [237]. Kutcher és munkatársai 101 fő politraumatizált elszenvedett

beteganyagon a mortalitás szignifikáns növekedését írták le azon sérülteknél, akiknél az intézeti felvételt követően a trombociták alulműködését írták le [239].

Az égési sérülés közvetlen környezetében képződő mikrotrombusok elengedhetetlenek az égési seb körüli mikrovaszkuláris egység integritásának megtartásához. Noha ez a jelenség védelmi rendszerként szolgálhat az égési sérülés következtében fellépő vérzésemes folyamatok ellen, a generalizált szisztémás mikrotrombus képződés a szervek perfúziójának csökkenését, és következményes DIC kialakulását eredményezheti [241,242].

Az égésbetegség a véralvadás homeosztázisának zavarához vezet, megváltoztatva a mikrotrombus képződés, és a lízis kiegyensúlyozott folyamatát. A heveny égési sérülés által kiváltott koagulopátiát az ér endotél rétegének sérülése, az akut fázis fehérjék felszabadulása, valamint a károsodott véralvadási-, és fibrinolitikus útvonalak jellemzik [241]. A folyamatot egy szubakut majd egy tartós hiperkoagulabilitással járó állapot követi, amely a mortalitás növekedéséhez önállóan járulhat hozzá [243,244]. Mind humán [245,246], mind pedig állatkísérletes modellekben [247] a hőkárosodáshoz kezdetben átmeneti trombocitopénia társul, melyet a vérlemezke szám normalizálódása és esetleges reaktív trombocitózis követ. Az égési sérülést követően a vérlemezke szám általában határozott dinamikát követ: az égési sérülést követő 2-5. napon van a mélypontja, majd a 10-18. napon emelkedik a csúcértékére. Ez a korai stádiumú trombocitopénia számos mechanizmus miatt alakulhat ki: (i.) az égési sérülés kezdeti ellátásakor alkalmazott folyadék reszuszcitáció során kialakuló hemodilúció miatt; (ii.) a vérlemezkek aktivációja és az ezt követő perifériás konzumpció következtében; (iii.) csökkent csontvelői termelés eredményeként [245]. 1981-ben Chotow és Michas elsőként publikálták a vérlemezke szintek rendellenességeit égési sérülések után. Tanulmányukban a vérlemezke szintek csökkenését figyelték meg valamennyi égési sérült betegnél a kezdeti periódust követően, melyek 7 - 12 nap elteltével tértek vissza a normál tartományba [248]. 1997-ben Takashima és szerzőtársai a vérlemezkek viselkedését írták le súlyosan sérült égett betegekben [249]. Mazur és szerzőtársainak közleménye alapján a trombocitopénia periódusában a termikus ártalom károsítja a bőr kapillárisait, így a vérlemezkek mikrotrombusként csapdába eshetnek, vagy a trombotikus folyamat részeként véralvadási folyamatokhoz mobilizálódhatnak [250]. Mindezek a trombociták

konzumpcióját fokozhatják, és új vérlemezkék szintézisére serkenthetik a csontvelőt. A gyulladásos és fertőzőes folyamatokban a trombociták - mint a veleszületett immunrendszer kulcs elemeinek - nem-hemosztatikus szerepe egyre inkább előtérbe kerül [251]. Égési traumát követően az immunrendszert a szövetkárosodás aktiválja, ami viszont olyan válaszreakciókat generálhat, melyek fokozhatják a veleszületett immunválaszt, szabályozva a túlzott gyulladásos reakciókat, ezáltal csökkentve a kiterjedt szövetkárosodást [252]. Cato és munkatársainak közleménye alapján a bőr ereinek sérülése, és az azt követő mikrotrombus képződés eredményeként a trombociták felhasználódnak az égési sebben. Ezek a mikrotrombusok az égési sérülést követően 24 - 48 órával alakulhatnak ki, és így egybeeshetnek a vérlemezke szintek mélypontjával. Jól dokumentált jelenség az is, hogy a környező erek permeabilitásának növekedése kiterjedt vaszkuláris hiperpermeabilitással jár együtt, mely a vérlemezkék fokozott aktiválódásához vezethet. Ez a szubendotéliumban a szöveti faktoral, és az aktivált alvadási faktorokkal való kölcsönhatás révén a trombociták következményes aggregációjához és felhasználódásához vezethet, a vérlemezke korai aktiválódásának hiánya pedig rendellenes immunválaszt válthat ki. Ebben a közleményben a súlyos égési sérüléseket követően a vérlemezke szám a túlélők többségében szignifikánsan emelkedettebb volt az elhunytakhoz képest a sérülést követő mélyponti időszakban, illetve az azt követő 5. napon [251].

1.5 A leukocita antiszedimentációs ráta (LAR), és a trombocita antiszedimentációs ráta (PAR) alapja

Traumás szöveti sérülés hatására humorális-, és celluláris gyulladásos reakciók indulnak be. A patogén mikroorganizmusok által beindított elsődleges, aspecifikus immunválasz részeként a makrofágok, és a dendritsejtek aktivációja zajlik, melynek során a mikroorganizmusokat bekebelezik, illetve a CD4-pozitív T-limfocitákból származó citokinek a felszínükre kötődnek. Pro-inflammatórikus citokinválasz jön létre abban az esetben ha a makrofágok és a dendritsejtek nekrozissal elpusztult sejteket kebeleznek be, illetve anti-inflammatórikus citokinválaszt eredményez ha ezen sejtek apoptózis miatt elhalt sejteket fagocitálnak. A PMNL-k az endotoxinok, a monociták által termelt citokinek, illetve a komplementrendszer hatására aktiválódnak, majd specifikus

glikoprotein-receptorokkal (CD11b/CD18) az endotél sejtekhez tapadnak. Lizoszomális enzimek, és ROS-k hatására a PMNL-k a kapillárisok elzáródását, az ér endotél réteg permeabilitásának fokozódását, valamint a parenchima sejteinek károsodását okozhatják [202]. A citokinek pro- és anti-inflammatórikus hatású molekulái sajnos sem önmagukban, sem pedig csoportosan nem alkalmasak arra, hogy az ITO kezelés szempontjából kedvezőtlen események felléptét időben detektáljuk. Mindezekből kiindulva az egyes izolált gyulladásos markerek helyett egy komplexebb jelenséget vizsgáltunk, mégpedig a vérsüllyedés mechanizmusát, remélve, hogy egy informatívabb, és korábbi képet kaphatunk a szöveti sérülést kapcsán kialakuló aspecifikus immunfolyamatokról, és ezzel a a potenciális szövődmények korai diagnosztikáját segíthetjük. Az eritrocita szedimentációs rátával (ESzR) a szöveti gyulladással járó kórállapotok egyszerűen, szenzitíven, ugyanakkor sajnos nem-specifikusan jellemezhetők. Az akut fázis reakció és az ESzR közötti összefüggést elsőként az 1930-as években írták le [253]. Az eritrociták aggregációját a nagy molekulájú akut fázis fehérjék - legmarkánsabban a fibrinogén - felgyorsítják. Az aggregáció első fázisában zajlik az ún. *pénztekercs-képződés* jelensége, mely után a különböző hosszúságú pálcákká összekapcsolódott eritrociták gömb alakú aggregátumokba tömörülnek. A szedimentáció első szakasza az alvadásában gátolt nyugalmi vérmintában kb. 5 perc alatt lezajlik anélkül, hogy a vér sejtjes elemei vagy a plazma szétválának [202,254]. A második szakasz ennél tovább tart (1 - 3 óra), az egyenlő méretű aggregációs gömbök ekkor állandó sebességgel süllyednek a plazmában. Ennek eredményeként az eritrociták, és a plazma közötti határréteg megközelítően egyenletes sebességgel halad lefelé. A végső, harmadik szakaszban a vérsüllyedési sebesség lelassul, majd megáll [202,254]. Az eritrociták aggregációját befolyásoló molekuláris kölcsönhatások, illetve fizikai, és kémiai jelenségek jól ismertek [255], ugyanakkor az eritrocita szedimentáció közben mérhető leukocita mozgásról kevesebb adat áll rendelkezésre. 1970-es közleményében Cutts egyenes arányosságot állapított meg az eritrociták szedimentációs sebessége, és a leukociták felfelé történő mozgási sebessége között. A szerző ugyanakkor nem tért ki arra, hogy a jelenséget milyen egyéb tényezők befolyásolják, szerepet játszik-e ebben a leukociták egyéb jellemzőinek változása [256]. Hipotézisünk szerint az eritrocita szedimentáció közben a leukociták áramlását nemcsak az eritrocita-aggregátumok mozgási sebessége

határozza meg, hanem a leukociták aktivációját követő sejtfajsúlyváltozás, valamint a leukociták egymással képzett aggregációjának módosulása, melynek hatására az eritrocita szedimentáció közben megváltozik a leukociták aszcendáló mozgásának gyorsasága [202,257].

A traumás szöveti sérülés hatására kialakuló sejtes válasz első lépése tehát egy olyan aspecifikus immunműködés, amelyben a neutrofil leukociták aktiváltak lesznek: adherenciájuk fokozódik, kemotaxissal az interstíciumba vándorolnak, fagocitózisuk, szabadgyök-termelésük, vízfelvételük megnövekszik. A funkcióváltozás mindegyike csak bonyolult vizsgálattal követhető, azonban a vízfelvétel csökkenti a fehérvérsejtek fajsúlyát, amit rendkívül egyszerű módon ellenőrizhetünk. Korábbi vizsgálatokkal kiderült, hogy az egészséges egyénektől vett, alvadásában gátolt, teljes vér egyórás, gravitációs szedimentálásával a véroszlop felső felében az eredeti koncentrációhoz képest maximum 10%-kal több fehérvérsejt helyezkedik el (antiszedimentálódik). Ha az aktiválódással együtt járó vízfelvétel miatt a fajsúlyuk kisebb, mint a nyugalmi állapotban, akkor a felszálló, antiszedimentálódó fehérvérsejtek aránya megnő, és a véroszlop felső felében az eredetihez képest 15%-nál több lesz a sejtkoncentráció [202, 257]. Ezt az arányt, a leukociták antiszedimentációs rátájának nevezzük, melyet egyórás vérsüllyedéssel vizsgálhatunk [258 - 260]. Ezen koncepciót alapul véve, a trombociták antiszedimentációs rátája is meghatározható, mérhető [261].

1.5.1 A leukocita antiszedimentációs ráta (LAR), és a trombocita antiszedimentációs ráta (PAR) mérések korábbi hasznosításai

A mindennapi intenzív terápiás gyakorlatban a keringő leukociták, illetve trombociták aktiválódását mutató LAR, illetve PAR ritkán mért értékek, ennek megfelelően kevés irodalmi adat áll rendelkezésre. Korábbi közlemények a LAR-t a leukocita aktiváció indikátoraként írták le. Minél nagyobb a LAR százalékos értéke, annál több az aktivált leukociták száma.

Bogár és szerzőtársai elsőként írták le a leukociták szedimentációs tulajdonságait vizsgáló módszer elvét, a klinikai gyakorlatban is alkalmazható eszközeit, illetve, hogy nyelőcső-, és gyomortumor rezekciós műtétek korai posztoperatív időszakában jól reprodukálhatóan és érzékenyen jelezte a szisztémás gyulladással járó válaszreakció megjelenését [262]. 2006-os

közleményükben a szerzők azt tapasztalták, hogy a bakterémiás vizsgálat pozitív vagy negatív eredménye, a LAR-ral érzékenyebben, és specifikusabban jelezhető előre, mint a procalcitonin szint mérésével. Ennek alapján az ITO-n végzett LAR vizsgálat kiegészítő információval szolgálhat az antimikrobás kezeléssel kapcsolatos döntésekhez [257]. Szintén 2006-ból való az a közlemény, melyben a szerzők nyelőcső tumor miatt operált, és a posztoperatív időszakban ITO-n kezelt beteganyagban, a műtétet követő 2. napon szignifikánsan magasabb LAR értéket találtak azon betegeknek, akiknél a harmadik posztoperatív napon légzési elégtelenség alakult ki [259]. 2008-as közleményükben Molnár és szerzőtársai iszkémiás stroke-ot elszenvedett betegekben korai (6 órán belüli) LAR emelkedést írtak le. Azon betegeknek, akiknél a LAR emelkedésének elmaradása volt megfigyelhető, gyakoribbak voltak a szeptikus komplikációk, illetve a kedvezőtlen neurológiai kimenetel. A szerzők gyenge pozitív korrelációt írtak le a stroke súlyossága, és a LAR között, tehát a LAR ez alapján prediktív értékkel is bírhat [263].

A PAR vizsgálatával kapcsolatban még ennél is kevesebb irodalmi hivatkozás áll rendelkezésre. 2019-es közleményükben a PAR vizsgálata kapcsán Ezer és szerzőtársai az éretlen vérlemezke-szubpopuláció diszfunkcióját írtak le trombocita aggregáció gátló kezelésben részesülő érbetegekben [261]. Ez a fajta kölcsönhatás a megakariocita- és a vérlemezke képződés későbbi szakaszaiban lehet fontos, olyan szabályozó tényezőkkel, mint például az eritropoetin, a citokinek, az interleukinok és a trombopoetin [250].

Korábban a LAR, és a PAR viselkedése, kinetikája nem került közlésre politraumatizált, és súlyos égési sérülés kapcsán. Vizsgálatainkban a súlyos baleseti-, és égési sérüléseket követő immunfolyamatokban, illetve a szövődményes állapotok kialakulásában, azok előrejelzésében tanulmányoztuk a LAR-t, és a PAR-t.

1.6. A C-reaktív protein (CRP) és a procalcitonin (PCT) élettani, és kórélettani szerepe

A pro-inflammatórikus citokinek (TNF α , IL-1 β , IL-6) szöveti sérülést követő lokális (Kupffer-sejtek), és szisztémás felszabadulása az ún. *akut fázis reakciókat*

indítja be a májban, biztosítva a szövetek védelmét, és a szervezet védekezését a kórokozókkal szemben [1]. Az akut fázis fehérjék egyike a pentraxinok közé tartozó ún. C-reaktív protein, egy centrális pólus körül 5, nem kovalens kötéssel kapcsolódó, közel 23 kDa felcsavarodott fehérjeláncokból álló molekula. [264]. A szöveti sérülést követő pro-inflammatórikus válasz vagy infekciós noxa hatására a CRP termelése órák alatt fokozódik a májsejtekben. Termelődéséért, és kiválasztódásáért az IL-6, az IL-1 β , és a TNF α felelős. Extrahepatikus CRP termelődés történhet például a makrofágokban, a monocitákban, a limfocitákban, az artériás plakkok környezetében megvastagodott intima réteg simaizomsejtjeiben, stb. [265]. A májműködés zavaraiiban a szérum CRP szintje jelentősen csökken [266]. A CRP autológ (pl. apoptotikus sejtek, károsodott sejthártyák, stb.), és extrinszik (foszfolipidek, kórokozók szomatikus vagy kapszuláris összetevői, stb.) ligandokhoz egyaránt kötődik. A CRP, és a ligandok kötődése klasszikus komplement aktivációval valósul meg, melyek egyrészt opszoninként hatnak, másrészt antigén-antitest kapcsolat révén az ún. *késői fázisú fehérjéket* serkentik, létrehozva a MAC-eket [267]. A CRP ugyanakkor korlátozza is a komplement serkentésének mértékét, az ér endotél sejtjeinek ún. *komplement gátló faktorainak* serkentésével. A CRP számos baktérium sejtfalát képező foszfolinhoz közvetlenül kötődve indítja be az opszonizációt, serkentve ezzel az érintett sejtek fagocitózist [264]. A CRP fokozza továbbá a szöveti faktor aktivitását a PMNL-ken, a monocitákon, és a makrofágokon, illetve serkenti a véralvadás kaskád extrinszik útját [268]. Bár korábban a CRP diagnosztikai értékét megkérdőjelezték, tekintettel, hogy termelődése a nem specifikus akut-fázis reakció része, a CRP valójában az akut-, és krónikus gyulladásos folyamatok értékes markerének tekinthető [265]. A CRP kinetika változásai ugyanakkor csak a klinikai kép ismeretében értékelhetők [267]. Egérmodelleken végzett vizsgálatokban igazolták, hogy a CRP fő funkciója a gyulladásos reakció mérséklése, emellett Sclerosis multiplex-modellben a CRP késleltette az allergiás encephalomyelitis kialakulását. Alveolitis modellben a CRP gátolta a neutrofil granulociták toborzását [264]. A CRP meghatározása a klinikumban alkalmas a szervi betegség szűrésére, a gyulladás és fertőzés kapcsán alkalmazott kezelés hatékonyságának monitorozására, valamint az immunszupprimált beteganyagban kialakuló fertőzés észlelésére, valamint olyan

állapotok diagnosztizálásra, ahol az akut fázis-válasz mérsékelt vagy hiányzik [264,267].

A prokalcitonin (PCT) fiziológiásan a pajzsmirigy C-sejtjeiben termelődő, 116 aminosavból álló fehérje, a kalcitonin hormon szintézisének előanyaga (ún. pro-hormon), mely egészséges egyének plazmájában igen alacsony (pg/ml) koncentrációban van jelen [269,270]. Infekció kapcsán a PCT, és proteolitikus bomlástermékeinek koncentrációja anélkül nő meg a plazmában, hogy a kalcitonin szintje megemelkedne [271]. Stabilitása, valamint 18-24 óras féléletideje megkönnyíti használatát a rutin laboratóriumi diagnosztikában, a citokinekkal szemben a plazmakoncentrációkat a vérminták speciális előkészítése nélkül lehetséges meghatározni, a mérési eljárást a gyógyszerek nagyrészt nem befolyásolják. Diagnosztikailag a PCT a bakteriális és a nem bakteriális infekciók különválasztására, illetve a fertőzéses folyamatoknak a gyulladásos folyamatoktól való elkülönítésére használható. Ugyanakkor a PCT nem egy specifikus, bakteriálisan indukált paraméter, mivel szérum koncentrációja nem bakteriális origó (pl. politrauma, égésbetegség) kapcsán is megemelkedhet. Bár már 1993-ban leírták a prokalcitonint, mint az infekció által indukált plazmaproteint, indukciója, kialakulása, és biológiai funkciója csak részben ismert. Értékei függetlenek a napi ingadozásoktól, lokális infekciók esetén legtöbbször nem emelkedik, nem indukálódik autoimmun betegségekben, kisebb invazív beavatkozások kapcsán, transzplantátum kilökődés vagy vírus fertőzés esetén [272]. A terápia (főleg az antimikróbás kezelés) ellenőrzésére, és prognózis becslére is alkalmas marker: a csökkenést mutató kinetikája általában kedvező prognózissal, valamint a sikeres fókuszeliminációval korrelál, míg a magas szérum koncentráció vagy az emelkedést mutató kinetika a kedvezőtlen prognózis, és a perzisztáló gyulladás, fertőzés jelei lehetnek. Állatkísérletes modelleken végzett vizsgálatokban, például hörcsögökön endotoxin sokkban a PCT-t potenciális letál faktorként írták le [273]. Oberhoffer és munkatársai humán monocitákban mind endotoxin expozíció-, mind pro-inflammatórikus mediátor hatásra a PCT m-RNS stimulálhatóságát mutatták ki. [274]. Brunkhorst, illetve Dandona és szerzőtársaik egészséges egyéneket vizsgálva bakteriális endotoxin hatásra a PCT erős termelődését írták le [275,276]. In vitro vizsgálatokban tehát a bakteriális endotoxin expozíció bizonyult a legerősebb stimulusnak, ugyanakkor az ex vivo vizsgált

fehérjeszintézis mértéke valójában nem magyarázza meg a klinikailag ismert PCT termelődést az akut bakteriális infekciót követően. Így az pro-inflammatórikus hatásra indukált PCT eredete továbbra is tisztázatlan. Feltételezhető, hogy a PCT a gyulladáshoz kapcsolódó citokinek bizonyos modulációjára is hatással van [277].

1.6.1 A C-reaktív protein (CRP), és a prokalcitonin (PCT) szerepe politraumában, és égésbetegségben

A CRP, és a PCT tehát a szeptikus folyamatok laboratóriumi diagnosztikájában használható konvencionális markerek.

Traumás szöveti sérülés kapcsán a CRP az akut fázis reakció részeként modulálja a pro-inflammatórikus válaszreakció celluláris, és humorális komponenseit, illetve a véralvadási kaskád extrinszik útját [268]. Ugyanakkor számos közlemény leírta, hogy a CRP kinetika nem annyira specifikus, és szenzitív a traumás sérülést követő szövődmények - mint például az infekció - vonatkozásában [1].

A szintén akut fázis fehérjeként funkcionáló PCT hasznos markernek tűnik a szöveti sérülést követő immunológiai folyamatok, valamint az infekciós és szeptikus szövődmények, illetve a MOF jellemzésében, előrejelzésében [278 - 281]. Politraumatizált betegeket vizsgálva Gosling és szerzőtársai nem találtak korrelációt a szérumban CRP szintek, és a sérülés súlyossága vagy a sérültek várható túlélése között [282]. Hasonló következtetésre jutottak Roumen és szerzőtársai, akik szintén nem találtak pozitív korrelációt a sérülések súlyossága, az ISS értékek, és a C-reaktív protein válasz között [52]. Közleményükben Mimos és szerzőtársai politraumát követően lassabb szérumban CRP emelkedést írtak le, szemben a gyors és átmeneti szérumban PCT növekedéssel. A sérülést követő első napon a CRP, és PCT csúcserkéi a szöveti sérülés nagyságával, az ISS értékével, és az alkalmazott folyadék reszuscitációval korreláltak. A traumás inzultust követő 3 napon a sérültek 90%-ában fertőzéssel nem járó kifejezett pro-inflammatórikus reakció zajlott le [278]. A CRP viselkedésével kapcsolatban égési traumát elszenvedett gyermekekben Neely és munkatársai azt találták, hogy a sérülést követő kifejezett szérumban CRP-szint emelkedés prediktív értékkel bírt az infekciós szövődmények vonatkozásában [283]. Ugyanezen szerzők a szérumban CRP, és PCT szinteket vizsgálva égési sérülést elszenvedett

gyermekekben nem találtak korrelációt a szeptikus szövődmények, és a PCT szintek között, illetve a PCT prediktív értékkel sem bírt az infekciós szövődményeket tekintve [284]. Lavrentieva és szerzőtársai ugyanakkor nem találtak összefüggést a szérumban CRP szintek, és a szeptikus szövődmények alakulása között égett betegekben [285]. Hasonló eredményeket közöltek Jeschke és munkatársai, akik súlyos égési sérülést követően a szérumban CRP kinetikát nem találták prediktívnek az infekciós, illetve a szeptikus szövődmények vonatkozásában. Ugyanakkor a szerzők szignifikánsan magasabb CRP értékeket találtak magasabb TBSA%, valamint az égésbetegségben elhunyt sérültek esetében [286]. Az égett betegek szepszis diagnosztikájával kapcsolatban Lavrentieva és szerzőtársai 43, kritikus állapotú égési sérültben vizsgálta a szérumban PCT, CRP, a fehérvérsejt szám és maghőmérséklet prognosztikai értékét. A szeptikus és a nem szeptikus csoportok tagjai között szeptikus betegekben szignifikáns különbség mutatkozott a PCT szintekben. A szepszist megelőző periódushoz képest a PCT szintek szignifikánsan emelkedettebbek voltak a szepszis kialakulásának első napján, és fokozatosan csökkentek azokban a betegekben, akik a 3. és a 7. nap között még éltek [285]. Barati és szerzőtársainak 60 fős égett beteganyagban végzett vizsgálata hasonló eredményeket mutatott, ahol a szeptikussá váló égett betegek PCT értékei szignifikánsan emelkedettebbek voltak a nem szeptikus csoport tagjaihoz képest. A vizsgált beteganyagban a szérumban PCT szintek hatékony laboratóriumi paraméternek bizonyultak az égést követő súlyos fertőzőes szövődmények diagnosztizálásához [183].

2. Célkitűzéseink

2.1 A LAR vizsgálata politraumatizált és égett beteganyagon

Célunk a LAR szerepének, kinetikájának vizsgálata volt súlyos baleseti sérülést követően, illetve az égésbetegség kezdeti szakaszában.

- Célul tűztük ki a LAR kinetikájának leírását a szervezetet ért súlyos sérülést (politrauma, égési sérülés) követően, illetve annak korai szakaszában.
- Eltérést kerestünk a LAR értékeiben a kontroll csoport tagjaihoz képest.
- Vizsgálni kívántuk a LAR alakulását a túlélő-, és az elhunyt betegcsoportok tagjaiban.
- Eltérést kerestünk a túlélő-, illetve az elhunyt csoportok tagjainak LAR értékeiben a kontroll csoport tagjaihoz viszonyítva.

2.2 A gyulladáisos, és fertőzéses folyamatokban konvencionálisan használt laboratóriumi markerek (CRP, PCT) vizsgálata politraumatizált és égett beteganyagon

Vizsgálatunk célja a gyulladáisos, és fertőzéses folyamatokban konvencionálisan használt laboratóriumi markerek (CRP, PCT) politrauma, illetve égési sérülés során lezajló változásairól és esetleges prognosztikai szerepéről.

- Célul tűztük ki a CRP, és a PCT kinetikájának leírását a szervezetet ért súlyos sérülés (politrauma, égés) követően, valamint annak korai fázisában.
- Vizsgálni kívántuk a CRP, és a PCT szintek alakulását, és viselkedését a túlélő-, és a nem túlélő csoportok tagjai között.

2.3 A LAR, valamint a gyulladós, és fertőzéses folyamatokban konvencionálisan használt laboratóriumi markerek (CRP, PCT) vizsgálata politraumatizált és égett betegekben a szepszis kialakulása körüli időszakban

Mivel a politrauma, és az égésbetegség legsúlyosabb szövődménye a szepszis, célunk a LAR, valamint a gyulladós, és fertőzéses folyamatokban konvencionálisan használt laboratóriumi markerek (CRP, PCT) időbeni változásának, potenciális prognosztikai jelentőségének a vizsgálata volt szeptikussá váló baleseti- és égési traumát elszenvedett betegekben, a szepszis kialakulását megelőző, és az azt követő 3 napokon.

- Célul tűztük ki a LAR, valamint a gyulladós, és fertőzéses folyamatokban konvencionálisan használt laboratóriumi markerek (CRP, PCT) változásainak vizsgálatát a szepszis kialakulása körüli időszakban.
- Keresni kívántuk a LAR, valamint a gyulladós, és fertőzéses folyamatokban konvencionálisan használt laboratóriumi markerek (CRP, PCT) szerepét a szeptikus folyamatok előrejelzésében.

2.4 A PAR és a LAR vizsgálata égésbetegségben

Tekintve, hogy az égésbetegség korai fázisa a vérlemezkék számának csökkenésével, illetve leukocita aktivációval jár, célul tűztük ki a PAR, és a LAR szerepének, illetve időbeni változásának leírását égésbetegségben.

- Célul tűztük ki a PAR, és a LAR változásainak leírását homogén égett betegpopulációban.
- Vizsgálni kívántuk a PAR, és a LAR kinetikáját a túlélő-, és a nem túlélő csoportokban.
- Össze kívántuk hasonlítani a PAR, és a LAR viselkedését a túlélő-, és a nem túlélő csoport tagjai között.
- Vizsgálni kívántuk a PAR, és a LAR kinetikáját a nem szeptikus-, illetve a szeptikussá váló égett betegekben.
- Össze kívántuk hasonlítani a PAR, és a LAR viselkedését a nem szeptikus-, és a szeptikussá váló égett betegek között.

3. Beteganyag és módszerek

3.1 Vizsgálataink kutatásetikai háttere

Vizsgálataink protokollját a 2003-as, majd a 2008-as Helsinkai Nyilatkozat etikai irányelveivel összhangban terveztük és a Pécsi Tudományegyetem Regionális Kutatásetikai Bizottsága által engedélyezett protokollnak megfelelően a méréseket kettő különböző időpontban végeztük. A betegeket, vagy akadályoztatásuk esetén a legközelebbi hozzátartozójukat részletesen tájékoztattuk a tanulmány menetéről, akik ezt követően írásos beleegyezésüket adták.

A vizsgálatokhoz tartozó engedélyek száma:

- A LAR, CRP és PCT, és a PAR vizsgálata politraumatizált és égett betegekben: 4422/2012, illetve 6635/2020.

3.2 Beteganyag

A paraméterek kinetikáját a betegek ITO felvételét követően öt napig vizsgáltuk. 5 nap alatt szövődménymentes esetben a sérülést kísérő gyulladásos válaszreakció eléri a csúcspontját, és csökkenni kezd [1,93]. A minimális betegszámot korábbi tanulmányaink alapján határoztuk meg. A mintavételeket folytattuk a beteg ITO-ról történő távozásáig. A traumát elszenvedett heterogén (politraumatizált és égett) betegpopuláció szeptikussá váló tagjainál, a vizsgált paraméterek kinetikáját a szepszis klinikai diagnózisát megelőző, és az azt követő 3 napon elemeztük.

3.2.1 A politraumatizált és égett betegcsoportban végzett vizsgálatok

Prospektív, leíró vizsgálatunkat a PTE KK Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet Akác utcai telephely 10 ágyas intenzív osztályra 2013. márciusa és 2015. szeptembere között felvett politraumatizált, és égett betegeken végeztük. Őket egységesen, az érvényben lévő ATLS- [126,127,130] és ABLIS irányelvek [152,153] alapján kezeltük. A vizsgálatba 16 fő égett és 20 fő politraumát elszenvedett beteget vontunk be, akiket túlélő és az ITO szakellátás ellenére elhunytak csoportjára osztottunk. A vizsgálatokban résztvevők demográfiai, állapotsúlyossági és főbb felvételtkorai klinikai adatait a **3.**

táblázatban ábrázoltuk. Kontrollcsoportként a LAR vizsgálatokor 10 fő egészséges önkéntes szerepelt, akik korban, és nemben nem mutattak különbséget az adott betegcsoport tagjaihoz képest.

	Politraumatizált betegek (n=20)	Égett betegek (n=16)	Összes beteg (n=36)	p
Életkor (év)	48(28-64)	67(54-81)	60(34-69)	p<0,05
Nem: férfi / nő (fő)	15 / 5	12 / 4	27 / 9	p<0,01
ISS	29(22-34)			NS
ABSI		7(5-8)		NS
TBSA (%)		33(25-48)		NS
szepszis (n)	5	6	11	NS

3. táblázat A LAR, a CRP, és a PCT kapcsán vizsgált, traumát elszenvedett heterogén betegcsoport demográfiai és klinikai adatai.

Az adatokat, mint mediánt és interkvartilis tartományt adtuk meg. (ISS: sérülés súlyossági index; TBSA: égett testfelület; ABSI: Abbreviated Burn Severity Index; NS: nem szignifikáns).

3.2.1.1 Bevonási kritériumok a politraumatizált és égett betegeknél

- ISS: minimum 16
- TBSA: legalább a teljes testfelület 15%-át érintette
- a beteg a traumát követő első 3 órában ITO felvételre került

3.2.1.2 Kizárási kritériumok a politraumatizált és égett betegeknél

- 18 év alatti életkor
- az étellel összeegyeztethetetlen baleseti- vagy égési sérülés
- ismert tumoros alapbetegség
- krónikus szteroid használat, illetve a normál immunválaszt befolyásoló immunszuppresszív terápia (pl. radio-, kemoterápia)
- ITO felvétel előtti krónikus, súlyos szervi betegség (pl. NYHA 4 stádiumú szívelégtelenség, krónikus hemodialízis, májcirrózis, stb.)

3.2.2 A szeptikussá váló politraumatizált és égett betegcsoportban történt vizsgálatok

10 fő szeptikussá váló politraumatizált és égett beteg esetében elemeztük a vizsgált paraméterek kinetikáját a szepszis klinikai diagnózisát megelőző, és

az azt követő 3 napon. Azt a napot tekintettük nulladiknak, amikor a klinikai jelek alapján a szepszis diagnózisát felállítottuk és ez alapján mikrobiológiai leoltásra mintavétel történt, valamint antimikrobás kezelést indítottunk.

Ezen beteganyag esetében még az ún. Szepszis-3 definíció előtti fogalmakat és szepszis definíciót alkalmaztuk, ugyanis a vizsgálatok idején, illetve a betegek bevonásakor, és az eredmények közzéadásakor még a 2001-es konszenzus definíció volt az irányadó [176]. A vizsgálatok idején hatályos ún. Szepszis-2 definíció [176] mellett az ABA által megfogalmazott [181] kritériumokat használtuk fel. A betegek kezelése egységesen, az aktuálisan érvényben levő szepszis kezelési irányelv alapján történt [176].

3.2.3 A homogén égett betegcsoportban végzett vizsgálatok

Prospektív, leíró vizsgálatunkat a PTE KK Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet Központi ITO 16 ágyas intenzív osztályra 2016. márciusa és 2018. júliusa között felvett égett betegeken végeztük. Őket egységesen az ABLS irányelvek alapján kezeltük [152,153].

A prospektív, leíró vizsgálatba bevont betegeket kimenetel szerint túlélőkre, és elhunytakra, illetve szeptikussá nem váló, és szeptikussá váló csoportokra osztottuk. A bevonási, valamint a kizárási kritériumok azonosak voltak a 3.2.1.1, valamint a 3.2.1.2 pontokban felsorolt, égett betegekre vonatkozó kritériumokkal. A tanulmányba bevont 23 betegből 16-an túléltek, míg 7-en elhunytak az ITO szakellátás során. 10 főnél szeptikus szövődmények léptek fel. ITO felvételkor a 23 főből öt beteg szedett valamilyen trombocita aggregáció gátló gyógyszert. A vizsgálatokban résztvevők demográfiai, állapotsúlyossági és főbb felvételtől klinikai adatait a **4.táblázatban** ábrázoltuk. Kontroll csoportként a PAR, és a LAR vizsgálatokor 10 fő egészséges önkéntes szerepelt, akik korban, és nemből nem mutattak különbséget az adott betegcsoport tagjaihoz képest.

	Összes beteg (n=23)	Túlélélők (n=16)	Elhunytak (n=7)	p
Életkor (év)	66(49-80)	60(32-66)	74(54-90)	NS
Nem: férfi / nő (fő)	15 / 8	12 / 4	3 / 4	p<0,05
ABSI	7(5-8)	6(5-8)	8(7-10)	NS
TBSA (%)	30(25-72)	25(18-30)	50(38-80)	p<0,05
Trombocita aggregáció gátló gyógyszer szedése	5	2	3	NS
szepszis (n)	10	5	5	NS

4.táblázat A PAR, és a LAR kapcsán vizsgált, égési traumát elszenvedett homogén betegcsoport demográfiai és klinikai adatai

Az adatokat, mint mediánt és interkvartilis tartományt adtuk meg. (ABSI: Abbreviated Burn Severity Index; TBSA: égett testfelület; NS: nem szignifikáns).

3.3 Mérési módszerek

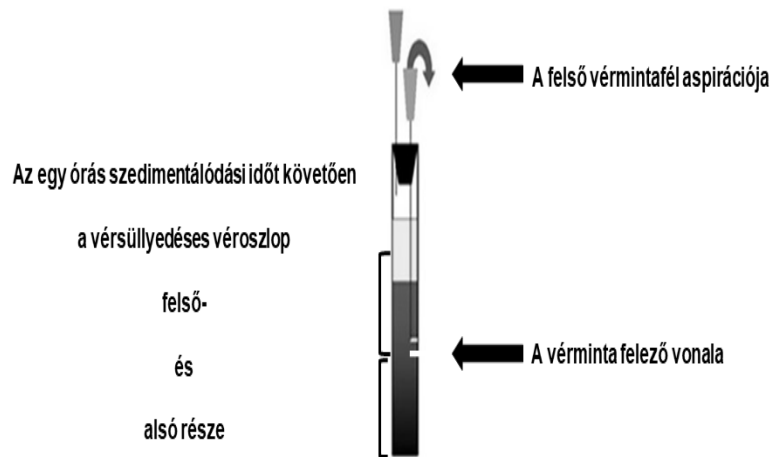
3.3.1 A mintavétel módja és gyakorisága

A betegeinktől a vérmintákat az ellátásukhoz is szükséges artériás kanülből fájdalommentesen vettük. A vérvételeket az ITO felvételkor, majd a vizsgálati időszak alatt a reggeli vérvételekkel párhuzamosan történtek. A kontrollcsoportok egészséges önkéntesekből álltak, akiktől összesen egy alkalommal vettünk vérmintát. A vérvétel ebben az ő esetükben is valamely felső végtagi artériából (a.radialis vagy a.brachialis) történt.

3.3.2 A LAR mérési módszere

A LAR-t Na-citrátot tartalmazó „süllyedésses” kémcsőbe (5.2 ml, nátrium-citrát 0.105M; Vacutainer, Becton Dickinson, Meylan, France) artériás vérmintából határoztuk meg. A kémcső oldalához kívülről illesztett vonalzó segítségével a levett teljes véroszlop hosszát megmértük, majd annak felénél alkoholos filctollal egy jól látható vonalat húzva a kémcső falán, jelöltük a felezővonalat.

Az egyórás szedimentációs időt követően a véroszlop felezővonala felett, és alatt elhelyezkedő vért „vérképes” kémcsőbe (3ml, K₂ EDTA; Vacutainer, Becton Dickson, Meylan, France) injektáltuk (**4.ábra**).



4.ábra A LAR és a PAR mérési elve

(Az egyszer használatos süllyedésez csőben végzett egyórás gravitációs szedimentáció után a felső vérmintafél aspirációs eltávolítása.)

A kémcsöveket kvalitatív vérkép meghatározása céljából a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Laboratóriumi Medicina Intézetébe szállítottuk. Ennek során meghatározásra kerültek az egyes véroszlopokban - felső (F) és alsó (A) - a leukociták száma.

Ezt követően számoláshoz a $LAR = 100 (F-A)/(F+A)$ formulát használtuk, amely az eredeti leukocita szám százalékában adja meg azoknak a leukocitáknak a számát, amelyek az egyórás szedimentáció során felfelé átlépték a süllyedéscsőben lévő vérminta felezővonalát [257 - 263]. Bár a mintavételek manuálisan történtek, a kapott értékek szempontjából a jövőben mindenképpen ígéretes lehetőséget jelentene a véroszlop megfelezésének, illetve a felső és az alsó vérminta részek kinyerésének valamiféle automatizált kivitelezése.

3.3.3 A PAR mérési módszere

A PAR-t a LAR-hoz hasonlóan Na-citrátot tartalmazó „süllyedésez” kémcsőbe (5.2 ml, nátrium-citrát 0.105M; Vacutainer, Becton Dickinson, Meylan, France) artériás vérmintából határoztuk meg. A mintavétel, és a kémcsövek feldolgozása a 3.3.2 pontban leírtakkal azonos módon történt (**4.ábra**).

Ennek során meghatározásra kerültek az egyes véroszlopokban - felső (F) és alsó (A) - a trombociták száma. Ezt követően számoláshoz a $PAR = 100 (F-A)/(F+A)$ formulát használtuk, amely az eredeti trombocita szám százalékában adja meg azoknak a trombocitáknak a számát, amelyek az egyórás szedimentáció során felfelé átlépték a süllyedéscsőben lévő vérminta felezővonalát [261].

3.3.4 A gyulladássos, és fertőzések folyamatokban használt konvencionális laboratóriumi markerek (CRP, PCT) mérése

A CRP, és a PCT szintek mérése az égett- és politraumatizált betegek ITO-s napi rutin laboratóriumi monitorozásának részeként történt. A mérések a Pécsi Tudományegyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében történtek.

3.4 Statisztikai módszerek

Statisztikai analízishez az IBM SPSS Software v22 programot (SPSS, IBM Corporation, Chicago, IL, USA) használtuk. Mivel adataink nem mutattak normál eloszlást az eredményeket, mint medián, illetve 25-75%-os interkvartilis tartomány fejeztük ki, valamint 95%-os konfidencia intervallum formájában ábrázoltuk. A vizsgált paraméterek napi kinetikájának elemzéséhez, illetve a csoportok közti különbségek meghatározáshoz Mann-Whitney U tesztet használtunk.

Az egyes csoportokon belüli változások leírása Kruskal-Wallis tesztel, a vizsgálati periódus alatt a szignifikancia szintek trendjének vizsgálata Jonckheere-Terpstra tesztel történt. Statisztikai szignifikanciának minden esetben a $p < 0,05$ valószínűségi értéket tekintettük.

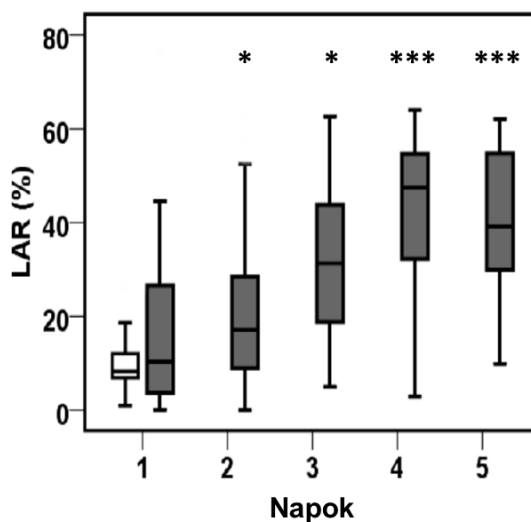
4. Eredmények

4.1 A LAR vizsgálata politraumatizált és égett beteganyagban

A traumát elszenvedett heterogén (politrauma, égés) betegpopuláció összetételét az a koncepció adta, hogy az emberi szervezetre gyakorolt hatásmechanizmusaik alapján azonos origónak tekintettük a súlyos baleseti, illetve égési sérülést. A túlélő és nem túlélő sérültek között szignifikáns különbséget találtunk egyrészt az életkorban ($p < 0,05$), másrészt az égési traumát elszenvedett betegekben az égett terület kiterjedésében ($p < 0,05$). Ugyanakkor a politraumatizált betegekben az ISS nem különbözött a túlélők és elhunytak között. Ugyancsak szignifikáns különbséget találtunk az életkor vonatkozásában az égett és a politraumatizált betegek között ($p < 0,05$), illetve az összes traumás sérülést elszenvedett heterogén betegcsoportnál a nemek vonatkozásában ($p < 0,01$). A betegek további demográfiai adatait a **3.táblázatban** foglaltuk össze.

4.1.1 A LAR kinetikája politraumatizált és égett betegekben a kontroll csoporthoz viszonyítva

Az égett és politraumatizált betegek eredményeit 10 fő kontroll egészséges, nembeli és korban illesztett kontroll csoporthoz viszonyítottuk. A vizsgálat során a LAR értékei szignifikánsan emelkedő tendenciát mutattak ($p < 0,001$). Az első napon nem találtunk szignifikáns különbséget az egészséges kontroll és a traumát elszenvedett összes beteg között. A különbség a második ($p < 0,05$), a harmadik ($p < 0,05$), a negyedik ($p < 0,001$), és az ötödik ($p < 0,001$) napra vált szignifikánssá (**5.ábra**).



5. ábra A LAR változásai a politraumatizált és égett betegcsoportban a kontroll csoporthoz viszonyítva

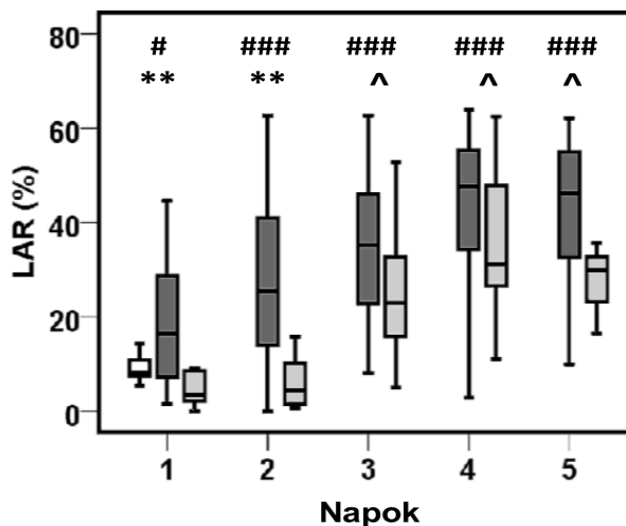
Adatainkat medián, és interkvartilis tartomány, valamint 95 %-os konfidencia intervallum formájában ábráztuk.

A **fehér** oszlop a kontroll-, a **sötét** oszlopok az összes politraumatizált és égett betegcsoportot jelzik.

A * szimbólummal a kontroll és a traumát elszenvedett heterogén betegcsoport közötti szignifikáns különbséget jelöltük (* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$).

4.1.2 A LAR változásai a túlélő és nem túlélő politraumatizált és égett betegekben a kontroll csoporthoz viszonyítva

A LAR értéke az ITO felvételtől folyamatosan emelkedett a kezelést túlélő csoportban ($p < 0,05$), a maximális értéket a 4. napon érte el. Az elhunytakban a harmadik naptól észleltük a LAR emelkedését ($p < 0,05$), a maximális érték szintén a 4. napon volt megfigyelhető. Túlélőkben a LAR szignifikánsan emelkedett volt a felvétel napján, mind az elhunyt ($p < 0,01$) mind a kontroll ($p < 0,05$) csoporthoz képest. A szignifikáns különbség a 2. napon is megmaradt mind az elhunyt ($p < 0,01$), mind a kontroll ($p < 0,001$) csoporttal összehasonlítva. A túlélő és a nem túlélő betegek között a LAR értéke a harmadik naptól nem mutatott szignifikáns különbséget. A kontroll csoportba bevontak értékeihez viszonyítva a LAR a túlélőkben szignifikánsan magasabb maradt a 3. ($p < 0,001$), 4. ($p < 0,001$) és 5. ($p < 0,001$) napon. Elhunytakban a 3. ($p < 0,05$), 4. ($p < 0,05$) és 5. napon ($p < 0,05$) érte el az emelkedés a szignifikáns szintet ($p < 0,05$) (6.ábra).



6.ábra A LAR változásai a túlélő, illetve a nem túlélő politraumatizált és égett betegcsoportokban a kontroll csoporthoz viszonyítva

A 6.ábrán a **fehér** oszlop a kontroll-, a **sötét szürke** oszlopok a túlélő-, a **világos szürke** oszlopok a nem túlélő politraumatizált és égett betegcsoportot jelzik.

A * szimbólummal a túlélő- és a nem túlélő betegcsoportok közti szignifikáns különbséget jelöltük (** $p < 0,01$).

A # szimbólummal a túlélő betegcsoport, és a kontroll csoport közti szignifikáns különbséget jelöltük (# $p < 0,05$; ### $p < 0,001$).

A ^ szimbólummal a nem túlélő betegcsoport, és a kontroll csoport közti szignifikáns különbséget jelöltük (^ $p < 0,05$).

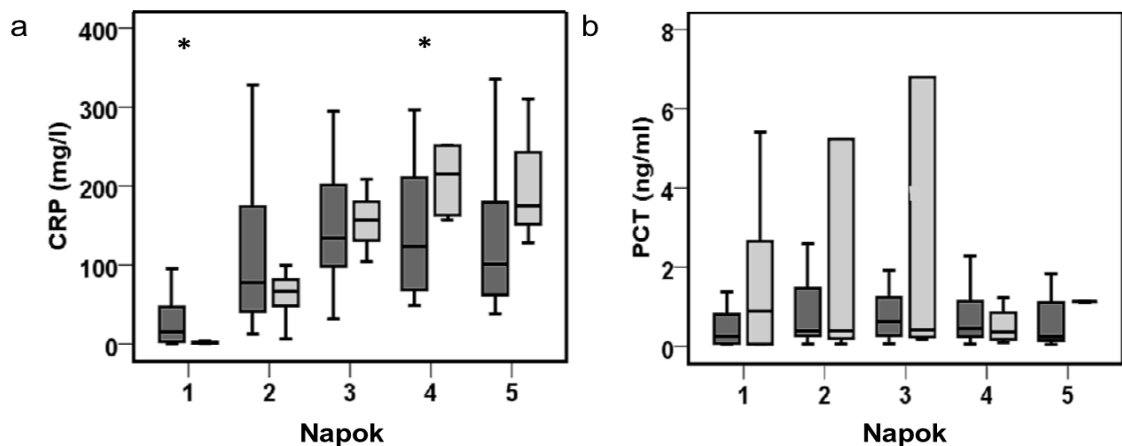
4.2 A CRP, PCT vizsgálata politraumatizált és égett betegekben

A gyulladási folyamatok diagnosztikájában használt konvencionális laboratóriumi marker a szérumban CRP szintek (PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézet referencia érték: 5 mg/liter) a LAR-hoz hasonlóan szintén növekvő tendenciát mutattak ($p < 0,001$). A második naptól az 5%-os konfidencia intervallum is végig magasabb volt a laboratórium által meghatározott normál érték felső határánál. (Az adatokat nem ábrázoltuk). A szepszis diagnosztikájában használt paraméter a szérumban PCT szintek (PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézet referencia érték: 0,5 ng/ml) egyértelmű kinetikát nem mutattak, és érdemben nem haladták meg a laboratórium által meghatározott normál érték felső határát. (Az adatokat nem ábrázoltuk).

4.2.1 A CRP, PCT változásai a túlélő és nem túlélő politraumatizált és égett betegekben

A szérumban CRP a PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézet által megadott referencia értékéhez (5 mg/liter) képest emelkedettebb értékeket találtunk a túlélő csoportban már az ITO felvétel napján, mely az elhunyt betegekhez képest szignifikánsan magasabb volt ($p < 0,05$).

A nem túlélő csoportban a CRP a második napon indult növekedésnek. A 2. és 3. napon a túlélők és elhunytak között nem találtunk szignifikáns különbséget. A túlélőkben a CRP a negyedik napon kezdett csökkenni, ekkor az elhunytakban a CRP szint szignifikánsan emelkedettebb volt ($p < 0,05$) a túlélőkhöz képest. A nem túlélőkben az 5. napon észleltük a CRP csökkenését, a szignifikáns különbség a két csoport között ekkor megszűnt (**7.a ábra**). A szérumban PCT a PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézet által megadott referencia értékéhez (0,5 ng/ml) képest az elhunytakban magasabb PCT értékeket detektáltunk az első napon. A túlélők csoportban a medián értékek nem haladták meg a normál érték felső határát, illetve a túlélő és az elhunyt csoport PCT szintjei sem mutattak szignifikáns különbséget egymáshoz képest. A vizsgálat további ideje alatt ugyancsak nem találtunk szignifikáns különbséget a PCT szint tekintetében a túlélő és az elhunyt csoport betegei között. A PCT szint sem növekvő, sem csökkenő tendenciát nem mutatott egyik betegcsoportban sem (**7.b ábra**).



7.ábra A CRP és a PCT változásai a politraumatizált és égett túlélő, és a nem túlélő betegcsoportokban

Adatainkat medián, és interkvartilis tartomány, valamint 95 %-os konfidencia intervallum formájában ábráztuk.

A **sötét szürke** oszlopok a túlélő, a **világos szürke** oszlopok a nem túlélő égett betegcsoportot jelzik.

A * szimbólummal a túlélő és a nem túlélő betegcsoport közötti szignifikáns különbséget jelöltük (* $p < 0,05$).

4.3 A LAR, CRP, PCT változásai szeptikussá váló politraumatizált és égett betegekben a szepszis kialakulása körüli napokban

A tanulmányba bevont 36 égett és politraumatizált betegből 11 főnél (6 fő égett, 5 fő politrauma kapcsán sérült) szeptikus szövődmények léptek fel az első 2 hét alatt. Ezeknél a betegeknél a LAR, CRP és PCT kinetikát a szepszis kialakulását megelőző 3 (-1 - -3.) napon, és az azt követő 3 (1 - 3.) napon elemeztük.

4.3.1 A LAR értékek kinetikája szeptikussá váló politraumatizált és égett betegekben a szepszis kialakulása körüli napokban

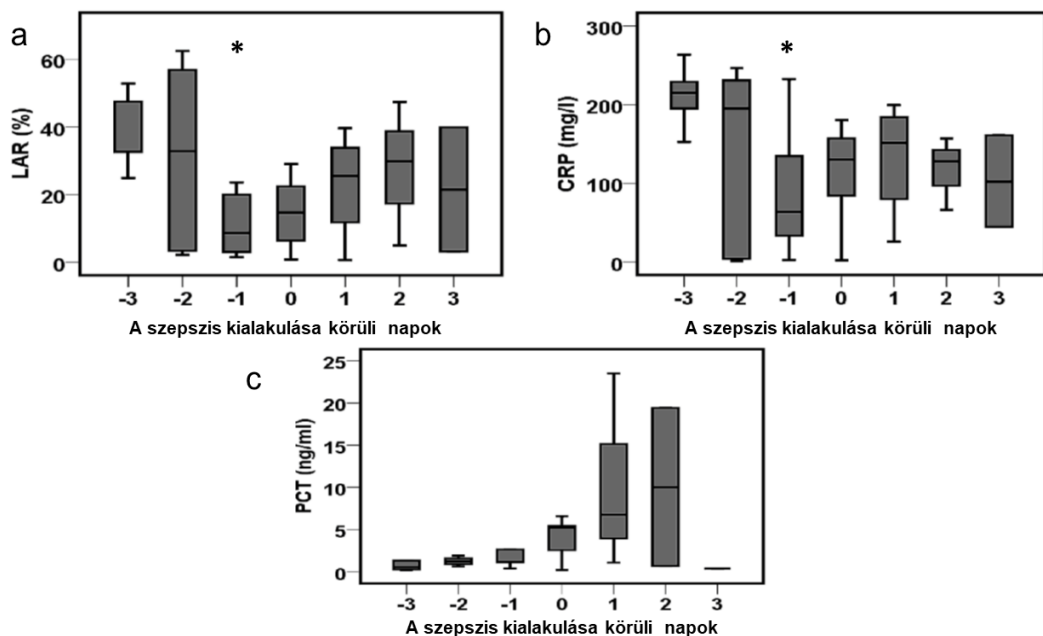
A három vizsgált markert összehasonlítva a LAR (8.a ábra) szintek csökkenést mutattak a szepszis kialakulását megelőzően. A szepszis kialakulása előtti napon a csökkenés szignifikánsnak ($p < 0,05$) bizonyult a szepszis felléptét megelőző -3. naphoz képest.

4.3.2 A CRP, PCT kinetikája szeptikussá váló politraumatizált és égett betegekben a szepszis kialakulása körüli napokban

A CRP (8.b ábra) szintek a LAR értékeihez hasonlóan szintén csökkenést mutattak a szepszis kialakulását megelőző napon.

Ez a CRP szintek esetén is szignifikánsnak ($p < 0,05$) bizonyult a szepszis felléptét megelőző -3. naphoz képest. A PCT szintek (8.c ábra) a szepszis klinikai diagnózisának napjától mutattak csak emelkedő tendenciát.

Szignifikáns különbséget ($p < 0,05$) a szepszis kialakulását megelőző napokhoz képest csak az infekciós szövődmények kialakulásától kezdve találtunk.



8.ábra A LAR, a CRP, és a PCT változásai szeptikussá váló politraumatizált, és égett betegekben a szepszis kialakulása körüli időszakban

Adatainkat medián, és interkvartilis tartomány, valamint 95 %-os konfidencia intervallum formájában ábrázoltuk.

A sötét szürke oszlopokkal a szeptikussá váló politraumatizált, és égett betegeket ábrázoltuk.

A * szimbólummal a szepszis kialakulását megelőző -3.naphoz képest szignifikáns különbséget jelöltük (* $p < 0,05$).

4.4 A PAR, és a LAR vizsgálata égésbetegségben

Vizsgálatunk következő része a trauma origója szempontjából homogén (csak súlyos égési sérülés) betegpopulációban történt. Az intenzív osztályos

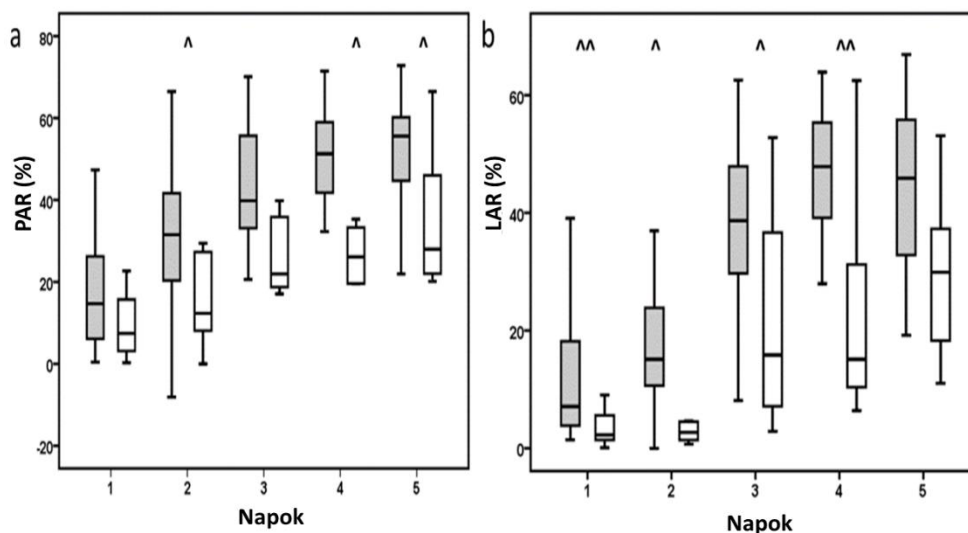
kezelést túlélő és nem túlélő égett betegek között szignifikáns különbséget ($p < 0,05$) találtunk a nemek, és az égett testfelület nagyságában. A homogén égett betegcsoport további vonatkozó demográfiai adatait a **4.táblázat** tartalmazza.

4.4.1 A PAR és a LAR változásai a teljes égett beteganyagban

Mind a PAR, mind a LAR értékek emelkedő tendenciát mutattak a vizsgálati periódusban. Csúcsértékeiket PAR esetében az 5., illetve LAR esetében a 4. napokon érték el. (Az adatokat nem ábráztuk).

4.4.2 A PAR és a LAR változásai a túlélő és az elhunyt égett betegcsoportok között

Az ITO ellátást túlélő csoportban a PAR értékei a 2. naptól mutattak szignifikáns emelkedést ($p < 0,05$), a maximális értéket az 5. napon érték el. Az elhunytakban a 3. naptól észleltük a PAR statisztikailag szignifikáns emelkedését ($p < 0,05$), a maximális érték náluk az 5. napig volt megfigyelhető. A túlélő csoport tagjainál az elhunytakhoz képest szignifikánsan magasabb PAR értékeket mértünk a 2. ($p < 0,05$), a 4. ($p < 0,05$), és az 5. ($p < 0,05$) napon (**9.a ábra**). A túlélőkben a LAR értékei a 2. naptól mutattak szignifikáns ($p < 0,05$) emelkedést, a csúcsértéket a 4. napon érték el. Az elhunyt betegek LAR értékei ezt a fajta szignifikáns emelkedést ($p < 0,05$) csak a 3. naptól mutatták, a maximális értéket az 5. napon érték el. A túlélő csoportban az elhunytakhoz képest a LAR értékei szignifikánsan emelkedettebbek voltak az 1. ($p < 0,01$), a 2. és a 3. ($p < 0,05$), a 4. ($p < 0,01$) napon. Az 5. napon statisztikailag szignifikáns különbség nem volt a LAR értékének vonatkozásában ($p = 0,211$) (**9.b ábra**).

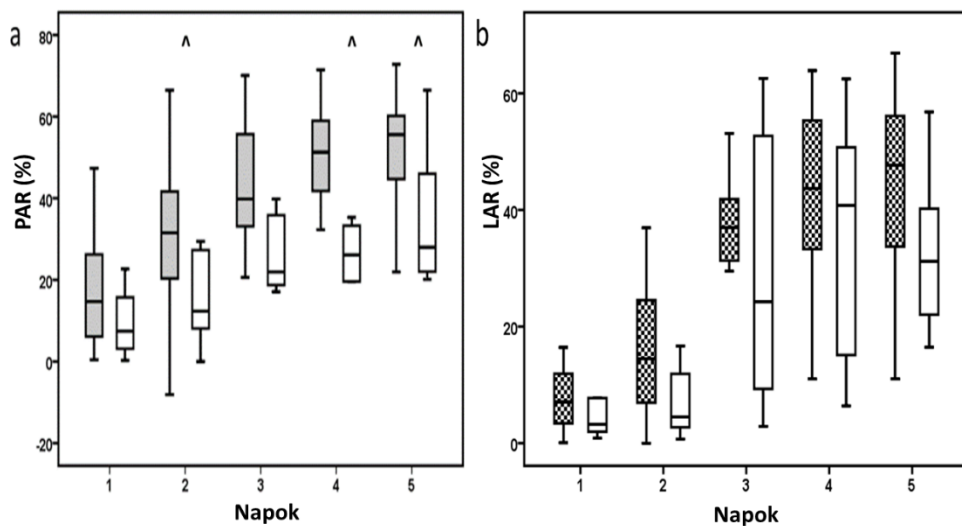


9.ábra A PAR és a LAR kinetika a túlélő, és a nem túlélő égett betegcsoportokban
 Adatainkat medián, és interkvartilis tartomány, valamint 95 %-os konfidencia intervallum formájában ábrázoltuk. A **szürke** oszlopok a túlélő, a **fehér** oszlopok a nem túlélő égett betegcsoportot jelzik. A ^ szimbólummal a nem szeptikus és a szeptikus égett betegcsoport közötti szignifikáns különbséget jelöltük (^ $p < 0,05$; ^^ $p < 0,01$).

4.4.3 A PAR és a LAR változásai a nem szeptikus és a szeptikus égett betegcsoportok között

A nem szeptikussá váló betegcsoportban a PAR értékei a 2. naptól mutattak szignifikáns emelkedést ($p < 0,05$), a maximális értéküket az 5. napon érték el. A szeptikussá váló betegekben a PAR értékei a 3. naptól mutattak csak szignifikáns emelkedést ($p < 0,05$), a maximális értéküket az 5. napon érték csak el. A nem szeptikus és a szeptikus betegcsoportokat összehasonlítva, előbbieken szignifikánsan magasabb ($p < 0,01$) PAR értékeket találtunk (**10.a ábra**) az 5. napon.

A nem szeptikussá váló betegekben a LAR értékei a 3. naptól mutattak szignifikáns emelkedést ($p < 0,05$), maximális értéküket az 5. napon érték el. A szeptikussá váló betegcsoportban a LAR értékei a 4. naptól mutattak csak szignifikáns emelkedést ($p < 0,05$), maximális értéküket az 5. napon érték el. A nem szeptikus és a szeptikus csoportokat összehasonlítva, a szeptikussá váló betegekben a LAR csökkenését találtuk az 1. és a 2. napokon, ugyanakkor ezen értékek nem bizonyultak statisztikailag szignifikánsak a nem szeptikussá váló betegekhez képest. A LAR értékeit tekintve nem találtunk statisztikailag szignifikáns eltérést a nem szeptikus, és a szeptikus csoport tagjai között a 3., a 4., és az 5. napon. (**10.b ábra**).



10.ábra A PAR és a LAR kinetika a nem szeptikus és a szeptikus égett betegcsoportokban

Adatainkat medián, és interkvartilis tartomány, valamint 95 %-os konfidencia intervallum formájában ábrázoltuk. A **szürke** és a **sakktábla mintázatú** oszlopok a nem szeptikus, a **fehér** oszlopok a szeptikus égett betegcsoportot jelzik.

A * szimbólummal a nem szeptikus és a szeptikus égett betegcsoport közötti szignifikáns különbséget jelöltük (* $p < 0,05$).

5. Megbeszélés

5.1. A LAR vizsgálata politraumatizált és égett beteganyagon

Vizsgálatainkból következtetésként levonható, hogy azon politraumatizált, és égett betegeknél, akiknél a LAR az intenzív osztályos felvételt követő második napig nem mutatott emelkedést, a halálozás, illetve a szepszis szövődmények előfordulása gyakoribb volt.

A mindennapi ITO-s gyakorlatban a keringő leukociták aktiválódását mutató LAR ritkán mért érték, ennek megfelelően kevés irodalmi adat áll rendelkezésre [257 - 260, 263]. A traumás szöveti sérülést követően aktiválódó pro-, és antiinflammatorikus folyamatokat jól jellemzi a leukociták aktivációja, és migrációja. A traumás sérülést követő heterogén betegpopulációt vizsgálva politrauma, illetve súlyos égési sérülés hatására leukocita aktivációt találtunk. Ez a változás az ITO felvételt követő naptól bizonyult szignifikánsnak, szemben Molnár és munkatársai adataival [263], akik iszkémiás stroke-ot elszenvedett betegekben korai (6 órán belüli) LAR emelkedést detektáltak. Az észlelt különbség oka lehetett, hogy esetünkben az első mintavétel az ITO felvételkor beérkezéskor, de legkésőbb 3 órával az intenzív felvétel után történt. Azon stroke-ot elszenvedett betegekben, akiknél a LAR emelkedése elmaradt, a rossz neurológiai kimenetel jele volt. Jelen vizsgálatunk eredményei összhangban vannak a fenti adatokkal, hiszen azon betegeknél, akik a sérülés következményeként az ITO szakellátás ellenére elhunytak, a LAR emelkedésének elmaradását észleltünk mi is a második napon.

A traumás sérülést követő heterogén beteg populációt vizsgálva nem a LAR értékében, hanem annak kinetikájában kaptunk eltérést a túlélők és elhunytak között. Mind a felvétel napján, mind az ezt követő napon a túlélő csoport tagjaiban a LAR szignifikánsan emelkedett volt az elhunyt-, majd az ITO ellátás 2.napjától a kontroll csoport tagjaihoz képest is. A túlélő és a nem túlélő betegek között a LAR értéke a harmadik naptól nem mutatott szignifikáns különbséget. A LAR emelkedés elmaradásának hátterében 2 magyarázat is állhat, egyrészt a csökkent immunválasz készség, amit alátámaszt Csontos és munkatársainak idézett vizsgálata - elhunyt égettekben emelkedett antiinflammatorikus citokin (IL-10) szint a túlélőkhöz képest [94].

Másrészt mivel a keringő leukocitákat vizsgáltuk, elképzelhető, hogy az aktivált fehérvérsejtek kiléptek a sérülés helyére és a keringésben csak kevésbé érett sejtek voltak - vagyis tükröképét láttuk a valós folyamatoknak.

5.2 A CRP, PCT változásai politraumatizált és égett betegekben

Bár a szöveti sérülést követő folyamatok komplex jellegéből adódóan többféle lehetőség kínálkozik azok tanulmányozására [94,288,289], a mindennapi klinikai gyakorlatban a gyulladásos, és a fertőzőes folyamatok laboratóriumi diagnosztikájában, illetve elkülönítésében konvencionálisan használt markerek a CRP, valamint a PCT [264 - 271].

A CRP, mint akut fázis fehérje, szintje gyulladásos folyamatok kapcsán megemelkedik. Termelődésének késése a rossz prognózis, illetve a szепtikus komplikációk előfordulását jelezheti. A szérum CRP szintek a traumás sérülést elszenvedett heterogén betegpopulációban mind a túlélő, mind a nem túlélő csoportokban emelkedő kinetikát mutattak, azonban az elhunyt betegekben ez csak a második naptól volt megfigyelhető. A túlélő csoport tagjaihoz képest a 4.napon szignifikánsan magasabb szérum CRP medián értékeket találtunk, a csökkenés csak az 5.napon indult be, szemben a túlélő csoport tagjainál, ahol ez már a 4.napon megkezdődött. A CRP akut fázis fehérjeként tükrözheti a gyulladásos folyamatokat, de mivel nem lép ki a gyulladás helyére, feltételezhető, hogy nem a leukociták extravazációja, hanem az akut fázis reakció, és a szöveti sérülést követő pro-inflammatórikus folyamatok későbbi beindulása magyarázzák a CRP kinetika leírt változásait a nem túlélő betegcsoportban.

A traumás sérülést követő heterogén betegpopulációt vizsgálva az elhunytakban a szérum PCT szintek emelkedettebbek voltak a túlélőkhöz képest az első napon, bár a különbség így sem volt szignifikáns. Az eredmények hasonlóak Barati és munkatársai közleményéhez, ahol a szerzők szепtikussá vált égett betegekben szignifikánsan magasabb PCT szinteket írtak le a nem szепtikus égettekhez képest [183]. Egy másik közleményben Mimos és szerzőtársai politraumát követően lassabb szérum CRP emelkedést írtak le, szemben a gyors és átmeneti szérum PCT növekedéssel [278]. A vizsgálat további ideje alatt sem találtunk szignifikáns különbséget a PCT szint tekintetében a túlélő és az elhunyt csoport betegei között.

Ugyanakkor a nem túlélő betegben a szérum PCT szintek emelkedettebbek voltak, a túlélőkhöz képest, mégha statisztikailag nem is bizonyultak szignifikánsnak.

5.3 A LAR, CRP, PCT változásai szeptikussá váló politraumatizált és égett betegekben a szepszis kialakulása körüli napokban

Az infekciós szövődmények kialakulása, és a LAR kapcsolatáról kevés irodalmi hivatkozás áll rendelkezésre [257,259,260,262], ugyanakkor a CRP, és a PCT szerepét, jelentőségét számtalan közlemény leírta a politrauma, és a súlyos égési sérülés következtében kialakuló szeptikus állapot vonatkozásában [1,93,278 - 286].

A szövődménymentes beteganyaghoz képest, Bogár és munkatársai a műtétet követő 2. napon szignifikánsan magasabb LAR, és PCT értéket írtak azon nyelőcső tumor miatt operált, és a posztoperatív időszakban ITO-n kezelt betegekben, akiknél a harmadik posztoperatív napon légzési elégtelenség fejlődött ki. Ezen betegpopuláció halálozása is magasabb volt [259]. Molnár és munkatársai idézett közleményében [263] a LAR emelkedés elmaradása volt megfigyelhető a második napon azon betegeknél, akiknél szeptikus komplikáció lépett fel. A stroke súlyossága és a LAR között gyenge pozitív korreláció került leírásra, vagyis a LAR prediktív értékkel bírhat.

A traumás sérülést elszenvedett heterogén betegcsoport eredményei összhangban vannak a fenti adatokkal, hiszen azon betegeknél, akik a sérülés következtében elhunytak, a LAR emelkedésének elmaradását észleltünk mi is a második napon. A szeptikus komplikációk fellépte vonatkozásában ilyen, naphoz kötődő LAR értékváltozást nem találtunk, feltehetőleg azért, mert a szeptikus szövődmények hosszabb intervallum alatt, eltérő időszakban léptek fel. Megvizsgálván azonban a LAR viselkedését, a szepszis klinikai diagnózisát megelőző napon, illetve a szepszis kialakulásának napján a LAR szignifikáns esését tapasztaltuk a szepszist megelőző -3. naphoz képest, így a két vizsgálat eredményei hasonlóak. E megfigyelés jelentőségét kiemeli azon megállapításunk, hogy ekkor még a szepszis diagnosztikájában rutinszerűen használt PCT nem mutatott eltérést.

Irodalmi adatok alapján politraumatizált betegekben a CRP nem mutat korrelációt a szöveti sérülések súlyosságával vagy a várható mortalitással [52,278,282], azonban például gyermekeknél az égési sérülést követő kifejezett szérumszint emelkedés prediktív értékkel bírhat az infekciós szövődmények vonatkozásában [283]. A traumás sérülést elszenvedett heterogén betegpopulációt vizsgálva feltételeztük, hogy a szeptikussá váló betegekben a gyulladási folyamat későbbi beindulása, illetve a gyulladási válasz szepszist megelőző átmeneti blokkolódása tehető felelőssé az észlelt változásokért. A szepszis klinikai diagnózisát megelőző napon, illetve a szepszis kialakulásának napján a LAR-hoz hasonlóan, a CRP is szignifikáns esést mutatott a szepszist megelőző -3. naphoz képest, mely megfigyelés jelentősége azonos értékkel bír a LAR-nál megfigyeltakkalhoz.

A közlemények a szérumszinteket hatékony paraméternek találták a traumás sérülést követő fertőző folyamatok laboratóriumi diagnosztikájában [278,285]. A szepszis kialakulása körüli időszakban a heterogén traumás betegcsoportot vizsgálva a PCT-nek a LAR-hoz, illetve a CRP-hez hasonló prognosztikai értéke nem volt. A szepszist megelőző napokhoz képest a szérumszint kinetikájában csak a szepszis kialakulását követő időpontokban találtunk szignifikáns emelkedést, mely összhangban van az irodalmi adatokkal [183,278,280,285,286]. Ugyanakkor limitációt képez az alacsony esetszám, és a nagy szórás, melyet figyelembe véve a megfigyelések tudományos bizonyító erejéhez a LAR, CRP, PCT kinetikájának vonatkozásában mindenképpen nagyobb elemszámú minta kívánatos.

5.4 A PAR, és a LAR vizsgálata égésbetegségben

A LAR-hoz hasonlóan a PAR is kevésbé vizsgált paraméter a mindennapi ITO-s praktikumban [261]. A szervezet érő traumás inzultus következményeként kialakuló trombocitopénia, orogától függetlenül, kedvezőtlen kimenetelt eredményezhet, melyet számos közlemény leírt [235,239,245 - 247]. Ugyancsak jól dokumentált jelenség az égési sérülést követő napokon a vérlemezkék viselkedése, dinamikája [245,248 - 251]. A vérlemezkék hemosztázisban betöltött funkcióin túlmutató viselkedéséről ismereteink az elmúlt időszakban kezdtek el bővülni.

A vonatkozó irodalmi adatok a traumás behatást követő trombocita funkció csökkenés szoros összefüggését mutatják a morbiditással, és a mortalitással [235,239,250,251]. Vizsgálatainkban feltételeztük, hogy a vérlemezkék aktiválódása a PAR segítségével jellemezhető. Az ITO kezelést túlélő csoport tagjaiban a PAR értékek korábbi emelkedését észleltük (2.napon a túlélőknél, illetve 3.napon a nem túlélőknél), és szignifikánsan magasabb PAR értékeket találtunk a 2.,3., és 5.napokon, mint az ITO szakellátás során elhunyt betegekben. Mivel a vérlemezkék az immunválaszban is központi szerepet játszanak feltételezzük, hogy a PAR értékek korábbi emelkedése a veleszületett immunrendszer korábbi aktivációját, és a termikus sérülésre adott hatékonyabb gyulladáshoz vezető reakciót tükrözi [220,251]. A vérlemezke korai aktiválódásának hiánya rendellenes immunválaszt válthat ki. Vizsgáltunkban nem annyira a vérlemezkék számára, hanem inkább aktivációs tulajdonságaikra, valamint dinamikus változásaikra összpontosítottunk. Az aktivált trombociták kölcsönhatásba léphetnek a keringő leukocitákkal, fokozva az extravazáció képességét a sérülés helyén.

Korábbi közlemények a LAR-t a leukocita aktiváció indikátoraként írták le [258,259,263]. Minél nagyobb a LAR százalékos értéke, annál több az aktivált leukociták száma. Az égett betegeket, mint traumát elszenvedett homogén betegcsoportot, vizsgálva a leukociták aktivációjának - melyet az égési sérülésre adott válasznak tekintettük - jellemzésére használtuk fel a LAR-t. A LAR kinetikája nagyon hasonló volt a PAR-hoz: azon betegekben, akik túléltek az ITO kezelést az emelkedés a 2.napon kezdődött, míg a nem túlélőknél csak a 3.napon. Az ITO felvételt követően, és az azt követő 3 napon a túlélő betegcsoportban a LAR értékek szignifikánsan magasabbak voltak, mint az elhunytakban - ez arra utalhat, hogy az LAR emelkedésének elmaradása a kedvezőtlen kimenetel jele lehet. Az eredmények hasonlóak Bogár, illetve Molnár és munkatársainak korábban már idézett közleményében leírtakkal [259,263]. Az égési sérülést követő korai időszakban a LAR emelkedésének hiánya a termikus ártalom által kiváltott immunparalízisre, illetve rendellenes immunválaszra utalhat. A jelenség megegyezik a traumás sérülést elszenvedett heterogén betegpopulációban tapasztaltakkal, ahol a a LAR emelkedésének elmaradása ugyancsak a kedvezőtlen kimenetel jele volt.

5.4.1 A PAR és a LAR változásai a túlélő és az elhunyt égett betegcsoportok között

A túlélő és az elhunyt csoportok PAR és LAR kinetikája kapcsán leírt jelenségek mögött egyrészt az égési sérülés következtében a csökkent immunválasz készséget vagy a túlzott gyulladós válaszreakciót feltételezzük. Ezt támasztja alá munkacsoportunk említett közleménye [94].

Másrészt mivel a keringő leukocitákat vizsgáltuk [258 - 260], elképzelhető az is, hogy az aktivált fehérvérsejtek ebben az esetben is a sérülés helyére léptek ki, a keringésben pedig csak kevéssé érett alakok maradtak, azaz a valós eseményeknek tulajdonképpen itt is a tükörképét láttuk. A leírt folyamatokat a gyulladós citokinek (pl. IL-6) is súlyosbíthatják az égési sérülés utáni szisztémás gyulladós reakció részeként. Mivel a PAR és a LAR értékek viselkedése a citokinek kinetikáját tükrözheti, úgy tűnik, hogy vizsgálatunkban a csökkent immunválasz tűnik a megfigyelt jelenségek valószínűbb okának. A túlélő csoport tagjainak magasabb PAR és LAR értékei arra utalhatnak, hogy esetükben az égési sérülésre hatékonyabb immunválasz fejlődött ki.

5.4.2 A PAR és a LAR változásai a nem szeptikus és a szeptikus égett betegcsoportok között

A szepszis felismerése kihívást jelent égésbetegségben is, mivel az égési sérülést követő szisztémás gyulladós reakció elfedheti a klasszikus tüneteket. A jelenleg érvényben levő ún. Szepszis-3 definíció kritériumait nem égett betegekre alkalmazzák, ami indokolja annak megkülönböztető értékelését ebben a környezetben, mielőtt alkalmazni lehetne azokat a lehetséges laboratóriumi diagnosztikai markerek értékeléséhez [181,251]. Az égésbetegségben kialakuló szepszis laboratóriumi diagnosztikájában számos paraméterrel (pl. IL-10, fehérvérsejt szám, trombocita szám, CRP, PCT, ESzR stb.) kapcsolatban született közlemény [94,183,216,246,285].

Az ESzR, a fehérvérsejt vagy a vérlemezke szám abszolút értékei helyett dinamikus megközelítést alkalmaztunk: a PAR és a LAR értékeket használtuk fel a trombociták és a leukociták aktivációjának indikátoraként.

A homogén égett betegpopulációban azon sérültekben, akiknél az égési trauma következményeként nem léptek fel szeptikus szövődmények, az 5.napon szignifikánsan magasabb PAR értékeket találtunk a szeptikussá váló

populációhoz képest. Úgy gondoljuk, ez egy adaptív válasz lehet a fokozott „de novo” vérlemezke termelésre. A keringő trombocita populáció mind méretében, mind életkorában heterogén, magában foglalja például az éretlen trombocitákat - mint a vérlemezke termelődés markerét - amelyek potenciális kapcsolatban állnak például a szív- és érrendszeri betegségben szenvedő betegek klinikai kimenetelével [287].

Vizsgálatunkban a 2.naptól a LAR értékek emelkedő kinetikáját találtuk a nem szeptikus, és a szeptikus csoportokban egyaránt. Ugyanakkor azon égett betegeknél, akiknél a LAR értékek korábban indultak emelkedésnek (a nem szeptikus betegek esetén a 2.-, a szeptikus betegek esetén a 3.naptól) nem léptek fel infekciós jellegű szövődmények. A leírtak megegyeznek Molnár és munkatársainak korábban részletezett eredményeivel [262]. A PAR-ral ellentétben azonban a LAR kinetikája nem különbözött szignifikánsan a nem szeptikus és a szeptikussá váló égett betegcsoportok között, ami arra utal, hogy a trombociták immunfunkciójával jobban jellemezhető az égési sérülést követő károsodás immunopatológiája.

6. Összegzés

Vizsgálatainkban a gyulladási folyamatokban konvencionálisan használt, és új markereket tanulmányoztunk politrauma és súlyos égési sérülést követően, valamint szeptikussá váló betegekben. Utóbbi állapot a politrauma-, és az égésbetegség egyik leggyakoribb szövődménye, az ITO-s szakellátás ellenére bekövetkező halálozás vezető oka. A korábbi irodalmi adatokkal egyértelműen alátámasztva kimutattuk, hogy a súlyos baleseti-, és égési sérülést jelentős pro-inflammatórikus válasz kíséri. A traumát elszenvedett heterogén betegpopulációban sérülés hatására leukocita aktivációt találtunk, mely a szöveti sérülést követő pro-inflammatórikus reakció folyamatában fontos. Vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy a túléléshez a megfelelő gyulladási válaszreakció szükséges. Ezt igazolják eredményeink, melyek a túlélő csoport tagjaiban a felvétel napján, majd az ezt követő napon egyaránt a LAR szignifikánsan emelkedett értékeit mutatták, mind az elhunyt-, mind a kontroll csoport tagjaihoz képest. Az elhunyt betegcsoportban a LAR későbbi emelkedését találtuk.

A gyulladási és fetőzéses folyamatok elkülönítésére a mindennapos klinikai gyakorlatban használt konvencionális laboratóriumi markerek a CRP, illetve a PCT. Mindkét fehérje fontos szerepet játszik az akut fázis reakcióban kapcsán. A traumás sérülést elszenvedett heterogén betegcsoport túlélő tagjaival szemben az elhunytakban a CRP kinetika később indult csökkenésnek, feltételezve, hogy a szöveti sérülést követően, a túléléshez szükséges adekvát akut fázis reakció, és pro-inflammatórikus folyamatok később indultak be. A traumás sérülést elszenvedett heterogén betegcsoportban a szeptikussá váló betegnél a szepszis kialakulása körüli időszakban vizsgálatuk ezen paraméterek, valamint a LAR viselkedését. A szepszis klinikai diagnózisát megelőző napon, illetve a szepszis kialakulásának napján a LAR, és a CRP is szignifikáns esést mutatott a szepszist megelőző -3. naphoz képest. Ebben a vonatkozásban a LAR-nak, mint nem konvencionálisan vizsgálat laboratóriumi paraméternek, prediktív értéke lehet az infekciós folyamatok előrejelzése szempontjából. E megfigyelés jelentőségét kiemeli, hogy a PCT kinetika a szepszis kialakulását megelőzően nem mutatott hasonló eltérést.

Vizsgálatunk utolsó része a PAR, és a LAR viselkedésére terjedt ki égésbetegségben. A LAR analógiájára feltételeztük, hogy amíg a leukociták aktivációja a LAR, a vérlemezkék aktiválódása a PAR segítségével jellemezhető. Mivel a súlyos égési sérülést követően túlélő betegekben a PAR korábbi emelkedését találtuk, feltételezzük, hogy ez a veleszületett immunrendszer korábbi aktivációját, és a hő ártalom okozta szöveti sérülésre adott effektívebb pro-inflammatórikus válasz reakciót tükrözi. A túlélő és az elhunyt csoportok PAR és LAR kinetikája kapcsán leírt jelenségek mögött egyrészt az égési sérülés következtében a csökkent immunválasz készséget vagy a túlzott gyulladásos válaszreakció állhat, mely összhangban van munkacsoportunk korábbi közleményével [94]. Homogén égett betegpopulációban azon sérültekben, akiknél az égési trauma következményeként nem léptek fel szeptikus szövődmények, az 5.napon szignifikánsan magasabb PAR értékeket találtunk a szeptikus betegpopulációhoz képest. A jelenséget egy adaptív válasznak gondoljuk a fokozott „de novo” vérlemezke termelésre. Vizsgálataink limitációját az alacsony esetszám jelenti, a perdöntő bizonyítékok kimondásához mindenképpen további betegek bevonása szükséges, melyek az égésbetegség ITO-s szakellátásának gyakorisága kapcsán nem jelentenek könnyű feladatot.

7. Tézisek, következtetések, új megállapítások

- Elsőként írtuk le a LAR viselkedését, kinetikáját traumás sérülést követő heterogén (politraumatizált, és égett) beteganyagban. Az elhunyt betegcsoportban a LAR később indult növekedésnek, és szignifikánsan alacsonyabb volt az első két napon, valamint a túlélő csoport tagjaihoz képest.
- A kontroll csoport tagjaihoz viszonyítva túlélőkben a vizsgálati periódusban végig, az elhunytakban csak a harmadik naptól észleltünk szignifikánsan emelkedett LAR értékeket.
- Elsőként írtuk le a szepszis kialakulása körüli időszakban a LAR, a CRP, és a PCT kinetikáját azon traumás sérülést követő heterogén (politraumatizált és égett) beteganyagban, akiknél szepszis szövődmények alakultak ki. A szepszis kialakulását megelőző időszakban a LAR, és a CRP szintek esését tapasztaltuk. A szepszis kialakulása előtti, illetve a szepszis kialakulásának napján szignifikánsan alacsonyabb LAR, és CRP szinteket írtunk le, a szepszis kialakulását megelőző -3.naphoz képest.
- Szeptikussá váló politraumatizált, és égett betegekben a PCT szintek hasonló kinetikát nem mutattak a szepszis kialakulását megelőző időszakban. A PCT értékek szignifikáns emelkedése a szepszis kialakulását megelőző -3.naphoz képest csak a szepszis kialakulását követő napokon volt megfigyelhető.
- Elsőként írtuk le a PAR viselkedését, kinetikáját égett betegekben. Égési traumát követően a PAR emelkedő kinetikáját észleltük. A túlélő csoport tagjainál a második, míg az elhunytakban harmadik naptól vált szignifikánssá az emelkedés. Túlélő égett betegekben a 2., 3. és az 5. napokon szignifikánsan magasabb PAR értékeket találtunk az elhunytakhoz képest.
- Szeptikussá nem váló égett betegekben a PAR értékei korábban mutattak emelkedést a szeptikussá váló égett csoport tagjaihoz képest. Azon égettelnél, akiknél szepszis nem alakult ki az 5. napon szignifikánsan magasabb PAR értékeket írtunk le.

8. Irodalomjegyzék

- [1] Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury* 2005; 36(6): 691-709.
- [2] Border JR, LaDuca J, Seibel R. Priorities in the management of the patient with polytrauma. *Progress in surgery* 1975; 14: 84-120.
- [3] Tscherne H, Oestern HJ, Sturm JA. Die Belastbarkeit Mehrfachverletzter und ihre Bedeutung für die operative Versorgung. *Langenbecks Archiv für Chirurgie* 1984; 364: 71-77.
- [4] Thomas A, Gennarelli, Elaine Wodzin (Hrsg.), Association for the Advancement of Automotive Medicine. The Abbreviated Injury Scale 2005: Update 2008. *American Association for Automotive Medicine (AAAM), Des Plaines, IL* 2008.
- [5] Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Long WB. The Injury Severity Score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *The Journal of Trauma* 1974; 14(3): 187-96.
- [6] Pape HC, Lefering R, Butcher N, Peitzman A, Leenen L, et al. The definition of polytrauma revisited: An international consensus process and proposal of the new 'Berlin definition'. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2014; 77(5): 780-86.
- [7] Rotstein OD. Modeling the two-hit hypothesis for evaluating strategies to prevent organ injury after shock/resuscitation. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 2003; 54(Suppl. 5): 203-06.
- [8] Dunham CM, Damiano AM, Wiles CE, Cushing BM. Posttraumatic multiple organ dysfunction syndrome - infection is an uncommon antecedent risk factor. *Injury* 1995; 26(6): 373-78.
- [9] Moffatt SE. Hypothermia in trauma. *Emergency medicine journal* 2013; 30(12): 989-96.
- [10] De Backer D, Cortes DO. Characteristics of fluids used for intravascular volume replacement. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology* 2012; 26(4): 441-51.
- [11] Adroque HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders first of two parts. *The New England journal of medicine* 1998; 338(1): 26-34.
- [12] Antonelli M, Moro ML, Capelli O, De Blasi RA, D'Errico RR. Risk factors for early onset pneumonia in trauma patients. *Chest* 1994; 105: 224-28.
- [13] Neff MJ. The epidemiology and definition of the acute respiratory distress syndrome. *Respiratory care clinics of North America* 2003; 9: 273-82.
- [14] Buzdon MM, Napolitano LM, Shi HJ, Ceresoli DM, Rauniya R, et al. Femur fracture induces site-specific changes in T-cell immunity. *The Journal of surgical research*. 1999; 82(2): 201-08.
- [15] Ertel W, Eid K, Keel M, Trentz O. Therapeutical strategies and outcome of polytraumatized patients with pelvic injuries. A six-year experience. *European Journal of Trauma* 2000;26:278-86.
- [16] Rensing H, Bauer M. Multiorganversagen Mechanismen, klinische Manifestation und Therapiestrategien. *Der Anaesthetist* 2001; 50: 819-41.
- [17] Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000; 118: 503-08.
- [18] Hensler T, Sauerland S, Bouillon B, Raum M, Rixen D, et al. Association between injury pattern of patients with multiple injuries and circulating levels of soluble tumor necrosis factor

- receptors, interleukin-6 and interleukin-10, and polymorphonuclear neutrophil elastase. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 2002; 52(5): 962-70.
- [19] Schröder O, Laun RA, Held B, Ekkernkamp A, Schulte KM. Association of interleukin-10 promoter polymorphism with the incidence of multiple organ dysfunction following major trauma: results of a prospective pilot study. *Shock* 2004; 21(4): 306-10.
- [20] Texereau J, Pene F, Chiche JD, Rousseau C, Mira JP. Importance of hemostatic gene polymorphisms for susceptibility to and outcome of severe sepsis. *Critical Care Medicine* 2004; 32(Suppl. 5): 313-19.
- [21] Seong SY, Matzinger P. Hydrophobicity: an ancient damage-associated molecular pattern that initiates innate immune responses. *Nature reviews. Immunology* 2004; 4(6):469-78.
- [22] Venereau E, Ceriotti C, Bianchi ME. DAMPs from cell death to new life. *Frontiers in immunology* 2015; 6: 422.
- [23] Palumbo R, Galvez BG, Pusterla T, De Marchis F, Cossu G, et al. Cells migrating to sites of tissue damage in response to the danger signal HMGB1 require NF-kappaB activation. *The Journal of cell biology* 2007; 179(1): 33-40.
- [24] Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature* 2002; 418(6894): 191-95.
- [25] Junger WG. Immune cell regulation by autocrine purinergic signalling. *Nature reviews. Immunology* 2011; 11: 201-12.
- [26] Fiuza C, Bustin M, Talwar S, Tropea M, Gerstenberger E, et al. Inflammation-promoting activity of HMGB1 on human microvascular endothelial cells. *Blood* 2003; 101:2652-60.
- [27] Andersson U, Wang H, Palmblad K, Aveberger AC, Bloom O, et al. High mobility group1 protein (HMG-1) stimulates proinflammatory cytokine synthesis in human monocytes. *The Journal of experimental medicine* 2000; 192: 565-70.
- [28] Yeh FL, Lin WL, Shen HD, Fang RH. Changes in levels of serum IL-8 in burned patients. *Burns* 1997; 23: 555-59.
- [29] Yeh FL, Lin WL, Shen HD, Fang RH. Changes in circulating levels of interleukin 6 in burned patients. *Burns* 1999; 25: 131-36.
- [30] Csontos C, Rezman B, Foldi V, Bogar L, Drenkovics L, et al. Effect of N-acetylcysteine treatment on oxidative stress and inflammation after severe burn. *Burns* 2012; 38: 428-37.
- [31] Wojno EDT, Hunter CA, Stumhofer JS. The immunobiology of the interleukin-12 family: room for discovery. *Immunity* 2019; 50(4): 851-70.
- [32] Sterpetti AV, Cucina A, Borrelli V, Ventura M. Inflammation and myointimal hyperplasia. Correlation with hemodynamic forces. *Vascular Pharmacology* 2019; 117: 1-6.
- [33] Hengartner NE, Fiedler J, Schrezenmeier H, Huber-Lang M, Brenner RE (2015) Crucial role of IL1beta and C3a in the in vitro-response of multipotent mesenchymal stromal cells to inflammatory mediators of polytrauma. *PLoS One* 10: e0116772 10.1371/journal.pone.0116772.
- [34] Frink M, van Griensven M, Kobbe P, Brin T, Zeckey C, et al. IL-6 predicts organ dysfunction and mortality in patients with multiple injuries. *Scandinavian Journal of trauma, resuscitation and emergency medicine* 2009; 17: 49.

- [35] Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, Bihorac A, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: A common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2012; 72(6): 1491-1501.
- [36] Spielmann S, Kerner T, Ahlers O, Keh D, Gerlach M, et al. Early Detection of Increased Tumour Necrosis Factor Alpha (TNFalpha) and Soluble TNF Receptor Protein Plasma Levels After Trauma Reveals Associations With the Clinical Course. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2001; 45(3): 364-70.
- [37] O'Sullivan ST, Lederer JA, Horgan AF, Chin DH, Mannick JA, et al. Major injury leads to predominance of the T helper-2 lymphocyte phenotype and diminished interleukin-12 production associated with decreased resistance to infection. *Annals of surgery* 1995; 222: 482-92.
- [38] Botha AJ, Moore FA, Moore EE, Kim FJ, Banerjee A, et al. Postinjury neutrophil priming and activation: an early vulnerable window. *Surgery* 1995; 118: 358-65.
- [39] Brach MA, deVos S, Gruss H-J, Herrmann F. Prolongation of survival of human polymorphonuclear neutrophils by granulocyte- macrophage colony-stimulating factor is caused by inhibition of programmed cell death. *Blood* 1992; 80: 2920-24.
- [40] Colotta F, Re F, Polentarutti N, Sozzani S, Mantovani A. Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products. *Blood* 1992; 80(8): 2012-20.
- [41] Tanaka H, Ishikawa K, Nishino M, Shimazu T, Yoshioka T. Changes in granulocyte colony-stimulating factor concentration in patients with trauma and sepsis. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 1996; 40: 718-26.
- [42] Ertel W, Keel M, Buergi U, Hartung T, Imhof HG, et al. Granulocyte colony-stimulating factor inhibits neutrophil apoptosis at the local site after severe head and thoracic injury. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 1999; 46: 784-92.
- [43] Biffl WL, Moore EE, Moore FA, Barnett CC, Carl VS, et al. Interleukin-6 delays neutrophil apoptosis. *Archives of surgery* 1996; 131: 24-30.
- [44] Dunican AL, Leuenroth SJ, Grutkoski P, Ayala A, Simms HH. TNFalpha induced suppression of PMN apoptosis is mediated through interleukin-8 production. *Shock* 2000; 14: 284-88.
- [45] Ertel W, Keel M, Infanger M, Ungethüm U, Steckholzer U, et al. Circulating mediators in serum of injured patients with septic complications inhibit neutrophil apoptosis through up-regulation of protein-tyrosine phosphorylation. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 1998; 44(5): 767-75.
- [46] Härter L, Keel M, Hentze H, Steckholzer U, Ungethüm U, et al. Spontaneous in Contrast to CD95-Induced Neutrophil Apoptosis Is Independent of Caspase Activity. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 2001; 50: 982-88.
- [47] Jimenez MF, Watson RWG, Parodo J, Evans D, Foster D, et al. Dysregulated expression of neutrophil apoptosis in the systemic inflammatory response syndrome. *Archives of Surgery* 1997; 132: 1263-70.
- [48] Keel M, Ungethüm U, Steckholzer U, Niederer E, Hartung T, et al. Interleukin-10 counterregulates pro-inflammatory cytokine induced inhibition of neutrophil apoptosis during severe sepsis. *Blood* 1997; 90: 3356-63.

- [49] Kossmann T, Stahel PF, Lenzlinger PM, Redl H, Dubs RW, et al. Interleukin-8 released into the cerebrospinal fluid after brain injury is associated with blood—brain barrier dysfunction and nerve growth factor production. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1997; 17:280-89.
- [50] Matute-Bello G, Liles WC, Radella F, Steinberg KP, Ruzinski JT, et al. Neutrophil apoptosis in the acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997; 156: 1969-77.
- [51] Rose S, Marzi I. Pathophysiology of polytrauma. *Zentralblatt für Chirurgie* 1996;121:896-913.
- [52] Roumen RM, Redl H, Schlag G, Zilow G, Sandtner W, et al. Inflammatory mediators in relation to the development of multiple organ failure in patients after severe blunt trauma. *Critical Care Medicine* 1995; 23: 474-80.
- [53] DeLong WG, Born CT. Cytokines in Patients with Polytrauma. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2004; 422: 57-65.
- [54] DiPiro JT, Howdieshell TR, Goddard JK, Callaway DB, Hamilton RG, et al. Association of Interleukin-4 Plasma Levels With Traumatic Injury and Clinical Course. *Archives of Surgery* 1995; 130: 1159-63.
- [55] Neidhardt R, Keel M, Stekholzer U, Safret A, Ungethüm U, et al. Relationship of interleukin-10 levels to severity of injury and clinical outcome in injured patients. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 1997; 42: 863-70.
- [56] Hensler T, Sauerland S, Riess P, Hess S, Helling HJ, et al. The effect of additional brain injury on systemic interleukin (IL)-10 and IL-13 levels in trauma patients. *Inflammation Research* 2000; 49(10): 524-28.
- [57] Mortaz E, Zadian SS, Shahir M, Folkerts G, Garssen J, et al. Does Neutrophil Phenotype Predict the Survival of Trauma Patients? *Frontiers in immunology* 06 September 2019; <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02122>.
- [58] Laun RA, Schroder O, Schoppnies M, Roher HD, Ekkernkamp A, et al. Transforming growth factor-beta1 and major trauma: time-dependent association with hepatic and renal insufficiency. *Shock* 2003; 19(1): 16-23.
- [59] Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Critical Care Medicine* 1996;24(7):1125-28.
- [60] Nussler AK, Wittel UA, Nussler NC, Beger HG. Leukocytes, the Janus cells in inflammatory disease. *Langenbeck's Archives of Surgery* 1999; 384: 222-32.
- [61] Kazzaz JA, Xu J, Palaia TA, Mantell L, Fein Am, et al. Cellular oxygen toxicity. Oxidant injury without apoptosis. *Journal of Biological Chemistry* 1996; 271: 15182-86.
- [62] Lewen A, Matz P, Chan PH. Free radical pathways in CNS injury. *Journal of Neurotrauma* 2000; 17: 871-90.
- [63] Martins PS, Kallas EG, Neto MC, Dalboni MA, Blecher S, et al. Upregulation of reactive oxygen species generation and phagocytosis, and increased apoptosis in human neutrophils during severe sepsis and septic shock. *Shock* 2003; 20: 208-12.
- [64] Hildebrand F, Giannoudis P, Krettek C, Pape HC. Damage control: extremities. *Injury* 2004; 35: 678-89.

- [65] Grote K, Flach I, Luchtefeld M, Akin E, Holland SM, et al. Mechanical Stretch Enhances mRNA Expression and Proenzyme Release of Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2) via NAD(P)H Oxidase-Derived Reactive Oxygen Species. *Circulation Research* 2003; 92(11): 80-86.
- [66] Winterbourn CC, Buss IH, Chan TP, Plank LD; Clark MA, et al. Protein carbonyl measurements show evidence of early oxidative stress in critically ill patients *Critical Care Medicine* 2000; 28: 143-49.
- [67] Nathan AT, Singer M. The oxygen trail: tissue oxygenation. *British Medical Bulletin* 1999; 55: 96-108.
- [68] Laroux FS, Pavlick KP, Hines IN, Kawachi S, Harada H, et al. Role of nitric oxide in inflammation. *Acta Physiologica Scandinavica* 2001; 173: 113-18.
- [69] Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. *The Lancet* 2004; 364: 545-48.
- [70] Woiciechowsky C, Asadullah K, Nestler D, Eberhardt B, et al. Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced by brain injury. *Nature medicine* 1998; 4: 808-13.
- [71] Woiciechowsky C, Schoning B, Lanksch WR, Volk HD, Döcke WD. Mechanisms of brain-mediated systemic anti-inflammatory syndrome causing immunodepression. *Journal of Molecular Medicine* 1999; 77: 769-80.
- [72] Woolf PD. Hormonal responses to trauma. *Critical Care Medicine* 1992; 20: 216-26.
- [73] Hill AG, Hill GL. Metabolic response to severe injury. *British journal of surgery* 1998;85:884-90.
- [74] Plank LD, Hill GL. Sequential metabolic changes following induction of systemic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma. *World Journal of Surgery* 2000; 24: 630-38.
- [75] Laird AM, Miller PR, Kilgo PD, Meredith JW, Chang MC. Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 2004; 56: 1058-62.
- [76] Feldman Z, Contant CF, Pahwa R, Goodman JC, Robertson CS, et al. The relationship between hormonal mediators and systemic hypermetabolism after severe head injury. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 1993; 34: 806-16.
- [77] Cox G. Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils: separation of survival and activation outcomes. *The Journal of Immunology* 1995; 154: 4719-25.
- [78] Ertel W, Friedl HP, Trentz O. Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) following multiple trauma: rationale and concept of therapeutic approach. *The European Journal of Pediatric Surgery* 1994; 4: 243-48.
- [79] Bhatia M, Moochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *The Journal of Pathology* 2004; 202: 145-56.
- [80] Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Annals of Internal Medicine* 1996; 125: 680-87.

- [81] Jarrar D, Chaudry IH, Wang P. Organ dysfunction following haemorrhage and sepsis: mechanisms and therapeutic approaches (review). *International Journal of Molecular Medicine* 1999; 4: 575-83.
- [82] Martin TR. Cytokines. the acute respiratory distress syndrome (ARDS): a question of balance. *Nature medicine* 1997; 3: 272-73.
- [83] Antonelli M, Moreno R, Vincent JL, Sprung CR, Mendoca A, et al. Application of SOFA score to trauma patients. Sequential organ failure assessment. *Intensive Care Medicine* 1999; 25: 389-94.
- [84] Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286: 1754-58.
- [85] Goris RJ, te Boekhorst TP, Neytinck JK, Gimbreve JS. Multiple organ failure-generalized autodestructive inflammation? *Archives of Surgery* 1985; 120: 1109-15.
- [86] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Ellen Caldwell E, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307(23): 2526-33.
- [87] Phillips CR. The Berlin definition: real change or the emperor's new clothes? *Critical Care* 2013; 17(4): 174.
- [88] Kong SE, Blennerhassett LR, Heel KA, McCauley RD, Hall JC. Ischaemia - reperfusion injury to the intestine. *Australian and New Zealand Journal of Surgery* 1998; 68: 554-61.
- [89] Moore FA. The role of the gastrointestinal tract in postinjury multiple organ failure. *The American Journal of Surgery* 1999; 178: 449-53.
- [90] Regel G, Grotz M, Weltner T, Sturm JA, Tscherne H. Pattern of organ failure following severe trauma. *World Journal of Surgery* 1996; 20: 422-29.
- [91] Rolando N, Wade J, Davalos M, Wendon J, Philpott-Howard J, et al. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 2000; 32: 734-39.
- [92] Dziewulski P. Pathophysiology and types of burns. *BMJ* 2004; 328: 1427.
- [93] Jeschke MG, Gauglitz GG. Pathophysiology of burn injuries. *Handbook of Burns Volume 1* 2020; pp 229-245.
- [94] Csontos C, Foldi V, Palinkas L, Bogar L, et al. Time course of pro- and anti-inflammatory cytokine levels in patients with burn injury - prognostic value of interleukin 10. *Burns* 2010; 36: 483-94.
- [95] Jackson DM. The diagnosis of the depth of burning. *British journal of surgery* 1953; 40: 388.
- [96] Vo LT, Papworth GD, Delaney PM, Barklab DH, King RG. A study of vascular response to thermal injury on hairless mice by fibre optic confocal imaging, laser doppler flowmetry and conventional histology. *Burns* 1998; 24(4): 319-24.
- [97] Wallace AB. The exposure treatment of burns. *The Lancet* 1951; 257(6653): 501-04.
- [98] Lund CC, Browder NC. The estimation of areas of burns. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1944; 79: 352-58.
- [99] 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(6): 591-94.
- [100] Holland AJ, Martin HC, Cass DT. Laser Doppler imaging prediction of burn wound outcome in children. *Burns* 2002; 28(1): 11-17.

- [101] American Burn Association. *Advanced Burn Life Support Provider Manual*. Chicago. 2011; 25-27.
- [102] Roberts G, Lloyd M, Parker M, Martin R, Bruce P, et al. The Baux score is dead. Long live the Baux score: a 27-year retrospective cohort study of mortality at a regional burns service. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2012; 72(1): 251-56.
- [103] Osler, T, Glance LG, Hosmer DW. Simplified estimates of the probability of death after burn injuries: Extending and updating the Baux score. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 2010; 68(3): 690-97.
- [104] Tobiasen J, Hiebert JM, Edlich RF. The abbreviated burn severity index. *Annals of Emergency Medicine* 1982; 11(5): 260-62.
- [105] Aulick LH, Wilmore DW, Mason AD, Pruitt BA. Influence of the burn wound on peripheral circulation in thermally injured patients. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 1977; 233(4): 520-26.
- [106] Settle JAD. Fluid therapy in burns. *JRSM* 1982; 1(75):7-11.
- [107] Demling RH. Fluid replacement in burned patients. *The Surgical clinics of North America* 1987; 67: 15-30.
- [108] Robson MC. Burn sepsis. *Critical Care Clinics* 1988; 4(2): 281-98.
- [109] Arturson G. Pathophysiological aspects of the burn syndrome. *Acta Chirurgica Scandinavica* 1961; 274(Supp 1): 1-135.
- [110] Demling RH, Mazess RB, Witt RM, Wolberg WH. The study of burn wound edema using dichromatic absorptiometry. *The Journal of Trauma* 1978; 18: 124-28.
- [111] Lund T, Wiig H, Reed RK. Acute postburn edema: role of strongly negative interstitial fluid pressure. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 1988; 255(5): 1069.
- [112] Demling RH. The burn edema process: Current concepts. *The Journal of burn care & rehabilitation* 2005; 26: 207-27.
- [113] Carvajal HF, Linares HA, Brouhard BH. Relationship of burn size to vascular permeability changes in rats. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1979; 149: 193-202.
- [114] Leape L. Kinetics of burn edema formation in primates. *Annals of Surgery* 1971; 176:223-26.
- [115] Bergquist M, Hästbacka J, Glaumann C, Freden F, Huss F, et al. The time-course of the inflammatory response to major burn injury and its relation to organ failure and outcome. *Burns* 2019; 45: 354-63.
- [116] Haupt W, Zirngibl H, Stehr A, Riese J, Holzheimer RG, et al. Tumour necrosis factor-alpha and interleukin-10 production in septic patients and the regulatory effect of plasma. *European Journal of Surgery* 1999; 165 : 95-100.
- [117] Sherry RM, Cue JI, Goddard JK, Parramore JB, Di Piro JT. Interleukin-10 is associated with the development of sepsis in trauma patients. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 1996; 40: 613-16.
- [118] Youn YK, LaLonde C, Demling R, The role of mediators in the response to thermal injury. *World Journal of Surgery* 1992; 16: 30-36.

- [119] Babcock GF. Predictive medicine: severe trauma and burns. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry* 2003; 53: 48-53.
- [120] Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *The Lancet* 2013; 381(9868): 774-75.
- [121] Jeschke MG, Barrow RE, Herndon DN. Extended hypermetabolic response of the liver in severely burned pediatric patients. *Archives of Surgery* 2004; 139(6): 641.
- [122] Herndon DN, Zeigler ST. Bacterial translocation after thermal injury. *Critical Care Medicine* 1993; 21: 50-54.
- [123] Earley ZM, Akhtar S, Green SJ, Naqib A, Khan O, et al. Burn injury alters the intestinal microbiome and increases gut permeability and bacterial translocation. *PLoS One*. 2015; 10: e0129996 10.1371.
- [124] Evans JA, van Wessem KJ, McDougall D, Lee KA, Lyons T, et al.. Epidemiology of traumatic deaths: comprehensive population-based assessment. *World Journal of Surgery* 2010; 34(1): 158.
- [125] Christmas AB, Reynolds J, Wilson AK, Franklin GA, Miller FB, et al. Morbid obesity impacts mortality in blunt trauma. *The American Surgeon* 2007; 73(11): 1122.
- [126] American College of Surgeons (2012) *ATLS Manual*, 9th Edition.
- [127] Bouillon B, Probst C, Maegele M, Wafaisade A, Helm P, et al. Schockraummanagement Polytrauma. *Der Chirurg* 2013; 84: 745-52.
- [128] Bickell WH, Bruttig SP, Wade CE. Hemodynamic response to abdominal aortotomy in the anesthetized swine. *Circulatory shock* 1989; 28: 321-32.
- [129] Stern SA, Dronen SC, Birrer P, Wang X. Effect of blood pressure on hemorrhage volume and survival in a near-fatal hemorrhage model incorporating a vascular injury. *Annals of emergency medicine* 1993; 22: 155-63.
- [130] von Rüden C, Bühren V, Perl M. Polytraumamanagement - Behandlung des Schwerverletzten in Schockraum und OP. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 2017; 155(05): 603-22.
- [131] Chiara O, Bucci L, Sara A, Bassi G, Vesconi S. Quality and quantity of volume replacement in trauma patients. *Minerva Anestesiologica* 2008; 74: 303-06.
- [132] Cotton BA, Jerome R, Collier BR, Khetarpal S, Holevar M. Guidelines for Prehospital Fluid Resuscitation in the Injured Patient. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 2009; 67: 389-402.
- [133] Mikhail J. The Trauma Triad of Death: Hypothermia, Acidosis and Coagulopathy. *AACN clinical issues* 1999; 10(1): 85-94.
- [134] Chambers JA, Pilbrow WJ. Ultrasound in abdominal trauma: an alternative to peritoneal lavage. *Emergency Medicine Journal* 1988; 5(1): 26-33.
- [135] Cothren CC, Moore EE. Emergency department thoracotomy for the critically injured patient: Objectives, indications, and outcomes. *World Journal of Emergency Surgery* 2006; 1: 4.
- [136] Pape HC, van Griensven M, Rice J, Gänsslen A, Hildebrand F. Major Secondary Surgery in Blunt Trauma Patients and Perioperative Cytokine Liberation: Determination of the Clinical

- Relevance of Biochemical Markers. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 2001; 50(6): 989-1000.
- [137] Pust GD, Namias N. Resuscitative thoracotomy. *International Journal of Surgery* 2016; 33: 202-08.
- [138] Dhar SM, Breite MD, Barnes SL, Quick JA. Pulmonary contusion in mechanically ventilated subjects after severe trauma. *Respiratory Care* 2018; 6: 950-54.
- [139] Rostas J, Cason B, Simmons J, Frotan MA, Brevard SB, et al. The validity of abdominal examination in blunt trauma patients with distracting injuries. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2015; 78(6): 1095.
- [140] Stahel PF, Hammerberg EM. History of pelvic fracture management: a review. *World Journal of Emergency Surgery* 2016; 11(1): 18.
- [141] Boyer NL, Forbes DA, Chung KK. Practical management of burns and inhalation injury. *Current Pulmonology Reports* 2016; 5: 63-69.
- [142] Brooks JW, Evans EI, Ham WT, Reid JD. The Influence of External Body Radiation on Mortality from Thermal Burns. *Annals of surgery* 1952; 136(3): 533-44.
- [143] Evans EI, Purnell OJ, Robinett PW, Batchelor A, Martin M. Fluid and electrolyte requirements in severe burns. *Annals of surgery* 1952; 135 (6): 804-15.
- [144] Baxter CR, Shires GT. Physiological response to crystalloid resuscitation of severe burns. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1968; 150: 874-94.
- [145] Cartotto RC, Innes M, Musgrave MA, Gomez M, Cooper AB. How well does the Parkland formula estimate actual fluid resuscitation volumes? *The Journal of burn care & rehabilitation* 2002; 23: 258-65.
- [146] Engrav LH, Colescott PL, Kemalyan N, Heimbach DM, Gibran NS, et al. A biopsy of the use of the Baxter formula to resuscitate burns or do we it like Charlie did it? *The Journal of burn care & rehabilitation* 2000; 21: 91-95.
- [147] Cancio LC, Chávez S, Alvarado-Ortega M, Barillo DJ, Walker SC, et al. Predicting increased fluid requirements during the resuscitation of thermally injured patients. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 2004; 56: 404-14.
- [148] Mitra B, Fitzgerald M, Cameron P, Cleland Heather. Fluid resuscitation in major burns. *ANZ Journal of Surgery* 2006; 76: 35-38.
- [149] Holm C, Tegeler J, Mayr M, Pfeiffer U, Henckel von Donnersmarck G, et al. Effect of crystalloid resuscitation and inhalation injury on extravascular lung water: clinical implications. *Chest* 2002; 121: 1956-62.
- [150] Wise R, Jacobs J, Pilate S, Jacobs A, Peeters Y. Incidence and prognosis of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in severely burned patients: Pilot study and review of the literature. *Anaesthesiology Intensive Therapy* 2016; 48(2): 95.
- [151] Darling GE, Keresteci MA, Ibanez D, Pugash RA, Peters WJ, et al. Pulmonary complications in inhalation injuries with associated cutaneous burn. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 1996; 40:83-89. ;
- [152] American Burn Association. Evidence-based Guidelines Group. *The Journal of burn care & rehabilitation* 2001; 22: 27-52.

- [153] Pham TN, Cancio LC, Gibran NS, American Burn Association. American Burn Association practice guidelines burn shock resuscitation. *Journal of burn care & research* 2008; 29(1):257-66.
- [154] Gillenwater J, Garner W. Acute Fluid Management of Large Burns Pathophysiology, Monitoring, and Resuscitation. *Clinics in plastic surgery* 2017; 44: 495-503.
- [155] Kuwa T., Jordan BS, Cancio LC. Use of power doppler ultrasound to monitor renal perfusion during burn shock. *Burns* 2006; 32: 706-13.
- [156] Choi J, Cooper A, Gomez M, Fish J, Cartotto R. The 2000 Moyer award: The relevance of base deficits after burn injuries. *Journal of burn care & research* 2000; 21: 499-505.
- [157] Paratz JD, Stockton K, Paratz ED, Blot S, Muller N, et al. Burn resuscitation-hourly urine output versus alternative endpoints: a systematic review. *Shock* 2014; 42(4): 295-306.
- [158] Dries DJ, Waxman K. Adequate resuscitation of burn patients may not be measured by urine output and vital signs. *Critical Care Medicine* 1991; 19(3): 327-29.
- [159] Küntscher 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(1): 37-43.
- [160] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy collaborative group: early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England Journal of Medicine* 2001; 345: 1368-77.
- [161] Aboelatta Y, Abdelsalam A. Volume overload of fluid resuscitation in acutely burned patients using transpulmonary thermodilution technique. *Journal of burn care & research* 2013;34:349-54.
- [162] Holm C, Mayr M, Tegeler J, Hörbrand F, Henckel von Donnersmarck G, et al. A clinical randomized study on the effects of invasive monitoring on burn shock resuscitation. *Burns* 2004; 30: 798-807.
- [163] Demling RH, LaLonde C. Early post burn lipid peroxidation (effect of ibuprofen and allopurinol). *Surgery* 1990; 107: 85-93.
- [164] Friedl HP, Till GO, Trentz O, Ward PA. Roles of histamine complement and xanthine oxidase thermal injury of skin. *American Journal of Pathology* 1989; 135: 203-17.
- [165] Sakurai M, Tanaka H, Matsuda T, Goya T, Shimazaki S, et al. Reduced resuscitation fluid volume for second degree experimental burns with delayed interaction of vitamin C therapy (beginning 6 hrs after injury). *Journal of Surgical Research* 1997; 73: 24-27.
- [166] Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y, Matsuda H, Shimazaki S. Reduction of resuscitation fluid volumens in severely burned patients using ascorbic acid administration: a randomized, prospective study. *Archives of Surgery* 2000; 135(3): 326-31.
- [167] Annetta MG, Pittiruti M, Vecchiarelli P, Silvestri D, Caricato A, et al. Immunonutrients in critically ill patients: an analysis of the most recent literature. *Minerva Anestesiologica* 2016; 82(3): 320-31.
- [168] Ziegler B, Fischer S, Pieper D. Evidence and Trends in Burn Wound Debridement: An Evidence Map. First Published June 11, 2020 Review Article <https://doi.org/10.1177/2292550320928553>.
- [169] Aggarwal A, Chittoria RK, Chavan V, Reddy CL, Gupta S. Prophylactic Tracheostomy for Inhalational Burns. *World journal of plastic surgery* 2020; 9(1): 10-13.

- [170] Herndon DN, Barrow RE, Rutan TC, Minifee P, Jahoor F, et al. Effect of propranolol administration on hemodynamic and metabolic responses of burned pediatric patients. *Annals of Surgery* 1988; 208(4): 484-92.
- [171] McClave SA, Taylor BE, Martindale R, Warren MM, Johnson DR, et al. and the Society of Critical Care Medicine and the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2016; 40(2): 159-211.
- [172] Bianchi ME: DAMPSs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *Journal of leukocyte biology* 2007; 81(1): 1-5.
- [173] Janeway CA. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunology today* 1992; 13(1): 11-16.
- [174] Janeway CA, Bottomly K. Signals and signs for lymphocyte responses. *Cell* 1994; 76(2): 275-85.
- [175] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101(6): 1644-55.
- [176] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP /ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Critical Care Medicine* 2003; 31(4):1250-56.
- [177] Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Critical Care Medicine* 1995; 23(10): 1638-52.
- [178] Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Critical Care Medicine* 2009; 37(5): 1649-54.
- [179] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8): 801-10.
- [180] Vincent JL, Martin GS, Levy MM. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. *Critical Care* 2016; 20(1): 210.
- [181] Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes IV JH, Gamelli RL, Palmeieri TL, et al.: American Burn Association Consensus Conference to Define Sepsis and Infection in Burns. *Journal of burn care & research* 2007; 28: 776-90.
- [182] Bogнар Z, Foldi V, Rezman B, Bogar L, Csontos C. Extravascular lung water index as a sign of developing sepsis in burns. *Burns* 2010; 36(8): 1263-70.
- [183] Barati M, Alinejad F, Bahar MA, Tabrisi MS, Shamshiri AR, et al.: Comparison of WBC, ESR, CRP and PCT serum levels in septic and non-septic burn cases. *Burns* 2008; 34: 770-74.
- [184] Paratz JD, Lipman J, Boots RJ, Muller MJ, Paterson DL. A new marker of sepsis post burn injury? *Critical Care Medicine* 2014; 42(9): 2029-36.

- [185] Vincent JL. The Clinical Challenge of Sepsis Identification and Monitoring. May 17, 2016 <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002022>.
- [186] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine* 2017; 43(3): 304.
- [187] Vincent JL, Sakr Y, Sprung C. Sepsis occurrence in acutely ill patients (SOAP) investigators: All blood transfusions associated with greater mortality rates? Results of the sepsis occurrence in acutely ill patients study. *Anesthesiology* 2008; 108: 31-39.
- [188] Hebert PC, Wells G, Blaunchmann MA, Marschall J, Martin C, et al. Multicenter randomized controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion requirements in critical care investigators, Canadian critical care trials group. *The New England Journal of Medicine* 1999; 340: 409-17.
- [189] Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 2016; 315(8): 788-800.
- [190] Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002; 121: 2000.
- [191] Coudray A, Romand JA, Treggiari M, Bendjelid K. Fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: a review of indexes used in intensive care. *Critical Care Medicine* 2005; 33: 2757.
- [192] Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A, Blanchard L, Rabbani R, et al. Incorporating Dynamic Assessment of Fluid Responsiveness Into Goal-Directed Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine* 2017; 45: 1538.
- [193] The NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *The New England Journal of Medicine* 2009; 360: 1283-97.
- [194] Bell M, Granath F, Schön S, Ekbom A, Martling CR. Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. *Intensive Care Medicine* 2007; 33 (5): 773-80.
- [195] Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, et al. The richmond agitation-sedation scale validity and reliability in adult Intensive care unit patients. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 2002; 166: 1338-44.
- [196] Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the sedation-agitation scale for adult critically ill patients. *Critical Care Medicine* 1999; 27(7): 1325-29.
- [197] Fonyó Attila. *Az orvosi élettan tankönyve. 26. fejezet - A szervezet védekező mechanizmusai*. Medicina Könyvkiadó Zrt. , 2011.
- [198] Daugherty PA, Balch CM. Special requirements for isolation of purified lymphocyte populations in infected patients. *Federation Proceedings* 1981; 40: 1120-27.

- [199] Calvano SE, Greenlee PG, Reid AM, deRiestal HF, Shires GT, et al. Granulocyte contamination of Ficoll-Hypaque preparations of mononuclear cells following thermal injury may lead to substantial overestimation of lymphocyte recovery. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 1988; 28: 353-61.
- [200] Van den Akker ELT, Baan CC, van den Berg B, Russcher H, Joosten K, et al. Ficoll-separated mononuclear cells from sepsis patients are contaminated with granulocytes. *Intensive Care Medicine* 2008; 34: 912-16.
- [201] Medzhitov PHP, Janeway CA. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997; 388: 394-97.
- [202] Bogár L, Tarsoly P, Jaksó P. Characteristics of light and heavy polymorphonuclear leukocytes. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2002; 27: 149-53.
- [203] Spittler A, Razenberger M, Kupper H, Kaul M, Hackl W, et al. Relationship between interleukin-6 plasma concentration in patients with sepsis, monocyte phenotype, monocyte phagocytic properties, and cytokine production. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31: 1338-42.
- [204] Lamy M, Deby-Dupont G. Is sepsis a mediator-inhibitor mismatch? *Intensive Care Medicine* 1995; 21: 250-57.
- [205] Guisasola MC, Alonso B, Bravo B, Vaquero J, Chana F. An overview of cytokines and heat shock response in polytraumatized patients. *Cell Stress and Chaperones* 2018; (23): 483-89.
- [206] Moore DF, Davis C, Rodrick M, Mannick JA, Fearon DT. Neutrophil activation in thermal injury as assessed by increased expression of complement receptors. *The New England Journal of Medicine* 1986; 314: 948-53.
- [207] Tidball JG. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 2005; 288: 345-53.
- [208] Claridge JA, Golob JF Jr, Leukhardt WH, Sando MJ, Fadlalla AM, et al. The “fever workup” and respiratory culture practice in critically ill trauma patients. *Journal of Critical Care* 2010; 25: 493-500.
- [209] Cochrane CG. Immunologic tissue injury mediated by neutrophilic leukocytes. *Advances in immunology* 1968; 9: 97-162.
- [210] Fujishima S, Aikawa N. Neutrophil-mediated tissue injury and its modulation. *Intensive Care Medicine* 1995; 21: 277-85.
- [211] Smith JA. Neutrophils, host defense, and inflammation: a double-edged sword. *Journal of leukocyte biology* 1994; 56: 672-86.
- [212] Moore CB, Medina MA, Deventer HW, O'Connor BP, Cameron S, Taxman DJ, Maile R, Ting JPY, Cairns BA. Downregulation of immune signaling genes in patients with large surface burn injury. *Journal of burn care & research* 2007; 28: 879-87.
- [213] Schwacha MG, Chaudry IH, Alexander M. Regulation of macrophage IL-10 production postinjury via β 2 integrin signaling and the P38 MAP kinase pathway. *Shock* 2003; 20: 529-35.
- [214] Injevan JAT, Sparkes BG, Mills GB, Peters WJ, Falk RE. Impairment of T cell activation in burn patients: a possible mechanism of thermal injury-induced immunosuppression. *Clinical and Experimental Immunology* 1986; 65: 570-81.

- [215] Reikeras O. Immune depression in musculoskeletal trauma. *Inflammation Research* 2010; 59: 409-14.
- [216] Murray CK, Hoffmaster RM, Schmit DR, Hospenthal DR, Ward JA, et al. Evaluation of White Blood Cell Count, Neutrophil Percentage, and Elevated Temperature as Predictors of Bloodstream Infection in Burn Patients. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2007; 142(7): 639-42.
- [217] Franz N, Dieteren S, Köhler K, Mörs K, Sturm R, et al. Alcohol binge reduces systemic leukocyte activation and pulmonary PMN infiltration after blunt chest trauma and hemorrhagic shock. *Inflammation* 2019; (42): 690-701.
- [218] Choi M, Rabb H, Arnaout MA, Ehrlich HP. Preventing the infiltration of leukocytes by monoclonal antibody blocks the development of progressive ischemia in rat burns. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1995; 96(5): 1177-85.
- [219] Machlus KR, Italiano JE. The incredible journey: from megakaryocyte development to platelet formation. *The Journal of cell biology* 2013; 201(6): 785-96.
- [220] Dewitte A, Lepreux S, Villeneuve J, Rigother C, Combe C et al. Blood platelets and sepsis pathophysiology: A new therapeutic prospect in critical ill patients? *Annals of Intensive Care* 2017; 7:115.
- [221] Etulain J, Schattner M. Glycobiology of platelet-endothelial cell interactions. *Glycobiology* 2014; 24(12): 1252-59.
- [222] Fonyó Attila. *Az orvosi élettan tankönyve. 27. fejezet - Vérzéscsillapodás (haemostasis)*. Medicina Könyvkiadó Zrt. , 2011.
- [223] Kapur R, Zuferey A, Boilard E, Semple JW. Nouvelle cuisine: platelets served with infammation. *The Journal of Immunology* 2015; 194(12): 5579-87.
- [224] Manne BK, Xiang SC, Rondina MT. Platelet secretion in infammatory and infectious diseases. *Platelets* 2017; 28(2): 155-64.
- [225] Ed Rainger G, Chimen M, Harrison MJ, Yates CM, Harrison P, et al. The role of platelets in the recruitment of leukocytes during vascular disease. *Platelets* 2015; 26(6): 507-20.
- [226] Page C, Pitchford S. Neutrophil and platelet complexes and their relevance to neutrophil recruitment and activation. *International immunopharmacology* 2013; 17(4): 1176-84.
- [227] Mazzucco L, Borzini P, Gope R. Platelet-derived factors involved in tissue repair-from signal to function. *Transfusion medicine reviews* 2010; 24(3): 218-34.
- [228] Nieuwland R, Sturk A. Platelet-derived microparticles. In: Michelson AD, editor. *Platelets*. Academic Press 2013; 403-13.
- [229] Levi M. Platelets in critical illness. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2016; 42(3): 252-57.
- [230] Doi K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, Star RA. Animal models of sepsis and sepsis-induced kidney injury. *Journal of clinical and invastigative dermatology* 2009; 119(10): 2868-78.
- [231] Ward PA. New approaches to the study of sepsis. *EMBO molecular medicine* 2012; 4(12): 1234-43.
- [232] Fink MP. Animal models of sepsis. *Virulence* 2014; 5(1): 143-53.
- [233] Rittirsch D, Hoesel LM, Ward PA. The disconnect between animal models of sepsis and human sepsis. *Journal of leukocyte biology* 2007; 81(1): 137-43.

- [234] Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, Cuschieri J, Cuenca AG, et al. A genomic storm in critically injured humans. *The Journal of experimental medicine* 2011; 208(13): 2581-90.
- [235] Schaub LJ, Moore HB, Cap AP, Glaser JJ, Moore EE, et al. Nonhuman primate model of polytraumatic hemorrhagic shock recapitulates early platelet dysfunctions observed following severe injury in humans. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2017; 82(3): 461-69.
- [236] Gonzalez E, Moore EE, Moore HB, Chapman HP, Silliman CC, et al. Trauma-Induced Coagulopathy: An institution's 35 year perspective on practice and research. *Scandinavian journal of surgery* 2014; 103(2): 89-103.
- [237] Solomon C, Traintinger S, Ziegler B, Hanke A, Rahe-Meyer N, et al. Platelet Function Following Trauma. A Multiple Electrode Aggregometry Study. *Thrombosis and haemostasis* 2011; 106(2): 322-30.
- [238] Hoffmann M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thrombosis and haemostasis* 2001; 85(6): 958-65.
- [239] Kutcher ME, Redick BJ, McCreery RC, Crane IM, Greenberg MD, et al. Characterization of platelet dysfunction after trauma. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2012; 73(1): 13-19.
- [240] Brown LM, Call MS, Margaret Knudson M, Cohen MJ, Trauma Outcomes Group, et al. A normal platelet count may not be enough: the impact of admission platelet count on mortality and transfusion in severely injured trauma patients. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2011; 71 (2 Suppl 3): 337-42.
- [241] Cardenas JC, Wade CE, Holcomb JB. Mechanisms of trauma-induced coagulopathy. *Current opinion in hematology* 2014; 21(5): 404-09.
- [241] Lavrentieva A, Kontakiotis T, Bitzani M, Papaioannou-Gaki G, Parlapani A, et al. Early coagulation disorders after severe burn injury: impact on mortality. *Intensive Care Medicine* 2008; (34): 700-06.
- [242] Kowal-Vern A, Gamelli RL, Walenga JM, Hoppensteadt D, Sharp-Pucci M, et al. The effect of burn wound size on hemostasis: a correlation of the hemostatic changes to the clinical state. *The Journal of Trauma* 1992; (33): 50-56.
- [243] Sherren PB, Hussey J, Martin R, Kundishora T, Parker M, et al. Acute burn induced coagulopathy. *Burns* 2013; (39): 1157-61.
- [244] Whittaker B, Christiaans S, Altice J, Chen M, Bartolucci A, et al. Early coagulopathy is an independent predictor of mortality in children after severe trauma. *Shock* 2013; (39): 421-26.
- [245] Warner P, Fields AL, Braun LC, James LE, Bailey JK, et al. Thrombocytopenia in the pediatric burn patient. *Journal of burn care & research* 2011; (32): 410-14.
- [246] Marck RE, Montagne HL, Tuinebreijer WE, Breederveld RS. Time course of thrombocytes in burn patients and its predictive value for outcome. *Burns* 2013; (39): 714-22.
- [247] Fujimi S, MacConmara MP, Maung AA, Zang Y, Mannick JA, et al. Platelet depletion in mice increases mortality after thermal injury. *Blood* 2006; 107: 4399-4406.
- [248] Chotow WT, Michas C. Comparative coagulation abnormality patterns in moderately and severely burned patients. *Burns* 1981; 7: 434-37.

- [249] Takashima Y. Blood platelets in severely injured burned patients. *Burns* 1997; 23(7/8): 591-95.
- [250] Mazur EM. Megkaryocytes and megakaryocytopoiesis, Chapter 9. In *Thrombosis and Hemaemorrhage*, eds J. Loscalzo and A.I. Schaefer. Blackwell Scientific Publications, Boston, US, 1994, ISBN 0-86542-263-X.
- [251] Cato LD, Wearn CM, Bishop JRB, Stone MJ, Harrison P, et al. Platelet count: A predictor of sepsis and mortality in severe burns. *Burns* 2018; (44): 288-97.
- [252] Bittner EA, Shank E, Woodson L, Martyn JA. Acute and perioperative care of the burn-injured patient. *Anesthesiology* 2015; 122(2): 448-64.
- [253] Jakab L. A szervezeti „acut phasis reactio”. *Orvosi Hetilap* 1993; 134: 563-68.
- [254] Fabry TL. Mechanism of erythrocyte aggregation and sedimentation. *Blood* 1987; 70: 1572-76.
- [255] Stoltz JF, Donner M. Hemorheology: Importance of erythrocyte aggregation. *Clinical Hemorheology* 1987; 7: 15-23.
- [256] Cutts JH. Cell separation. *Methods in Hematology* Academic Press, New York 1970; 39-69.
- [257] Bogar L, Molnar Z, Kenyeres P, Tarsoly P. Sedimentation characteristics of leukocytes can predict bacteraemia in critical care patients. *Journal of Clinical Pathology* 2006; 59: 523-25.
- [258] Bogar L, Tarsoly P. Gravity sedimentation of leukocytes is partially independent from erythrocyte sedimentation. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2006; 34: 439-45.
- [259] Bogar L, Molnar Zs, Tarsoly P, Kenyeres P, Marton S. Serum procalcitonin level and leukocyte antisedimentation rate as early predictors of respiratory dysfunction after oesophageal tumour resection. *Critical Care* 2006; 10: R110.
- [260] Bogár L, Molnár Zs, Kenyeres P, Tarsoly P. A fehérvérsejtek szedimentációs tulajdonságai megváltoznak bakteriémiában. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 2007; 37: 3-7.
- [261] Ezer E, Schrick D, Tókécs-Füzesi M, Szapary L, Bogar L, et al. A novel approach of platelet function test for prediction of attenuated response to clopidogrel. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2019; 73(2): 359-69.
- [262] Bogár L, Horváth JA, Tekeres M. Leukocyte motion during gravity sedimentation of whole blood. In: List WF, Müller MM, McQueen MJ (Eds.) *Advances in Critical Care Testing*, Springer-Verlag, Berlin, 1997; 13-19.
- [263] Molnar T, Peterfalvi A, Szereday L, Pusch G, Szapary L, et al. Deficient leucocyte antisedimentation is related to post-stroke infections and outcome. *Journal of Clinical Pathology* 2008; 61: 1209-13.
- [264] Deme D, Telekes A. Prognostic importance of plasma C-reactive protein (CRP) in oncology. *Orvosi Hetilap* 2017; 158(7): 243-56.
- [265] Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *The Journal of biological chemistry* 2004; 279(47): 48487-90.
- [266] Di Martino V, Weil D, Cervoni JP, Thevenot T. New prognostic markers in liver cirrhosis. *World journal of hepatology* 2015; 7(9): 1244-50.
- [267] Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation* 2003; 111(12): 1805-12.

- [268] Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Annals of medicine* 2000; 32: 274-78.
- [269] Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, et al. The complete sequence of human procalcitonin. *FEBS letters* 1984; 167: 93-99.
- [270] Snider RH, Nylén ES, Becker KL. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *Journal of investigative medicine* 1997; 45: 552-60.
- [271] Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nylén ES, Snider RH, et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1998; 83: 3296-301.
- [272] Meisner M. Procalcitonin: tapasztalatok a bakteriális infekciók és a szisztémás gyulladás új diagnosztikai eszközével. *Focus Medicinae* 2000; II(1-2): 13-20.
- [273] Nylén ES, Whang KT, Snider RH, Steinwald PM, White JC, et al. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Critical Care Medicine* 1998; 26: 1001-06.
- [274] Oberhoffer M, Russwurm S, Stonans I, Stonane E, Vogelsang H, et al. Human peripheral blood mononuclear cells express mRNA for procalcitonin; modulation by lipopolysaccharides and sepsis related cytokines. *Critical Care* 1998; 2 (suppl 1): 16-17.
- [275] Brunkhorst FM, Forycki ZF, Wagner J. Release and kinetics of procalcitonin (PCT) after gram-negative bacterial injection in a healthy subject (Abstract). *Shock* 1997; 7: 124.
- [276] Dandona P, Nix D, Wilson MF, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1994; 7: 1605-08.
- [277] Schmidt J, Meisner M, Tschakowsky K, Schüttler J. Procalcitonin moduliert die proinflammatorische Zytokinfreisetzung in vitro (Abstract). *AINS* 1997; 32: 171.
- [278] Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, et al. Procalcitonin and C-reactive protein during the early post-traumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Medicine* 1998; 24(2): 185-88.
- [279] Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, et al. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Critical Care Medicine* 2000; 28: 950-57.
- [280] Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 2004; 86-B: 313-23.
- [281] Lee YJ, Park CH, Yun JW, Lee YS. Predictive comparisons of procalcitonin (PCT) level, arterial ketone body ratio (AKBR), APACHE III score and multiple organ dysfunction score (MODS) in systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Yonsei medical journal* 2004; 29(45): 29-37.
- [282] Gosling P, Dickson GR. Serum C-reactive protein in patients with serious trauma. *Injury* 1992; 23: 483-86.
- [283] Neely AN, Smith WL, Warden GD. Efficacy of a rise in C-reactive protein serum levels as an early indicator of sepsis in burned children. *The Journal of burn care & rehabilitation* 1998; 19: 102-05.

- [284] Neely AN, Fowler LA, Kagan RJ, Warden GD. Procalcitonin in pediatric burn patients: an early indicator of sepsis? *The Journal of burn care & rehabilitation* 2004; 25: 76-80.
- [285] Lavrentieva A, Kontakiotis T, Lazaridis L, Tsotsolis N, Koumis J, et al. Inflammatory markers in patients with severe burn injury. What is the best indicator of sepsis? *Burns* 2007; 33: 189-94.
- [286] Jeschke MG, Finnerty CC, Kulp GA, Kraft R, Herndon DN. Can we use C-reactive protein levels to predict severe infection or sepsis in severely burned patients? *International Journal of Burns and Trauma* 2013; 3(3):137-43.
- [287] Lev EI. Immature Platelets: Clinical Relevance and Research Perspectives. *Circulation* 2016; 134(14): 987-88.
- [288] Csontos C, Rezman B, Foldi V, Bogar L, Drenkovics L, et al. Effect of N-acetylcysteine treatment on oxidative stress and inflammation after severe burn. *Burns* 2012; 38: 428-37.
- [289] Szelig L, Rendeki S, Foldi V, Lantos J, Bogar L, et al. Time course of CD marker expression in patients with burns and its prognostic value. *Burns* 2014; 40: 575-82.

9. Szerzői publikációk

A szerző értekezéssel kapcsolatos publikációi

M Rozanovic*, Cs Csontos, L Bogár, L Szélig, T Bocskai, P Kovács, M Matancic, A Miseta, **Cs Loibl***. Can leukocyte antisedimentation rate (LAR) predict septic complications early in polytrauma and burn victims? *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2016; 64(4): 875-885.

* = equal contribution, teljes IF: 1,815

IF a szerzők döntése alapján: 0,908

Cs Loibl, M Rozanovic, L Bogár, A Pankaczi, P Kovács, A Miseta, T Molnár, Cs Csontos. Lack of early platelet and leukocyte activation can indicate complications after major burn injury. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2020; vol. Pre-press, no. Pre-press: pp. 1-10. doi.: 10.3233/CH-190779.

IF:1,642

A felhasznált közlemények impakt faktora: 2,55

Loibl Cs, Bogár L, Szélig L, Bocskai T, Kovács P, Matancic M, Rozanovic M, Miseta A, Csontos Cs. A leukocita antiszedimentációs ráta prediktív értéke politraumatizált és égett betegeknél. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 2016; 47(1): 24-30.

Egyéb közlemények

Suto B, Bagoly T, Borzsei R, Lengl O, Szolcsanyi J, Nemeth T, **Loibl C**, Bardonicsek Z, Pinter E, Helyes Z. Surgery and sepsis increase somatostatin-like immunoreactivity in the human plasma. *Peptides* 2010; 31(6): 1208-12.

IF: 2,535

Suto B, Szitter I, Bagoly T, Pinter E, Szolcsanyi J, **Loibl C**, Nemeth T, Tanczos K, Molnar T, Leiner T, Varnai B, Bardonicsek Z, Helyes Z. Plasma somatostatin-like immunoreactivity increases in the plasma of septic patients and rats with systemic inflammatory reaction: experimental evidence for its sensory origin and protective role. *Peptides* 2014; (54): 49-57.

IF: 2,535

Nagy B, Szelig L, Rendeki Sz, **Loibl Cs**, Rezman B, Lantos J, Bogar L, Csontos Cs. Dynamic changes of matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 after burn injury. *Journal of Critical Care* 2015 Feb;30(1): 162-166.

IF: 2,445

Szabó Zs, Alotti N, Szélig L, Magyar K, Habon T, **Loibl Cs**, Frenyó M, Csécs R, Bogár L, Csontos Cs. Sikeres aorta-billentyűcsere leptospirafertőzésben. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 2018; 48(2): 18-24.

Bocskai T, **Loibl C**, Vamos Z, Woth G, Molnar T, Bogar L, Lujber L. Cost-effectiveness of anesthesia maintained with sevoflurane or propofol with and without additional monitoring: a prospective, randomized controlled trial. *BMC Anesthesiology* 2018 Jul 28;18(1):100.

IF: 1,619

P Kovacs, L Szelig, Sz Kun, **Cs Loibl**, GL Woth, GA Molnar, I Wittmann, L Bogar, A Miseta, Cs Csontos. Changes of para-, meta- and ortho-tyrosine over time in burned patients. *Immunobiology* 2020; 225(3): 151917.

IF: 2,798

Kongresszusi előadás kivonat impakt faktoros újságban

Bogar L, Szelig L, **Loibl C**, Rendeki S, Bocskai T, Csontos C. Leukocyte anti-sedimentation rate predicts life-threatening conditions of polytrauma victims earlier than other conventional inflammatory markers. *Biorheology* 2015;52(1-2):45.

IF: 0,981

Idézhető előadás kivonatok

Loibl Cs, Rendeki Sz. 1982 - 2012: A Falkland-szigetekért vívott hadjárat egészségügyi ellátásának bemutatása brit oldalról (emlékezés a 30 éve történt eseményekre). *Honvédtörvos* 2013; 65 (3-4): 99.

Rendeki Sz, **Loibl Cs**. Triage: a panacea? *Honvédtörvos* 2013; 65 (3-4): 104.

Loibl Cs, Rendeki Sz. A brit katonai orvoslás tevékenységének összehasonlítása a Falkland-szigetekért vívott harcok, és az 1991-es Öböl háború során. *Honvédtörvos* 2014; 66 (3-4): 90.

Loibl C, Bogar L, Szelig L, Rendeki Sz, Bocskai T, Csontos C. Leukocyte antisedimentation rate predicts early nosocomial infections in trauma patients. *The Hungarian Journal of Vascular Diseases* 2015;S: 43.

Loibl C, Szélig L, Kovács P, Matancic M, Pankaczi A, Rozanovic M, Miseta A, Csontos C. Leukocita antiszedimentációs ráta (LAR) mint a szeptikus szövödmények előrejelzője égett betegekben. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 2016; 46(S2):6.

Rozanovic M, Bocskai T, Bogár L, Csontos Cs, Kovács P, Matancic M, Pankaczi A, Szélig L, **Loibl Cs**. Biofű mérgezést követő intenzív terápiai ellátás tapasztalatai. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 2017; 47(4): 5-12.

Kongresszusi előadások

Loibl Cs, Szenohradzski K, Hudák I, Ezer E. Agyi arterio-venosus malformációk endovasculáris kezelésének haemodinamikai vonatkozásai és perioperatív ellátása (Előtanulmány). MAITT 35. Nemzeti Kongresszusa. Debrecen, 2007.05.18-19.

Loibl Cs, Jakab T, Ezer E. Ismeretek nélküli életvégi döntések? - egy felmérés tapasztalatai. MAITT 38. Nemzeti Kongresszusa. Eger, 2010.05.13-15.

Loibl Cs, Pankaczi Zs, Bognár Zs, Kiss Z, Rendeki Sz, Csontos Cs, Wiegand N. Szokatlan etiológiájú compartement („rekesz”) szindróma multidiszciplináris ellátása”. PTE Orvostudományi és Egészségtudományi Szakosztály, Tanulságos Esetek Fóruma. Pécs, 2012.11.05.

Loibl Cs, Rendeki Sz. Az „Egyetértés” - Hadművelet („Operation Corporate”) egészségügyi ellátásának bemutatása - a brit oldalról (emlékezés az 1982-es Falkland-szigetekért vívott hadjáratra).

Magyar Katonai Katasztrófa Orvostani Társaság XV. Tudományos Konferenciája. Budapest, 2012.11.28.

Rendeki Sz, **Loibl Cs**. Triage: a panacea?

Magyar Katonai Katasztrófa Orvostani Társaság XV. Tudományos Konferenciája. Budapest, 2012.11.28.

Loibl Cs, Rendeki Sz. A brit katonai orvoslás tevékenységének összehasonlítása a Falkland-szigetekért vívott harcok, és az 1991-es Öböl háború során.

Magyar Katonai Katasztrófa Orvostani Társaság XVI. Tudományos Konferenciája, Budapest, 2013.11.27.

Rendeki Sz, **Loibl Cs**. A műveleti medicina koncepció.

Magyar Katonai Katasztrófa Orvostani Társaság XVI. Tudományos Konferenciája, Budapest, 2013.11.27.

Rendeki Sz, **Loibl Cs**, Tamás A, Kovács K, Smuk G, Reglődi D, Lantos J, Szántó Z. Tüdőcontusió állatkísérletes modelljével végzett vizsgálataink első eredményei.

MAITT 42. Nemzeti Kongresszusa. Siófok, 2014.05.22-24.

Sz Rendeki, **Cs Loibl**, L Szelig, B Nagy, K Kovács, G Smuk, J Lantos, G Jancso, TF Molnar, Z Szanto. Initial results of investigations of lung contusion with animal models.

3rd Pan European-Congress of Military Medicine. Belgrade, Republic of Serbia, 02-06.06.2014.

Cs Loibl, B Nagy, Sz Rendeki. Educational aspects of the operational medicine concept among the medical schools in Hungary.

3rd Pan European-Congress of Military Medicine. Belgrade, Republic of Serbia, 02-06.06.2014.

Loibl Cs, Bocskai T, Bogár L, Rendeki Sz, Szélig L, Csontos Cs. A leukocita antiszedimentációs ráta a hagyományos gyulladásos markereknél korábban jelzi az életveszélyes állapotot traumás sérültekben. Magyar Hemoreológiai Társaság XXII. Kongresszusa. Pécs, 2015.02.27-28.

L Bogar, L Szelig, **Cs Loibl**, Sz Rendeki, T Bocskai, Cs Csontos. Leukocyte anti-sedimentation rate predicts life-threatening conditions of poly-trauma victims earlier than other conventional inflammatory markers. 15th International Congress of Biorheology and 8th International Conference on Clinical Hemorheology. Seoul, Republic of Korea, 05.24-28.2015.

Loibl Cs, Bocskai T, Bogár L, Matancic M, Rendeki Sz, Szélig L, Csontos Cs. A leukocita antiszedimentációs ráta (LAR) vizsgálata politraumatizált, és égett betegekben. MAITT 43. Nemzeti Kongresszusa. Siófok, 2015.05.28-30.

Bocskai T, **Loibl Cs**, Woth G, Bogár L. TIVA és kombinált anesztézia költségeinek és gyógyszerfelhasználásának vizsgálata. MAITT 43. Nemzeti Kongresszusa. Siófok, 2015.05.28-30.

Cs Loibl, L Bogar, L Szelig, Sz Rendeki, T Bocskai, Cs Csontos. Leukocyte antisedimentation rate predicts early nosocomial infections in trauma patients.

XXII European Congress of the International Union of Angiology. Budapest, 6-9.09.2015.

Rozanovic M, Csontos Cs, Bogár L, Szélig L, **Loibl Cs**. A leukocita antiszedimentációs ráta (LAR) szerepe intenzív terápiás ellátást igénylő égett és politraumatizált betegekben.

PTE ÁOK Házi TDK Konferencia. *Díjazott előadás (2.hely)* Pécs, 2016.04.14.

Loibl Cs, Szélig L, Kovács P, Matancic M, Pankaczi A, Rozanovic M, Miseta A, Csontos Cs. Leukocita antiszedimentációs ráta (LAR) mint a szeptikus szövődmények előrejelzője égett betegekben. *Díjazott előadás (Wittek László Ösztöndíj 1. hely)*

MAITT 44. Nemzeti Kongresszusa. Siófok, 2016.05.20.

M Rozanovic, T Bocskai, L Bogár, Cs Csontos, P Kovács, M Matancic, L Szélig, **Cs Loibl**. Alpha-PVP designer drug abuse and it's intensive care consequences.

8th International Student Medical Congress. Kosice, Slovakia, 23.06.2016.

Cs Loibl, T Bocskai, L Bogár, P Kovács, M Matancic, M Rozanovic, L Szélig, Cs Csontos. The role of leukocyte antisedimentation rate (LAR) in polytrauma and burn victims.

Díjazott előadás ('PhD Research' Session 2ndPlace). 8th International Student Medical Congress. Kosice, Slovakia, 23.06.2016.

Loibl Cs., Szélig L, Kovács P, Matancic M, Pankaczi A, Rozanovic M, Miseta A, Csontos Cs. Leukocita antiszedimentációs ráta (LAR) mint a szepszis szövődmények előrejelzője égésbetegségben. Magyar Égési Egyesület, Égés Klub. Budapest, 2016.10.14.

Loibl Cs., Bocskai T, Csontos Cs, Matancic M, Rozanovic M, Szélig L, Tóth I, Végh I, Lujber L, Gerlinger I. NIM EMG endotrachealis tubussal végzett pajzsmirigy műtét aneszteziológiai ellátása (Esetismertetés). MAITT 46. Nemzeti Kongresszusa. Eger, 2018.05.24.

Rozanovic M, **Loibl Cs.**, Csontos Cs, Matancic M, Szélig L, Orosz É, Lujber L, Gerlinger I, Bocskai T. MELAS- szindróma két esete (Esetismertetés). MAITT 46. Nemzeti Kongresszusa. Eger, 2018.05.24.

Loibl Cs. Újdonságok az intenzív terápiában: gépi lélegeztetés. Mediterrán Intenzíves Randevú. Pécs, 2019.09.20.

Posztterek

Sütő B, **Loibl Cs.** Intrathecalis opiátok alkalmazása orthopédiai műtét beavatkozások során. MAITT 35. Nemzeti Kongresszusa. Debrecen, 2007.05.18-19.

Loibl Cs., Szenohradzki K, Hudák I, Ezer E. Folytatás... Agyi Arteriovenosus Malformatiok Endovascularis Kezelésének Postoperatív Utánkövetése. MAITT 36. Nemzeti Kongresszusa. Balatonfüred, 2008.05.16-17.

Sütő B, Vargán V, Leiner T, Mikor A, **Loibl Cs.**, Molnár Zs. Intenzív terápiás osztályunkon elvégzett percutan tracheostomiák auditja. MAITT 36. Nemzeti Kongresszusa. Balatonfüred, 2008.05.16-17.

Sütő B, Leiner T, Mikor A, **Loibl Cs.**, Molnár Zs, Németh T, Wéber Gy, Róth E, Lantos J. Az albuminpótlás hatása az oxidatív stressz markerekre hypalbuminaemiás, akut tüdőszövődményben szenvedő betegekben (előtanulmány). MAITT 37. Nemzeti Kongresszusa. Balatonfüred, 2009.05.14-16.

Loibl Cs., Mezősi E, Mühl D. Hypothalamus elégtelenség-intenzív terápiás és multidiszciplináris nehézségei (Esetismertetés). MAITT 38. Nemzeti Kongresszusa. Eger, 2010.05.13-15.

Loibl Cs., Bognár Zs, Rendeki Sz, Wiegand N, Csontos Cs. Designer droghasználat talaján kialakuló compartment syndroma multidiszciplináris ellátása (Esetismertetés). MAITT 40. Nemzeti Kongresszusa. Siófok, 2012.05.03-05.

Loibl Cs, Fischer T, Matancic M, Rendeki Sz, Szélig L, Csontos Cs. Lyell szindrómával kezelt beteg multidiszciplináris ellátása (Esetismertetés).

MAITT 42. Nemzeti Kongresszusa. Siófok, 2014.05.22-24.

Sz Rendeki, **Cs Loibl**, B Nagy, L Szélig, Z Szántó, TF Molnár. It Happened a Century Ago: The Birth of Thoracic Surgical Anaesthesia. 3rd Pan European-Congress of Military Medicine. Belgrade, Republic of Serbia, 02-06.06.2014.

Cs Loibl, M Matancic, B Nagy, Sz Rendeki. Casualty evacuation during the battle for The Falklands 1982. Force Health Protection NATO Conference. Budapest, 23-26.06.2014.

Cs Loibl, M Matancic, B Nagy, Sz Rendeki. The compare of the British military medical care during Operation Corporate (1982) and Operation Granby (1991). Force Health Protection NATO Conference. Budapest, 23-26.06.2014.

Rozanovic M, Bocskai T, Bogár L, Csontos Cs, Matancic M, Szélig L, **Loibl Cs**. Alfa-Pirolidinopentiofenon (Alfa-PVP) használatot követő intenzív terápiás ellátás tapasztalatai (Esetismertetés). MAITT 44. Nemzeti Kongresszusa. Siófok, 2016.05.19-21.

Martin R, Csaba C, Bogár L, Szélig L, Bocskai T, Kovács P, Matancic M, Miseta A, **Loibl C**. Can leukocyte antisedimentation rate (LAR) predict septic complications and critical care survival earlier in polytrauma and burn victims? Conference of the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation. Lisbon, Portugal, 18.06.2016.

Cs Loibl, L Szélig, L Bogár, P Kovács, M Matancic, A Pankaczi, A Miseta, Cs Csontos. Leukocyte antisedimentation rate (LAR) as a sign of developing sepsis in burns.

European Society of Intensive Care Medicine LIVES 2017. Vienna, Austria, 26.09.2017.

Cs Loibl, Sz Rendeki, E Ezer, M Rozanovic, A Pankaczi, P Kovács, M Matancic, L Bogár, L Szélig, T Németh, A Tamás, A Miseta, T Molnár, Cs Csontos. Increase of platelet cellular density can predict infectious complication after severe burn injury.

European Society of Intensive Care Medicine LIVES 2019. Berlin, Germany, 01.10.2019.

10. Köszönetnyilvánítás

Első helyen szeretnék köszönetet mondani Mariannának, Leventének, Szüleimnek, Testvéremnek, és Családom minden egyes tagjának, Barátaimnak: Attilának, Dánielnek, Katalinnak, Károlynak, és Ricardonak akik a Hátországot biztosítják, támogatják, és megértéssel fogadják munkámat, és azon Szeretteimnek, akik már sajnos nincsenek Velünk.

Köszönöm Prof. Dr. Molnár F. Tamásnak programvezetőnek a lehetőséget, illetve Prof. Dr. Bogár Lajosnak, mint doktori iskola vezetőnek, és munkahelyi vezetőnek, az esélyt, és a támogatást, mellyel tudományos, és mindennapi klinikai munkásságom támogatta, támogatja. Külön köszönöm Prof. Dr. Miseta Attilának, illetve a PTE KK Labortóriumai Medicina Intézetnek a laboratóriumi vizsgálatok elvégzésében nyújtott szakmai segítségét.

Köszönöm dr. Molnár Tihamérnak a publikációk megírásában nyújtott önzetlen, és konstruktív segítségét.

Hálás köszönetem Témavezetőmnek, és Mesteremnek dr. Csontos Csabának, aki küzdeni tanított, illetve, hogy a Gondolkodásnak nincs alternatívája. Nélküle nem jutottam volna el oda, ahol vagyok.

Ezúton köszönöm a PTE KK AITI, a PTE KK Idegsebészeti Klinika ITO, a PTE KK I.sz. Belgyógyászati Klinika Intenzív Interdiszciplináris Osztály, a Dombóvári Szent Lukács Kórház AITO, a Mohácsi Kórház AITO, a Szigetvári Kórház AITO, valamint az egykori Magyar Honvédség Pécsi Honvédkórház KAIBO kiváló állományának, akik megszeretteték velem az aneszteziológiai és intenzív terápiás hivatást. Örökké hálával tartozom mindazon Kollégáimnak, és Kollégáimnak, akik már TDK-s koromtól kezdve szárnyaik alá vettek, és képességeim formálták, név szerint: dr. Ángyán Zoltánnak, dr. Bocskai Tímeának, dr. Dancs Korinnának, dr. Ezer Erzsébetnek, dr. Fabricsek Csabának, dr. Fischer Patriknak, dr. Földi Vikornak, dr. Heigl Péternek, dr. Komáromi Gábornak, dr. Rendeki Szilárdnak, és Akinek mindezt sajnos már nem tudom megköszönni: dr. Radnai Imrének. Értekezésemmel az Ő Emléke előtt kívánok tisztelni. Köszönöm továbbá a PTE KK AITI Akác utcai Telephely ITO, majd Központi ITO mindenkori személyzetének, valamint a PTE KK AITI aneszteziológus szakasszisztens állományának, akikkel együtt dolgoztam, dolgozok, különösen: Czigler Lászlónak, Gyulai Szabolcsnak, Jäger Katalinnak, Kisfalviné Varga Editnek, Majláti Katalinnak, Mátyás Tamásnak, Merkás Melindának, Rózsa Norbertnek, Sármási Gábornak, Schmidt Jenőnek, Takács Lajosnének, Tímár Csabának, Vári Veronikának, és Varga Zoltánnak.

Köszönet illeti szerzőtársaimat, különösen dr. Rozanovic Martint, dr. Szélig Líviát, dr. Kovács Patríciát, dr. Pankaczi Andreát, és dr. Rajj Lillát a publikációk létrejöttében, a mintavételekben, valamint a betegek szakszerű ellátásában.

A mintavételekben nyújtott segítségét külön köszönöm Szabóné Zalabai Katalinnak, és Döme Tibornének.

A szaknyelvi segítségért köszönettel tartozom Horváth Lillának, dr. Németh Tímeának, és Szelényi Andrásnak.

Köszönet illeti a PTE KK Traumatológiai és Kézsebészeti Klinika-, valamint a PTE KK Sebészeti Klinika Égéssebészeti Osztály állományait szakszerű munkájukért, melyet a betegek szakellátásában nyújtottak, nyújtanak, valamint azon betegeket, akik a vizsgálatokban történt részvételhez hozzájárultak.

Title: Can leukocyte antisedimentation rate (LAR) predict septic complications and critical care survival early in polytrauma and burn victims?

Names of authors: Martin Rozanovic^{1*}, Csaba Csontos¹, Lajos Bogár¹, Lívía Szélig¹, Tímea Bocskai¹, Patrícia Kovács¹, Marianna Matancic², Attila Miseta³, Csaba Loibl^{1*}

* = equal contribution

Corresponding author: Csaba Loibl

Full affiliations:

¹Department of Anesthesiology and Intensive Care, University of Pécs, Hungary

²1st Department of Internal Medicine, University of Pécs, Hungary

³Department of Laboratory Medicine, University of Pécs, Hungary

Complete address of presenting author:

tel.: +3672535832

fax: +3672503681

e-mail: csaba_loibl@yahoo.com

Abstract

BACKGROUND: In polytrauma and burn injury Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) develops. SIRS is presented in many hospitalized patients, including those who never develop infection or sepsis. Both in SIRS and sepsis the leukocyte activation occurs. In acute phase reaction leukocytes' upward flotation i.e. leukocyte antisedimentation rate (LAR) can indicate infectious origin.

OBJECTIVE: To evaluate the predictive power of LAR, serum C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) levels regarding mortality risk and development of septic complications.

METHODS: In a prospective, observational study, 36 patients were followed for 5 days (T1-T5) after admission to a critical care unit immediately with severe polytrauma or burn injury. Eleven patients developed septic complications, their LAR, CRP and PCT levels were analyzed before and after 3 days of sepsis was declared.

RESULTS: Ten patients died due to septic complications. In survivors LAR at T1 ($p < 0.001$) and T2 ($p < 0.001$) as well as CRP at T1 ($p < 0.05$) were significantly higher compared to controls and non survivors. In septic patients LAR ($p < 0.05$) and CRP ($p < 0.05$) showed a significant drop one day before sepsis was declared. PCT levels failed to predict this.

CONCLUSIONS: Drop in LAR and CRP levels may be warning signs regarding the onset of septic complications after severe polytrauma and burn injury.

Keywords: mechanical and heat trauma, inflammatory response, leukocyte antisedimentation rate, C-reactive protein, procalcitonin

Introduction

The reactions of the human body to traumatic tissue injuries and bacterial infections are similar. The reason of this might be that antigen structures of mitochondria released during injury and the genetic structures of the pathogens attacking the host are very similar. The inflammatory patterns caused by tissue injuries are called DAMPs (damage/danger associated molecular patterns), the reactions caused by microorganisms are PAMPs (pathogen associated molecular patterns).

Physiological DAMPs are located intracellularly, mainly in the nucleus or in the cytoplasm. Due to traumatic events these can express on the cell surface or can get out to the extracellular space [1]. The extracellular functions can be e.g. the stimulation of the inflammatory reaction, the emergency alert of the host. The molecules generating DAMPs include heat-shock proteins, purine-metabolites (ATP, adenosine, uric acid) or high-mobility group box 1 (HMGB-1) [2-4]. HMGB-1 can form through traumatic, i.e. not programmed cell death, its main function is to enhance the expression of some inflammatory cytokines (e.g.: Interleukin [IL]-1, IL-6, IL-8 or Tumour Necrosis Factor [TNF]- α) and adhesion molecules (e.g.: Intercellular Adhesion Molecule [ICAM]-1, Vascular Cell Adhesion Molecule [VCAM]-1) [5-6].

The members of the PAMPs are ancient molecular patterns which cannot be found on the surface of eukaryotic cells. Toll-like receptors (TLR) and pattern recognition receptors (PRR) can bear a part in the identification [7]. The molecules that trigger PAMPs work through the elimination of the resting state of the TLRs. This causes the death of the pathogen or infected cells, generating an immune reaction, like the activation of T cells.

The innate immune system recognizes molecules causing DAMPs and PAMPs expression resulting in a rather similar response. According to Bianchi [7] both traumatic and infectious harms effect in tissue and cell damages, therefore, they trigger affinitive reactions. Ensur from this in clinical practice both infection and polytrauma or combustion can effect in similar Systematic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). The dysfunction of the non-traumatized organs or – in severe cases – multiple organ failure (MOF) appear due to the escalating SIRS. We can define the criteria of SIRS by the consensus conference of the American College of Chest Physicians/Society of Care Medicine in 1991 and since 2016 we can say that sepsis is a life threatening condition which evolves from the infectious injuries affecting the tissues and organs of the body [8]. Unfortunately, bacterial infection or sepsis is extremely hard to diagnose in patients who have explicit SIRS. In everyday clinical practice the mostly used markers to diagnose and separate SIRS and sepsis are C-Reactive Protein (CRP) and procalcitonin (PCT). TNF- α can be used not routinely as well as IL-1, IL-6, IL-8 and IL-10. IL-1 has proinflammatory effect and plays role in the B-lymphocyte regulation just like in the induction of the acute phase proteins. Macrophages produce IL-6, -8 and -10 molecules which play important roles in the post combustion physiological process [9-11]. Numerous clinical researches have shown that the level of cytokines released during tissue injury correlate with the severity of injury, the developing MOF and mortality [12]. Frink and associates found correlation between IL-6 levels and the organ dysfunction and mortality caused by polytrauma

[13]. Csontos and associates found elevated anti-inflammatory IL-10 levels in burned patients. In their research the early appear of significant anti-inflammatory response (IL-10 elevation) was a good predictor of sepsis or mortality [14]. The importance of in time recognized infection is that the survival of sepsis can be improved by fast and adequate antibiotic treatment in the early hours [15].

The available diagnostic procedures cannot identify perfectly the time of the emerging bacterial infection or sepsis. It would be important to find such a marker or a threshold, perhaps a tendency for the existing markers that can predict the clinical state tending to infection or threatening infection. Infection generates humoral and cellular reactions. The first step of the cellular response is an aspecific immune function, when the neutrophil leukocytes become activated which results in increase of adherence, chemotaxis to the interstitial space. Free radical production, phagocytosis and water uptake are also enhanced. All these changes in their function can be measured by sophisticated methods but the water uptake reduces their specific gravity and it can be measured easily. Previous studies found that anticoagulated whole blood samples from healthy individuals contains zero to 10% more leukocytes than originally in the upper half of the blood column (due to upward flotation i.e. „antisedimentation”) after one hour gravity sedimentation [16-17]. Leukocytes’ water uptake associated with their activation leads to further decrease in their specific gravity, therefore, antisedimentating ratio will increase above 15% [16-17]. This ratio is called leukocyte antisedimentation rate (LAR) which can be measured by whole blood gravity sedimentation [18-20]. In severe burns and polytrauma SIRS starts before admitting to the intensive care units (ICU) because of extensive tissue necrosis. The “classic” symptoms (tachycardia, tachypnoe, leukocytosis, fever) and – in a false positive way – the increased PCT and CRP serum levels confirm this. The evolving bacterial infection must be diagnosed in this state, in the first few days of the treatment. This task is difficult since we can’t rely on exact parameters because the existing SIRS. A tool is needed which is more specific and is indicative of emerging early infection.

Patients and methods

Legal ethical aspects and informed consent

Our study's protocol was based on the ethical directives of the 2003 Helsinki Declaration. After receiving permission from the Regional Research and Ethical Committee of the University of Pécs (4422/2012) an informed consent was obtained from the patient or from his/her relatives.

Inclusion and exclusion criteria

Polytrauma patients who had an Injury Severity Score (ISS) 16 or above and patients who had 20% or more total burned surface area (TBSA) were selected to our study. Exclusion criteria were Baux index ($\text{Age} + \text{Percent Burn} + 17 * (\text{Inhalational Injury}, 1 = \text{yes}, 0 = \text{no})$) [21] above 100, age under 18 years, New York Heart Association (NYHA) IV grade heart failure, patient with chronic haemodialysis treatment, liver cirrhosis or portal hypertension, chronic use of steroid drugs, malignant haematological disease and immune suppressive therapy affecting the normal immune response (radio-, chemotherapy etc.). Healthy volunteers with similar age and sex to the observed population were included to the control group. Primary and secondary outcomes were critical care survival and development of septic complications, respectively.

Location and study design

Our prospective, observational study was conducted on acute polytrauma and burn victims admitted to our 10-bed ICU at the University of Pécs, between March 2013 and September 2015. The patients were treated regarding to the latest Advanced Trauma Life Support (ATLS), American Burn Association (ABA) and Sepsis Guidelines [8, 22]. Blood samples were drawn immediately after their admission to ICU (T1) and on the following days till discharge from ICU. The kinetics of parameters were analysed for five days (T1-T5). Due to previous observations [23, 24] during the first 5 days after trauma, SIRS reaches its peak and starts to cease in case of uncomplicated events. We assumed that these five days are far enough to monitor the acute changes in LAR, serum CRP and PCT levels.

Diagnosis of sepsis

When obvious clinical signs of sepsis were observed, blood sampling continued for an additional three days' time. The diagnosis of sepsis was based on latest guidelines [8]. Day 0 (D0) for sepsis was regarded when the declaration of sepsis was made by clinical signs and microbiological sample was taken and antimicrobial therapy was introduced. Of course blood samples were also drawn before sepsis was diagnosed and on the previous 3 days (D-3 to D-1).

Measurement of LAR

The first step was to draw arterial blood to test-tube containing sodium-citrate (Vacutainer, Becton Dickinson, Meylan, France). After one hour of blood sedimentation the leukocyte count of the total blood column's upper part (U) and lower part (L) were measured (**Fig. 1**). For the calculation the equation of $LAR = 100 \times (U-L)/(U+L)$ was used. This equation represents the number of the leukocytes, in the percentage of the original leukocyte number, which passed upwards the half line of the test tube after one hour of blood sedimentation [16]. With multiple measurement of the same sample the coefficient of variation for LAR measurement estimated 3.2%.

Serum CRP and PCT levels were measured by the Department of Laboratory Medicine, University of Pécs as the part of the patients' daily routine examination. Serum CRP is the conventional laboratory marker widely used in the everyday clinical practice for the diagnostics of inflammatory processes (reference level of our lab below 5 mg/l). Serum PCT is a commonly used the marker in the identification of sepsis (reference level of our lab below 0.5 ng/ml).

Statistics

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) statistics software, version 22.0 (IBM Corporation, USA) was used for statistical analysis. Data were expressed as median and inter-quartile range (IQR standard 25th-75th percentile) as distribution was not normal according to Kolmogorov-Smirnov test. Kruskal-Wallis test followed by Mann Whitney U test were used for interday analysis.

Patients with healthy controls, survivor (SU) group with non-survivor (NSU) group were compared using Mann-Whitney U test. Jonckheere-Terpstra test was used to detect significant trends across the study period. The incidence of the septic complications in SU compared to NSU was analysed with Fisher's exact test. Values of $p < 0.05$ were considered significant.

Results

Demographic data

Sixteen burned (Abbreviated Burn Severity Index, ABSI: 7 (5-8)) and twenty polytraumatized (ISS: 29 (22-34)) were involved in the study. Nine of the patients were women and twenty-seven were men. Twenty-six of them survived ICU treatment (ten burned and sixteen polytraumatized). Their demographic data are shown in **Table 1**. We found significant differences between the SU and the NSU group in age ($p < 0.05$) and the extension of the burn surface ($p < 0.05$). There was also a significant difference in age in burn and polytraumatized patients ($p < 0.05$). In the same time ISS showed no difference in SU and NSU group in the polytraumatized group. Septic complications occurred in eleven patients (six of them were burned and five were polytrauma victims) in the first two weeks in ICU.

Changes in LAR, CRP and PCT levels

LAR levels increased by time ($p < 0.001$) and became statistically significant on T2 ($p < 0.05$), T3 ($p < 0.05$), T4 ($p < 0.001$) and T5 ($p < 0.001$) (**Fig. 2a**). There was no statistically significant difference between healthy control group and the whole traumatized group on T1. The CRP levels showed an increasing tendency ($p < 0.001$). Its levels were above the upper level of the normal range from T2 (**Fig. 2b**). During the observed period PCT levels did not show any statistically significant changes (**Fig. 2c**) and its median did not exceed the upper limit of the lab.

Differences of LAR kinetics between survivors and non-survivors

In SU group LAR levels increased significantly ($p < 0.05$) from T1 and reached its peak value on T4. In NSU group a significant elevation was detected from T3 ($p < 0.05$) only, reached its peak on T4. Compared SU to NSU LAR levels were significantly higher on T1 ($p < 0.01$) and T2 ($p < 0.01$). Compared to healthy controls LAR levels were significantly higher on T1 ($p < 0.05$), T2 ($p < 0.001$), T3 ($p < 0.001$), T4 ($p < 0.001$) and T5 ($p < 0.001$) in SU group. Compared NSU group to healthy controls a non-significant decrease could be observed on T1 and T2. In NSU group LAR levels were significant higher on T3 ($p < 0.05$), T4 ($p < 0.05$) and T5 ($p < 0.01$) compared to the healthy controls (**Fig. 3a**).

Differences of serum CRP levels between survivors and non-survivors

CRP levels of SU group were above the reference range of the lab on T1 while NSU group were below it. Compared SU group to NSU group CRP levels were significant on T1 ($p < 0.05$). CRP levels showed an increasing tendency thereafter in both groups (SU ($p < 0.05$), NSU ($p < 0.05$)). The median CRP levels exceeded the upper lab limit from T2 in both groups ($p < 0.05$) with a peak level in SU group on T3 ($p < 0.01$) and in NSU group on T4 ($p < 0.01$). CRP levels started to decrease in NSU group on T5, but it was not statistically significant compared to the peak value. CRP levels were higher in NSU group than in SU group on T4, this difference was significant ($p < 0.05$) (**Fig. 3b**).

Differences of serum PCT levels between survivors and non-survivors

Median values of PCT were below the reference level given by the laboratory in SU group during the whole observation period whereas they were slightly above the reference level in NSU group from T3. Significant tendencies were not found neither in SU group nor in NSU group. PCT levels did not show any significant differences between SU group and NSU group during the observation period (**Fig. 3c**).

Incidence of the septic complications in survivors and non survivors

The incidence of sepsis between SU group and NSU group showed a statistically significant difference ($p < 0.05$). In SU group five, while in in NSU group six patients become septic in the first two weeks. The average onset time point of sepsis was on T5 (T2-T8) in SU group whereas in NSU group it was on T3 (T2-T3). Compared SU group to NSU group the time difference was not significant.

Changes of LAR, serum CRP and PCT before and after clinical diagnosis of sepsis

LAR (**Fig. 4a**) and serum CRP levels (**Fig. 4b**) showed a decreasing tendency in eleven patients who become septic in three days (D-3 to D-1) before clinical diagnosis of sepsis (D0). Compared LAR on D-3 to D-1 and D0 LAR levels were significantly lower on D-1 and D0 ($p < 0.05$). The drop of CRP levels were significant ($p < 0.05$) too on D-1. Serum PCT levels did not show any specific kinetic before the clinical diagnosis of sepsis. Its levels were increased significantly ($p < 0.05$) from D0 only (**Fig. 4c**).

Discussion

The main findings of the study:

- i.) the patients who failed to increase LAR levels from Day 2 had higher risk for septic complications and consequent mortality.
- ii.) a sudden drop of LAR levels may predict the onset of sepsis earlier than the other clinical signs

In the everyday intensive care LAR is not a frequently measured parameter, therefore, we have little reference about the characteristics of LAR in traumatized patients. According to our knowledge it is the first paper examining LAR kinetics in polytrauma and burned victims. In our study leukocyte activation was found due to injury (mechanical or thermal). Compared SU to NSU and healthy controls this change was statistically significant from T1. These findings are differing from Molnar and associates results [25] who detected early (within 6 hours from admission) LAR elevation in patients suffering from ischemic stroke. In our study the first blood sample was taken at the patient's arrival to our ICU. This very early blood sampling can explain the missing LAR elevation on T1. Bogar and associates [19] found significantly higher values of LAR on the second postoperative day in patients admitted to ICU after oesophagus tumour resection and in whom respiratory insufficiency developed on the 3rd postoperative day. The mortality rate of these patients was higher too. Molnar and associates found a weak positive correlation between the severity of stroke and the LAR values. In this regard LAR might have a predictive value [25]. Our results showed significant differences between SU group and NSU group in the kinetics of LAR. SU group showed a significant elevation of LAR from D1 while in NSU group this tendency was present from D3 only. We assumed two possibilities behind this. The first one is the decreased immune response. These findings are identical with the above mentioned results of Csontos and associates [14] who found an elevated anti-inflammatory cytokine expression profile (elevated IL-10 levels) in non-surviving burned patients compared to survivors. On the other hand as we sampled circulating leukocytes, it is possible, that the activated leukocytes had passed the capillary wall – so maybe we detect the inverse of the real processes. Because LAR mirrors the cytokine kinetics the first possibility is more feasible. Bogar and associates found statistically significant differences in the median values of LAR among patients treated at the ICU [17] due to bacteremic or non-bacteremic fever. Molnar and associates found that in patients with septic complications the lack of increase in LAR was found on the second day and it was the sign of worse neurological outcome [25]. In NSU group a decrease of LAR levels was seen on T1 and T2 in our study. The significant drop in LAR levels on the day before and on the day when sepsis was supports our hypothesis together with the above mentioned studies that LAR can predict septic complications. Our findings are supported with the fact that in the observation period the PCT levels did not showed any kinetics before the development of sepsis.

CRP is a part of the acute phase proteins, its increased production can be seen in inflammatory conditions. As serum CRP levels reflect to the inflammatory processes, we may presumed that not the extravasation of the leukocytes rather the late onset of the inflammatory processes or temporary inhibition of the inflammatory response before the development of

sepsis might be responsible for the observed changes in the LAR kinetics. In patients whom sepsis was developed we saw a decreasing tendency before the onset of sepsis, which was statistically significant too.

The serum PCT levels had no prognostic value in the prediction of the development of sepsis in our study. PCT become significantly elevated at the onset of sepsis. According to the references PCT is a good marker of guiding and termination of antibiotic treatment.

Limitations of our study

Eleven patients who became septic after burn injury are not enough to observe their kinetics around the development of sepsis – further patients need to be involved. In our case we faced to the problem with anyone who is dealing with sepsis at the time we have no adequate laboratory parameter, radiological finding or any other sign that confirm the presence of infection, so in our practice we can rely on clinical signs only. The microbiological results for declaration of sepsis were not useful too, due to time delay, sample contamination or the possibility of false negative findings that may not be ruled out.

Conflict of interest

The authors have read the journal's policy and declare the following: no potential conflict of interest relevant to this article can be reported.

Dedication

The authors dedicate the present scientific contribution to the 650th anniversary of the foundation of the University of Pécs, Hungary.

ACKNOWLEDGEMENTS

We wish to thank for the cooperation of the University of Pécs provided by the following units: Department of Anesthesiology and Intensive Care, 1st Department of Internal Medicine, Department of Laboratory Medicine, Department of Burn Care Surgery, Department of Traumatology and Hand Surgery.

REFERENCES

1. Seong SY, Matzinger P: Hydrophobicity: an ancient damage-associated molecular pattern that initiates innate immune responses. *Nature Reviews Immunology* 2004; 4(6):469–478.
2. Venereau E, Ceriotti C, Bianchi ME: DAMPs from cell death to new life. *Frontiers in Immunology* 2015; 6:422.
3. Palumbo R, Galvez BG, Pusterla T, De Marchis F, Cossu G, Marcu KB, Bianchi ME: Cells migrating to sites of tissue damage in response to the danger signal HMGB1 require NF kappaB activation. *The Journal of Cell Biology* 2007; 179(1):33-40.
4. Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME: Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature* 2002; 418(6894):191-195.
5. Fiuza C, Bustin M, Talwar S, Tropea M, Gerstenberger E, Shelhamer JH, Suffredini AF: Inflammation-promoting activity of HMGB1 on human microvascular endothelial cells. *Blood* 2003; 101:2652-2660.
6. Andersson U, Wang H, Palmblad K, Aveberger AC, Bloom O, Erlandsson-Harris H, Janson A, Kokkola R, Zhang M, Yang H, Tracey KJ: High mobility group1 protein (HMG-1) stimulates proinflammatory cytokine synthesis in human monocytes. *The Journal of Experimental Medicine* 2000; 192:565-570.
7. Bianchi ME: DAMPSs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *Journal of Leukocyte Biology* 2007; 81(1):1-5.
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *The Journal of the American Medical Association* 2016; 315(8): 801-810
9. Yeh FL, Lin WL, Shen HD, Fang RH: Changes in levels of serum IL-8 in burned patients. *Burns* 1997; 23:555–559.
10. Yeh FL, Lin WL, Shen HD, Fang RH: Changes in circulating levels of interleukin 6 in burned patients. *Burns* 1999; 25:131-136.
11. Csontos C, Rezman B, Foldi V, Bogar L, Drenkovics L, Röth E, Weber G, Lantos J: Effect of N-acetylcysteine treatment on oxidative stress and inflammation after severe burn. *Burns* 2012; 38:428–437.
12. Frink M, Pape HC, van Griensven M, Krettek C, Chaudrey IH, Hildebrand F: Influence of sex and age on mods and cytokines after multiple injuries. *Shock* 2007; 27:151-156.
13. Frink M, van Griensven M, Kobbe P, Brin T, Zeckey C, Vaske B, Krettek C, Hildebrand F: IL-6 predicts organ dysfunction and mortality in patients with multiple injuries. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2009; 17:49.

14. Csontos C, Foldi V, Palinkas L, Bogar L, Roth E, Weber G, Lantos J: Time course of pro- and anti-inflammatory cytokine levels in patients with burn injury – prognostic value of interleukin 10. *Burns* 2010; 36:483–494.
15. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Lahey D, Ngo L, Buras J, Wolfe RE, Weiss JW, Lisbon A: Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Critical Care Medicine* 2006; 34:1025–1032.
16. Bogar L, Tarsoly P, Jakso P: Characteristics of light and heavy polymorphonuclear leukocytes. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2002; 27:149-153.
17. Bogar L, Molnar Z, Kenyeres P, Tarsoly P: Sedimentation characteristics of leukocytes can predict bacteraemia in critical care patients. *Journal of Clinical Pathology* 2006; 59:523-525.
18. Bogar L, Tarsoly P: Gravity sedimentation of leukocytes is partially independent from erythrocyte sedimentation. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2006; 34:439-445.
19. Bogar L, Molnar Zs, Tarsoly P, Kenyeres P, Marton S: Serum procalcitonin level and leukocyte antisedimentation rate as early predictors of respiratory dysfunction after oesophageal tumour resection. *Critical Care* 2006; 10:R110.
20. Bogár L, Molnár Zs, Kenyeres P, Tarsoly P: Sedimentation characteristics of leukocytes can predict bacteremia in critical care patients. *Hungarian Journal of Anaesthesiology and Intensive Therapy* 2007; 37: 3-7.
21. Osler T, Glance LG, Hosmer DW: Simplified Estimates of the Probability of Death After Burn Injuries: Extending and Updating the Baux Score. *Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care* 2010. Vol 68, Issue 3, 690-697.
22. Pham TM, Cancio LC, Gibran NS: American Burn Association practice guidelines burn shock resuscitation. *Journal of Burn Care & Research* 2008; 29(1):257-266.
23. Lederer JA, Rodrick ML, Mannick JA: The effects of injury on the adaptive immune response. *Shock* 1999; 11:153-159.
24. Kiel M, Trentz O: Pathophysiology of polytrauma. *Injury* 2005; 36:691-709.
25. Molnar T, Peterfalvi A, Szereday L, Pusch G, Szapary L, Komoly S, Bogar L, Illes Z: Deficient leucocyte antisedimentation is related to post-stroke infections and outcome. *Journal of Clinical Pathology* 2008; 61:1209–1213.

CAPTIONS

Table 1. Patients' demographic data

Figure 1. Measurement of leukocyte antisedimentation rate (LAR). See description in the text.

Figure 2a. The kinetics of leukocyte antisedimentation rate (LAR) levels.

Dark plots = all traumatized patients, Chessboard sampled plots = Control group.

* = $p < 0.05$ between all traumatized patients and the Control Group, *** = $p < 0.001$ between all traumatized patients and the Control Group. Data are given as median in a 25-75% interquartile range and 5-95% confidence interval.

Figure 2b. The kinetics of C-reactive Protein (CRP) levels.

Data are given as median in a 25-75% interquartile range and 5-95% confidence interval. Flat line represents the normal value of CRP.

Figure 2c. The kinetics of procalcitonin (PCT) levels.

Data are given as median in a 25-75% interquartile range and 5-95% confidence interval. Flat line represents the normal value of PCT.

Figure 3a. The kinetics of LAR levels between survivor (SU) group and non-survivor (NSU) group

Dark plots = SU group, White plots = NSU group, Chessboard sampled plots = Control group.

** = $p < 0.01$ between SU group and NSU group, # = $p < 0.05$ between SU group and the Control group, ### = $p < 0.001$ between SU group and the Control group, ^ = $p < 0.05$ between NSU and the Control Group.

Data are given as median in a 25-75% interquartile range and 5-95% confidence interval.

Figure 3b. The kinetics of CRP levels between survivor (SU) group and non-survivor (NSU) group

Dark plots = SU group, White plots = NSU group

* = $p < 0.05$ between SU and NSU group

Flat line represents the normal value of CRP. Data are given as median in a 25-75% interquartile range and 5-95% confidence interval.

Figure 3c. The kinetics of PCT levels between survivor (SU) group and non-survivor (NSU) group

Dark plots = SU group, White plots = NSU group

Flat line represents the normal value of CRP. Data are given as median in a 25-75% interquartile range and 5-95% confidence interval.

Figure 4a. The kinetics of LAR levels in septic patients before and after 3 days of the onset of sepsis

Dark plots: Represent the data of the patients in whom septic complications developed

* : $p < 0.05$ comparing three days before the onset of sepsis Data are given as median and 25-75% interquartile range with 5-95% confidence interval. The declaration of sepsis signed as Day 0.

Figure 4b. The kinetics of CRP levels in septic patients before and after 3 days of the onset of sepsis

Dark plots: Represent the data of the patients in whom septic complications developed

* : $p < 0.05$ comparing three days before the onset of sepsis. Flat line represents the normal value of CRP. Data are given as median and 25-75% interquartile range with 5-95% confidence interval. The declaration of sepsis signed as Day 0.

Figure 4c. The kinetics of PCT levels in septic patients before and after 3 days of the onset of sepsis

Dark plots: Represent the data of the patients in whom septic complications developed

* : $p < 0.05$ comparing three days before the onset of sepsis. Flat line represents the normal value of PCT. Data are given as median and 25-75% interquartile range with 5-95% confidence interval. The declaration of sepsis signed as Day 0.

Table 1.

	All patients	Burned patients	Polytrauma patients	p - value
Number of cases (n)	36	16	20	-
Age (years) ¹	60 [34-69]	67 [54-81]	48 [28-64]	<0.05²
Survivors / Non survivors (n)	26 / 10	10 / 6	16 / 4	NS
Patients who became septic (n)	11	6	5	NS
ABSI ¹	-	7 [5-8]	-	<0.05³
ISS ¹	-	-	29 [22-34]	-

¹ The values were given as median and inter quartile range [IQR].

² Compared survivor (SU) group to non survivor (NSU) group in both burn and polytrauma victims.

³ Compared survivor (SU) group to non survivor (NSU) group in burn victims.

ABSI: Abbreviated Burn Severity Index , ISS: Injury Severity Score

Figure 1.

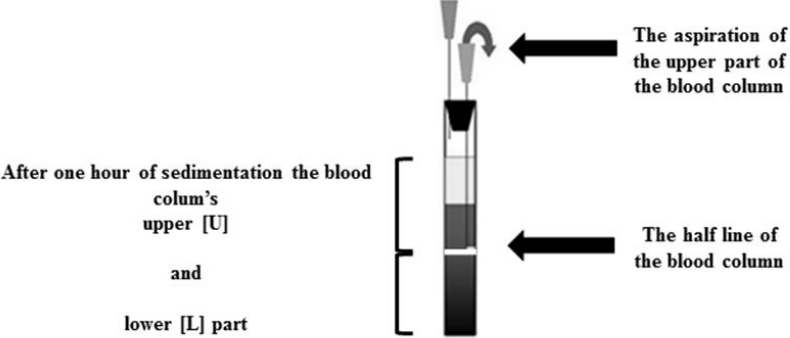


Figure 2a.

a

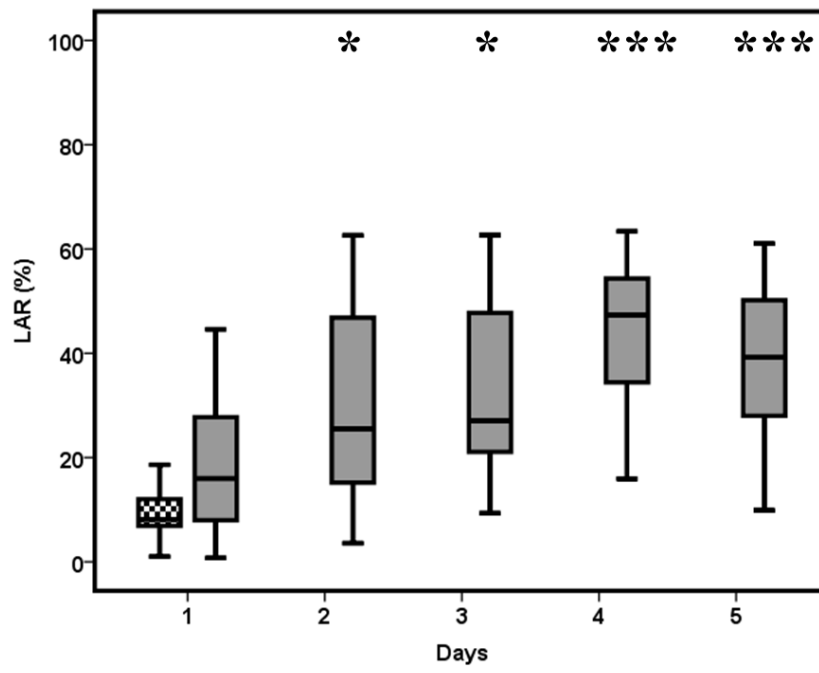


Figure 2b.

b

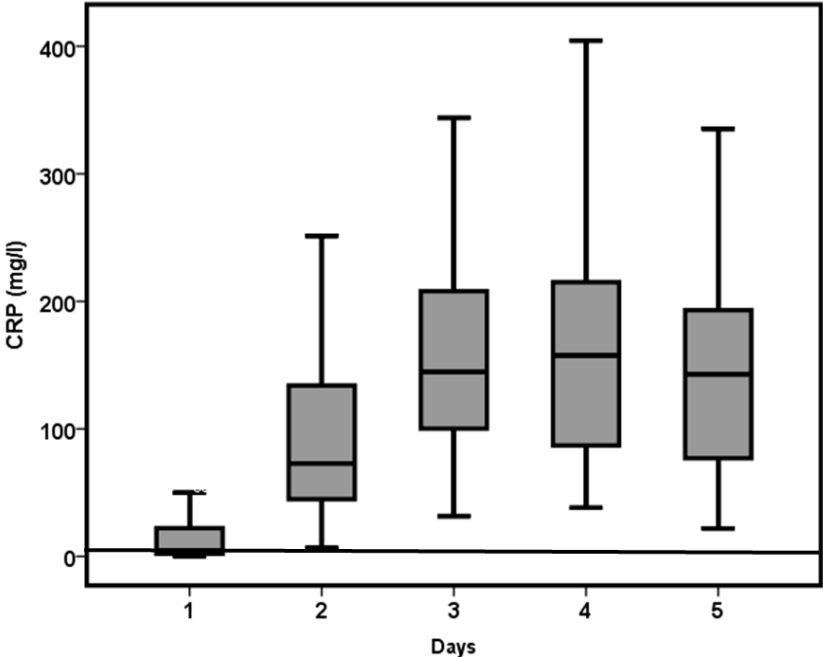


Figure 2c.

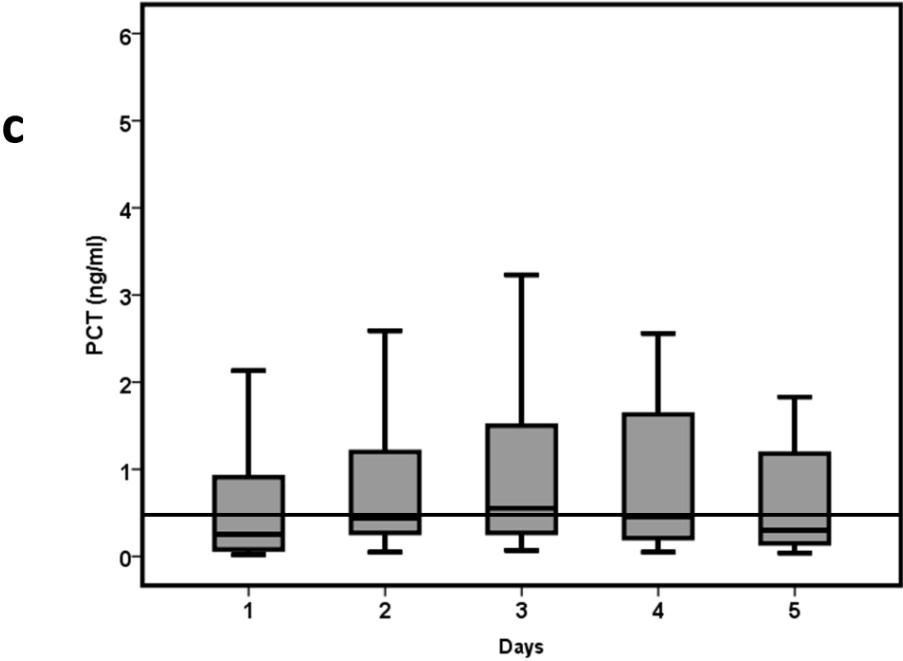


Figure 3a.

a

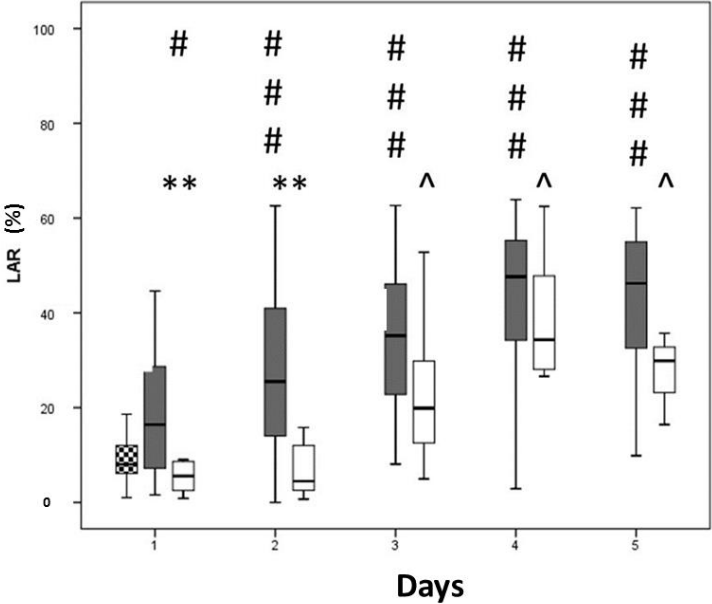


Figure 3b.

b

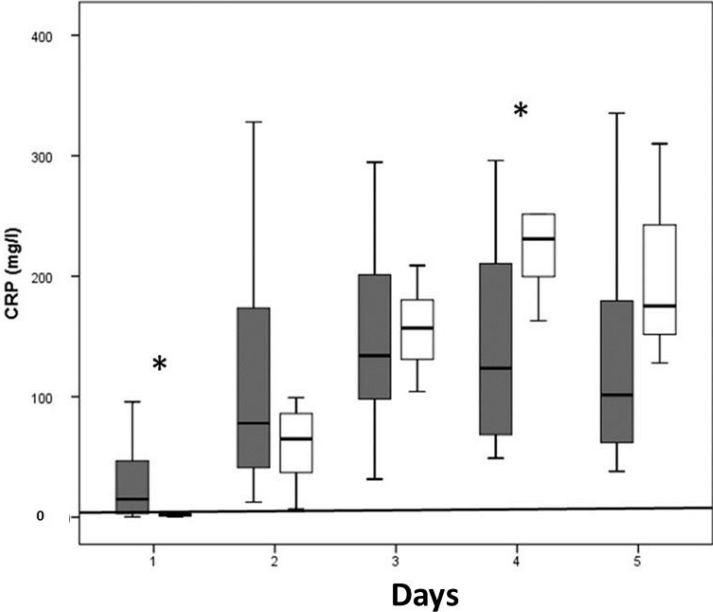


Figure 3c.

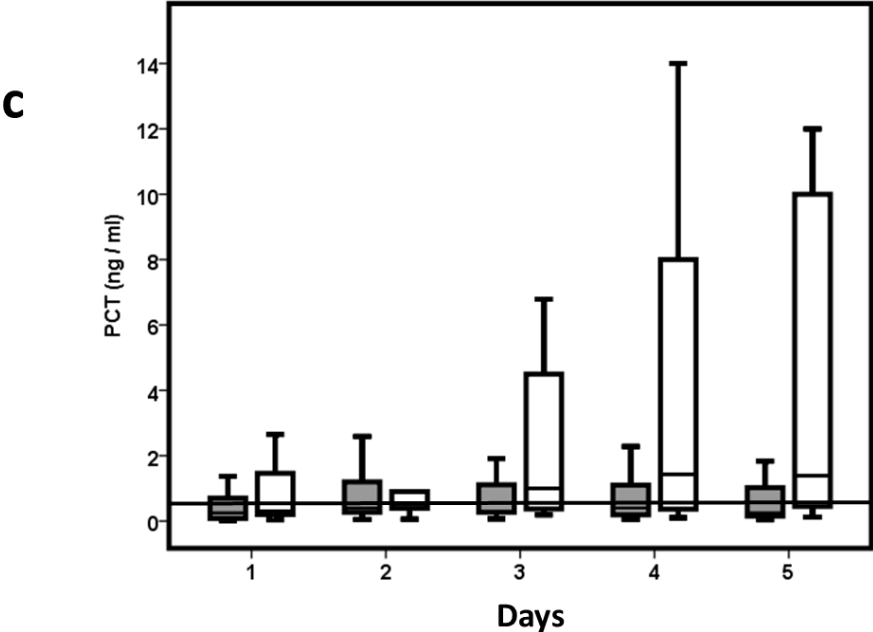


Figure 4a.

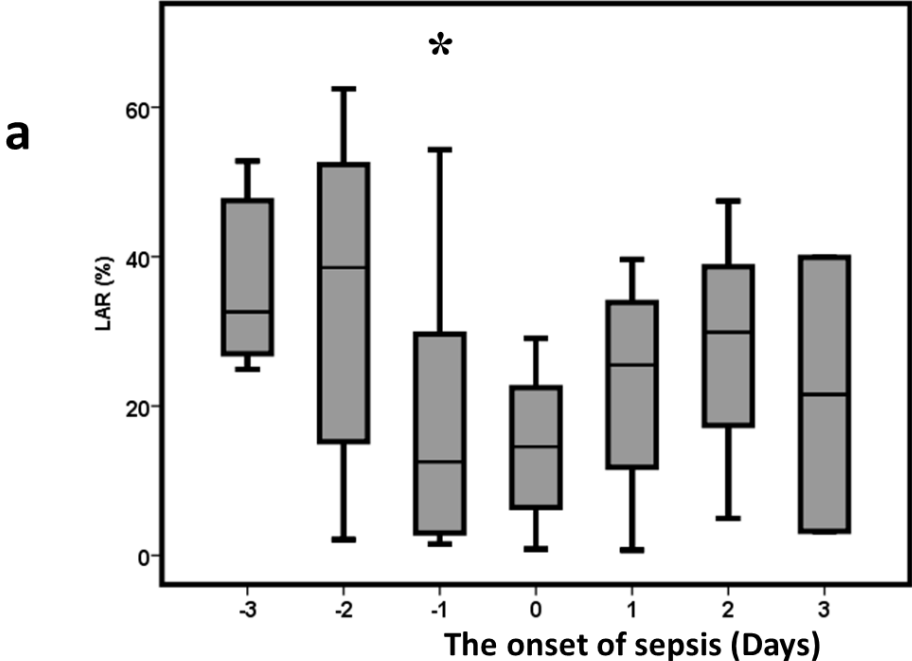


Figure 4b.

b

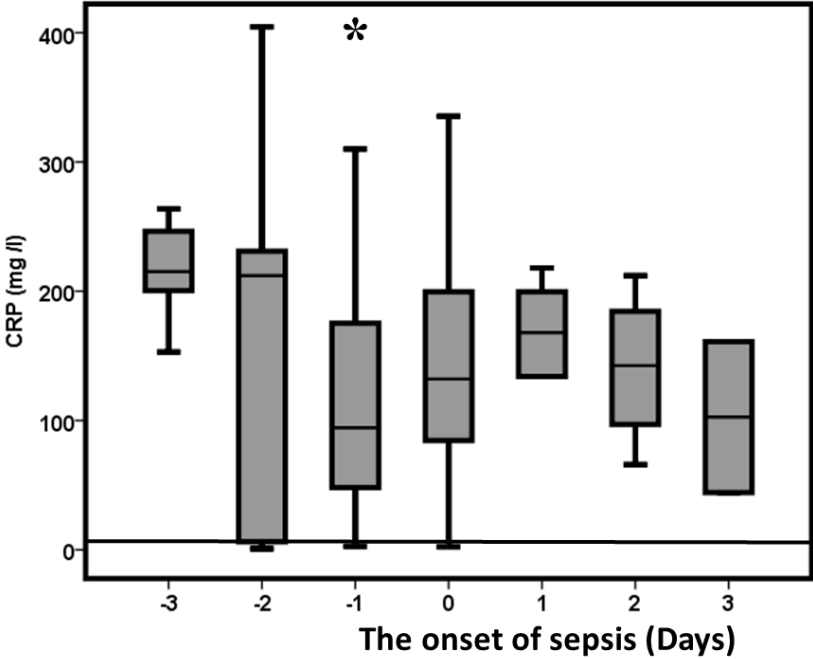
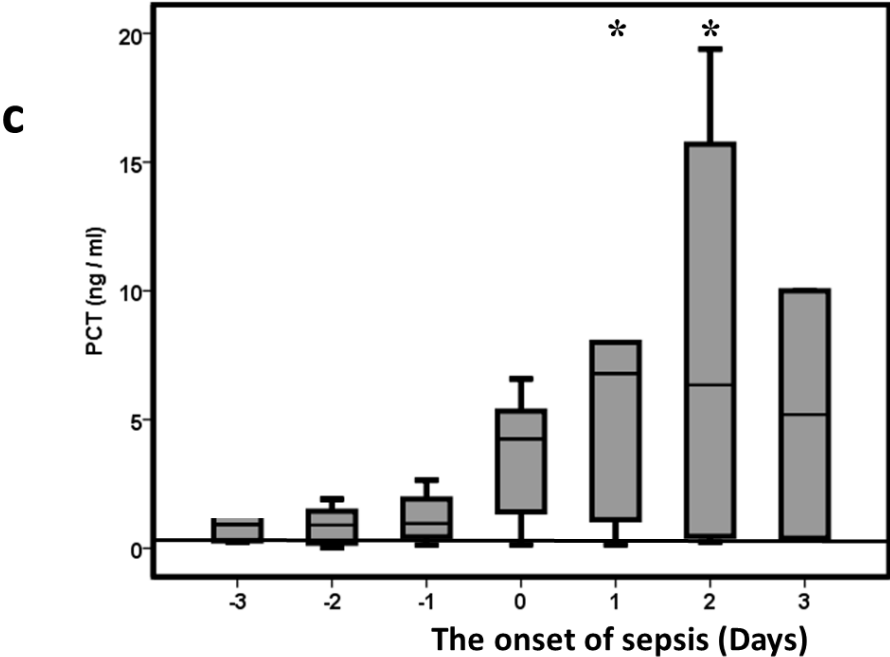


Figure 4c.



Title: Lack of early platelet and leukocyte activation can indicate complications after major burn injury

Names of authors: Csaba Loibl¹, Martin Rozanovic¹, Lajos Bogár¹, Andrea Pankaczi¹, Patrícia Kovács¹, Attila Miseta², Tihamér Molnár¹, Csaba Csontos¹

Corresponding author: Csaba Loibl

Full affiliations:

¹Department of Anesthesiology and Intensive Care, Medical School, University of Pécs, Hungary

² Department of Laboratory Medicine, Medical School, University of Pécs, Hungary

Complete address of presenting author:

tel.: +3672535832

fax: +3672503681

e-mail: loibl.csaba@pte.hu

Abstract

BACKGROUND: Major burn injury causes massive tissue destruction consequently enhanced platelet function and leukocyte-mediated inflammatory response.

METHODS: In a prospective, observational study 23 consecutive patients with more than 20% body surface burn injury were followed for five days (T1-T5) after admission to a university intensive care (ICU). Platelet and leukocyte antisedimentation rate (PAR and LAR) was measured by one-hour gravity sedimentation. It detects the percentage of total platelet and leukocyte number crossed the half line of blood sample column, therefore, they can be regarded as cells of decreased specific gravity. We aimed to investigate the time course of PAR and LAR after burn injury, as the trend of platelet and the leukocyte activation in the early post-burn period.

RESULTS: Daily mean PAR and LAR values continuously increased in the observation period (T1 to T5). Daily mean PAR and LAR were lower in ICU non-survivors (n=7) compared to survivors (n=16) between T2 and T4 ($p<0.05$ and $p<0.01$). PAR values of septic patients (n=10) were lower than that of non-septic ones (n=13, $p<0.01$ at T5).

CONCLUSIONS: Both PAR and LAR, as novel bedside test can predict septic complications and unfavorable outcome after major burn injury. Further studies with higher sample size are warranted.

Keywords: platelet activation, leukocyte activation, burns, sepsis after burns

Introduction

Platelets are known traditionally for their predominant physiological functions in haemostasis and thrombosis. The general physiological changes occurring immediately after burn injury are important for the initial survival of the patient. Microthrombi formation within the immediate vicinity of burn injury is essential for maintaining the integrity of the microvasculature surrounding the burn wound. Although this phenomenon may serve as a defence system against bleeding by burn wound vessels, the generalized systemic microthrombi formation may lead to reduction in organ perfusion and create DIC [1, 2]. Burns leads to the disruption of coagulation homeostasis by inducing changes in the balanced processes of clot formation and lysis. An acute burn induced coagulopathy, characterized by endothelial injury, release of acute phase reactants, and impaired coagulation and fibrinolytic pathways [1]. A subsequent, subacute, and a persistent hypercoagulable state follows, independently contributing to increased mortality [3, 4]. Thermal injury is also associated with an initial transient thrombocytopenia followed by normalization of platelet count and eventual reactive thrombocytosis in both human [5, 6] and animal models [7]. Platelet counts after burn injury tend to follow a distinct pattern; falling to a nadir at days 2-5, then rising to a peak value at days 10-18. However, non-haemostatic roles of thrombocytes as sentinels of the innate immune system during infection and inflammation are becoming increasingly recognised [8]. Platelets are now conceded as inherent elements of the innate immune response, monitoring and rapidly responding to harmful signals [9]. After heat trauma the immune system is activated by the tissue damage and this can in turn activate specific types of responses that can enhance innate immune reactivity, control excessive pro-inflammatory responses, and reduce continued tissue damage [10]. The systemic inflammatory response after burns is associated with both cellular and humoral inflammatory responses. During the first step of the cellular response neutrophil leukocytes become activated as a part of a non-specific immune function. This increases the adherence of the neutrophils and their chemotaxis to the interstitium. Furthermore, the leukocytes free radical production and water uptake increase, too. All these changes in leukocyte function can be measured by sophisticated methods. However, the water uptake which reduces their specific gravity can also be easily measured. Previous studies have found that anticoagulated whole blood samples from healthy individuals contained a maximum of 10% increase in leukocyte concentration in the upper half of the blood column (due to up flotation i.e. „antisedimentation”) after one hour of gravity sedimentation. The degree of water uptake by leukocytes associated with their activation leads to further decrease in their specific gravity, therefore, antisedimentation ratio will increase [11,

12]. This ratio is known as the *leukocyte antisedimentation rate (LAR)* which can be measured by whole blood gravity sedimentation [13 - 15]. Based on this concept the *platelets' antisedimentation rate (PAR)* can be measured, too. Rozanovic and al. found that among patients who admitted to the ICU immediately after polytrauma or severe burn injury and who had a drop in their LAR levels on days 1 and 2 after admission, had a higher chance for septic complications and consequent mortality. Among these patients, the evaluation of the previous and the following 3 days since the patients treated as septic, a sudden drop in the levels of the LAR levels might have been predicted the onset of sepsis earlier than C-reactive protein or procalcitonin [16].

The aim of this study was to investigate the time course of PAR and LAR after burn injury, the possible differences of the platelets' and the leukocytes' activation among the members of the survivor and the non-survivor groups in the early post-burned period. Moreover, we aimed study the features of PAR and LAR both in non-septic and septic burned patients.

Materials and Methods

Legal ethical aspects and informed consent

Our study's protocol was based on the ethical directives of the 2003 Helsinki Declaration with the relating rules of the Hungarian law and the Good Clinical Practice. After receiving permission from the Regional Research and Ethical Committee of the University of Pécs (4422/2012), a written informed consent was obtained from each patient or from his/her relatives before sample collection.

Inclusion and exclusion criteria

Patients who had 20% or more total burnt surface area (TBSA) were screened to our study. The exclusion criteria were Baux index above 100, patient's or relative's refusal, age under 18 years, chronic use of steroid drugs, malignant haematology disease and immune suppressive therapy affecting the normal immune response (chemo-, radiotherapy etc.), New York Heart Association (NYHA) grade IV heart failure, patient with chronic haemodialysis treatment, liver cirrhosis or portal hypertension. Primary and secondary outcomes were intensive care survival and development of septic complications, respectively.

Location and study design

Our prospective observational study conducted on acute burn patients admitted to our 16 bed ICU at the Department of Anaesthesia and Intensive Care, University of Pécs, between March 2016 and July 2018. The patients were treated according to the latest American Burn Association (ABA) and Sepsis Guidelines [17, 18]. Sepsis was considered when the declaration of sepsis was established based on clinical signs, microbiological sampling and antimicrobial therapy was introduced. Blood samples were drawn immediately after their admission to our ICU (T1) and on the following days until discharge from the ICU. The kinetics of the parameters were analysed for 5 days (T1-T5). In five postburn days, the pro- and anti-inflammatory responses to the thermal injury reach their peak and start to cease/decrease in the case of uncomplicated events [19, 20]. We assumed that these five days were far/long enough to monitor the acute changes in PAR, LAR.

Laboratory tests

Arterial blood samples were drawn into a sedimentation tube containing sodium-citrate (5.2 ml, sodium-citrate 0.105M; Vacutainer, Becton Dickinson, Meylan, France). After one hour gravity sedimentation of whole blood, leukocyte count of the upper (U) and the lower halves (L) of blood sample were measured (Fig. 1). Leukocyte antisedimentation rate was calculated based upon the equation of $LAR = 100 \times (U-L)/(U+L)$, indicating the ratio of leukocytes expressed in percentage moving upwards and crossing the half line of the blood column during 1-hour sedimentation [14]. Similarly, platelet antisedimentation rate was quantified by using the equation of $PAR = 100 \times (U-L)/(U+L)$, indicating the ratio of the platelets as moving upwards and crossing the half line of the blood column during 1-hour sedimentation [21].

Statistics

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) statistics software, version 22.0 (IBM Corporation, USA) was used for statistical analysis. The data was expressed as median and inter-quartile range (IQR) as the distribution was not normal according to Kolmogorov-Smirnov test. Kruskal-Wallis test followed by Mann-Whitney U test were used for interday analysis.

Jonckheere-Terpstra test was used to detect significant trends across the study period. In all cases values of $p < 0.05$ were considered significant.

Results

Demographic data

The mean age of the patients (n=23) was 61 (standard-deviation: 19) years. 15 of them were males and 8 were females. The Abbreviated Burn Severity Index (ABSI) and TBSA were 7 (5 - 8) and 30 (25 – 40), respectively. Sixteen patients survived (SU) the intensive care treatment while seven of them deceased (NSU). Ten patients developed septic complications. On admission 5 of 23 patients were on antiplatelet therapy. A statistically significant difference ($p<0.05$) was found among survivors and non-survivors in respect of their gender and Burnt Body Surface (BBS) values, respectively.

Temporal profile of the observed parameters

Changes in PAR and LAR values in all burnt patients

Daily mean PAR and LAR values continuously increased in the observation period (T1 to T5), reaching their peak at T5 (**Fig. 2a**) and T4 (**Fig. 2b**), respectively.

Differences of PAR and LAR kinetics between SU and NSU group

In the SU group PAR levels increased significantly ($p<0.05$) from T2 reaching its peak value at T5. In the NSU group, PAR levels increased significantly from T3 ($p<0.05$) reaching its peak on T5. When PAR value was compared in SU vs NSU groups (**Fig. 3a**), it was significantly higher among survivors at T2, T4 - T5 ($p<0.05$, respectively).

In the SU group LAR levels increased significantly ($p<0.05$) from T2 reaching its peak value at T4. In the NSU group LAR levels increased significantly ($p<0.05$) from T3 only, reaching its peak value at T5. Compared the SU to the NSU group (**Fig. 3b**) LAR levels were significantly higher at T1 ($p<0.01$), T2-T3 ($p<0.05$), and T4 ($p<0.01$) in survivors. No significant differences were found at T5 ($p=0.211$).

Differences of PAR and LAR kinetics between NSE and SE groups

In the Non-Septic group (NSE) PAR levels increased significantly ($p<0.05$) from T2 reaching its peak value at T5. In the Septic group (SE) PAR levels increased significantly ($p<0.05$) from T3 only, reaching its peak at T5. Comparing PAR values between the NSE and the SE group, PAR levels were significantly higher ($p<0.01$) at T5 in the NSE group (**Fig. 4a**).

In the NSE group LAR levels increased significantly ($p < 0.05$) from T3 reaching its peak value at T5. In the SE group LAR levels increased significantly ($p < 0.05$) from T4 only, reaching its peak at T5. Comparing LAR values between the NSE and the SE group, LAR were decreased at T1 and T2 in the SE group, but these values were not significant statistically. Regarding LAR values we found no statistical differences between the NSE and the SE group at T3, T4 and T5 (**Fig. 4b**).

Discussion

Although LAR was reported in mixed population of burns and polytrauma earlier [16], PAR was examined as an absolute novelty in patients treated in the ICU [16]. Importantly, the kinetics of PAR and LAR were first explored in burn patients here. After the traumatic insult of the host, no matter what the origin is, thrombocytopenia is common and it is associated with poor outcomes [9]. After burns decreasing platelet count occurs with a nadir between days 2 and 5 followed by a peak of thrombocytosis at around days 11-17 [8]. This early stage thrombocytopenia can develop due to several mechanisms: (i) hemodilution by fluid resuscitation during the initial treatment of burn injury; (ii) platelet activation with subsequent peripheral consumption; (iii) by depressed bone marrow production [5]. In 1981, Chotow and Michas first noticed the abnormality of platelet levels after burn injury. In their study, a decrease in platelet levels was observed in all patients after the initial period of burn shock, and it took 7-12 days to return within the normal range [22]. In 1997, Takashima et al. described the blood platelets features in severely injured burned patients [23]. Regarding to Mazur, et al. during the period thrombocytopenia, thermal injury harms the skin's micro vessels, so the platelets may be trapped in microthrombi or may be mobilized to coagulate as a part of thrombotic process [24]. This results in an increased consumption of platelets and facilitates the bone marrow to begin the synthesis of new platelets. Dysfunction of immature platelet subpopulation was recently published in patients on antiplatelet therapy due to vascular disease [21]. This may require interaction, during the later stages of megakaryocytopoiesis and platelet release, with such regulatory factors as erythropoietin, cytokines, interleukins and thrombopoetin [24]. Regarding to Cato et al., it is reasonable to suggest that platelets are being consumed within the burn wound as a result of destruction of the skin's vessels and the subsequent microthrombi formation. These microthrombi form by 24-48 hours and so this may coincide with the nadir. It is also well documented that the permeability of surrounding vessels increases along with development of widespread vascular hyperpermeability, and this may lead to increased activation of platelets through interaction with tissue factor on the sub-endothelium and activated clotting factors, leading to subsequent aggregation and consumption [8]. In this present study we hypothesized that the platelet's activation can be described by PAR. Among the patients who survived the ICU treatment an earlier increase of the PAR levels (T2 in survivors and T3 in non-survivors) were seen, and significantly higher PAR levels were found at T2, T4 and T5 comparing to those patients who died in the ICU. As platelets have pivotal role in the immune response too, we believe that an earlier increase of PAR reflects an earlier

activation of the innate immune system, and a more effective inflammatory response to the thermal injury [8,9]. Lack of early platelet activation suggested a dysregulated immune response. In their retrospective study, Cato and his coworkers found that most of the survivors after severe burn injury displayed a much higher platelet count at the nadir with a significantly greater platelet count at day 5. On average, non-survivors, did not display thrombocytosis at any given moment within the 50 days post-injury [8]. We focused more to the activation features and the dynamic changes of the platelets rather than the platelet count itself. Activated platelets may interact with circulating leukocytes, potentiating their ability to extravasation into the site of injury.

LAR was previously found as an indicator of leukocyte activation [13, 14, 16]. The higher the LAR value expressed in percentage, the more increased the number of activated leukocytes. In our study, LAR was used to explore the activation of leukocytes as a response to thermal injury. The kinetics of LAR was very similar to PAR, in patients who survived the ICU treatment elevation started at T2, while in non-survivors at T3, only. After admission to the ICU and on the following 3 days the patients who survived the ICU treatment had significantly higher LAR levels, compared those who died - suggesting that lack of elevation of LAR is associated with poor outcome. Similarly, in acute ischemic stroke Molnar et al. [25] detected an early (within 6 hours from admission) elevation of LAR in patients with favourable stroke outcome, while lack of elevation of LAR at post-stroke 24 hours indicating dysfunction of immune response was explored in patients with poor outcome. In this present study, the first blood sample was taken at the patient's arrival to our ICU. In this study, the immune-paralysis induced by the thermal injury itself was explored by a missing early elevation of LAR indicating a dysregulated immune response [26].

We assumed two possibilities behind the features of the PAR and LAR kinetics in the SU and the NSU groups. The first one is the possibility of a later or less effective immune response, or an overwhelming counter inflammatory response to the inflammation after burn injury. The PAR and LAR kinetics and their later elevation in the non-survivors after burn injury are identical with the results of Csontos et al. [27], who found an elevated anti-inflammatory cytokine expression profile (elevated IL-10 levels) in non-surviving burned patients compared to survivors. Rozanovic et al. [16] found that in the mixed population of polytrauma and burned patients who failed to increase LAR levels from the next day after ICU admission had higher risk for infectious complications and consequent adverse events. On the other hand, based on previous observations of circulating leukocytes [13-15], it is possible that the activated cells

have passed the capillary wall while the less mature cells remain in the circulation – thus we may conclude the inverse of the real processes. This whole process may also be exacerbated by inflammatory cytokines (e.g. IL-6) during the systemic inflammatory response after thermal injury. In this study of the PAR and LAR kinetics of the observed whole burned population in this study are in concordance with the previously mentioned study of Csontos et al. [27] who observed the elevation of inflammatory cytokines (e.g. IL-6, IL-8) from the second day after injury and reaching the peak value on day 4. Since PAR and LAR may mirror the cytokine kinetics, the decreased immune response seems to be more feasible. Higher PAR and LAR values among the survivors suggesting a more effective immune response to thermal injury.

Diagnosis of sepsis is challenging in patients with severe burn injury because the systemic inflammatory response can mask the classical diagnostic criteria. In burned patients the ABA's 2007 Consensus sepsis trigger criteria [17] are used widely. The recent Sepsis-3 definition [18] criteria has not yet been applied in burn population and warrants evaluation of its discriminatory performance in this setting before it can be applied to the evaluation of potential laboratory diagnostic markers [8]. In 43 critically ill burn patients, Lavrentieva et al. estimated the prognostic value of serum PCT, CRP, white blood cell count and core temperature as markers of sepsis. There was a significant difference in PCT between patients with infected and non-infected systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Compared to pre-sepsis period, PCT was significantly higher on first septic day and declined gradually in patients who survived between days 3 and 7 [28]. In a study of 60 burned patients with and without infection, similarly to our study, Barati et al. demonstrated significantly higher PCT levels in the septic group compared to those without sepsis. The serum PCT level was a highly efficient laboratory parameter for the diagnosis of severe infectious complications after burn [29]. In these studies, the white blood cell count, temperature, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and CRP levels did not differ significantly in non-infected and infected SIRS [28, 29]. Murray et al. reported that core temperature, white blood cell count, neutrophil percentage failed to predict bloodstream infections [30]. Their retrospective review was based on electronic records of 223 burn patients' 1063 blood cultures taken between 2001 and 2004. Although, white blood cell count and neutrophil percentage were significantly higher in patients with positive than negative culture results, receiver operating characteristic curve analysis was not convincing enough in prediction of blood stream infection.

Instead of ESR, leukocyte or platelet count, a dynamic approach was applied here using PAR and LAR values as indicators of the activated platelets and leukocytes. Based on LAR values,

Bogar et al. could discriminate patients with bacteremic and non-bacteremic fever in the ICU [15]. In our study among the patients who did not have septic complications after burn injury had significantly higher PAR levels at T5 compared to the septic population. We think this may be an adaptive response due to increased “de novo” platelet production. The circulating platelet population is heterogeneous in size and age. This population includes for example the immature platelets, as a marker of platelet turnover, which have the potential association with clinical outcomes in patients with cardiovascular disease [31]. So far, it is still not clear how the function and the activation status of platelets develop after burns. Marck et al. concluded in their study with 6 burned patients with over 15% TBSA that platelets after burn-injury appears to be functional and not overly activated. However, burn patients seem to remain in a procoagulant state for an extensive period, which may impact their pathology [32]. An increasing tendency of LAR was observed from T2 in both NSE and SE groups. An earlier elevation of LAR was also explored among burn victims who did not develop septic complications (at T2 in NSE vs at T3 in SE group). These results are identical with the results of Molnar et al., who have observed the lack of increase in LAR at 24 post-stroke hours in acute ischemic stroke patients with later manifested post-stroke infections [25]. In their study a weak positive correlation was found between the severity of stroke and LAR values. In this regard, both PAR and LAR might have a predictive value [25] regarding ICU outcome. In contrast to PAR, the kinetics of LAR was not differed significantly comparing the NSE and the SE groups suggesting that the immune function of platelets can even better describe the immunopathology of post-thermal injury.

Limitations of our study

Ten patients who became septic after burn injury are not enough to observe their kinetics around the development of sepsis – further patients need to be involved. In our case we faced to the problem with anyone who is dealing with sepsis at the time we have no adequate laboratory parameter, radiological finding or any other sign that confirm the presence of infection, so in our practice we can rely on clinical signs only. The microbiological results for declaration of sepsis were not useful too, due to time delay, sample contamination or the possibility of false negative findings that may not be ruled out. Further studies with higher sample size required to confirm our findings and to explore the predictive power of PAR and LAR in the outcome of thermal injury.

Conflict of interest

The authors have read the journal's policy and declare the following: no potential conflict of interest relevant to this article can be reported.

ACKNOWLEDGEMENTS

We wish to thank for the cooperation of the University of Pécs provided by the following units: Department of Anesthesiology and Intensive Care, Department of Laboratory Medicine, Department of Burn Care Surgery - Department of Surgery.

References

1. Lavrentieva A, Kontakiotis T, Bitzani M, Papaioannou-Gaki G, Parlapani A, et al. Early coagulation disorders after severe burn injury: impact on mortality. *Intensive Care Med* 2008; (34):700-06.
2. Kowal-Vern A, Gamelli RL, Walenga JM, Hoppensteadt D, Sharp-Pucci M, et al. The effect of burn wound size on hemostasis: a correlation of the hemostatic changes to the clinical state. *J Trauma* 1992; (33):50–56.
3. Sherren PB, Hussey J, Martin R, Kundishora T, Parker M, et al. Acute burn induced coagulopathy. *Burns* 2013; (39):1157-61.
4. Whittaker B, Christiaans S, Altice J, Chen M, Bartolucci A, et al. Early coagulopathy is an independent predictor of mortality in children after severe trauma. *Shock* 2013; (39):421-26.
5. Warner P, Fields AL, Braun LC, James LE, Bailey JK, et al. Thrombocytopenia in the pediatric burn patient. *J Burn Care Res* 2011; (32):410-4.
6. Marck RE, Montagne HL, Tuinebreijer WE, Breederveld RS. Time course of thrombocytes in burn patients and its predictive value for outcome. *Burns* 2013; (39):714-22.
7. Fujimi S, MacConmara MP, Maung AA, Zang Y, Mannick JA, et al. Platelet depletion in mice increases mortality after thermal injury. *Blood* 2006; (107): 4399-4406.
8. Cato LD, Wearn CM, Bishop JRB, Stone MJ, Harrison P, et al. Platelet count: A predictor of sepsis and mortality in severe burns. *Burns* 2018; (44):288-97.
9. Dewitte A, Lepreux S, Villeneuve J, Rigotherier C, Combe C, et al. Blood platelets and sepsis pathophysiology: A new therapeutic prospect in critical ill patients? *Ann Intensive Care* 2017; 7: 115.
10. Bittner EA, Shank E, Woodson L, Martyn JA. Acute and perioperative care of the burn-injured patient. *Anesthesiology* 2015 Feb; 122(2):448–64.
11. Bogar L, Tarsoly P, Jakso P: Characteristics of light and heavy polymorphonuclear leukocytes. *Clin Hemorheol Microcirc* 2002; 27:149-153.
12. Bogar L, Molnar Z, Kenyeres P, Tarsoly P. Sedimentation characteristics of leukocytes can predict bacteraemia in critical care patients. *J Clin Pathol* 2006; (59):523-25.

13. Bogar L, Tarsoly P. Gravity sedimentation of leukocytes is partially independent from erythrocyte sedimentation. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006; (34):439-45.
14. Bogar L, Molnar Zs, Tarsoly P, Kenyeres P, Marton S. Serum procalcitonin level and leukocyte antisedimentation rate as early predictors of respiratory dysfunction after oesophageal tumour resection. *Critical Care* 2006; (10):R110.
15. Bogár L, Molnár Zs, Kenyeres P, Tarsoly P. Sedimentation characteristics of leukocytes can predict bacteremia in critical care patients. *Hungarian Journal of Anaesthesiology and Intensive Therapy* 2007; (37):3-7.
16. Rozanovic M, Csontos C, Bogar L, Szelig L, Bocskai T, et al. Can leukocyte antisedimentation rate (LAR) predict septic complications and critical care survival early polytrauma and burn victims? *Clin Hemorheol Microcirc* 2016; 64(4):875-885.
17. Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes IV JH, Gamelli RL, Palmeieri TL, et al. American Burn Association Consensus Conference to Define Sepsis and Infection in Burns. *J Burn Care Res* 2007; (28):776-90.
18. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8):801-10.
19. Lederer JA, Rodrick ML, Mannick JA. The effects of injury on the adaptive immune response. *Shock* 1999; 11: 153-59.
20. Pham TM, Cancio LC, Gibran NS. American Burn Association practice guidelines burn shock resuscitation. *J Burn Care Res* 2008; 29(1): 257-66.
21. Ezer E, Schrick D, Tóké-Füzesi M, Szapary L, Bogar L, et al. A novel approach of platelet function test for prediction of attenuated response to clopidogrel. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2019; DOI: 10.3233/CH-190580.
22. Chotow WT, Michas C. Comparative coagulation abnormality patterns in moderately and severely burned patients. *Burns* 1981; 7:434-37.
23. Takashima Y. Blood platelets in severely injured burned patients. *Burns* 1997; Vol. 23, No. 7/8, pp. 591-95.

24. Mazur EM. Megkaryocytes and megakaryocytopoiesis, Chap 9. In *Thrombosis and Hemaemorrhage*, eds J. Loscalzo and A.I. Schaefer. Blackwell Scientific Publications, Boston, US, 1994, ISBN 0-86542-263-X.
25. Molnar T, Peterfalvi A, Szereday L, Pusch G, Szapary L, et al. Deficient leucocyte antisedimentation is related to post-stroke infections and outcome. *J Clin Path* 2008; 61:1209–1213.
26. Devine RA, Diltz Z, Hall MW, Thakkar RK. The systemic immune response to pediatric thermal injury. *Int J Burns Trauma* 2018; 8:6-16.
27. Csontos C, Foldi V, Palinkas L, Bogar L, Roth E, et al. Time course of pro- and anti-inflammatory cytokine levels in patients with burn injury – prognostic value of interleukin 10. *Burns* 2010; 36:483–494.
28. Lavrentieva A, Kontakiotis T, Lazaridis L, Tsotsolis N, Koumis J, et al. Inflammatory markers in patients with severe burn injury. What is the best indicator of sepsis? *Burns* 2007; (33): 189-94.
29. Barati M, Alinejad F, Bahar MA, Tabrisi MS, Shamshiri AR, et al. Comparison of WBC, ESR, CRP and PCT serum levels in septic and non-septic burn cases. *Burns* 2008; 34:770-74.
30. Murray CK, Hoffmaster RM, Schmit DR, Hospenthal DR, Ward JA, et al. Evaluation of White Blood Cell Count, Neutrophil Percentage, and Elevated Temperature as Predictors of Bloodstream Infection in Burn Patients. *Arch Surg* 2007; 142(7): 639-642.
31. Lev EI. Immature Platelets: Clinical Relevance and Research Perspectives. *Circulation* 2016; 134(14):987-988.
32. Marck RE, van der Bijl I, Korsten H, Lorinser J, de Korte D, et al. Activation, function and content of platelets in burn patients. *Platelets*; 2019; 30(3):396-402.

Legends for figures

Figure 1. Measurement of the platelet and the leukocyte antisedimentation rate (PAR and LAR). See description in the text.

Figure 2a. The kinetics of platelet antisedimentation rate (PAR) levels.

Dark columns = all burnt patients.

Data are given as median, 25-75% interquartile range and 5-95% confidence interval.

Figure 2b. The kinetics of leukocyte antisedimentation rate (LAR) levels.

Dark columns = all burnt patients.

Data are given as median, 25-75% interquartile range and 5-95% confidence interval.

Figure 3a. The kinetics of platelet antisedimentation rate (PAR) levels in the Survivor (SU) and the Non-survivor (NSU) groups.

Dark columns = SU group, White columns = NSU group.

$\wedge = p < 0.05$ between the SU and the the NSU Group.

Data are given as median, 25-75% interquartile range and 5-95% confidence interval.

Figure 3b. The kinetics of leukocyte antisedimentation rate (LAR) levels in the Survivor (SU) and the Non-survivor (NSU) groups.

Dark columns = SU group, White columns = NSU group.

$\wedge = p < 0.05$, $\wedge\wedge = p < 0.01$, $\wedge\wedge\wedge = p < 0.001$ between the SU and the NSU Group.

Data are given as median, 25-75% interquartile range and 5-95% confidence interval.

Figure 4a. The kinetics of platelet antisedimentation rate (PAR) levels in the non-septic (NSE) and the septic (SE) groups.

Chessboard sampled columns = NSE group, White columns = SE group.

$*$ = $p < 0.05$ between the NSE and the SE Group.

Data are given as median, 25-75% interquartile range and 5-95% confidence interval.

Figure 4b. The kinetics of leukocyte antisedimentation rate (LAR) levels in the non-septic (NSE) and the septic (SE) groups.

Chessboard sampled columns = NSE group, White columns = SE group.

Data are given as median, 25-75% interquartile range and 5-95% confidence interval.

Figure 1.

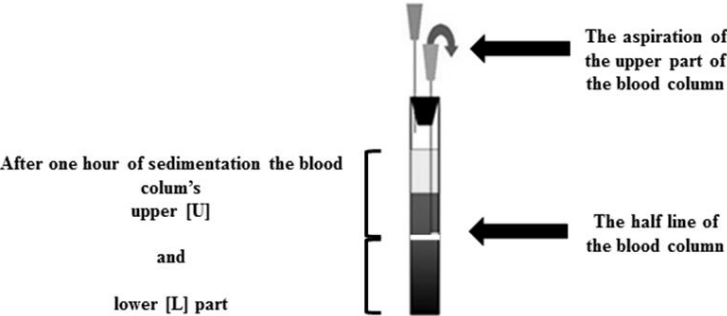


Figure 2a.

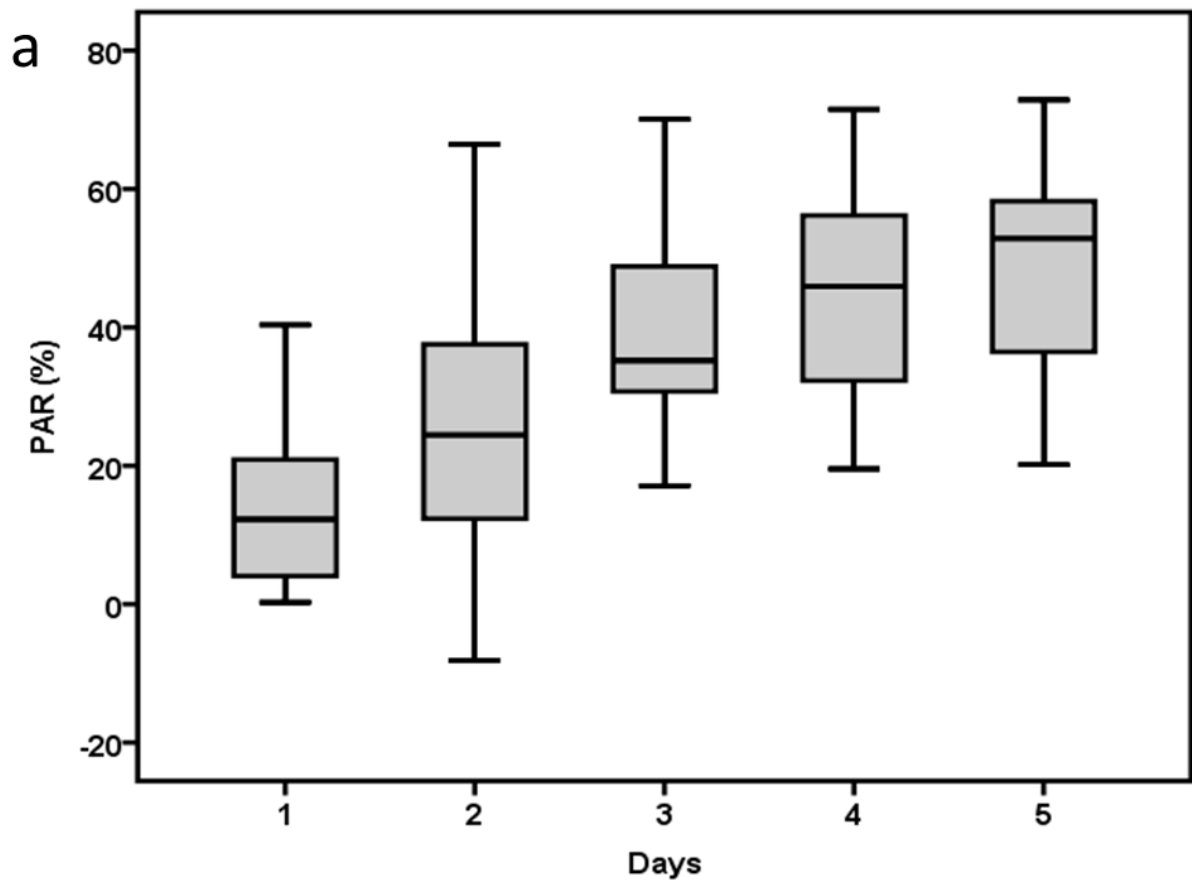


Figure 2b.

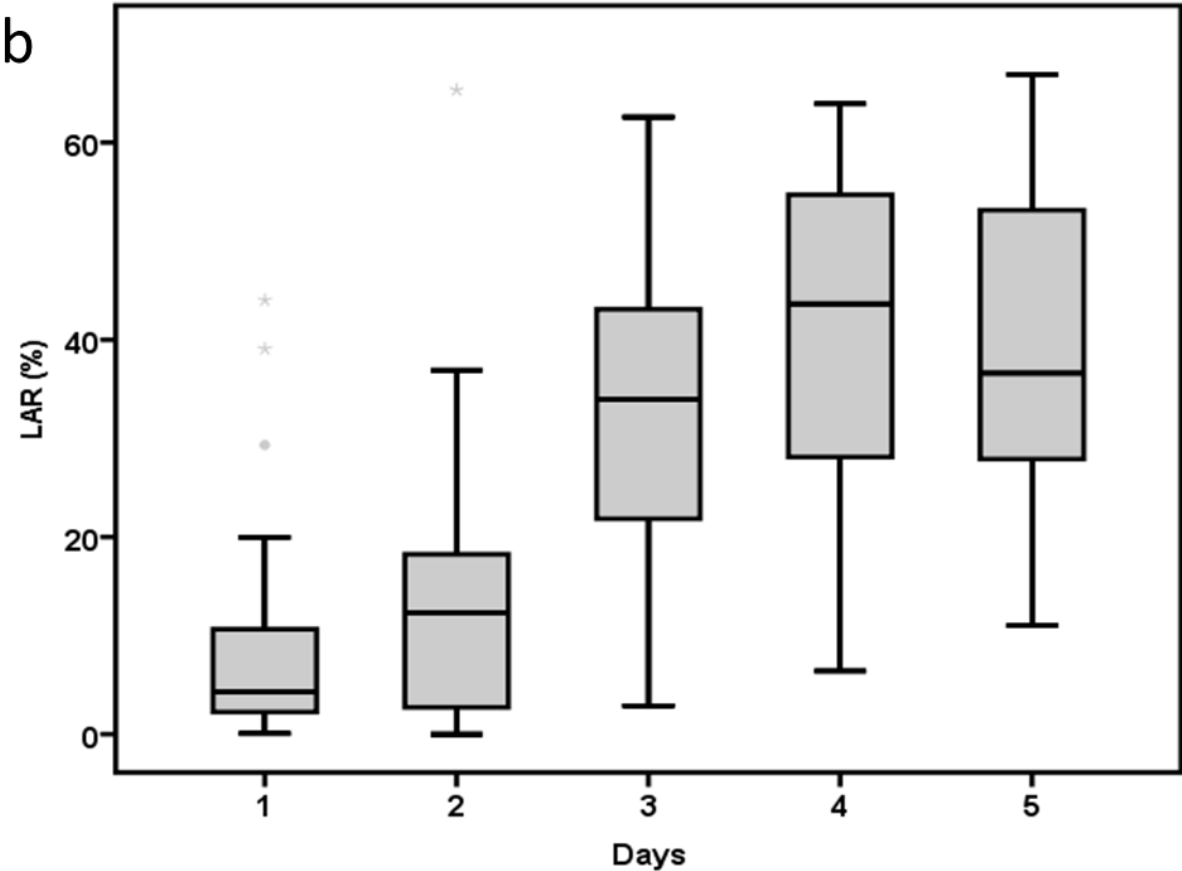


Figure 3a.

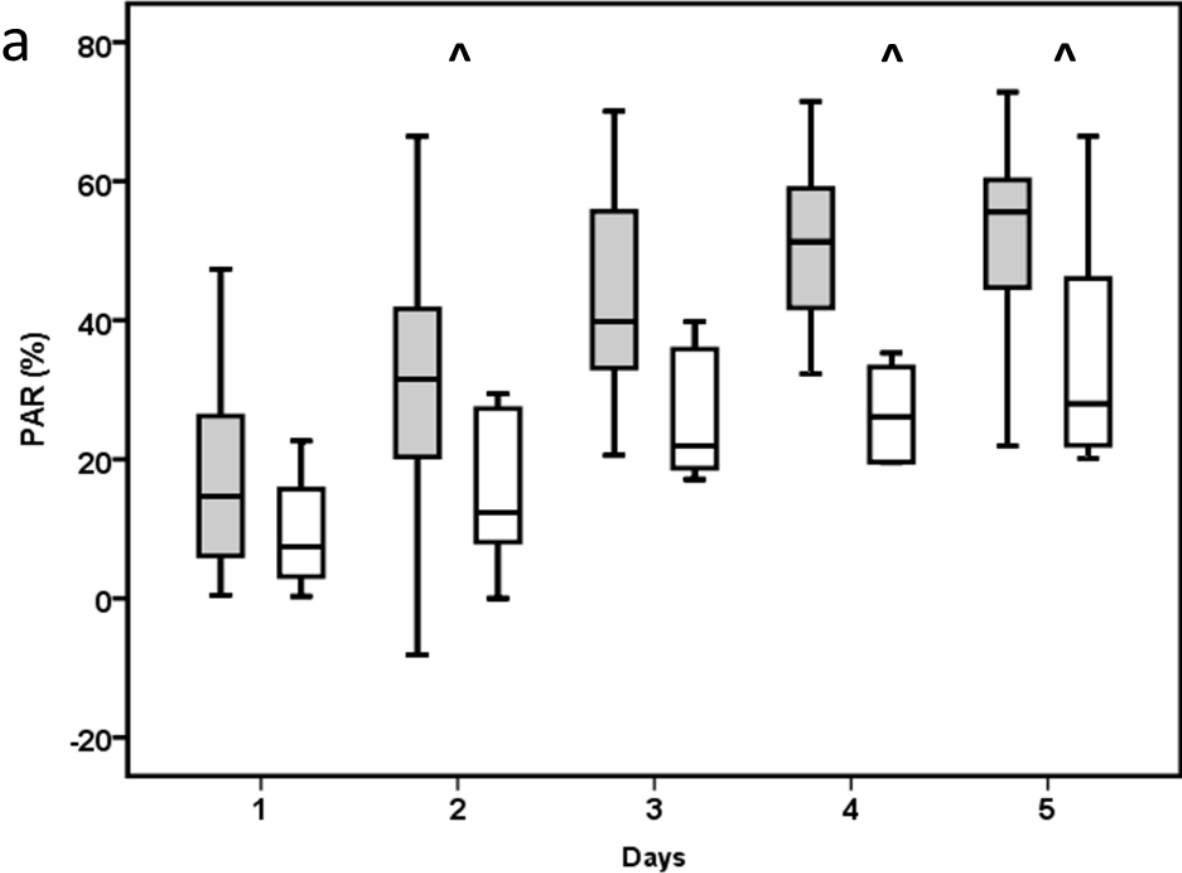


Figure 3b.

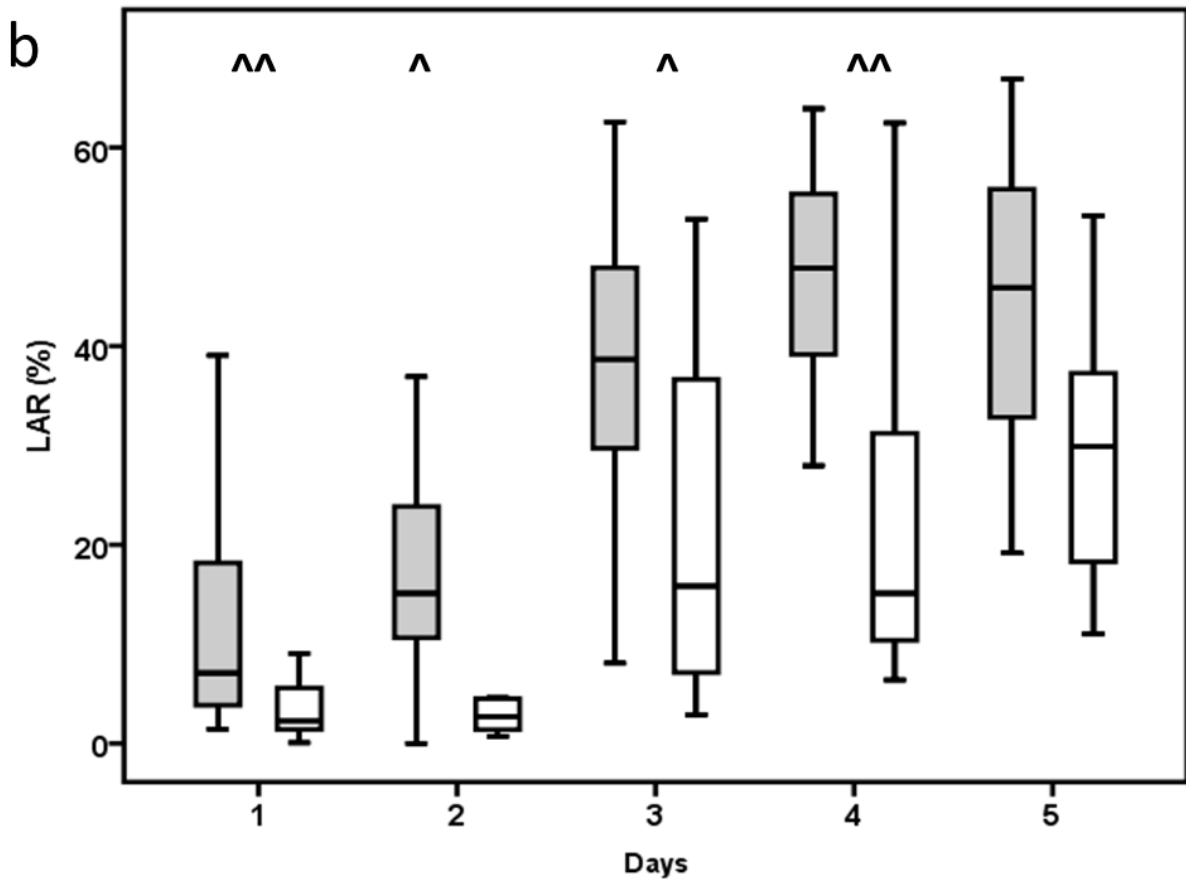


Figure 4a.

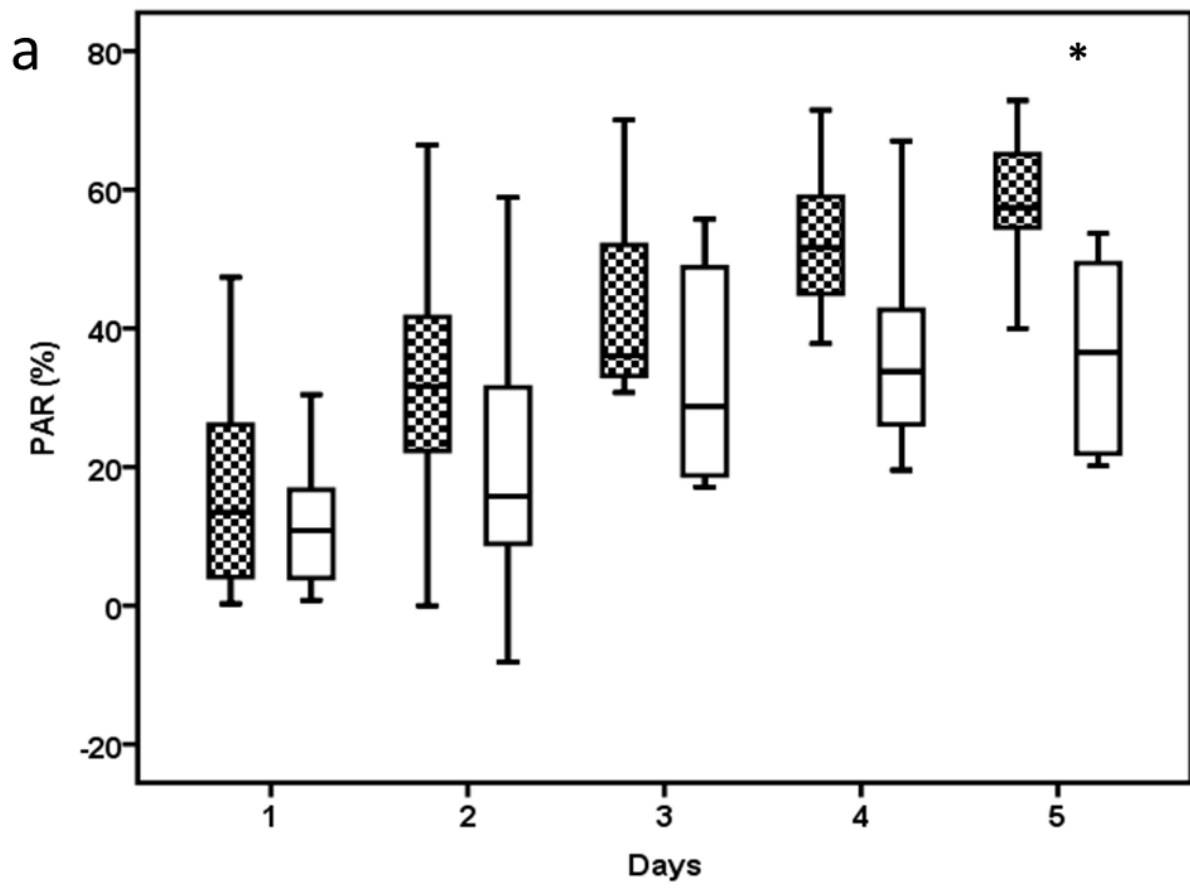


Figure 4b.

