

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

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Dr. Loibl Csaba



Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

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

2020

1. Bevezetés

A „21. század járványának” is nevezett politrauma a perihospitális szakellátás dinamikus fejlődése ellenére vezető halálokként szerepel a 40 év alatti korosztályban. A 2012-ben megfogalmazott ún. új Berlin-definícióból kiindulva a politrauma az emberi szervezetet érő olyan sérülések kombinációját jelenti, 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. A terápia fő csapásirányát az életmentés jelenti, melynek érdekében az ellátók kompromisszumokra kényszerülnek. Az emberi szervezetet 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. Az emberi szervezet összetett, kaszkádszerű védekező mechanizmusait az elsődleges és másodlagos sérülések aktiválják, ez az ún. kettős csapás elmélet („two hit theory”). A lokális szövetkárosodást, a primér szöveti-, és szerv sérülések súlyosságát, valamint a következményes pro-inflammatorikus 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 posztraumatikus folyamatok elindításában, valamint a szövődmények súlyosságának alakulásában. Az antigén terheléssel is járó második csapás például hipoxia talaján kialakuló légzési distressz szindróma; a kardiovaszkuláris rendszer instabilitása; metabolikus acidózis, iszkémia/reperfúziós károsodás, szövetelhalás, illetve fertőzés következtében alakulhat ki. Az ún. második csapás elemei lehetnek továbbá a nem megfelelően kezelt vagy időben fel nem ismert sérülések, a szövetkárosodással járó műtéti beavatkozások, a masszív transzfúzió, illetve az ún. letális triász: hipotermia, koagulopátia, acidózis. A politraumatizáció kapcsán kialakuló szövetkárosodást az ún. első csapás elemei mellett a sérült szervezet általános állapota, genetikai tényezők, az antigénterhelés, valamint a gyulladással kapcsolatos citokinek, és a foszfolipidek helyi és szisztémás felszabadulásával arányos indukciója befolyásolhatja. A szövetsérülés következtében az ún. szöveti sérülés eredetű válaszreakció (DAMP) fejlődik ki, a szövetet ért trauma hatására a sejtek felszínén expresszáldhatnak vagy kijuthatnak az extracelluláris térbe. Ennek során részt vesznek például a gyulladással kapcsolatos folyamatok mediálásában. A gyulladással kapcsolatos 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. A sérülést követő pro-inflammatórikus válaszreakció ellensúlyozására, a traumás inzultus súlyosságától, és időbeni lefolyásától függően anti-inflammatórikus mediátorok képződnek. A fokozott anti-inflammatórikus (hipo-inflamációs) válasz felelős a politraumát követő immunuszupprimált állapotért, mely a fertőzésekre, és a következményes széptikus szövödményekre mutat magas hajlamot. A jelenséget a szervezet immunológiai státuszát helyreállító ún. kompenzatórikus 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 szövétkárosodással és fertőzéssel járó állapotok megakadályozásával. Ezek a mechanizmusok az ún. kevert antagonistá válasz-szindróma (MARS) elemei.

Az égésbetegség egyik fő jellemzője, hogy a priméren nem sérült szervek, szervrendszerek ebben az esetben is károsodást szenvednek. A politraumához hasonlóan, ha az égési sérülés kiterjedésében a testfelszín több mint 20%-át érinti, a sérülés helyén felszabaduló citokinek és más gyulladáshoz vezető 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 többszervi elégtelenség kialakulásával, melyek ellátása több oldalról is komoly kihívást jelent az intenzív terápiás osztályon. Égési trauma hatására mind a szisztémás keringés-, mind a mikrocirkuláció szintjén komplex folyamatok zajlanak, melyeket az ellátás kapcsán alkalmazott folyadék reszuszcitáció 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. A politraumát követő folyamatokhoz hasonlóan, a súlyos égési sérülés hatására aktiválódó pro-inflammatórikus válaszreakcióban is emelkedni fog a PMNL-k által termelt citokinek, szintje. A súlyos égési traumát követő pro-inflammatórikus válaszreakció kialakulásával párhuzamosan a szervezet ebben az esetben is egyensúlyi állapotra törekszik (KAIVS, illetve MARS).

Politraumás sérülés, illetve az égésbetegség leggyakoribb, sokszor fatális szövődménye a szepszis, ami a jelenlegi szemlélet alapján a szervezet kisiklott válaszreakcióját jelenti valamely infekciós ártalomra. 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. A szöveti sérüléshez hasonló válaszreakció zajlik le, ha a szervezetet valamilyen kórokozó károsítja (PAMP). Az éretlen immunrendszer mind a DAMP-ot, mind a PAMP-ot okozó molekulákat felismeri, ez meglehetősen hasonló válaszreakciót eredményez. 2016 óta a szepszis diagnosztikájában, és kezelésében az ún. Szepszis 3 definíciót használjuk. Égett betegek esetében a szepszis kritériumait az Amerikai Égés Társaság (ABA) határozta meg, az égési sérülés patofiziológiai, és klinikai jellegzetességei alapján.

A leukociták a gyulladás folyamatában is részt vesznek, mégpedig úgy, hogy egyszerre forrásai és célsejtjei is a citokineknek. A leukociták aktivációja, és a sejtek fizikai jellegzetességeinek változásai fontos szerepet játsznak a sérülést követő pro-inflammatórikus válasz reakció beindításában, és kialakulásában. Traumás sérülést követően a pro-inflammatórikus citokin produkció – mint a szervezet elsődleges védővonala - aktiválja, és serkenti a PMNL-k fagocitotikus tevékenységét, és a reaktív oxigén gyökök (ROS) termelését.

A trombociták - a véralvadás folyamatában betöltött „klasszikus” funkcióin túl-aktivációjuk során pro-inflammatórikus hatású molekulákat, cito-/kemokineket, vazoaktív aminokat, eikozanoidokat, stb. szekretálnak melyek fő támadáspontjai a leukociták, valamint az endotél réteg sejtjei. A trombociták és a leukociták közti kölcsönhatások elengedhetetlenek a szervezetet ért traumás inzultusokat követő pro-inflammatórikus folyamatok megfelelő működéséhez. A vérlemezkékből felszabaduló pro-inflammatórikus mediátorok aktiválják a gyulladással kapcsolatos kaszkád, a véralvadási-, és a komplement rendszer elemeit. A trombocitáknak nemcsak a gyulladással, hanem a fertőzéses folyamatokban is szerepük van. A szervezetet ért trauma szövődményeként kialakuló koagulopátia, és trombocitopénia a morbiditás, és a mortalitás növekedésével jár.

A traumás szöveti sérülés hatására kialakuló sejtvesztés első lépése egy olyan aspecifikus immunműködés, amelyben a leukociták aktiváltak lesznek, a funkcióváltozások ugyanakkor szofisztikált módszerekkel vizsgálhatók leginkább.

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. Ezt az arányt, a leukociták antiszedimentációs rátájának (LAR) nevezzük, melyet egyórás vérsüllyedéssel vizsgálhatunk. Ezen koncepciót alapul véve, a trombociták antiszedimentációs rátája (PAR) is meghatározható, mérhető.

A pro-inflammatórikus citokinek szöveti sérülést követő lokális, és szisztémás felszabadulása az ún. akut fázis reakciókat indítja be a májban, biztosítva a szövetek védelmét, és a szervezet védekezését a kórokozókkal szemben. Az akut fázis fehérjék egyike az ún. C-reaktív protein. A szöveti sérülést követő pro-inflammatórikus válasz vagy infekciós noxa hatására a CRP termelése órák alatt fokozódik a májsejtekben. 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. A CRP kinetika változásai ugyanakkor csak a klinikai kép ismeretében értékelhetők.

A prokalcitonin (PCT) fiziológiásan a pajzsmirigyben termelődő fehérje, mely egészséges egyének plazmájában igen alacsony (pg/ml) koncentrációban van jelen. Indukciója, kialakulása, és biológiai funkciója csak részben ismert. Értékei függetlenek a napi ingadozásoktól, lokális infekciók esetén legtöbbször nem emelkedik, nem indukálódik autoimmun betegségeken, kisebb invazív beavatkozások kapcsán, transzplantátum kilökődés vagy vírus fertőzés esetén. Az antimikrobás terápia ellenőrzésére, és a 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.

2. Célkitűzések

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 gyulladósos, és fertőzések folyamatokban konvencionálisan használt laboratóriumi markerek (CRP, PCT) vizsgálata politraumatizált és égett beteganyagon

- Vizsgálatunk célja a gyulladósos, és fertőzések folyamatokban konvencionálisan használt laboratóriumi markerek (CRP, PCT) változásainak és esetleges prognosztikai szerepüknek tanulmányozása volt politrauma, illetve égési sérülés során.
- 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 fertőzések 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 fertőzések 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 fertőzések folyamatokban konvencionálisan használt laboratóriumi markerek (CRP, PCT) változásainak vizsgálatát a szepszis kialakulása körüli időszakban.
- Keresni kívántuk a LAR, valamint a gyulladós, és fertőzések 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 vérlemezkek 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 Helsinki Nyilatkozat etikai irányelveivel összhangban terveztük és a Pécsi Tudományegyetem Regionális Kutatásetikai Bizottsága által engedélyezett (engedélyek száma: 4422/2012, illetve 6635/2020) protokollnak megfelelően a méréseket kettő különböző időpontban végeztük. A betegeket, vagy azok akadályoztatása esetén a legközelebbi hozzátartozójukat részletesen tájékoztattuk a tanulmány menetéről, ezt követően írásos beleegyezésüket adták.

3.2 Beteganyag

A paraméterek kinetikáját a betegek ITO felvételét követően öt napig vizsgáltuk. 5 nap alatt szövödménymentes esetben a sérülést kísérő gyulladáshoz válaszreakció eléri a csúcspontját, és csökkenni kezd. A minimális betegszámot korábbi tanulmányaink alapján határoztuk meg. A mintavételeket folytattuk a beteg ITO-ról történő távozásáig.

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-, ABLS irányelvek alapján kezeltük. A tanulmányba bevont betegeket kimenetel szerint túlélőkre, és elhunytakra osztottuk. Kontroll csoportként a LAR vizsgálatokor 10 fő egészséges önkéntes szerepelt, akik korban, és nemben nem mutattak különbséget az adott betegcsoport tagjaihoz képest.

3.2.1.1 Bevonási kritériumok a politraumatizált és égett betegekénél

- injury severity score (ISS): minimum 16
- total burned surface area (TBSA): legalább a teljes testfelület 15%-a
- 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

A szeptikussá váló politraumatizált és égett betegek 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. A szepszis diagnózisának felállításához a vizsgálatok idején hatályos ún. Szepszis 2 definíciót, és az ABA által megfogalmazott kritériumokat használtuk fel. A betegek kezelése egységesen, az aktuálisan érvényben levő szepszis kezelési irányelv alapján történt.

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 betegekben végeztük. Őket egységesen az ABLS irányelvek alapján kezeltük. A tanulmányba 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. 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.

3.3 Mérés módszerek

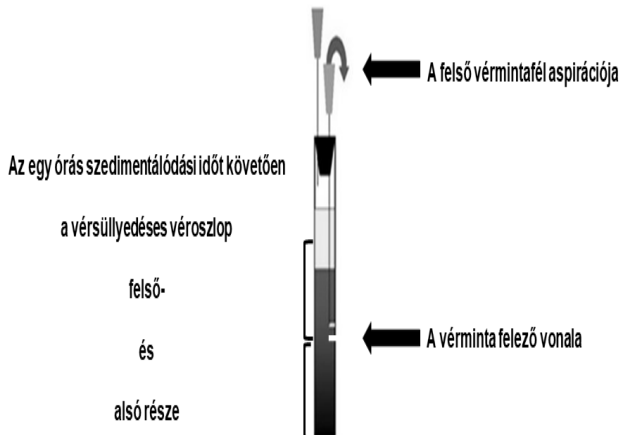
3.3.1 A mintavétel módja és gyakorisága

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 „süllyedésez” 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 „vérképez” kémcsőbe (3ml, K₂ EDTA; Vacutainer, Becton Dickson, Meylan, France) injektáltuk (1.ábra).



1.ábra A LAR és a PAR mérési elve

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

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. 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 „süllyedéses” 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 (1.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.

3.3.4 A gyulladásos, 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 intrekvartilis 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 teszttel, a vizsgálati periódus alatt a szignifikancia szintek trendjének vizsgálata Jonckheere-Terpstra teszttel történt. Statisztikai szignifikanciának minden esetben a $p < 0,05$ valószínűségi értéket tekintettük.

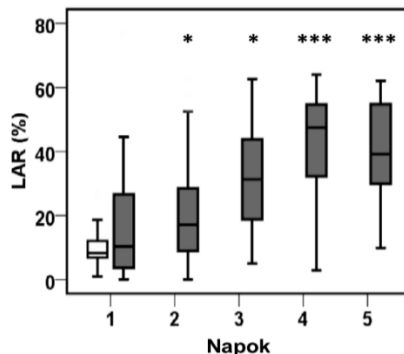
4. Eredmények

4.1 A LAR vizsgálata politraumatizált és égett beteganyagon

A vizsgálatba 16 fő égett (ABSI: 7 [IQR: 5-8]) és 20 fő politraumát (ISS: 29 [IQR: 22-34]) elszenvedett beteget vontunk be, akiket túlélő és az ITO szakellátás ellenére elhunytak csoportjára osztottunk. Szeptikus szövődmény 10 főnél alakult ki. A túlélő és nem túlélő sérültek között szignifikáns különbséget találtunk egyrészt az életkorban ($p < 0,05$), másrészt az égési traumát elszenvedett betegeknél az égett terület kiterjedésében ($p < 0,05$). Ugyanakkor a politraumatizált betegeknél 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 ($p < 0,01$).

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

Az égett és politraumatizált betegek eredményeit 10 fő kontroll egészséges, nemben 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 (**2. ábra**).



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

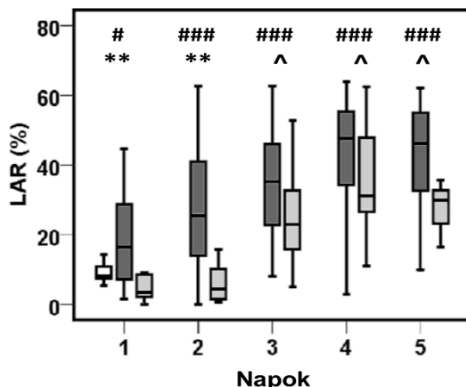
A fehér oszlop a kontroll-, a sötét oszlopok az összes politraumatizált és égett betegcsoportot jelzik.

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

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

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 ($p < 0,05$) (3.ábra).



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

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

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

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

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

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

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/l) a LAR-hoz hasonlóan szintén növekvő tendenciát mutattak ($p < 0,001$).

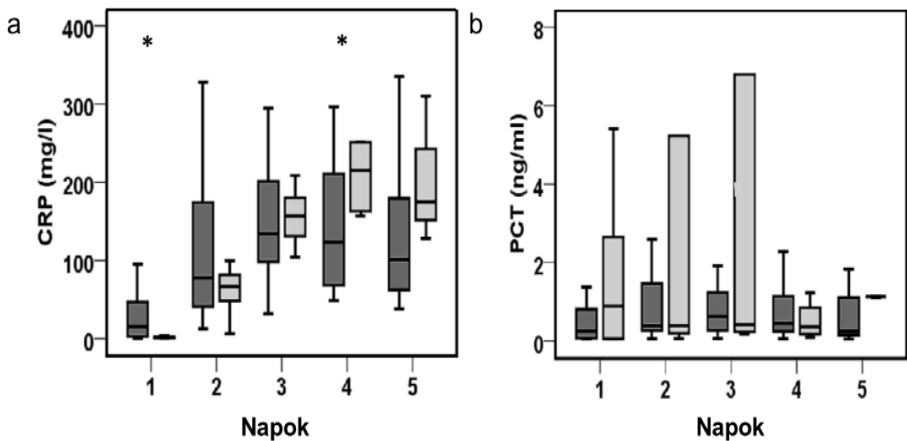
A második naptól az 5%-os konfidencia intervallum is végig magasabb volt a laboratórium által meghatározott normál érték felső határánál. (Az adatokat nem ábrázoltuk). A szepszis diagnosztikájában használt paraméter a szérumban PCT szintek

(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 szérum CRP a PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézet által megadott referencia értékéhez (5 mg/l) 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 (**4.a ábra**). A szérum 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 (4.b ábra).



4.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 ábrázoltuk.
 A **sötét szürke** oszlopok a túlélő, a **világos szürke** oszlopok a nem túlélő égett betegcsoportot jelzik.
 A * szimbólummal a túlélő és a a nem túlélő betegcsoport közötti szignifikáns különbséget jelöltük (* p<0,05).
 Adatainkat medián, és interkvartilis tartomány, valamint 95 %-os konfidencia intervallum formájában ábrázoltuk.

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

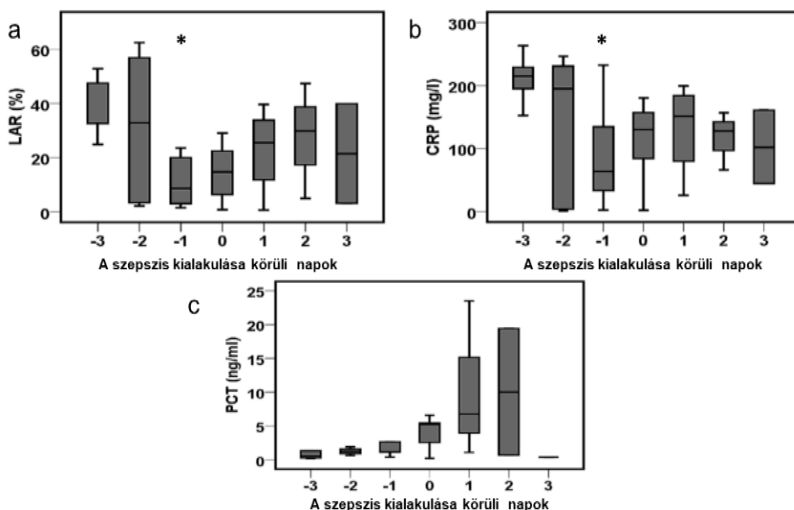
A tanulmányba bevont 36 égett és politraumatizált betegből 11 főnél (6 fő égett, 5 fő politrauma kapcsán sérült) szepszikus szövődmények léptek fel az első 2 hét alatt. Ezeknél a betegeknél a LAR, CRP és PCT kinetikát a szepszis kialakulását megelőző 3 (-3 – -1.) napon, és az azt követő 3 (1 – 3.) napon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

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

A három vizsgált markert összehasonlítva a LAR (5.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 szepsziskussá váló politraumatizált és égett betegekben a szepszis kialakulása körüli napokban

A CRP (5.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 (5.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 szövödmények kialakulásától kezdve találtunk.



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

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

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

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

4.4 A PAR, és a LAR vizsgálata égésbetegségben

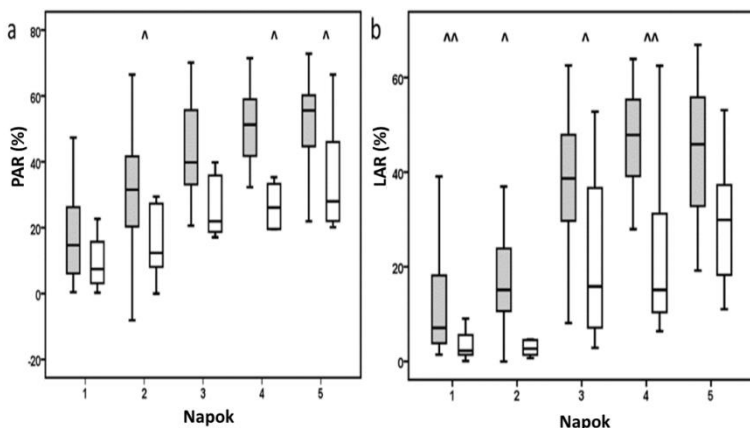
A prospektív, leíró vizsgálatba bevont 23 fő ITO-ra felvett és kezelt betegből 15 fő férfi, és 8 fő nő volt, életkor medián értékük 66 (IQR: 49-80) év volt. Állapot súlyossági indexeik medián értékei közül az ABSI 7 (IQR: 5 - 8), illetve a TBSA 30 (IQR: 25 - 40) % voltak. A betegek közül 16 fő túlélte, míg 7 fő elhunyt az ITO szakellátás során. 10 főnél szeptikus szövődmények léptek fel. ITO felvételkor a 23 főből öt beteg szedett valamilyen trombocita aggregációt gátló gyógyszert. Az intenzív osztályos kezelést túlélő és nem túlélő égett betegek között szignifikáns különbséget ($p < 0,05$) találtunk a nemek, és az égett testfelület nagyságában.

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 ábrázoltuk).

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 (**6.a ábra**). A túlélőkben a LAR értékei a 2. naptól mutattak szignifikáns ($p < 0.05$) emelkedést, a csúcserőértéket 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 ($p = 0.211$) (**6.b ábra**).



6.ábra A PAR és a LAR kinetika a túlélő, és a nem túlélő égett betegcsoportokban

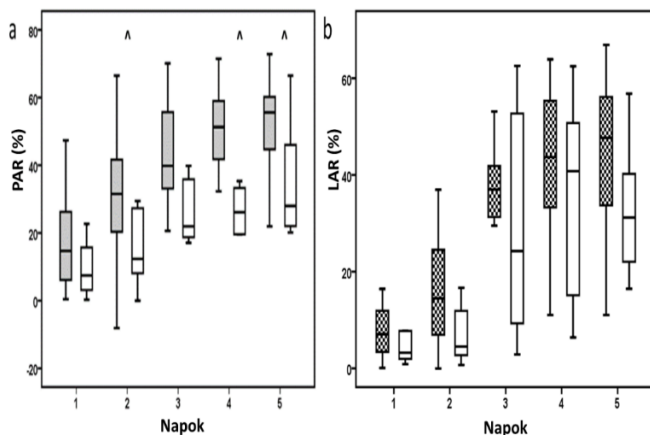
Adatainkat medián, és interkvartilis tartomány, valamint 95 %-os konfidencia intervallum formájában ábrázoltuk.

A **szürke** oszlopok a túlélő, a **fehér** oszlopok a nem túlélő égett betegcsoportot jelzik. A **A** szimbóllummal a nem szeptikus és a szeptikus égett betegcsoport közötti szignifikáns különbséget jelöltük (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$).

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

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, előbbiekben szignifikánsan magasabb ($p < 0.01$) PAR értékeket találtunk (**7.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. (**7.b ábra**).



7.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 **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 (* $p < 0,05$).

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

5. Összegzés

Vizsgálatainkban a gyulladáshoz vezető 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. Traumát elszenvedett heterogén traumás beteganyagban a traumás sérülés hatására leukocita aktivációt találtunk, mely a szöveti sérülést követő pro-inflammatórikus reakció folyamatában fontos. Vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy a túléléshez a megfelelő gyulladáshoz vezető 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 gyulladáshoz és fertőzéshoz vezető 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 indul 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 vizsgáltuk a 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 vizsgált 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 veszélyes immunrendszer korábbi aktivációját, és a hő

ártalom okozta szöveti sérülésre adott effekívvebb 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 gyulladáshoz vezető válaszreakció állhat, mely összhangban van munkacsoportunk korábbi közleményével. 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.

6. Tézisek

- 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.
- Szepszissé 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.
- Szepszissé nem váló égett betegekben a PAR értékei korábban mutattak emelkedést a szepszissé váló égett csoport tagjaihoz képest. Azon égett betegeknél, akiknél szepszis nem alakult ki az 5. napon szignifikánsan magasabb PAR értékeket írtunk le.

7. 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 kivonatok impakt faktoros újságokban

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). *Honvédeorvos* 2013; 65 (3-4): 99.

Rendeki Sz, **Loibl Cs**. Triage: a panacea? *Honvédeorvos* 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. *Honvédeorvos* 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 szövődmények 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 terápiás 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, Tanulmányok 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, Reglödi 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 leukocytá antiszedimentációs ráta a hagyományos gyulladáso 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 leukocytá 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 its 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 szeptikus szövődmények előrejelzője égés betegségben. 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 (Esetismertés). 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 Intenzívus Randevű. Pécs, 2019.09.20.

Poszterek

Sütő B, **Loibl Cs**. Intrathecalis opiátok alkalmazása orthopédiai műtéti 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 tüdőszérlésben 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 Szelig, 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.

8. 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 Labortériumi 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 megszerették 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, Otterbein Renátának, 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

beteg szakellátásában nyújtottak, nyújtanak, valamint azon betegeket, akik a vizsgálatokban történt részvételhez hozzájárultak.