

Gyulladásos és oxidatív stresszmarkerek vizsgálata égett és szeptikus betegekben

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Dr. Szélig Livia



Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Kovács L. Gábor
Programvezető: Prof. Dr. Miseta Attila
Témavezető: Dr. Csontos Csaba

2018

1. Bevezetés

Súlyosabb égési trauma a kültakaró sérülése mellett az egész szervezetet érintő patofiziológiai változásokat és folyamatokat indíthat el. A stressz és a fájdalom hatására aktiválódó anyagcsere folyamatok, neurohormonális változások, a hypermetabolizmus révén katabolikus anyagcsere állapotot eredményeznek. Az immunrendszer aktiválódásával nagy mennyiségű gyulladásos mediátor szabadul fel. A SIRS beindításában a proinflammatorikus citokinek kulcsszerepet játszanak. Ez többszervi funkciók zavarhoz, illetve elégtelenséghez vezető életveszélyes állapotot eredményezhet, amely már komoly kihívást jelentő, speciális intenzív ellátást igényel.

A leukociták aktivációját és migrációját kísérő sejtfelszíni markerek változása jellegzetes képet mutat és fontos szerepet játszik a gyulladásos válasz beindításában és kialakulásában égést követően. Jelenleg több száz specifikus CD marker ismert. Szerepük van az immunfolyamatokban, a sejtkapcsolatokban és a szöveti differenciálódásban is. A CD11a, CD11b, CD18 és CD49d adhéziós molekulák, melyek szerepe kiemelkedő a leukociták kapcsolódásában és toborzásában. A CD14 a monociták és a makrofágok felszínéhez kötött felismerő molekula. Csak kevés humán adat áll rendelkezésre az irodalomban a CD markerekkel kapcsolatban égést követően.

A citokinek és növekedési faktorok szignifikánsan befolyásolják a MMP és a TIMP expresszióját, valamint megváltoztatják az MMP-TIMP rendszer egyensúlyát közvetlenül a sérülés utáni időszakban. Napjainkban ez az enzimszisztéma a biomarkerek új osztályát képviseli és különböző expressziós mintázattal közrejátszik több kóros állapot kialakulásában. Súlyos égési sérültek esetén nem állnak rendelkezésre adatok az MMP-TIMP rendszer időbeli változásáról közvetlenül az égést követő korai időszakban, továbbá még nem vizsgálták a túlélők és a meghaltak közti különbséget.

Az égésbetegség során felszaporodó ROS-ok károsító hatása leginkább a többszörösen telítetlen zsírsavakban gazdag sejtmembrán destrukcióval, a lipidperoxidáció során érvényesül. A lipidperoxidációs végtermékek kimutathatók az égés által érintett szövetekben, és az ödémafolyadékban is. A szabadgyökök felszaporodása az égésbetegség korai fázisára jellemző jelentős ödémaképződéssel párhuzamosan megfigyelhető. Az égési sérülés kapcsán kialakuló kórélettani zavarok részben az OS következményei, a termelődő ROS a létfontosságú struktúrák, beleértve a lipidek, az aminosavak, a fehérjék, a sejtek és a mitokondriumok nukleinsavjainak

károsodását okozzák, valamint a gyulladásos sejtaktiváció és endotél diszfunkció közvetítőjeként szolgálnak.

A p-Tyr fiziológiás körülmények között dominánsan a vesében képződik, Phe-ből enzimatis módon a PAH révén. A reaktív oxigén és nitrogén gyökök abnormális aminoav temelődéshez vezethetnek. A hidroxil gyökök túlprodukciója révén a Phe p-Tyr, m-Tyr és o-Tyr-ná alakul. A m-Tyr és az o-Tyr kizárólag szabadgyökök hatására képződik, ezért az OS jó markere. Fontos annak ismerete, hogy a p-Tyr enzimatis szintézise legalább 100-szor kifejezettebb, mint a szabadgyökös reakció. A különböző Tyr izoformákat és azok vesében való viselkedését égés kapcsán eddig nem mérték, így ismereteink szerint nincsenek adatok a Tyr izoformák kinetikájáról égett betegek esetében.

Az égési trauma után közvetlenül kialakuló immunszupresszív állapot jelentősen fokozza a betegek infekcióra való hajlamát. A korai antiinflammatorikus túlsúly a gyakoribb szepszis és magasabb mortalitási ráta miatt rossz prognózist jelez. Az égés leggyakoribb szövődménye és a betegek vezető halál oka a szepszis, ami az új szemlélet alapján a szervezet válasza az infekcióra. Az égési sérülés következtében kialakuló SIRS és a szepszis során lezajló molekuláris változások és azok következményei hasonlóak, melyeket a sérülés által okozott damage associated molecular pattern (DAMP) és a kórokozók által okozott pathogen associated molecular pattern (PAMP) jellemez. Égett beteg esetében a szepszis klinikai diagnózisának kritériumait az „American Consensus Conference” határozta meg.

A szepszis során kialakuló akut vesekárosodás az egyik leggyakrabban jelentkező szövődmény, amelynek hátterében a ROS is jelentős szerepet játszik. A gyulladás és a szöveti hypoxia indukálhatja a ROS termelődését kritikus állapotú betegekben, míg általában a ROS befolyásolhatja a parenchymás vesekárosodást mikrovaskuláris és funkcionális elváltozásokat okozva. Számos tanulmány foglalkozott az aminosavak szintjének változásával szepszis kapcsán. A szepszis során megfigyelhető katabolikus anyagcsere következtében a legtöbb aminosav szintje csökken, azonban az aromás és az elágazó láncú aminosavak esetében ez különböző mértékű. A jelen vizsgálat szempontjából fontos, hogy a Phe és a Tyr szérumszintjének viszont jelentős növekedését írták le septicus betegekben is.

2. Célkitűzések

2.1 A CD markerek vizsgálata égésbetegségben

Célunk a CD markerek, expressziójának és prognosztikai szerepének vizsgálata volt a keringő fehérvérsejteken az égési sérülés kezdeti szakaszában.

- Jellemezni kívántuk a CD markerek kinetikáját az égés korai szakaszában.
- Eltérést kerestünk a CD markerek keringő fehérvérsejteken történő expressziójában a kontroll csoporthoz képest.
- Össze kívántuk hasonlítani a CD markerek expresszióját túlélőkben és meghaltakban.

2.2 Az MMP-9 és TIMP-1 vizsgálata égésbetegségben

Vizsgálatunk célja az volt, hogy fontos és hiányzó adatokat kapjunk az MMP-TIMP rendszer égési sérülés során lezajló változásairól és esetleges prognosztikai szerepéről.

- Célul tűztük ki a MMP-9 és a TIMP-1 plazma koncentrációjának, valamint az MMP-9/TIMP-1 arálynak a vizsgálatát az égésbetegség okozta SIRS korai fázisában.
- Összefüggést próbáltunk keresni a MMP-9 és a TIMP-1 plazma koncentráció, valamint az MMP-9/TIMP-1 arány és a TBSA között.
- Szignifikáns változást próbáltunk keresni az MMP-9 és a TIMP-1 plazma koncentráció és MMP-9/TIMP-1 arány vizsgálatakor egészséges önkéntesekhez képest.
- Vizsgálni kívántuk az MMP-9, a TIMP-1 szérumszintjében, illetve az MMP-9/TIMP-1 arányában jelentkező különbségeket a túlélő és elhunyt betegek között.

2.3 A tirozin izoformák vizsgálata égésbetegségben

Célunk volt a különböző Tyr izoformák időbeni változásának, prognosztikai jelentőségének és a vesében történő viselkedésének vizsgálata az égésbetegség korai stádiumában.

- Célul tűztük ki a szérum és a vizelet p-, m- és o-Tyr értékek változásának vizsgálatát.
- Össze kívántuk hasonlítani a szérum p-, m- és o-Tyr értékeket egészséges kontrollokkal.
- Össze kívántuk hasonlítani a vizelet p-, m- és o-Tyr EX értékét egészséges kontrollokkal.
- A különböző Tyr izoformák vesében történő viselkedésének leírásához kiszámoltuk a Tyr-ok FE-jét és összehasonlítottuk egészséges kontrollokkal.
- Összefüggést kívántunk keresni az infekciós markerek és a Tyr izoformák között.
- Korrelációt kívántunk keresni a Tyr izoformák és a klinikai paraméterek között.
- Keresni kívántuk továbbá a különböző Tyr izoformák prognosztikai szerepét.

2.4 A tirozin izoformák vizsgálata szepszisben

Miután az égés leg súlyosabb szövődménye a szepszis, célul tűztük ki a különböző tirozin izoformák időbeni változásának és a vesében történő viselkedésének a leírását szeptikus betegekben is.

- Vizsgálni kívántuk a szérum és a vizelet p-, m- és o-Tyr értékek változását szeptikus betegekben az ITO-s felvételt követően.
- Össze kívántuk hasonlítani a szérum és a vizelet p-, m- és o-Tyr értékeket egy egészséges kontroll csoporttal.
- A különböző Tyr izoformák vesében történő viselkedésének leírásához ki kívántuk számolni a Tyr-ok FE-jét. Vizsgálni kívántuk ennek időbeni változását.
- Összefüggést terveztünk keresni a Tyr izoformák és az infekciós markerek között.
- Keresni kívántuk a különböző Tyr izoformák prognosztikai szerepét.

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 protokollnak megfelelően a méréseket három különböző időpontban végeztük. (2484/2005, 2913/2007, 4282/2011, 4422/2012, 4422/2012). A betegeket, vagy azok akadályoztatása esetén a legközelebbi hozzátartozójukat részletesen tájékoztattuk a tanulmány menetéről, ezt követően írásos beleegyezésüket adták.

3.2. Beteganyag

Vizsgálatainkat a betegek felvételét követő 5, illetve 6 napon keresztül végeztük, mivel ez az intervallum a korábbi tanulmányaink alapján elég széles időablakot nyithat a gyulladásos folyamatok és az oxidatív stressz válaszok felszálló és leszálló fázisainak detektálásához. A minimális betegszámot korábbi tanulmányaink alapján határoztuk meg.

3.2.1 Az égett betegcsoportokban történt vizsgálatok

Az égés kapcsán különböző időpontokban az alábbi vizsgálatokat végeztük: CD markerek vizsgálata (n=35), MMP-9 és TIMP-1 vizsgálata (n=31), tirozin izoformák vizsgálata (n=15). A prospektív leíró tanulmányainkba az alábbi kritériumok alapján bevont betegeinket a kimenetel szerint két alcsoportra, túlélőkre és meghaltakra osztottuk. Kontroll csoportként a CD markerek vizsgálatokor 18 fő, az MMP-TIMP rendszer vizsgálatokor 10 fő, a tirozin izoformák vizsgálatokor 15 fő egészséges önkéntes szerepelt. A kontroll csoportok korban és nemből nem mutattak különbséget az adott betegcsoportokhoz képest.

-Beválasztási kritériumok az égett betegeknél:

- az égett testfelület nagysága (TBSA) nagyobb volt a teljes testfelület 15%-ánál
- a beteg az égési sérülést követő első 3 órában felvételre került osztályunkra

-Kizárási kritériumok az égett betegeknel:

- áramütés
- 18 év alatti kor
- extrém nagy kiterjedésű égési sérülés (TBSA> 80%)
- a már felvételkor észlelt bakteriális infekció
- ismert tumoros betegség
- az immunválaszt befolyásoló dokumentált kezelés, illetve immunszuprimált állapot
- a felvétel előtt krónikus vese vagy bal kamra elégtelenség

3.2.2. A szeptikus betegcsoportban történt vizsgálatok

A szepszis diagnózisának felállításához a tanulmány készítésekor még érvényben lévő szepszis 2. nemzetközi konszenzus irányelveit követtük és több állapotsúlyossági pontrendszert (SAPS II, APACHE II, SOFA, MODS) is kiszámoltunk. A tanulmányba bevont betegeinket (n=20) két alcsoportra, túlélőkre és nem túlélőkre osztottuk.

-Beválasztási kritériumok a szeptikus betegeknel :

- a felvételkor észlelt súlyos szepszis vagy szeptikus sokk
- pozitív mikrobiológiai leoltási eredmény felvételkor

-Kizárási kritériumok a szeptikus betegeknel:

- 18 év alatti életkor
- ismert tumoros betegség
- az immunválaszt befolyásoló dokumentált kezelés, illetve immunszuprimált állapot
- oliguria felvételkor

3.3. Mérési módszerek

3.3.1 A mintavétel módja és gyakorisága

A kontroll csoportok egészséges önkéntesekből álltak, akiktől összesen egy alkalommal vettünk vérmintát. A betegeinktől a vérmintákat az ellátásukhoz is szükséges artériás kanülből fájdalommentesen vettük. Felvételkor, majd a vizsgálati időszak alatt a reggeli vérvétellel párhuzamosan, égett betegek esetében a mintavételekre minden esetben a fájdalmas beavatkozások előtt került sor. A Tyr-ok vizsgálata esetében a vizeletet 24 órán át gyűjtöttük mind az égett, mind a szeptikus, mind a kontroll csoportban. Megmértük mind a szérum, mind a gyűjtött vizelet kreatinin szintjét is. Az

eredmények standardizálása céljából a vizeletben vizsgált vegyületek eredményeit a vizelet kreatininre korrigáltuk és kiszámoltuk ezek frakcionált exkrécióját (FE) is.

3.3.2. A CD markerek mérési módszere

A vérmintákat 4°C alatti hőmérsékleten 6 órán belül szállítottuk a PTE Sebészeti Oktató és Kutató Intézetébe. Áramlási citometriát használtunk a leukociták felszíni adhéziós molekulái (CD11a, CD11b, CD18, CD49d), az LPS receptor (CD14) és a leukocita aktivációs marker (CD97) expressziójának analiziséhez. 200 µl EDTA-val antikoagulált teljes vért 10 µl egér anti-human monoklonális antitesttel (CD11a, CD11b, CD18, CD49d, CD14, és CD97 (BD Pharmingen; San Diego, CA)) jelöltünk 15 percig, szobahőmérsékleten, sötét helyen. A vörösvérsejteket 12 percig hemolizáltuk (BD FACS Lysing Solution), majd centrifugálást követően a fehérvérsejteket foszfát pufferrel kétszer mostuk és Cellfix oldattal fixáltuk. A nem specifikus antitest kötődés kimutatásához izotípus kontrollokat használtunk. Az áramlási citometriás mérést FACS Calibur (Becton Dickinson, USA) műszerrel végeztük és a kapott eredményeket Cellquest szoftverrel analizáltuk. Az ábrákon az átlagos fluoreszcencia értékeket arbitráris egységekben jelöltük. A mérések a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karának Biofizikai Intézetében történtek.

3.3.3 Az MMP-9 és a TIMP-1 mérési módszere

A heparinnal antikoagulált vérmintából a 4 °C-on alacsony fordulatszámon történő centrifugálás után az izolált plazmát -80 °C-on tároltuk. Az MMP-9 és TIMP-1 plazmakoncentráció meghatározása ELISA (quantitative sandwich enzyme-linked immunosorbent assay) módszerrel történt a gyártó utasításai szerint (R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, USA). Az MMP-9 és a TIMP-1 plazma koncentrációkat ng/ml egységben határoztuk meg standard MMP-9 és TIMP-1 görbékkel összevetve, spektrofotométer (Multiskan Ascent „microplate” fotométer, Típus: 354; Thermo Electron Corporation, Waltham, MA, USA) segítségével 450 nanométeren mért fényelnyelés alapján. A mérések a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karának Sebészeti Oktató és Kutató Intézetében történtek.

3.3.4 A tirozin izoformák mérési módszere

A centrifugálás után nyert szérumot és a vizelet mintákat -80 °C-on tároltuk. Az 500 µl szérumhoz illetve vizelethez triklór-ecetsavat (TCA; 125 µl) adtunk és a mintákat 30 percig jégen inkubáltuk. A precipitátumot centrifugálással szeparáltuk, a felülúszót injektálás előtt fecskendőszűrővel (0,2 µm) (Millipore, Billerica, MA, USA) szűrtük. A szérum és vizelet p-, m-, o-Tyr és Phe szinteket reverz fázisú-HPLC módszerrel (Shimadzu USA Manufacturing INC, Canby, OR, USA) (C₁₈ szilika oszlop, 250x4 mm), fluoreszcens eljárással (λ_{EX} =275 nm; λ_{EM} =305 nm tirozinok esetén, λ_{EX} =258 nm; λ_{EM} =288 nm fenilalanin esetén) határoztuk meg, ahogy ezt már munkacsoportunk korábban leírta. A vizeletminták esetén hasonló eljárást alkalmaztunk. Az egyes aminosavak koncentrációját külső standardok használatával határoztuk meg. A Tyr izoformák mérése a Pécsi Tudományegyetem II.sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológia Centrum laboratóriumában történt.

3.3.5 A gyulladásos és vesefunkciós markerek mérése

A prokalcitonin (PCT), a C-reaktív protein (CRP), a szérum kreatinin és a vizelet kreatinin mérése az égett betegek napi rutin laboratóriumi monitorozásának része volt és Laboratóriumi Medicina Intézetében történt. Az óránkénti átlagos noradrenalin igényt minden egyes napon kiszámítottuk.

3.4 Statisztikai módszerek

A statisztikai számításokhoz az SPSS statisztikai szoftver 20.0 verzióját (IBM Corporation, USA) használtuk. Az eloszlás vizsgálatához Kolmogorov-Smirnov tesztet alkalmaztunk. A csoportok közti különbséget Mann-Whitney U tesztet határoztuk meg. A csoporton belüli változások leírásához Kruskal-Wallis tesztet, a tendencia vizsgálatához Jonckheere-Terpstra tesztet használtunk. A korrelációkat Spearman teszttel vizsgáltuk. A $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak. Adatainkat, mivel nem mutattak normál eloszlást, medián és interkvartilis tartomány, valamint 95 %-os konfidencia intervallum formájában ábrázoltuk.

4. Eredmények

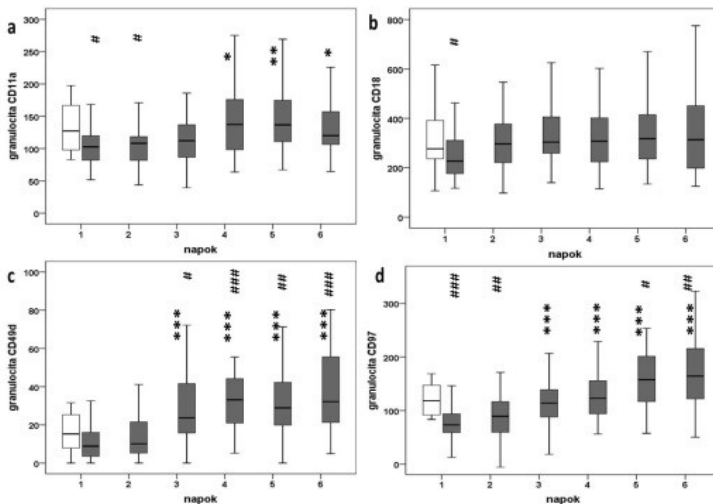
4.1 A CD markerek változása égésbetegségben

4.1.1 A CD markerek kinetikája

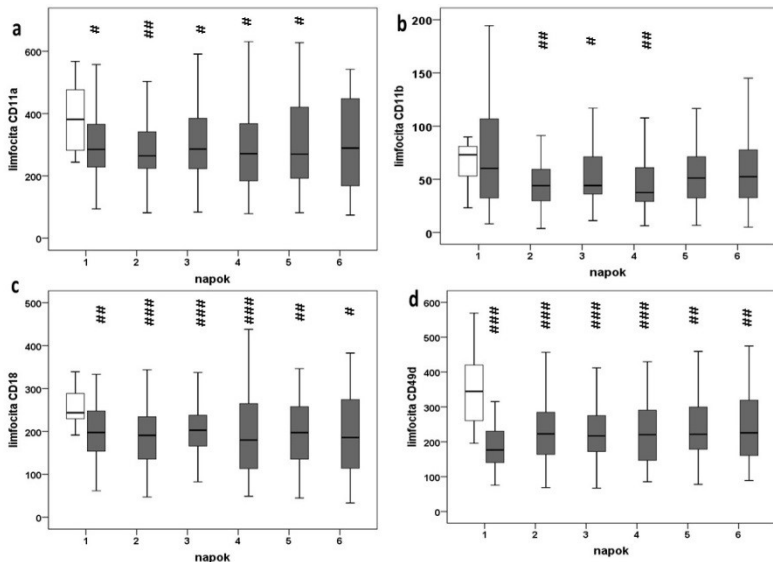
A granulocita CD11a, CD49d és CD97 expressziója a felvételtől mért értékekhez képest szignifikánsan magasabb volt 7.a, 7.c és 7.d ábrán látható napokon, hasonlóan a limfocita CD97 és a monocita CD49d-hez (3.a, 4.a ábra), szignifikánsan emelkedő tendenciát mutatott. A monocita CD14 expressziója (4.c ábra) a felvételtől mért értékekhez viszonyítva szignifikánsan csökkent értékeket mutatott az ábrán látható napokon szignifikánsan csökkenő tendencia mellett.

4.1.2 A CD markerek szérumszintjének változása a kontroll csoporthoz képest

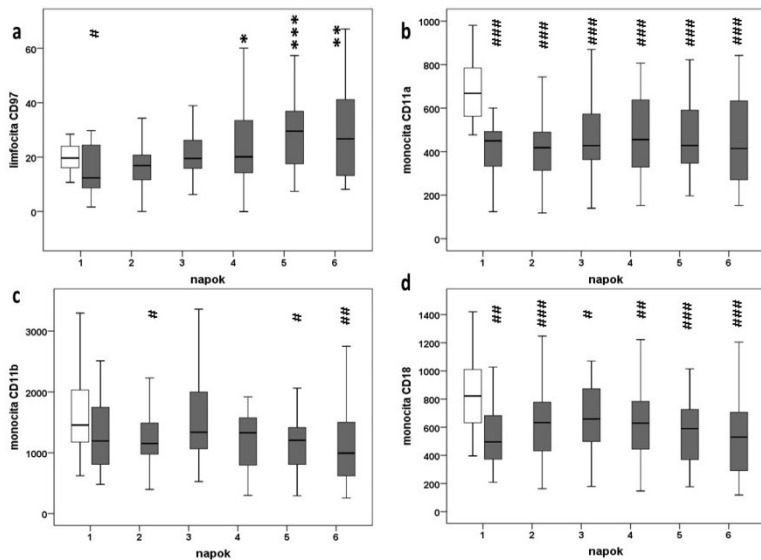
A granulocita CD11a (1.a ábra), CD18 (1.b ábra) expressziója az égettekben szignifikánsan alacsonyabb volt az ábrákon látható napokon, hasonlóan a limfocita CD11a (2.a ábra), CD11b (2.b ábra), CD18 (2.c ábra), CD49d (2.d ábra), és CD97 (9.a ábra), a monocita CD11a (3.b ábra), CD11b (3.c ábra) és CD18 (3.d ábra), CD49d (4.a ábra), CD97 (4.b ábra) és a monocita CD14 (4.c ábra) expressziójához. A granulocita CD49d (1.c ábra) expressziója szignifikánsan magasabb volt a vizsgált időszak végén. A granulocita CD97 (1.d ábra) expressziója szignifikánsan alacsonyabb volt égettekben az első két napon, míg szignifikánsan magasabb értéket láttunk az 5. és a 6. napon a kontrollhoz képest.



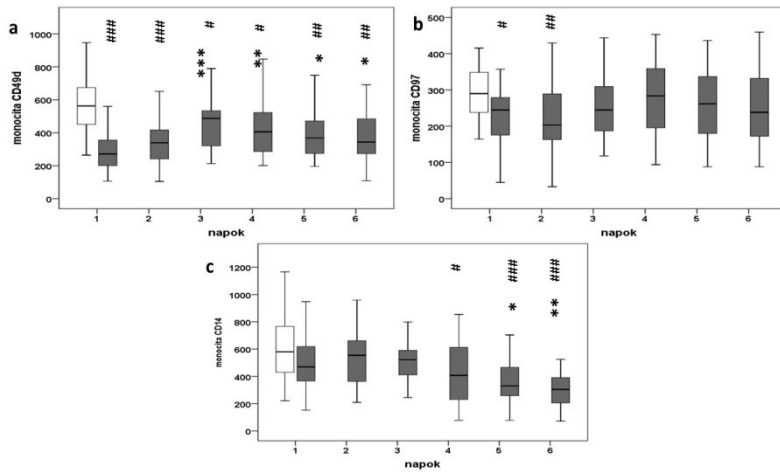
1. ábra. A granulocita CD11a (a), CD18 (b), CD49d (c) és a CD97 (d) expressziója a kontroll és az égett csoportokban. Az adatokat medián és interkvartilis tartomány, valamint 95 %-os konfidencia intervallum formájában ábrázoltuk. A fehér oszlop az egészséges kontroll csoportot, a sötét oszlopok az égettek jelzik. A „#” szimbólussal az égett betegcsoport és a kontroll csoport közötti szignifikáns különbséget jelöltük (# p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001). Az égett csoporton belül a szignifikáns különbséget az 1. naphoz képest csillaggal jelöltük (* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001).



2. ábra. A limfocita CD11a (a), CD11b (b), CD18 (c) és a CD49d (d) expressziója a kontroll és az égett csoportokban. Az adatokat medián és interkvartilis tartomány, valamint 95 %-os konfidencia intervallum formájában ábrázoltuk. A fehér oszlop az egészséges kontroll csoportot, a sötét oszlopok az égettet jelzik. A „#” szimbólummal az égett betegcsoport és a kontroll csoport közötti szignifikáns különbséget jelöltük (# p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001). Az égett csoporton belül a szignifikáns különbséget az 1. naphoz képest csillaggal jelöltük (* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001).



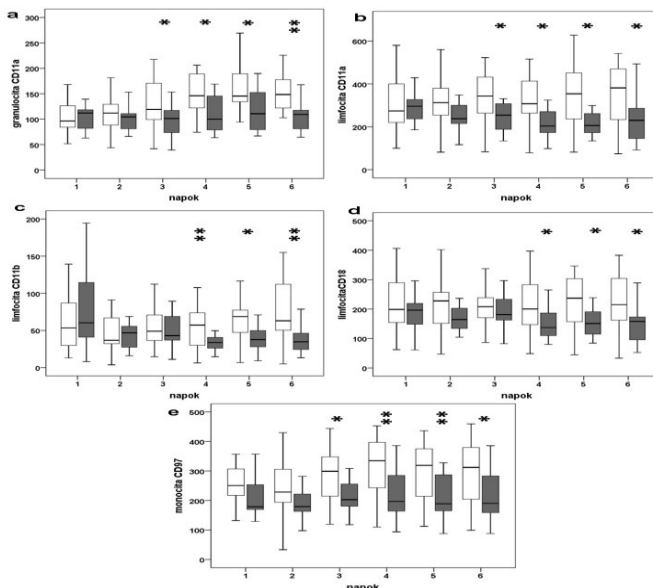
3. ábra. A limfocita CD97 (a), a monocita CD11a (b), a CD11b (c) és a CD18 (d) expressziója a kontroll és az égett csoportokban. Az adatokat medián és interkvartilis tartomány, valamint 95 %-os konfidencia intervallum formájában ábrázoltuk. A fehér oszlop az egészséges kontroll csoportot, a sötét oszlopok az égettet jelzik. A „#” szimbólummal az égett betegcsoport és a kontroll csoport közötti szignifikáns különbséget jelöltük (# p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001). Az égett csoporton belül a szignifikáns különbséget az 1. naphoz képest csillaggal jelöltük (* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001).



4. ábra. A monocita CD49d (a), a CD97 (b) és a CD14 (c) expressziója a kontroll és az égett csoportokban. Az adatokat medián és interkvartilis tartomány, valamint 95 %-os konfidencia intervallum formájában ábrázoltuk. A fehér oszlop az egészséges kontroll csoportot, a sötét oszlop az égetteket jelzik. A „#” szimbólummal az égett betegcsoport és a kontroll csoport közötti szignifikáns különbséget jelöltük (# $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$). Az égett csoporton belül a szignifikáns különbséget az 1. naphoz képest csillaggal jelöltük (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

4.1.3 A CD markerek szérumszintje a túlélő és nem túlélő égett betegekben

A granulocita CD11a (5.a ábra), a limfocita CD11a (5.b ábra), CD11b (5.c ábra), CD18 (5.d ábra) és a monocita CD97 (5.e ábra) expressziója szignifikánsan magasabb volt a túlélőkben a meghaltakhoz képest az ábrán látható napokon.



5. ábra. A granulocita CD11a (a), a limfocita CD11a (b), CD11b (c), CD18 (d) és a monocita CD97 (e) expressziója a túlélő és a nem túlélő égett betegekben. Az adatokat medián és interkvartilis tartomány, valamint 95 %-os konfidencia intervallum formájában ábrázoltuk. A fehér oszlopok a túlélőket, a sötét oszlopok a nem túlélőket jelzik. Az égett csoporton belül a túlélők és a nem túlélők közötti szignifikáns különbséget csillaggal jelöltük (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

4.2 Az MMP-9 és a TIMP-1 változása égésbetegségben

4.2.1 Az MMP-9, a TIMP-1 és az MMP-9/TIMP-1 arány kinetikája

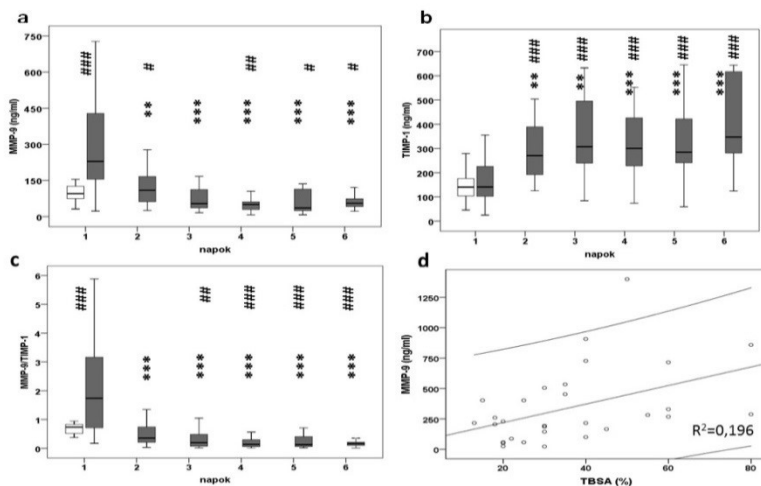
Az MMP-9 szignifikánsan csökkenő tendenciát mutatott, az 1. naphoz képest szignifikánsan alacsonyabb volt a 6.a ábrán látható napokon, hasonlóan az MMP-9/TIMP-1 arányhoz (6.c ábra). A TIMP-1 értéke szignifikánsan emelkedett, az 1. naphoz képest szignifikánsan magasabb volt a 6.b ábrán látott napokon.

4.2.2 Az MMP-9 és a TIMP-1 szérumszintjének változása a kontroll csoporthoz viszonyítva

Az MMP-9 szintje a kontroll csoporthoz viszonyítva felvételtkor és a 2. napon szignifikánsan magasabb, a 4.-6. napon szignifikánsan alacsonyabb volt égettekben (6.a ábra). A TIMP-1 esetében felvételtkor nem találtunk szignifikáns különbséget, de szignifikánsan magasabb volt égettekben a 6.b ábrán látható napokon. Az MMP-9/TIMP-1 arány felvételtkor szignifikánsan magasabb volt égettekben, de szignifikánsan alacsonyabb a 6.c ábrán látható napokon.

4.2.3 Az MMP-9, a TIMP-1 és MMP-9/ TIMP-1 arány összefüggése az égés kiterjedésével

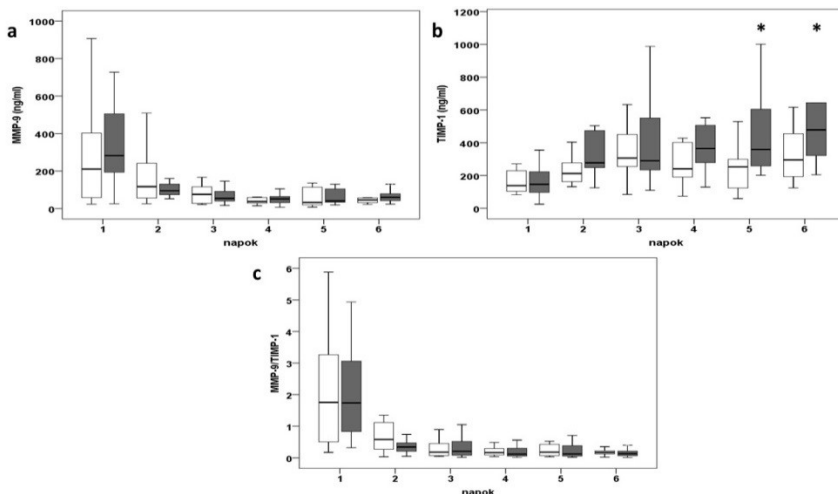
Az MMP-9 (6.d ábra) és az MMP-9/TIMP-1 felvételtkor gyenge pozitív szignifikáns korrelációt mutatott a TBSA-val. A TIMP-1 nem mutatott korrelációt az égés kiterjedtségével.



6. ábra. A szérum MMP-9 (a), a TIMP-1 (b) és az MMP-9/TIMP-1 aránya (c) a kontroll és az égett csoportokban és az MMP-9 korrelációja az égett testfelülettel (d). Az adatokat medián és interkvartilis tartomány, valamint 95 %-os konfidencia intervallum formájában ábrázoltuk. A fehér oszlop az egészséges kontroll csoportot, a sötét oszlopok az égetteket jelzik. A „#” szimbólummal az égett betegcsoport és a kontroll csoport közötti szignifikáns különbséget jelöltük (# p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001). Az égett csoporton belül a szignifikáns különbséget az 1. naphoz képest csillaggal jelöltük (* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001).

4.2.4 Az MMP-9 és a TIMP-1 szérumszintje a túlélő és nem túlélő égett betegekben

A túlélők és a meghaltak között az MMP-9 és az MMP-9/TIMP-1 arány értékeiben nem volt szignifikáns különbség (7.a és 7.c ábra). A TIMP-1 a meghaltak és a túlélők között eltérő tendenciát mutatott a 4. naptól, értéke az 5. és a 6. napon szignifikánsan magasabb volt a meghaltak csoportjában (7.b ábra).



7. ábra: A szérum MMP-9 (a), a TIMP-1 (b) és az MMP-9/TIMP-1 aránya (c) a túlélő és a nem túlélő égett betegekben.

Az adatokat medián és interkvartilis tartomány, valamint 95 %-os konfidencia intervallum formájában ábrázoltuk. A **fehér** oszlopok a túlélőket, a **sötét** oszlopok a nem túlélőket jelzik. Az égett csoporton belül a túlélők és a nem túlélők közötti szignifikáns különbséget csillaggal jelöltük (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

4.3 A tirozin izoformák változása égésbetegségben

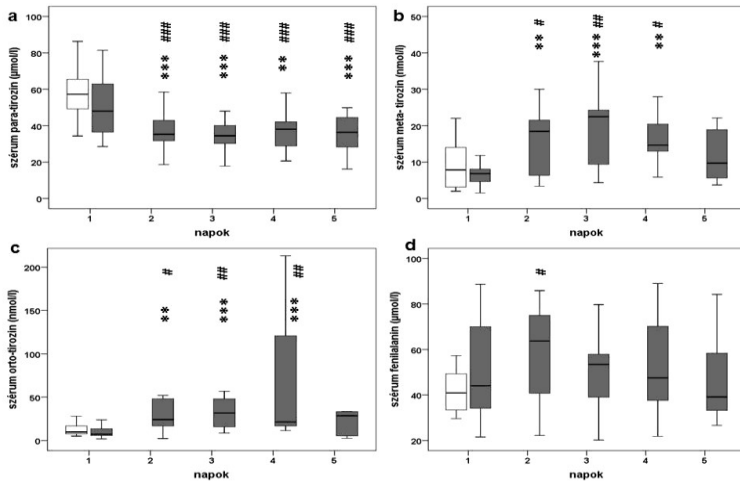
4.3.1 A tirozin izoformák kinetikája égésbetegségben

A szérum p-Tyr szignifikánsan csökkenő tendenciát mutatott, az 1. naphoz viszonyítva értéke szignifikánsan alacsonyabb volt a 8.a ábrán látható napokon. A szérum m-Tyr nem szignifikánsan, míg a szérum o-Tyr szignifikánsan emelkedő tendenciát mutatott. Az 1. naphoz képest szignifikánsan magasabb értékeket mutattak a 8.b és a 8.c ábrán látható napokon. A szérum Phe tekintetében sem szignifikáns tendenciát, sem szignifikáns különbséget nem találtunk (8.d ábra).

4.3.2 A tirozin izoformák változása égettékben a kontroll csoporthoz képest

Felvételkor a tirozin izoformák a kontroll csoporthoz képest nem mutattak szignifikáns különbséget, de a szérum p-Tyr értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak a 8.a ábrán látható napokon. A szérum m-Tyr és o-Tyr esetében szignifikánsan

emelkedett értékek voltak mérhetők a 8.b és 8.c ábrán látható napokon. A szérumszintje a 2. napon volt szignifikánsan magasabb a kontroll csoporthoz képest (8.d ábra).



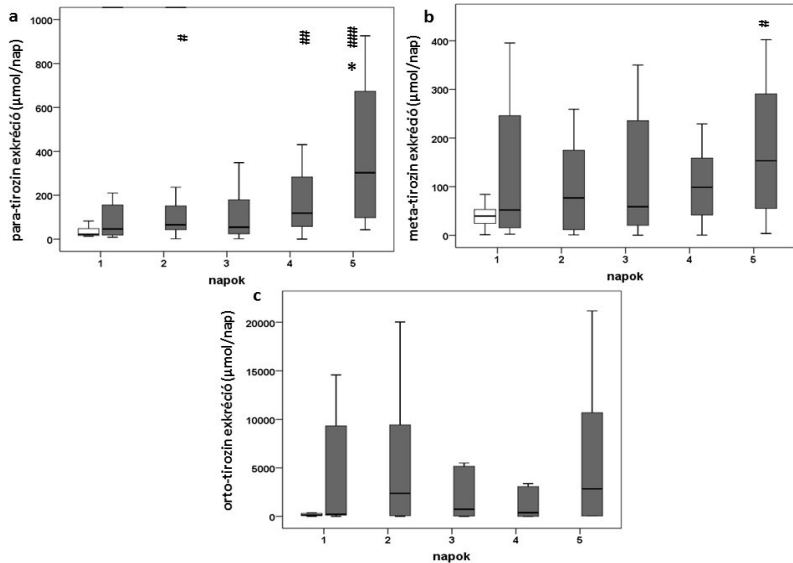
8. ábra. A p-Tyr (a), a m-Tyr (b), az o-Tyr (c) és a Phe (d) szérumszintje az égett csoportban. Az adatokat medián és interkvartilis tartomány, valamint 95 %-os konfidencia intervallum formájában ábráztuk. A fehér oszlop az egészséges kontroll csoportot, a sötét oszlopok az égettet jelzik. A „#” szimbóllummal az égett betegcsoport és a kontroll csoport közötti szignifikáns különbséget jelöltük (# $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$). Az égett csoporton belül a szignifikáns különbséget az 1. naphoz képest csillaggal jelöltük (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

4.3.3 A tirozin izoformák exkréciójának változása égésbetegségben

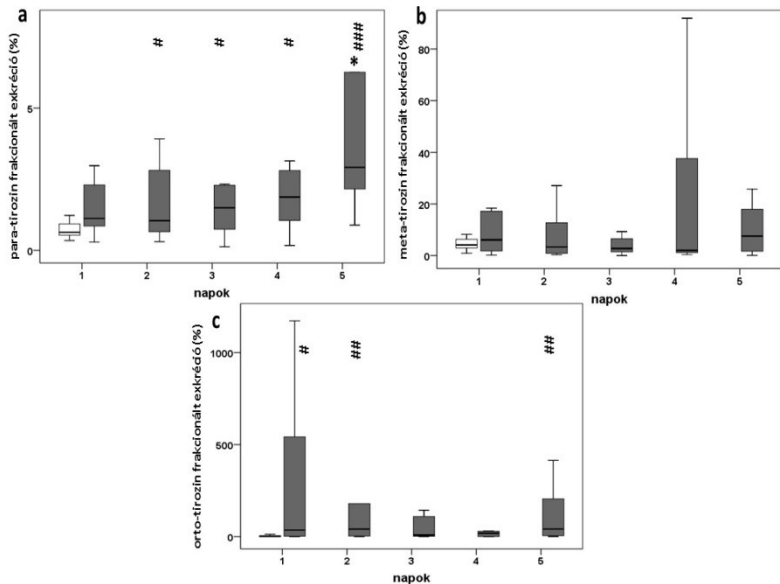
A vizelet EX_p-Tyr szignifikánsan emelkedő tendenciát mutatott. Szignifikánsan emelkedett értékeket találtunk mind az 1. naphoz viszonyítva, mind a kontroll csoporthoz képest a 9.a ábrán látható napokon. A FE_m-Tyr nem mutatott szignifikáns tendenciát és a felvételt mérte értékhez képest sem találtunk szignifikáns különbséget, de a kontroll csoporthoz képest szignifikánsan magasabb értékeket találtunk az 5. napon (9.b ábra). Az EX_o-Tyr sem szignifikáns tendenciát, sem szignifikáns különbséget nem mutatott (9.c ábra).

4.3.4 A tirozin izoformák frakcionált exkréciójának változása égésbetegségben

A FE_p-Tyr szignifikánsan emelkedő tendenciát mutatott, Szignifikánsan emelkedett értékeket mértünk mind az 1. naphoz viszonyítva, mind a kontroll csoporthoz képest a 10.a ábrán látható napokon. A FE_m-Tyr sem szignifikáns tendenciát, sem szignifikáns különbséget nem mutatott (10.b ábra). Az FE_o-Tyr nem mutat szignifikáns tendenciát, az 1. naphoz viszonyítva sem találtunk szignifikáns különbséget, de az eredmények szignifikánsan magasabbak voltak a kontroll csoporthoz képest 10.c ábrán látható napokon.



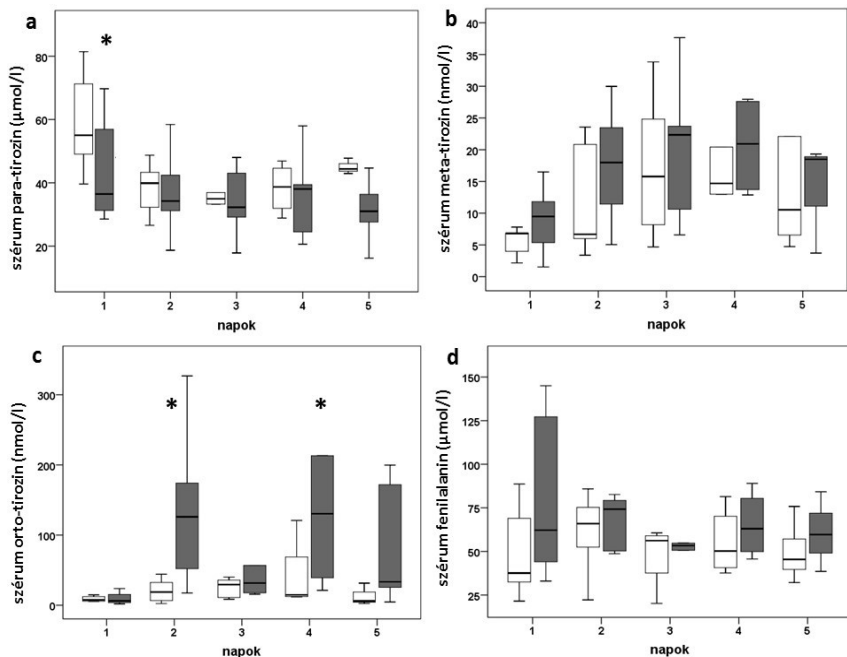
9. ábra. A p-Tyr (a), a m-Tyr (b) és az o-Tyr (c) exkréciójának változása az égett csoportban. Az adatokat medián és interkvartilis tartomány, valamint 95 %-os konfidencia intervallum formájában ábrázoltuk. A fehér oszlop az egészséges kontroll csoportot, a sötét oszlopok az égetteket jelzik. A „#” szimbómmal az égett betegcsoport és a kontroll csoport közötti szignifikáns különbséget jelöltük (# p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001). Az égett csoporton belül a szignifikáns különbséget az 1. naphoz képest csillaggal jelöltük (* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001).



10. ábra. A p-Tyr (a), a m-Tyr (b) és az o-Tyr (c) frakcionált exkréciójának változása az égett csoportban. Az adatokat medián és interkvartilis tartomány, valamint 95 %-os konfidencia intervallum formájában ábrázoltuk. A fehér oszlop az egészséges kontroll csoportot, a sötét oszlopok az égetteket jelzik. A „#” szimbómmal az égett betegcsoport és a kontroll csoport közötti szignifikáns különbséget jelöltük (# p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001). Az égett csoporton belül a szignifikáns különbséget az 1. naphoz képest csillaggal jelöltük (* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001).

4.3.5 A tirozin izoformák szérumszintje a túlélő és nem túlélő égett betegekben

A szérum p-Tyr a túlélő betegekben mindvégig magasabb volt, de ez csak felvételtkor volt szignifikáns (11.a ábra). A szérum m-Tyr (11.b ábra) és az o-Tyr rtékek végig alacsonyabbak voltak a túlélőkben, de ez a különbség csak az o-Tyr esetében volt szignifikáns a 11. c. ábrán látható napokon. A szérum Phe szintjében (11. d ábra), a tirozin izoformák EX-jában és FE-jában szignifikáns eltérést nem tapasztaltunk.



11. ábra. A p-Tyr (a), a m-Tyr (b), az o-Tyr (c) és a Phe (d) szérumszintje a túlélő és a nem túlélő égett betegekben.

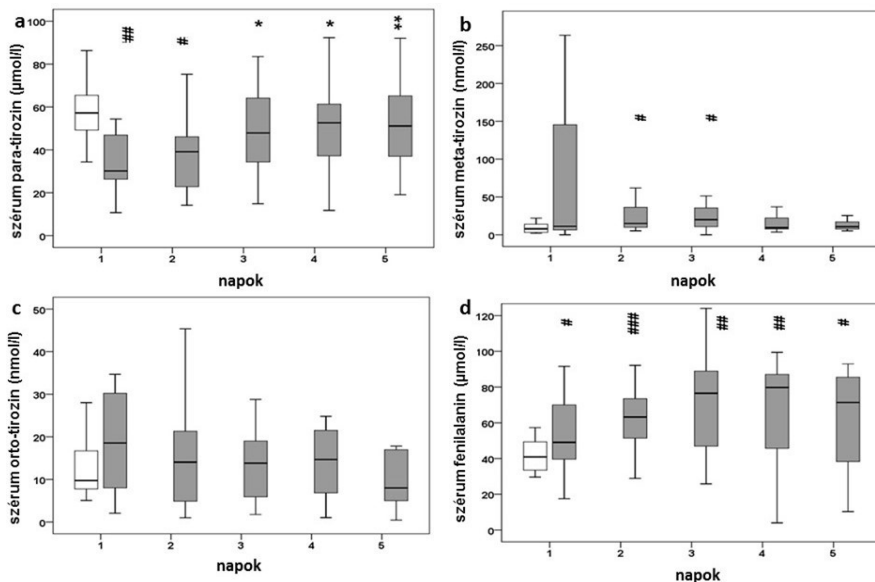
Az adatokat medián és interkvartilis tartomány, valamint 95 %-os konfidencia intervallum formájában ábrázoltuk. A fehér oszlopok a túlélőket, a sötét oszlopok a nem túlélőket jelzik. Az égett csoporton belül a túlélők és a nem túlélők közötti szignifikáns különbséget csillaggal jelöltük (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

4.4.1 A tirozin izoformák kinetikája szeptikus betegekben

A p-Tyr szignifikánsan emelkedő tendenciát mutatott, az 1. naphoz viszonyítva szignifikánsan emelkedett értékeket mértünk a 19.a ábrán látható napokon. A szérum m-Tyr (12.b ábra), o-Tyr (12.c ábra) és Phe (12.d ábra) esetében sem szignifikáns tendenciát, sem szignifikáns különbséget az 1. naphoz viszonyítva nem találtunk.

4.4.2 A tirozin izoformák szérumszintjének változása szeptikus betegekben a kontroll csoporthoz viszonyítva

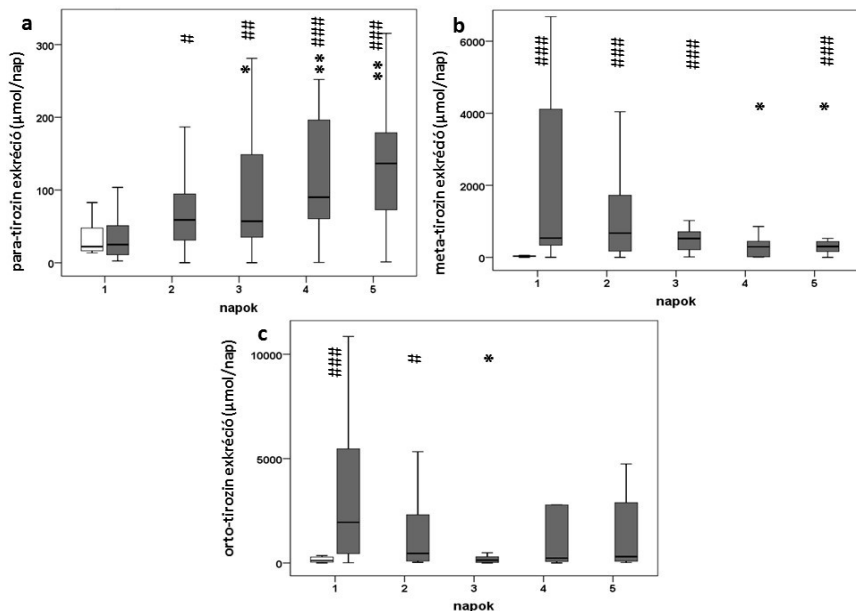
A szérum p-Tyr szintje a kontroll csoporthoz képest felvételtkor és a 2. napon szignifikánsan alacsonyabb volt, az 5. naphoz ez a különbség eltűnt (12.a ábra). A szérum m-Tyr szignifikánsan magasabb volt a szeptikus csoportban a 12.b ábrán látható napokon, míg a szérum o-Tyr esetében nem találtunk szignifikáns változást (12.c ábra). A szérum Phe szintje a kontroll csoporthoz képest szignifikánsan magasabb volt a vizsgálat teljes ideje alatt (12.d ábra).



12. ábra. A p-Tyr (a), a m-Tyr (b), az orto-Tyr (c) és a Phe (d) szérumszintje a szeptikus csoportban. Az adatokat medián és interkvartilis tartomány, valamint 95 %-os konfidencia intervallum formájában ábrázoltuk. A **fehér** oszlop az egészséges kontroll csoportot, a **sötét** oszlopok a szeptikus betegeket jelzik. A „#” szimbólummal a szeptikus betegcsoport és a kontroll csoport közötti szignifikáns különbséget jelöltük (# $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$). A szeptikus csoporton belül a szignifikáns különbséget az 1. naphoz képest csillaggal jelöltük (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

4.4.3 A tirozin izoformák exkréciójának változása szeptikus betegekben

A vizelet EX_p-Tyr szignifikánsan emelkedő tendenciát mutatott. Szignifikánsan emelkedett értékeket találtunk mind az 1. naphoz viszonyítva, mind a kontroll csoporthoz képest a 13.a ábrán látott napokon. A EX_m-Tyr szignifikánsan csökkenő tendenciát mutatott. Az 1. naphoz viszonyítva szignifikánsan alacsonyabb értékeket, míg a kontroll csoporthoz képest szignifikánsan magasabb értékeket mértünk 13.b ábrán látott napokon. Az EX_o-Tyr nem mutatott szignifikáns tendenciát. Az 1. naphoz képest szignifikánsan csökkent értéket, a kontroll csoporthoz képest szignifikánsan magasabb értékeket mértünk a 13.c ábrán látható napokon.



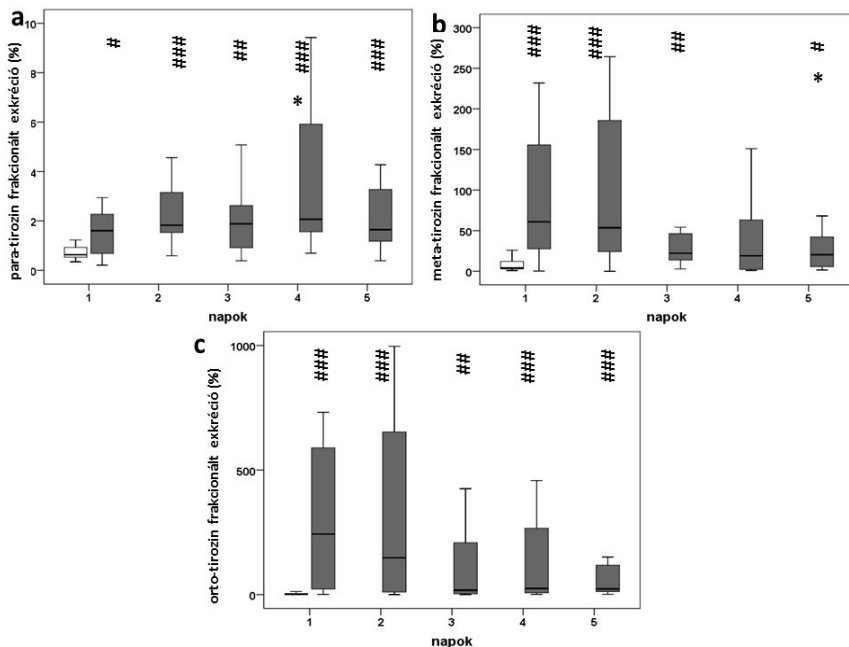
13. ábra. A p-Tyr (a), a m-Tyr (b) és az orto-Tyr (c) exkréciójának változása a septicus csoportban. Az adatokat medián és interkvartilis tartomány, valamint 95 %-os konfidencia intervallum formájában ábrázoltuk. A fehér oszlop az egészséges kontroll csoportot, a sötét oszlopok a septicus betegeket jelzik. A # szimbólummal a septicus betegcsoport és a kontroll csoport közötti szignifikáns különbséget jelöltük (# $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$). A septicus csoporton belül a szignifikáns különbséget az 1. naphoz képest csillaggal jelöltük (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

4.4.4 A tirozin izoformák frakcionált exkréciójának változása septicus betegeken

A FE_p-Tyr szignifikáns tendenciát nem mutatott, de az 1. naphoz képest a 4. napon, a kontroll csoporthoz képest a vizsgálat teljes ideje alatt szignifikánsan magasabb értéke volt mérhető (14. a ábra). A FE_m-Tyr szignifikánsan csökkenő tendenciát mutatott. Az 1. naphoz képest az 5. napon mértünk szignifikánsan alacsonyabb értéket. A kontrollhoz képest szignifikánsan magasabb értékeket találtunk a 14. b ábrán látható napokon. Az FE_o-Tyr nem mutatott szignifikáns tendenciát és az 1. naphoz képest sem találtunk szignifikáns különbséget, de a kontroll csoporthoz képest az értéke szignifikánsan magasabbak voltak a vizsgálat teljes ideje alatt (14. c ábra).

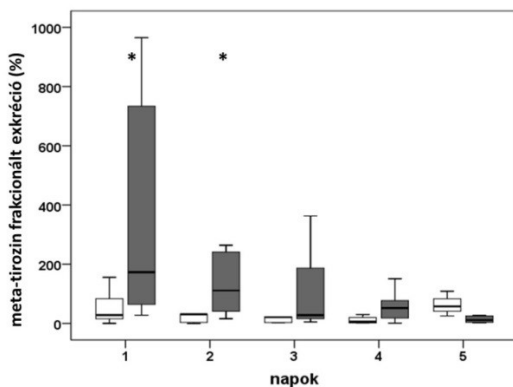
4.4.5 A tirozin izoformák és klinikai paraméterek összehasonlítása a túlélő és a nem túlélő septicus betegeken

A túlélő és a nem túlélő csoportok összehasonlításakor szignifikáns különbségeket tapasztaltunk a vizelet kiválasztás mennyiségében felvételkor, valamint az FE_m-Tyr szintjében az 1. és a 2. napon (15. ábra). Az egyéb vizsgált paramétereket illetően nem találtunk szignifikáns különbséget a túlélők és a nem túlélők között.



14. ábra. A p-Tyr (a), a m-Tyr (b) és az orto-Tyr (c) frakcionált exkréciójának változása a septicus csoportban.

Az adatokat medián és interkvartilis tartomány, valamint 95 %-os konfidencia intervallum formájában ábrázoltuk. A **fehér** oszlop az egészséges kontroll csoportot, a **sötét** oszlopok a septicus betegeket jelzik. A „#” szimbólummal a septicus betegcsoport és a kontroll csoport közötti szignifikáns különbséget jelöltük (# p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001). A septicus csoporton belül a szignifikáns különbséget az 1. naphoz képest csillaggal jelöltük (* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001).



15. ábra. Az FEM-Tyr septicus betegeknél a túlélő és a nem túlélő csoportokban.

Az adatokat medián és interkvartilis tartomány, valamint 95 %-os konfidencia intervallum formájában ábrázoltuk. A **sötét** oszlopok a nem túlélőket, a **fehér** oszlopok a túlélőket jelzik. A septicus csoporton belül a túlélők és a nem túlélők közötti szignifikáns különbséget csillaggal jelöltük (* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001).

5. Összegzés

Vizsgálatunkban gyulladásos és OS paramétereket vizsgáltunk égési traumát követően, valamint szeptikus betegekben, mely állapot az égés leggyakoribb szövődménye és az égést követő halálozás vezető oka. A korábbi irodalmi adatokkal egyértelműen alátámasztva kimutattuk, hogy az égésbetegséget jelentős gyulladásos válasz és OS kíséri. A gyulladásos markerek közül a fehérvérsejtek CD marker expresszióját vizsgáltuk, melyek a gyulladásos reakciófolyamatban és a sejtek kitapadásában játszanak szerepet. Vizsgálatunk során igazoltuk, hogy megfelelő gyulladásos válaszreakció szükséges a túléléshez. Ezt mutatja az a tény, hogy égett betegekben a felszíni marker expresszió csökkent a kontroll csoporthoz képest, illetve bizonyos markerek esetében ez a csökkenés a meghalt betegekben kifejezettebb volt. Eredményeink összecsengenek kutatócsoportunk korábbi vizsgálatával, miszerint a túlzott antinflammatorikus reakció (fokozott IL 10 szint) a rossz kimenetel jelzője lehet.

Az MMP-TIMP rendszer szerepet játszik a sebgyógyulásban és a szöveti remodellingben. Ezt támasztja alá az MMP-9, illetve az MMP-9/TIMP-1 arány és az égés kiterjedése között megfigyelt korreláció. Emellett jelen ismereteink szerint az MMP/TIMP rendszer szerepet játszik a gyulladásos folyamatok modulációjában, másrészt a gyulladás során felszabaduló citokinek befolyásolni képesek e vegyületek termelődését. Ennek megfelelően vizsgálatunk során mind az MMP-9, mind a TIMP-1 emelkedett volt, ez az emelkedés a gátló vegyület esetében kifejezettebb volt, ami az MMP-9/TIMP-1 arány szignifikáns csökkenésében mutatkozott meg vizsgálatunk késői szakaszában. Vizsgálatunk során a meghaltakban magasabb gátló TIMP-1 szinteket találtunk, amely a megfelelő gyulladásos válasz túlélésben játszott fontos szerepét húzza alá.

A harmadik vizsgálatunk a szervezetben normálisan is képződő p-Tyr és az OS hatására képződő m-Tyr és az o-Tyr változását vizsgálta égett, illetve szeptikus betegekben. Mind a két betegcsoportban a p-Tyr szint csökkent volt, aminek hátterében a PAH enzim kofaktorának OS által történő károsodása állhat, igazolva e két kórfolyamatban fennálló OS-t. E feltételezésünket támasztotta alá a m-Tyr és az o-Tyr szérum szintjének emelkedése. Normál körülmények között a vese a p-Tyr szinte teljes visszaszívására törekszik. E funkció romlását mutatja a FEp-tyr emelkedése. Ennek oka a vese szubklinikus károsodása lehet, hisz normál kreatinin szinttel bíró betegeknél is megfigyelhető volt. A vesekárosodásáért a gyulladás, az OS, és a hipovolémia tehető felelőssé. Vizsgálatunk hiányossága, hogy egyidejűleg a glomerulális, illetve tubuláris károsodás szenzitív markereit nem vizsgáltuk. E hiányosságunkat egy jelenleg folyó

vizsgálat keretében kívánjuk pótolni. Első eredményeink e teóriát támogatják. Az OS hatására termelődő tirozin izoformák fokozott FE-ja a vesében történő szintézisre utal, mely szintén alátámasztja az OS szerepét.

6. Tézisek

- Elsőként írtuk le granulociták, limfociták és monociták CD11, CD18, CD49d és CD97 kinetikáját humán beteganyagon égést követően. A granulocita CD11a, a limfocita CD11a, és CD11b, valamint a CD18 és a monocita CD97 expressziója szignifikánsan alacsonyabb volt a meghalt égett betegekben.
- Gyenge, de szignifikáns pozitív korreláció volt kimutatható az égett testfelület kiterjedése és az MMP-9 szintje között.
- A TIMP-1 szint szignifikánsan magasabb értéket mutatott a meghalt égett betegekben.
- Elsőként vizsgáltuk a különböző tirozin izoformák kinetikáját égett és szeptikus betegekben. Mind égett, mind szeptikus betegekben a szérum p-Tyr csökkent volt, azonban a betegség eltérő kinetikájának megfelelően égésben csökkenő, sepszisben növekvő tendencia volt megfigyelhető.
- Égett betegekben mind a m-Tyr, mind az o-Tyr szérumszintje emelkedett volt.
- Szeptikus betegekben csak a m-Tyr mutatott szignifikáns emelkedést.
- A FEp-Tyr emelkedett a kontrollokhoz képest mind a két csoportban.
- Szeptikus betegekben a FEm-Tyr magasabb és az FEo-Tyr emelkedett volt a kontroll csoporthoz képest, égett betegekben csak az FEo-Tyr volt emelkedett.
- Égett betegekben a szérum p-Tyr szignifikánsan alacsonyabb volt felvételnél az elhunytakban, míg az o-Tyr szignifikánsan magasabb volt.
- Szeptikus betegek esetében a meghaltakban a vizelet FEm-Tyr szignifikánsan magasabb volt.

7. Szerzői publikációk

A szerző értekezéssel kapcsolatos publikációi

Szelig L, Rendei S, Foldi V, Lantos J, Boar L, Csontos C. Time course of CD marker expression in patients with burns and its prognostic value. *Burns*. 2014; 40:575-82.

IF: 1,880

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

* = equal contribution, teljes IF: 2.445, IF a szerzők döntése alapján: 1,223

Szelig L, Kun S, Woth G, Molnar G, Zrinyi Z, Katai E, Lantos J, Wittmann I, Bogar L, Miseta A, Csontos C. Time courses of changes of para-, meta- and ortho-tyrosine in septic patients. A pilot study. *Redox Report*. 2016; 21(4):180-189.

IF: 2,070

A felhasznált közlemények impakt faktora: 5,173

Szélig L, Rendei S, Földi V, Lantos J, Bogár L, Csontos C. Leukocita felszíni CD markerek prognosztikus értékének vizsgálata égett betegekben. *Aneszteziológia és Intenzív terápia*. 2014; 44(2):71-8.

Egyéb közlemények

Pataki N, **Szelig L**, Molnár FT, Horváth ÖP, Biki B. Pericardial drainage using the transdiaphragmatic route: refinement of the laparoscopic technique. *Surgical Endoscopy*. 2002; 16(7):1105. **IF: 3,31**

Ezer E, **Szélig L**, Szenohradszki K, Bogár L. A Neodolpasse infúzió alkalmazása a posztoperatív fájdalomcsillapításban. *Fájdalom, Pain*. 2001; 1:25.

Szélig L, Debreceni G, Jasper K, Molnár FT, Molnár Zs. A thoracalis epiduralis és a folyamatos intercostalis idegblock összehasonlítása a thoracotomiák utáni fájdalomcsillapításban. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia*. 2002; 32 (1): 20-26.

Horváth JA, Ezer E, **Szélig L**. A Neodolpasse (diclophenac/orphenadrin) infúzió hatékonyságának vizsgálata a korai posztoperatív fájdalom csillapításában. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia*. 2002; 32 (2):19-26.

Kun S, Molnár GA, Sélley E, **Szélig L**, Bogár L, Csontos C, Miseta A, Wittmann I. Insulin therapy of non-diabetic septic patients is predicted by para-tyrosine/phenylalanine ratio and by hydroxyl radical-derived products of phenylalanine. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015; ID 839748 **IF:3,51**

Rozanovic M, Csontos 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 early in polytrauma and burn victims? *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2016; 64(4):875-885. **IF:1,815**

Kongresszusi előadás kivonatok impakt faktoros újságokban

Bogar L, Falusi B, **Szelig L**, Magyarlaci T. Flow cytometric study on heavy and light leukocytes. *Biorheology*. 2012 ;49 (2,3):132. **IF:1,293**

Bogar L, **Szelig L**. Septic shock. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2013; 54(2):139.

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

Szélig L, Debreceni G, Jasper K, Molnár FT, Molnár Zs. A thoracalis epiduralis és a folyamatos intercostalis idegblock összehasonlítása a thoracotomiák utáni fájdalomcsillapításban. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia*. 2000; 30 (Előadás-kivonatok):39.

Szélig L, Bogár L. Korai posztoperatív mortalitásadatok statisztikai elemzése. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia*. 2001; 31(1. Szuppl.) 33.

Szélig L, Márton S, Tizedes Gy, Bogár L. Súlyosan elhízott beteg anesztéziája gastric banding műtét során. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia*. 2005; 35 (Szuppl. 2) 46.

Szélig L, Márton S, Tizedes Gy, Vereczkei A, Bogár L. Kórosan elhízott betegek műtéti anesztéziája közben alkalmazott PEEP hatása a műtét utáni gázcsere. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia*. 2007; 37 (Szupl. 1.) 38.

Szélig L, Bogár L, Mühl D, Lantos J, Csontos C. Memránhoz kötött CD14 vizsgálata szeptikus, égett, és politraumát szenvedett betegeken. *Anesztézia és Intenzívterápia*. 2012; 2(S1)24.

Lantos J, Mühl D, Woth G, Földi V, Rendeki Sz, **Szelig L**, Csontos C. Fehérvérsejt felszíni CD markerek körjelző értékének vizsgálata szeptikus és égett betegeken. *Magyar Sebészet*. 2013; 66(2):96.

Bogár L, **Szélig L**. Haemorheologiai változások súlyos sepsisben. *Magyar Sebészet*. 2013; 66(2):75.

Szélig L, Rendeki S, Földi V, Lantos J, Bogár L, Csontos C. Leukocita felszíni CD markerek prognosztikus értékének vizsgálata égett betegeken. *Aneszteziológia és Intenzív terápia*. 2013; 43(1):9.

Kovács P, Kun Sz, **Szélig L**, Bogár L, Wittmann I, Csontos C. Vizelet és vér para-, meta- és ortotirozin szintjének vizsgálata égett és szeptikus betegeken. Pilot study. *Aneszteziológia és Intenzív terápia*. 2013; 43(1):26.

Szélig L, Woth G, Kun S, Zrínyi Z, Molnár G, Lantos J, Wittmann I, Bogár L, Miseta A, Csontos C Az oxidatív stressz hatása a meta-, ortho-, és para-tyrosin szintézisre szeptikus betegeken. Előtanulmány. *Érbetegségek*. 2014; 1:44.

Szélig L., Woth G, Kun S, Zrínyi Z, Molnár G, Lantos J, Wittmann I, Bogár L, Miseta A, Csontos C. Az oxidatív stressz hatása a meta-, ortho-, és para-tyrosin szintézisre septicus betegekben. Előtanulmány. *Aneszteziológia és Intenzív terápia*. 2014; 44(1):12.

Kovács P, Wittmann I, Kun S, **Szélig L.**, Molnár G, Bogár L, Miseta A, Zrínyi Z, Csontos C. Vizelet és szérumban para-, meta-, és orto-tirozinszintjének vizsgálata égett és septicus betegekben. *Aneszteziológia és Intenzív terápia*. 2014; 44(1):13.

Szélig L., Woth G, Kun S, Molnár G, Wittmann I, Bogár L, Miseta A, Csontos C. Para-, meta- és orto-tyrosin változások vizsgálata égett betegekben *Aneszteziológia és Intenzív terápia*. 2015; 45(1):8.

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, Bocskai T, Dr. Bogár L, Matancic M, Rendeki S, **Szélig L.**, Csontos C. A leukocita antiszedimentációs ráta (LAR) vizsgálata politraumatizált és égett betegekben. *Aneszteziológia és Intenzív terápia*. 2015; 45(1):8.

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

Rozanovic M, Bocskai T, Bogár L, Csontos Csaba, Matancic M, **Szélig L.**, Loibl C: Alfa-Pirolidinopentiofenon (Alfa-PVP) használatot követő intenzív terápiás ellátás tapasztalatai – Esetismertetés. *Aneszteziológia és Intenzív terápia*. 2016; 46(S2):31.

Kongresszusi előadások

Szélig L., Debreceni G, Jasper K, Molnár FT, Molnár Zs: A thoracalis epiduralis és a folyamatos intercostalis idegblock összehasonlítása a thoracotomiák utáni fájdalomcsillapításban. MAITT 30. Nemzeti Kongresszusa. Siófok, 2000. 05. 24-27.

Szélig L., Bogár L, Mühl D, Lantos J, Csontos C. Membránhoz kötött CD14 vizsgálata septicus, égett és politraumát szenvedett betegekben. Magyar Égési Egyesület XXVII Kongresszusa. Debrecen, 2012. 06. 15-16.

Szélig L., Rendeki S, Földi V, Lantos J, Bogár L, Csontos C. Leukocita felszíni CD markerek prognosztikus értékének vizsgálata égett betegekben. MAITT 41. Nemzeti Kongresszusa Siófok, 2013. 05. 23-25.

Lantos J, Mühl D, Woth G, Földi V. Rendeki S, **Szélig L.**, Csontos C. Fehérvérsejt-felszíni CD-markerek kórjelző értékének vizsgálata septicus és égett betegekben. Magyar Sebész Társaság Kisérletes Sebészeti Szekció XXIV. Kongresszus. Debrecen, 2013. 06. 13-15.

Bogár L, **Szélig L.** Haemorheológiai változások súlyos sepsisben. Magyar Sebész Társaság Kisérletes Sebészeti Szekció XXIV. Kongresszus. Debrecen, 2013. 06. 13-15.

Bogar L, **Szelig L**. Septic shock. 17 th Conferences of the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation. Pécs, 2013. 07. 6-9.

Szélig L, Woth G, Kun S, Zrínyi Z, Molnár G, Lantos J, Wittmann I, Bogár L, Miseta A, Csontos C. Az oxidatív stressz hatása a meta-, ortho-, és para-tyrosin szintézisre septicus betegekben. Előtanulmány. Magyar Hemoreológiai Társaság XXI. Kongresszusa. Balatonkenese, 2014. 04. 4-5.

Szélig L, Woth G, Kun S, Zrínyi Z, Molnár G, Lantos J, Wittmann I, Bogár L, Miseta A, Csontos C. Az oxidatív stressz hatása a meta-, ortho-, és para-tyrosin szintézisre septicus betegekben. Előtanulmány. MAITT 42. Nemzeti Kongresszusa. Siófok, 2014. 05. 22-24.

Kovács P, Wittmann I, Kun S, **Szélig L**, Molnár G, Bogár L, Miseta A, Zrínyi Z, Csontos C. Vizelet és szérumban para-, meta-, és orto-tirozinszintjének vizsgálata égett és septicus betegekben. MAITT 42. Nemzeti Kongresszusa. Siófok, 2014. 05. 22-24.

Loibl C, Bogár L, Bocskai T, Rendeki S, **Szélig L**, Csontos C. A leukocita antiszedimentációs ráta (LAR) a hagyományos gyulladásos markereknél korábban jelzi az életveszélyes állapotokat traumás sérülteknél Magyar Hemoreológiai Társaság kongresszusa Pécs 2015. 02. 27-28.

Szélig L, Woth G, Kun S, Molnár G, Wittmann I, Bogár L, Miseta A, Csontos C. Para-, meta- és orto-tyrosin változások vizsgálata égett betegben. *Díjazott előadás*. MAITT 43. Nemzeti Kongresszusa. Siófok, 2015. 05. 28-30.

Loibl C, Bocskai T, Dr. Bogár L, Matancic M, Rendeki S, **Szélig L**, Csontos C. A leukocita antiszedimentációs ráta (LAR) vizsgálata politraumatizált és égett betegekben. MAITT 43. Nemzeti Kongresszusa. Siófok, 2015. 05. 28-30.

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. 15th International Congress of Biorheology and 8th International Conference on Clinical Hemorheology. Korea Seoul, 2015. 05. 24–28.

Loibl C, Bogar L, **Szelig L**, Rendeki Sz, Bocskai T, Csontos C. Leukocyte antisedimentation rate predicts early nosocomial infections in trauma patients Nemzetközi Angiológiai Unió XXII Kongresszusa. Budapest, 2015. 09. 6-9.

Loibl C, **Szélig L**, Kovács P, Matancic M, Pankaczi A, Rozanovic M, Miseta A, Csontos C. Leukocita antiszedimentációs ráta (LAR) mint a septicus szövődmények előrejelzője égett betegekben. MAITT 44. Nemzeti Kongresszusa. Siófok, 2016. 05. 19-21. Wittek László Ösztöndíj 2016.

Rozanovic M, Bocskai T, Bogár L, Csontos C, Kovács P, Matancic M, **Szélig L**, Loibl C. Alpha-PVP designer drug abuse and its intensive care consequences 8th International Student Medical Congress. Slovakia Kosice, 2016. 06. 23.

Loibl C, Bocskai T, Bogár L, Kovács P, Matancic M, Rozanovic M, **Szélig L**, Csontos C. The role of leukocyte antisedimentation rate (LAR) in polytrauma and burn victims. 8th International Student Medical Congress. Slovakia Kosice, 2016. 06. 23.

Szélig L. A folyadékterápia monitorozása- fluid challenge. MAITT 45. Nemzeti Kongresszusa. Siófok, 2017. 05. 18-20.

Poszterek

Szélig L. Bogár L. Korai posztoperatív mortalitásadatok statisztikai elemzése. MAITT 29. Nemzeti Kongresszusa. Siófok, 2001, 05.

Szélig L. Márton S, Tizedes Gy, Bogár L. Súlyosan elhízott beteg anesztéziája gastric banding műtét során. MAITT 33. Nemzeti Kongresszusa. Budapest, 2005. 10. 13-15.

Szélig L. Márton S, Tizedes Gy, Vereczkei A, Bogár L. Kórosan elhízott betegek műtéti anesztéziája közben alkalmazott PEEP hatása a műtét utáni gázcserére. MAITT 35. Nemzeti Kongresszusa. Debrecen, 2007. 05. 18-19.

Szélig L. Bogár L, Mühl D, Lantos J, Csontos Cs. Memránhoz kötött CD14 vizsgálata szeptikus, égett, és politraumát szenvedett betegeken. MAITT 40. Nemzeti Kongresszusa. Siófok, 2012. 05. 2-4.

Kovács P, Kun Sz, **Szélig L.** Bogár L, Wittmann I, Csontos C. Vizelet és vér para-, meta- és ortotirozin szintjének vizsgálata égett és szeptikus betegeken. Pilot study. MAITT 41. Nemzeti Kongresszusa. Siófok, 2013. 05. 23-25.

Szélig L. Rendeki S, Földi V, Lantos J, Bogár L, Csontos C. Leukocyte surface marker expression after burn injury and its predictive value regarding mortality. EBA Bécs, 2013. 08. 28-31.

Rozanovic M, Bocskai T, Bogár L, Csontos C, Matancic M, **Szélig L.** Loibl C: 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, 2016. 06. 18.

8. Köszönetnyilvánítás

Köszönetet szeretnék mondani első helyen családomnak, akik megértéssel fogadták, hogy szabadidőmet áldoztam fel a dolgozat megírásához és elviselték az ezzel járó kellemetlenségeket.

Köszönöm Prof. Dr. Miseta Attilának, hogy csatlakozhattam doktori iskolájához, valamint hogy a Labormedicina Intézet támogatása révén a laborvizsgálatok elvégzéséhez minden szakmai segítséget megadott.

Külön szeretném köszönetemet kifejezni témavezetőmnek dr. Csontos Csabának, akire mindig számíthattam a témaválasztástól kezdve a cikkek megírásakor és a dolgozat elkészítése során egyaránt. Segítségével megtapasztalhattam a tudományos kutatás rejtelmeit és nehézségeit, melyben emberileg és szakmailag maximálisan mellettem állt, határtalan türelemmel segítette munkámat. Ösztönzése és támogatása nélkül nem jutottam volna el idáig.

Köszönöm munkahelyi vezetőmnek, Prof. Dr. Bogár Lajosnak, hogy a lehetőséget adott a tudományos munkámhoz és támogatott céljaim elérésében.

Szintén hálával tartozom Prof. Dr. Wittmann Istvánnak és kollégáinak áldozatos munkájáért a kutatásokhoz kapcsolódó mérések elvégzésében, valamint a közös publikációk megírásában nyújtott szakmai iránymutatásért. Külön köszönöm dr. Molnár Gergőnek és dr. Kun Szilárdnak a munkám sikeréért feláldozott idejüket és a közös munka során az együtt gondolkodás örömét.

Köszönöm dr. Lantos Jánosnak a CD markerek mérésében és a publikációk megírásában, valamint Tóthné Fajtik Csillának a minták feldolgozásában nyújtott segítségét.

Köszönet illeti minden kutatótársamat, különösen dr. Nagy Bálintnak és dr. Kovács Patrícának tartozom köszönettel közös publikációink létrejöttéhez nyújtott támogatásért és dr. Loibl Csabának a mintavételekben és a betegek kezelésében nyújtott segítségért. Hasonlóan köszönöm Horváth Lillának a szakmai angol nyelvi segítségét, türelmét és kitartó munkáját.

E dolgozat nem készülhetett volna el Zrínyi Zita segítségével, aki dr. Kátai Emesével karöltve szabadidejét is feláldozva bármikor rendelkezésre állt mind a mintagyűjtéskor, mind a mérések elvégzésekor, valamint gondoskodott minták megfelelő tárolásáról. Segítségemre volt a labormetodikák megértésében és megírásában is.

Szeretném kifejezni köszönetemet azon kollegáimnak, akik a mintavételekben és a betegek kezelésében segítséget nyújtottak. Végül, de nem utolsó sorban köszönetet szeretnék mondani az AITI Intenzív Osztályának és az Égésplasztikai Osztály nővéreinek az áldozatos munkájukért, a betegek ápolásában, valamint a minták levételében nyújtott segítségükért. Köszönettel tartozom azon betegeknek is, akik beleegyezésükkel hozzájárultak vizsgálataink elvégzéséhez.