

A célzott folyadékterápia hatásai a mikrocirkulációra: állat kísérletben és klinikai vizsgálatban

-összefoglalás-

Dr. László Ildikó

Szegedi Tudományegyetem

Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet



Témavezető:

Prof. Dr. Molnár Zsolt

Szeged

2024

1. BEVEZETÉS

A korai folyadék reszusztitáció a súlyos hipovolémia, vérzés és szeptikus sokk kezelésének mérföldköve. Bár ezen kórállapotokban a folyadékterápia alkalmazása életmentő beavatkozás, számos káros és potenciálisan életveszélyes hatást is kifejthet, ezért általában "kétélű fegyvernek" tartják. Alkalmazásában a három alapvető kérdésre: "mikor", "mit" és "mennyit" nincs általánosan elfogadott válaszunk. Mindazonáltal, elégtelen alkalmazása hypovolemiához, ezáltal elégtelen percterfogathoz (CO) és csökkent oxigénszállító kapacitáshoz (DO₂) vezet, így súlyos oxygen adóság alakulhat ki, míg a folyadék túltöltés ödémaképződést okozhat a létfontosságú szervekben és a periférián is, ami által romlik a szöveti perfúzió. Alkalmazásakor az infúziós oldat típusának megválasztása mellett a megfelelő hemodinamikai paraméterek monitorizálása is szükséges.

Starling „3-kompartment modellje” szerint a széruméhoz hasonló nátriumtartalmukkal rendelkező krisztalloidok (Cryst) az extracelluláris térben oszlanak el, míg a kolloidoknak (Coll) nagy molekulatömegük miatt intravascularisan kell maradniuk. Ezért elméletileg egy egységnyi vérvesztéséget 3-4 egység Cryst és egy egység Coll oldat helyettesíthet. Az élettani folyamatok, különösen az endotheliális glycocalyx (GX) réteg nemrégiben felfedezett számos funkciója más megvilágításba helyezi ezen terápia vizsgálatát. Alapvetően 3 infúziós oldat létezik, amelyek intravénásan beadhatók: 1) víz 5%-os dextróz formájában, 2) Cryst oldat, amely a plazmához hasonló koncentrációban tartalmaz nátriumionokat, és 3) Coll, amelyek makromolekulái albumin vagy szintetikus molekulák, például hidroxí-etil-keményítők (HES). A Starling-koncepció szerint az intracelluláris, intersticiális és intravaszkuláris terek három fő folyadékkompartmentje közötti folyadékszállítás meghatározói elsősorban a két félígáteresztő membrán, az endotélium és a sejtmembrán határozzák meg. Az endotélium luminális oldalán membránhoz kötött glikoproteinek és proteoglikánok hálóját alkotja a GX réteget. Ahol sok erősen szulfatált glükózaminoglikán lánc negatív töltést biztosít az endotélium számára. Ezen elektrosztatikus tulajdonságoknak köszönhetően a szubglikokalix tér által létrehozott onkotikus nyomás, fontos meghatározója lehet az érpermeabilitásnak és így a folyadékgyensúlynak. Mindazonáltal normál körülmények között, amikor a GX ép, a Starling koncepció továbbra is érvényes, így a folyadék transzportot a „Starling-erők” határozzák meg, így Cryst-al arányaiban a többszörösét kell pótolni mint Coll-al. Egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy a GX több kórállapotban is megsérül vagy teljesen degradálódik. Ezek közé tartozik a gyulladás (fertőzőes és nem fertőzőes eredetű),

trauma, szepszis, ischemia- reperfüziós sérülések, de a tartós hypo és hypervolemia is befolyásolja a GX -ot.

Bár a legutóbbi nagy klinikai vizsgálatok 28 napos mortalitást vagy szervi diszfunkció végpontjait helyezték előtérbe, érdemes ezeket az eredményeket más szemszögből is elemezni. Az eredményeik szoros összefüggést mutattak az akut vesekárosodás, a vesepótló kezelés gyakorisága és a HES alkalmazása között, ami szintén kedvezőtlen kimenettel járt. Azonban számos közös vonás van ezekben a tanulmányokban. Először is, a beadott Cryst és a Coll térfogatának aránya teljesen más volt, mint ami a Starling-elv szerint elvárható lett volna. Az adatok alapján átlagosan, csak 30-50%-kal több Cryst ugyanolyan térfogatnövelő hatással bírt, mint a Coll. Ezen eredmények alapján az a közös álláspont alakult ki, hogy a HES nem rendelkezik nagyobb volumennövelő képességgel, mint a Cryst, de nagyobb a veseelégtelenség és a mortalitás kockázata. Fontos azonban megjegyezni, hogy ezen vizsgálatok egyike sem alkalmazott részletes hemodinamikai monitorizálást. Az iv. folyadék adása főként a klinikusok szubjektív döntésén, vagy olyan paramétereken alapult, mint a pulzusszám, a vérnyomás, a centrális vénás nyomás, a vizelet mennyisége, a laktát szint vagy a centrál vénás oxigén szaturáció. A legtöbb vizsgálatban nem mérték a CO-t, vagy stroke volument (SV), ami elengedhetetlen a folyadék válaszkészség megítéléséhez.

A nem megfelelő hemodinamikai monitorizálás során, nagyobb műtéteknél hipoperfüziót vagy folyadék túltöltést figyeltek meg, mindkét esetben a posztoperatív károsodás kockázata jelentős volt. Ugyanez igaz a vazoaktív gyógyszerek szükségtelen használatára és a transfúzióra is. A mellékhatások csökkentése érdekében a megfelelő hemodinamikai monitorozáson alapuló kezelésnek jelentős patofiziológiai háttere van, az ilyen perioperatív kezelés több tanulmányban is javította a magas kockázatú műtétek kimenetelét. Az intravénás folyadék reszusztitáció elsővonalbeli kezelés, amelynek gyorsnak és hatékonynak kell lennie. A közelmúltbeli prospektív tanulmányok közölték, traumás sérülteknél az elhunytak keringő syndecan-1 szintje szignifikánsan magasabb volt, mint a túlélőknél, ami az endothel GX károsodására utal. Ezen eredmények alapján, elmondható, hogy a kritikus állapotú betegség hajlamosít a GX károsodásra; így a Cryst és a Coll VR (volume replacement) aránya eltérhet a várttól.

2. CÉLKITŰZÉSEK

- I. A jelen tanulmány fő célja volt a Cryst és Coll oldatok térfogatpótló hatásának összehasonlítása vérzés-reszusztitáció során, mérsékelt vértetetéses állatmodellben. A vizsgálat során korábban kísérleteinkben tesztelt és közölt modellt alkalmaztuk.
- II. Másodszor, célunk volt egy randomizált klinikai vizsgálat elvégzése az intraoperatív Cryst and Coll folyadékterápia hatásának vizsgálata a mikrokeringés perfúziójára, célvezérelt hemodinamikai monitorozás mellett, maxillofacialis rosszindulatú daganat miatt szabadlebeny-műtéten átesett betegeknél.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Volume-replacement arány

3.1.1. Etikai engedély

A kísérleteket a kísérleti és egyéb tudományos célokra felhasznált állatok védelméről szóló 2010/63/EU EU-irányelv alapján végeztük, szigorúan betartva a NIH kísérleti állatok felhasználására vonatkozó irányelveit. A kísérleti projektet az Állatkísérleti Tudományos Etikai Tanács hagyta jóvá, engedélyszáma: V./142/2013. A vizsgálatot a Sebészeti Műtéttani Intézet laboratóriumában végeztük úgy, hogy elkerüljük a szükségtelen fájdalmat vagy kellemetlenséget.

3.1.2 Kísérleti állatok és műszerek

A vietnami törpesertések ($n=30$) 12 órás preoperatív éheztetésen estek át, vízhez való szabad hozzáférés mellett. A sertéseket két csoportba randomizáltuk: balanszírozott krisztalloid Ringerfundin, RF (B. Braun AG) és kolloid (Voluven®, hidroxietil-keményítő (HES)). Az anesztézia indukcióját ketamin (20 mgkg^{-1}) és xilazin (2 mgkg^{-1}) keverékének intramuszkuláris injekciójával, majd folyamatos intravénás propofol infúzióval ($6 \text{ mgkg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ i.v.), a fájdalomcsillapítást pedig nalbufinnal ($0,1 \text{ mgkg}^{-1} \text{ g}$) végeztük. A trachea intubációja után gépi lélegeztetést kezdtünk Dräger Evita XL (Dräger, Lübeck, Németország). A légzési térfogatot 10 mlkg^{-1} -ra állítottuk, és a légzési frekvenciát pedig a kilégzésvégi szén-dioxid és az artériás szén-dioxid parciális nyomása ($35\text{-}45 \text{ Hgmm}$) alapján állítottuk be. Ezt követően kanülöket helyeztünk be a jobb vena jugularis internába, a bal arteria carotis communisba és a jobb artéria femoralisba. Invazív hemodinamikai monitorizálásra transzpulmonális thermodilúciós katétert (PiCCO, PULSION Medical Systems SE, Munich, Németország) a jobb artéria femoralisba helyeztünk. A véreztetést a bal arteria carotis communisba vezetett kanülön keresztül végeztük.

3.1.3 Kísérleti protokoll

A kanülálás után 30 perces equilibrációs idő következett, majd a baseline (T_{bsl}) méréseket elvégeztük. A T_{bsl} után a sertéseket addig véreztettük, amíg a stroke volumenindex (SVI) az alapérték 50%-ára nem csökkent (T₀); majd a méréseket megismételtük. Az SVI T_{bsl} és T₀ közötti különbségét négy egyenlő célértékre osztottuk, amelyet négy lépésben végeztük a folyadék reszusztitációt (T₁–4), úgy hogy a kezdeti SVI-t T₄-re érjük el. A

folyadékterápiát RF vagy HES oldatok bólusaival végeztük, amíg el nem értük a cél SVI értéket. Minden célérték elérése után 20 percet hagytunk egyensúlyozási időnek, majd vérgáz, laboratóriumi és hemodinamikai mérések történtek. A kísérletek végén az állatokon Napentobarbitállal eutanáziát végeztünk.

3.1.4 Hemodinamikai monitorozás és vérgáz mintavétel

PiCCO monitorral méréseket végeztünk szívfunkciós index (CFI), perctérfogat index (CI), bal akmra kontraktilitás (dPmax), globális végdiasztolés volumen index (GEDI), pulzusszám (HR), artériás középnyomás (MAP), pulzusnyomás variabilitás (PPV), verőtérfogat index (SVI) és verőtérfogat variabilitás (SVV). A jobb arteria femoralison keresztül az artériás, a jobb vena jugularis internában lévő katéteren pedig a centrális vénás vérgáz mintavétel és a centrális vénás nyomás (CVP) mérése történt. Minden mérési ponton páros vérgáz mintát vettünk (Cobas b 221, Roche Ltd., Basel, Svájc). Ezekből a paraméterekből a következő változókat számítottuk ki: Oxigénfogyasztás (VO_2), Oxigénszállítás (DO_2), Oxigénextrakció. A VR arányokat a reszusztitációs folyadék és a teljes vérvesztés alapján számítottuk ki.

3.1.5 Glycocalyx degradáció

A Tbsl, T0, és T4 mérési pontokon vet mintákból, syndecan-1 és glypican koncentrációk méréséhez enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (MybioSource, Inc., San Diego, USA) használtunk.

3.2 A célvezérelt krisztalloid és kolloid folyadékterápia hatása a mikrokeringésre szabadlebens átültetés során.

3.2.1 Beteg kiválasztása

Vizsgálatunk randomizált, kontrollált (44/2014. sz. Etikai Bizottság) 2014 áprilisa és 2018 februárja között végeztük a Szegedi Tudományegyetemen. A vizsgálatot a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ. Regionális Humán Orvosbiológiai Kutatásetikai Bizottsága 2014. április 28-án hagyta jóvá (Engedélyszám: 44/2014.). A tanulmányt a ClinicalTrials.gov webhelyen regisztráltuk (regisztrációs szám: NCT03288051). Minden résztvevőtől írásos beleegyezést kaptunk a vizsgálat elvégzéséhez. A vizsgálatba mindkét nemből toboroztunk felnőtt betegeket, akik radikális alkar szabad lebeny műtéten estek át. A kizárási kritériumok közé tartoztak az ISO

14155:2011 szabványban meghatározott sebezhető személyek, terhes vagy szoptató nők, valamint a végstádiumú szájüregi rák. A vizsgálat elsődleges végpontja a lézer-Dopplerrel meghatározott perfúziós különbség volt az R_{12} mérési pontban. A betegek véletlenszerűen Cryst csoportba $n=15$ fő (Ringerfundin; B. Braun Melsungen, Németország) vagy Coll csoportba $n=15$ fő [hidroxietil-keményítő (HES), Voluven 6%; Fresenius Kabi Deutschland, Németország], borítékos blokk-randomizálást használva kerültek. A betegek felvételét, a szekvencia generálását és a beavatkozásokhoz való hozzárendelését egy felelős vizsgáló végezte. A vizsgálatban csak a betegek voltak vakok a csoportok elosztására.

3.2.2 Intraoperatív protokoll

A betegek rutin anesztéziái ellátásban részesültek. A standard monitorozáson kívül az invazív vérnyomás méréshez helyi érzéstelenítésben kanuláltuk az arteria radialist. Az invazív vérnyomásmérést, egy nem kalibrált hemodinamikai monitorhoz is csatlakoztattuk (ProAQT; PULSION Medical Systems SE, München, Németország). Az anesztéziához 1-3 mgkg^{-1} propofolt [Propofol (1%), Fresenius Kabi Deutschland, Németország], 0,6 mgkg^{-1} rokuroniumot (Esmeron, MSD Pharma Hungary, Magyarország), fájdalomcsillapításra pedig morfiumot (Morfina Jacopo Monico, Olaszország) használtunk. Az anesztéziát szevofluránnal -a minimális alveoláris koncentrációt 1,3 térfogat% körül- tartottuk fenn. A betegeket 8 mlkg^{-1} légzési térfogattal lélegeztettük nyomáskontrollált üzemmódban, a PPV-re gyakorolt hatása érdekében. A műtét során a maghőmérsékletet rektális hőmérővel mértük. A fenntartó folyadék Ringerfundin 1 $\text{mlkg}^{-1}\text{h}^{-1}$ volt. Az indukciót követően centrál vénás katétert helyeztünk be a jobb vena jugularis internába vagy a jobb vena subclaviába műtéti terület megközelíthetősége szerint. A folyadékválaszkészséget legalább 10%-os PPV-ben határoztuk meg, de ez nem jelenti azt, hogy a betegek azonnal folyadékot kaptak: a folyadék adását egy összetett, multimodális algoritmus határozta meg. Azokban az esetekben, amikor folyadék adására volt szükség, 15 percen belül 250 ml Ringerfundint vagy HES-t tartalmazó bolust adtunk be, a randomizációnak megfelelően. A cél az volt, hogy a CI $2,5 \text{ lmin}^{-1}\text{m}^{-2}$ felett maradjon. Ha a CI alacsony volt, és a hemodinamikai modellünk azt mutatta, hogy a kontraktilitást javítani kell, akkor dobutamint (Dobutamine Hexal, Sandoz Hungaria, Magyarország) 5 $\mu\text{gkg}^{-1}\text{perc}^{-1}$ dózissal kezdtük. Ha a MAP 65 Hgmm-es vagy annál kisebb értéket mutatott, vagy az alapadatokhoz képest legalább 20%-os vérnyomásesés esetén a hypovolemia vagy a szívizom depresszió kizárása után, noradrenalint adtunk perfuzoron keresztül. Az átfogó hemodinamikai monitorizálást óradiurézis valamint artériés és centrál vénás mérésekkel egészítettük ki. A hemodinamikai

döntési algoritmusban szereplő paraméterek a következők voltak: centrális vénás oxigénszaturáció (ScvO₂), centrális vénás-arteriális CO₂-rész (dCO₂), arteriális laktát, HCO₃ és pH. E paraméterek normálértékeit a következőképpen tekintettük: ScvO₂: 70–80%, dCO₂ 6 Hgmm vagy kevesebb, HCO₃: 20–24 mmol⁻¹, pH: 7,35–7,45. Az arteriális és a centrális vénás mintavétel egyszerre, óránként, vagy műtét közben bármikor, amikor a beteg érdeke ezt megkívánta történtek. Ez a megközelítés a kezelés egyénre szabását célozta, nem pedig egy előre meghatározott célérték követését. Az adatokat rögzítettük a műszerezés után baseline (T₀), bemetszéskor (T_i), majd óránként a műtét végéig és 24 órával a műtét után (T₂₄). Minden beteget az Intenzív osztályra került posztoperatív megfigyelésre, majd az Arc-Állcsontsebészeti osztályra. A betegek standard intenzív osztályos ellátásban részesültek intézményi protokolljaink szerint.

3.2.3 Lézer-Doppler áramlásmérő

Az összes lebenyt noninvazív lézer-Doppler áramlásmérővel (PeriFlux 5000 LDPM; Perimed, Järfälla, Svédország) monitoroztuk. Egy 0,25 mm-es szabványos szálelválasztású szondát és egy 780 nm-es hullámhosszú lézert használtunk. A mérések mélysége 0,5-1 mm volt. Az eredményeket perfúziós egységekben fejeztük ki. Az első méréseket a lebeny előkészítése után (R_{bsl}), majd 1 órával a reperfüzió után végeztük, és óránként folytattuk 12 órán át (R₁–R₁₂). A szondát az alkar lebeny bőrszigetének közepén helyeztük el és rögzítettük. A deltoid régió bőre biztosította a kontroll helyet. Mindkét helyen a bőr aktív felmelegítése után, 35 °C-on és 44 °C-on történt a mérés.

3.3. Adatelemzés és statisztika

A statisztikai elemzéshez a Statistical Program for Social Sciences 23.0 Windows verzióját (SPSS, Chicago, Illinois, USA) használtuk, és a 0,05-nél kisebb *P* értéket tekintettük szignifikánsnak. Az adatok átlag ± SD vagy medián [IQR] formában tüntettük fel. A normál eloszlás tesztelésére Shapiro–Wilk tesztet használtunk. A független mintákat két mintás t-próbával vagy Mann–Whitney U tesztel vizsgáltuk. Az ismételt mérések változásait a kísérlet során kétutas ismételt mérési varianciaanalízissel (ANOVA) teszteltük Bonferroni post hoc korrekcióval. A kategorikus adatokat χ^2 tesztekkel hasonlítottuk össze. A nullhipotézis ezen tesztjéhez kapcsolódó I. típusú hiba valószínűsége 0,05.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Volume-replacement arány

A 30 állatból 27-tel tudtuk végig vinni a teljes kísérletet. A HES csoportból kettőnél és az RF csoportból egynél ismeretlen okokból hirtelen szívhalál következett be az indukciót követően. Ezért végül 27 állat (HES $n = 13$; RF $n = 14$) eredményeit elemeztük. Az állatok súlya, magassága és testfelülete mindkét csoportban hasonló volt. Az SVI 50%-os csökkenéséhez mindkét csoportban hasonló mennyiségű vért veszítettek. Az invazív hemodinamikai (PiCCO) méréseket mindkét csoportban hasonló gyakorisággal végeztük. A ürített vizelet mennyisége szignifikánsan magasabb volt az RF csoportban.

4.1.1. A folyadék reszusztitáció makrohemodinamikai hatásai

A hemodinamikai eredmények hasonlóak voltak a Tbsl-nál, és az SVI 50%-os csökkentésére vonatkozó célt T0-ra mindkét csoport elérte. A kísérlet során bekövetkezett hemodinamikai változások nem mutattak klinikailag jelentős különbséget a csoportok között. A Tbsl-nál az SVI értékek hasonlóak voltak, a vérzés után az SVI a tervezett 50%-kal csökkent T0-ra majd T4-re tért vissza a kiinduló értékére. A CI, MAP, HR és GEDI kinetikája hasonló mintázatot mutatott mindkét csoportban, szignifikánsan magasabb értékekkel a HES csoportban a kísérlet végén (T4). Az SVV és a PPV majdnem megduplázódott a vérzés után mindkét csoportban, majd visszatért a kiindulási értékre, szignifikánsan alacsonyabb volt a HES csoportban. Az extravascularis tüdővíz index a kísérlet során némi változást mutatott mindkét csoportban, a csoportok között nem volt szignifikáns különbség. A kontraktilitás (dPmax) értékek szintén ugyanazt a változást mutatták mindkét csoportban.

4.1.2. Változások a VO_2/DO_2 -ban a folyadék reszusztitáció során

Az artériás pH mindkét csoportban megemelkedett a nem szándékos hiperventiláció miatt, amelyet a kísérlet vége felé korrigáltunk. Az artériás oxigéntenzió és oxigén szaturáció stabil volt és a normál tartományon belül maradt a vizsgálat során. A centrál vénás oxigénszaturáció a véreztetés alatt mindkét csoportban csökkent, de a HES csoportban korábban érték el a kiindulási értékeket. Az oxigén extrakció változásai hasonló mintát követtek mindkét csoportban. A vénás és artériás szén-dioxid rés a véreztetés után szignifikánsan megnőtt, az RF csoportban szignifikánsan magasabb értékeket mutatott, majd mindkét csoportban T3-mal visszatért a fiziológias értékre.

4.1.3. Volume-replacement arány

Míg a hemodinamikai profil nagyon hasonló volt, szignifikáns különbségeket észleltünk a csoportok között a reszusztitációs folyadékmennyiségében és a volume-replacement arányban. A reszusztitáció során szignifikánsan több RF-t használtunk, mint HES-t. A VR arányt számolva szignifikánsan magasabb volt az RF csoportban, ahol közel háromszor több RF-ra volt szükséges ugyanazon hemodinamikai paraméterek eléréséhez.

4.1.4. Endoteliális funkció

A syndecan-1 plazmakoncentrációja szignifikánsan alacsonyabb volt az RF csoportban a T0 és T4 mérési pontban Tbsl-hoz képest és a T4 mérési pontban T0-hoz képest. A glipikán értékei az RF csoportban szignifikánsan alacsonyabbak voltak a T4-nél a Tbsl-hoz és a T0-hoz képest. A syndecan-1 hematokrit arány és a glypican hematokrit arány azonban nem mutatott szignifikáns különbséget az egész kísérlet során.

4.2. A célvezérelt krisztalloid és kolloid folyadékterápia hatása a mikrokeringésre szabadlebens átültetés során.

A demográfiai adatokban nem volt különbség. Teljes lebeny elhalás öt alkalommal fordult elő (egy a Ringerfundin, négy a HES csoportban, $P = 0,142$).

4.2.1. A folyadék reszusztitáció makrohemodinamikai hatásai

Mindkét csoportban a betegek hemodinamikailag stabilak maradtak a megfigyelési időszak alatt. A PPV általában magasabb volt a Ringerfundin csoportban, amely a T₃-nál vált szignifikánssá. A CI is ugyanazt a mintát mutatta mindkét csoportban, szignifikánsan magasabb értékkel a HES csoportban a T₁-ben. T₀-nál a szisztémás vaszkuláris rezisztencia index értékei szignifikánsan megemelkedtek a Ringerfundin csoportban. Számos paraméter is változást mutatott a kísérlet során, anélkül, hogy a csoportok között szignifikáns különbségeket észleltünk volna. Az intraoperatív teljes vizelet mennyisége hasonló volt a HES-sel és a Ringerfundinnal kezelt csoportban [355,0 (166,4) ml, illetve 477,3 (212,5) ml, $P = 0,090$]. A műtét után 24 órával mért kreatinin értékek sem különböztek a csoportok között [HES, 76 (19) mmol l⁻¹; Ringerfundin, 71 (26) mmol l⁻¹, $P=0,505$].

4.2.2. Lélegeztetési paraméterek

Összességében minden paraméter hasonló értéket mutatott mindkét csoportban. Bár a kilégzésvégi CO₂ szignifikánsan megemelkedett a HES csoportban T₀ és T_i időpontokban, de a normál tartományon belül maradt.

4.2.3. Vérgáz paraméterek

Minden paraméter a fiziológiás normál tartományon belül maradt a megfigyelési időszak alatt, és bár voltak statisztikailag szignifikáns eltérések, ezek klinikailag nem voltak relevánsak. A HES-csoportban a hemoglobinkoncentráció idővel szignifikáns csökkenést mutatott, anélkül, hogy transzfúzióra lett volna szükség. Az oxigénfogyasztás és az oxigénkínálat többé-kevésbé stabil volt a vizsgálat során, és hasonló mintákat követett mindkét csoportban. Az oxigén extrakció ennek megfelelően változott, jelentős különbség nem volt a csoportok között.

4.2.3. A műtét alatt és az Intenzív osztályon alkalmazott gyógyszerek összmenyisége

A Ringerfundin csoport szignifikánsan több bólust kapott és nagyobb mennyiségű folyadékra volt szüksége. A műtét során a Ringerfundin csoport másfélszer több folyadékot kapott, mint a HES csoport. A vérvesztés nem különbözött a csoportok között. A posztoperatív időszakban nem észleltünk szignifikáns különbséget. A betegek közel fele szorult vazopressorra (Ringerfundin, $n = 8$; HES, $n = 7$) és inotróp támogatásra (Ringerfundin, $n = 6$; HES, $n = 7$), anélkül, hogy a szükséges dózisok között szignifikáns különbség lett volna a csoportok között. Az érzéstelenítő és fájdalomcsillapító szerek összmenyisége mindkét csoportban hasonló volt.

4.2.4. Mikrokeringés és ennek megfelelő makrohemodinamika

Amint azt a lézer-Doppler áramlásmérő is bizonyítja, a kiindulási perfúziós értékek hasonlóak voltak a lebeny területeken (in situ, kirekesztés előtt) és a kontroll helyeken mindkét csoportban (35 °C és 44 °C). A reperfúzió során azonban mindkét csoportban szignifikánsan magasabb szöveti perfúziós értékeket figyeltünk meg a szabad lebeny helyeken, mint baseline vagy a kontroll területeken (a megfelelő időpontokban) 35 °C-on. A szabad lebenyek perfúziójában csak a reperfúzió kilencedik órájában figyeltünk meg szignifikáns különbséget a csoportok között, a perfúziós értékek magasabbak voltak a Ringerfundin csoportban. A hőprovokáció (44 °C-ig) csak a kontroll területeken indukálta a szöveti perfúzió növekedését, míg a reperfúzió során ez a hatás mindkét csoportban

hiányzott a lebenyekben. A makrohemodinamikai értékekben szignifikáns különbséget találtunk a DAP és a PPV paraméterekben a reperfúzió második órájában (R_2), de ezek a változások egyetlen helyen sem jártak együtt szignifikáns változással a mikrocirkulációban. A makrohemodinamikai paraméterek változása a különböző reperfúziós mérési pontokon a műtéti szakasz szerint változott.

5. MEGBESZÉLÉS

Állatkísérleti vizsgálatunk fő megállapításai az, hogy stabil hemodinamikai paramétereket szignifikánsan több RF-al értünk el, mint HES-bolusokkal, és hogy a VR-arány több mint háromszorosa volt az RF-csoportban a HES-csoportéhoz képest. Randomizált humán vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a Cryst csoportba tartozó betegeknek több folyadékra volt szükségük, mint a Coll csoportban, anélkül, hogy szignifikáns különbséget észleltünk volna a makro- és mikrokeringésben. A fentiek mellett a hypovolemia kimutatására fejlett hemodinamikai monitorozást alkalmaztunk, hogy minimalizáljuk a diagnosztikai hibák lehetőségét, és csak akkor adtunk folyadékbolust, ha azt fiziológiai paraméterek alátámasztották.

5.1. Krisztalloid – Kolloid összehasonlítás – makrocirkuláció

A legtöbb nagy, multicentrikus, randomizált klinikai vizsgálat a krisztalloidokat a HES-sel hasonlította össze, és arra a következtetésre jutott, hogy nincs különbség, vagy rosszabb eredményt figyeltek meg a HES csoportban. Ami a VR-hatásokat illeti, ezekben a kísérletekben hasonló volt a VR-arány Cryst és Coll esetében. Ezen eredmények alapján az a közös nézet alakult ki, hogy a keményítő tartalmú oldatok nem rendelkeznek lényegesen nagyobb térfogatnövelő képességgel, mint a Cryst, de nagyobb a veseműködési zavar és a mortalitás kockázata. Fontos azonban megjegyezni, hogy ezen vizsgálatok egyike sem használt részletes hemodinamikai monitorozást. Míg az i.v. folyadékbevitel főként a klinikusok szubjektív döntésén, vagy egyetlen paraméteren alapult.

5.1.1 Volume-replacement arány

Első célunk egy véreztetési-reszusztitációs állatkísérlet elvégzése volt részletes hemodinamikai monitorozással, előre meghatározott végpontokkal és pragmatikus protokollal. A kísérlet során a hemodinamikai változások nem mutattak klinikailag jelentős különbséget a két csoport között. A CI, SVI, MAP, HR és GEVI kinetikája hasonló mintázatot mutatott mindkét csoportban, szignifikánsan magasabb értékekkel a HES

csoportban a kísérlet végén. A magasabb makrohemodinamikai értékek a HES-csoportban a Coll-ok gyorsabb hemodinamikai hatásának tudhatók be a Cryst-hoz képest. Az SVV és a PPV majdnem megduplázódott a vérzés után mindkét csoportban, majd visszatért a kiindulási értékre, mindkettő szignifikánsan alacsonyabb volt a HES-csoportban. A dPmax értékek szintén hasonló változásokat mutattak mindkét csoportban. Összességében, hasonló hemodinamikai lefolyást figyeltünk meg ezeknél az állatoknál a kísérlet során, de a szükséges térfogat több mint háromszorosára volt szükség az RF csoportban. Kezdetől fogva emelkedett laktát- és extravascularis tüdővíz (EVLW) szintet észleltünk. Ennek ellenére az EVLW nem ért el extrém magas értékeket, valamint a sertés vér laktátszintje magasabb lehet, mint az emberben, 0,5 és 5,5 mmol l⁻¹ között mozog.

5.1.2 A célvezérelt krisztalloid és kolloid folyadékterápia hatása a mikrokeringésre szabadlebens átültetés során.

Bár a vesefunkció vizsgálata nem volt vizsgálatunk célja, méréseink alapján nincs különbség az ürített vizelet mennyiségében és a szérum kreatininszintben, mindkét csoportban a normál tartományban maradt, valamint a HES csoportban egyetlen beteg sem igényelt vesepótló kezelést alátámasztja, hogy jelenleg nincs bizonyíték arra, hogy a HES veseelégtelenséget okozna a perioperatív időszakban. Teoretikusan a Coll-nak jobb térfogatnövelő hatása van, ezért gyorsabban visszaállítják a keringő vérmennyiséget és ezáltal a DO₂-t, mint a Cryst. Egy folyadék válaszkészséggel foglalkozó tanulmány szerint, a szervezet folyadékokra való reagálás időfüggő, és az optimális időzítés kérdésével foglalkozni kell. Adataink alátámasztják Starling három kompartment modelljének elméletét, és további információkkal szolgáltattak arról, hogy a Coll használata azzal az előnnyel járhat, hogy a hemodinamikai stabilitást kétszer-háromszor gyorsabban éri el, mint a Cryst. Ez a különbség potenciálisan fontos lehet a folyadék reszusztitáció során.

5.2. . Krisztalloid – Kolloid összehasonlítás – mikrocirkuláció

A GX nemrégiben felfedezett szerepe az endotélium működésében, az egyik fő oka annak, hogy az érrendszer a Starling által leírtaktól eltérően viselkedhet. Ez a rész számos glikozaminoglikán (GAG) láncból áll, amelyek negatív töltést biztosítanak az endotélium számára. Ezen elektrosztatikus tulajdonságok miatt a szubglikokalix tér kolloidonkotikus nyomást hoz létre, amely fontos meghatározója lehet az érpermeabilitásnak és így a folyadékegyensúlynak. Elméletileg sértetlen GX esetén a VR-arány jelentősen eltér Cryst és Coll esetében, és a Starling által leírt módon működik. Ezt más tanulmányok is

alátámasztják, beleértve a mostani kísérletünket is. A proteoglikánok közül a syndecanok a GX fő szerkezeti elemei, így kulcsszerepet játszanak az endotélium funkcionális változásaiban. Korábbi vizsgálatok megerősítették, hogy a GX lebomlásának indikátoraiként is szolgáló syndecanok (syndecan-1 és 3) plazmaszintjének emelkedése pozitív korrelációt mutat a különböző sokkos állapotú, kritikus állapotú betegek mortalitásával.

5.2.1. Volume-replacement arány

Egészséges sertéseken végzett kísérletünkben hasonló különbségeket találtunk az RF és a HES oldatok térfogatnövelő hatása között. Ez arra utal, hogy a vérzés korai szakaszában, amikor elméletileg az endotélium és a GX sértetlen, a Coll térfogat-növelő hatással rendelkezik a Cryst-hoz képest.

5.2.2. A célvezérelt krisztalloid és kolloid folyadékterápia hatása a mikrokeringésre szabadlebeny átültetés során.

Vizsgálatunkban a mikrokeringés mérések nem mutattak klinikailag jelentős különbséget a Cryst és Coll csoportok között, sem a kontrollterületen sem a lebenyeken. Mivel a szabad lebenyek a beavatkozás során elvesztik beidegzésüket, a reperfüzió alatt ezeken a helyeken lényegesen magasabb perfúziós értékek figyelhetők meg. A hő által kiváltott vazodilatáció, amely ép beidegzést és endoteliális funkciót is igényel, nem volt látható a szabad lebenyekben a reperfüzió során egyik kezelési csoportban sem. Ez utóbbi reakció azonban jelen volt a kontroll területeken, és mindkét csoportban hasonló értékeket ért el. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a hemodinamikai stabilitás valószínűleg nagyobb hatással van a regionális mikrokeringésre, mint az alkalmazott infúziós oldat. Ezenkívül az intravénásan beadott vazopresszorok az endothel nitrogén-monoxid rendszerén keresztül befolyásolhatják a denervált ereket, de eredményeink arra utalnak, hogy a noradrenalin biztonságosan használható, és nem károsítja a lebenyt, megfelelő hemodinamikai monitorizálás mellett. Bár az összes lebeny túlélte a vizsgálati időszakot, a HES-csoportban négy, a Ringerfundin-csoportban pedig egy lebeny halt el 10 napon belül. Három esetben azonban a lebeny elhalála nagy valószínűséggel műtéti szövődmények miatt következett be, de a mintánk túl kicsi ahhoz, hogy határozott következtetéseket vonjunk le.

6. KONKLÚZIÓ

7.1. Volume-replacement arány

- Kísérleti anyagaink bizonyítják, hogy ugyanazon hemodinamikai hatás eléréséhez egészséges sertéseknél lényegesen több Cryst, mint Coll oldatra van szükség.
- A VR arány nagyon hasonló volt a Starling által leírthoz. Adataink arra is utalnak, hogy a Starling „három kompartment modellje” sértetlen endothel GX-ot igényel.
- Eredményeink klinikai jelentősége tehát abban rejlik, hogy a Coll-nak helye lehet a nagyon korai reszusztitációs fázisban, még mielőtt a GX károsodást szenvedne, így gyorsabban megőrizze a hemodinamikai stabilitást, mint amit a Cryst-al lehetne elérni.

7.2. A célvezérelt krisztalloid és kolloid folyadékterápia hatása a mikrokeringésre szabadlebeny átültetés során.

- Randomizált klinikai vizsgálatunkban, szabad lebenyműtét során azt találtuk, hogy a Coll-hoz képest nagyobb mennyiségű Cryst szükséges a hasonló hemodinamikai stabilitás eléréséhez.
- Nem volt különbség a csoportok között, a hemodinamikai paraméterekben és a lebeny perfúziójában sem.
- Eredményeink azt mutatják, hogy azoknál a betegeknél, akiknél nincs jelentős vérvesztés és viszonylag alacsony folyadék igényük van, hemodinamikai stabilitás és részletes hemodinamikai monitorozás mellett, a kolloidnak nincs mérhető előnye a krisztalloiddal szemben.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt őszinte köszönetemet fejezem ki témavezetőmnek, Molnár Zsolt Professor Úrnak tudományos munkám folyamatos támogatásáért. Külön köszönettel tartozom Dr. Szabó Andrea Tanárnőnek és Dr. Kaszaki József Tanár Úrnak tudományos munkám folyamatos támogatásáért. Köszönettel tartozom kollégáimnak Dr. Társy Domonkosnak, Dr. Németh Márton, Dr. Öveges Nándornak, Dr. Hawchar Fatimenek, Dallmann Petrának, Farkas Tamásnak valamint a Phd iroda valamennyi dolgozójának. Köszönet Heldné László Katalinnak és Osztroluczki Angelikának, mint kiváló kutatási nővéreknek, akik sokat segítettek a betegfelvételben és az adatgyűjtésben. Szeretném megköszönni a tanulmány minden társszerzőjének segítségét, ez a munka nem valósulhatott volna meg Dr. Janovszky Ágnes, Dr. Lovas András, Dr. Vargán Viktoria, Dr. Tánczos Tamás, Dr. Dr. Mikor András, Dr. Loderer Zoltán, Dr. Demeter Gábor, Dr. Érces Dániel, Dr. Tánczos Krisztián és Prof. Dr. Piffkó József nélkül. Külön köszönettel tartozom a TDK hallgatóinknak a munkájukért. Köszönetemet fejezem ki az orvosoknak, ápolóknak és minden munkatársának, az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézetnek, a Sebészeti Műtéttani Intézetnek, valamint az Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Klinika dolgozóinak, akik nélkül e tanulmány nem fejeződhetett volna be. Külön köszönöm családtagjaimnak, szüleimnek, férjemnek és lányaimnak az elmúlt évek során tanúsított türelmüket és folyamatos támogatásukat.

A DOLGOZAT ALAPJÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA:

- I. **László I**, Demeter G, Öveges N, Érces D, Kaszaki J, Tánczos K, Molnár Z. Volume-replacement ratio for crystalloids and colloids during bleeding and resuscitation: an animal experiment. Intensive Care Med Exp. 2017 Dec 20;5(1):52. **IF: 0.000**
- II. **László I**, Janovszky Á, Lovas A, Vargán V, Öveges N, Tánczos T, Mikor A, Trásy D, Lóderer Z, Piffkó J, Szabó A, Molnár Z. Effects of goal-directed crystalloid vs. colloid fluid therapy on microcirculation during free flap surgery: A randomised clinical trial. Eur J Anaesthesiol. 2019 Aug; 36(8):592-604. **IF: 4.500**
- III. **László I**, Janovszky Á, Szabó A, Molnár Z. “Reply to: Crystalloids Should Be Second Choice for Goal-Directed Fluid Therapy.” Eur J Anaesthesiol. 2020 May;37(5):415-416.

- IV. **László I**, Janovszky Á, Szabó A, Molnár Z. Reply to: effects of goal-directed crystalloid vs. colloid fluid therapy on microcirculation during free flap surgery. Eur J Anaesthesiol. 2020 May; 37(5):413-414.

A DOLGOZAT ALAPJÁT KÉPZŐ KÖNYVFEJEZETEK LISTÁJA

- V. **Ildikó, László**; Nándor, Öveges; Zsolt M. Distribution of Crystalloids and Colloids During Fluid Resuscitation: All Fluids Can be Good and Bad? In: Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine, Springer International Publishing. 2017, 91–103.

A DOLGOZAT ALAPJÁT KÉPZŐ LEKTORÁLT FOLYÓIRATBAN MEGJELENT ELŐADÁS-KIVONAT

- VI. **László I**, Demeter G, Öveges N, Tánczos K, Németh M, Trásy D, Kertmegi I, et al. 2016. “Physiological Volume Replacement Ratio Can Be Reached in Experimental Hemorrhage Model.” INTENSIVE CARE MEDICINE 4 (Suppl.1.): 89–90.
- VII. **László I.**, Janovszky Á, Öveges N, Lóderer Z, József P, Szabó A, Vargán V, et al. 2018. “Effects of Crystalloid vs. Colloid Volume Replacement on Microcirculatory Perfusion in Free Flap Surgery.” CRITICAL CARE 22 (Suppl. 1.): 126–127.