

**A TRAUMA OKOZTA VÉRZÉS ÉS HEMORRÁGIÁS SOKK
KORAI KEZELÉSI STRATÉGIÁJÁNAK FEJLŐDÉSI
IRÁNYAI**

Egyetemi doktori értekezés

Dr. Jávor Péter János

Témavezető:

Dr. Hartmann Petra

Prof. Dr. Varga Endre

SZTE SZAKK Traumatológiai Klinika

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Szeged

2023

KÖZLEMÉNYLISTA

A disszertáció alapjául szolgáló közlemények

JÁVOR P, HANÁK L, HEGYI P, CSONKA E, BUTT E, HORVÁTH T, GÓG I, LUKACS A, SOÓS A, RUMBUS Z, PÁKAI E, TOLDI J, HARTMANN P. Predictive value of tachycardia for mortality in trauma-related haemorrhagic shock: a systematic review and meta-regression. *BMJ Open*. 2022 Oct 19;12(10):e059271. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059271. **IF: 3.006**

JÁVOR P, RÁROSI F, HORVÁTH T, TÖRÖK L, VARGA E, HARTMANN P. Detection of exhaled methane levels for monitoring trauma-related haemorrhage following blunt trauma: study protocol for a prospective observational study. *BMJ Open*. 2022 Jul 6;12(7):e057872. doi: 10.1136/bmjopen-2021-057872. **IF: 3.006**

JÁVOR P, RÁROSI F, HORVÁTH T, TÖRÖK L, HARTMANN P. Mitochondrial dysfunction in trauma-related coagulopathy - Is there causality? - Study protocol for a prospective observational study. *Eur Surg Res*. 2021 Dec 24. doi: 10.1159/000521670. **IF: 1.114**

Kumulatív IF: 7.126

A disszertáció témájához szorosan nem kapcsolódó publikációk

JÁVOR P, MÁCSAI A, BUTT E, BARÁTH B, JÁSZ DK, HORVÁTH T, BARÁTH B, CSONKA Á, TÖRÖK L, VARGA E, HARTMANN P. Mitochondrial Dysfunction Affects the Synovium of Patients with Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis Differently. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 7;23(14):7553. doi: 10.3390/ijms23147553. **IF: 6.208**

BARÁTH B, JÁSZ DK, HORVÁTH T, BARÁTH B, MARÓTI G, STRIFLER G, VARGA G, SÁNDOR L, PERÉNYI D, TALLÓSY S, DONKA T, **JÁVOR P**, BOROS M, HARTMANN P. Mitochondrial Side Effects of Surgical Prophylactic Antibiotics Ceftriaxone and Rifaximin Lead to Bowel Mucosal Damage. *Int J Mol Sci*. 2022 May 3;23(9):5064. doi: 10.3390/ijms23095064. **IF: 6.208**

TÖRÖK L, **JÁVOR P**, TÖRÖK K, RÁROSI F, HARTMANN P. Early Return to Play After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Is It Worth the Risk? *Ann Rehabil Med*. 2022 Apr;46(2):97-107. doi: 10.5535/arm.22010. **IF: -**

TÖRÖK L, JÁVOR P, HARTMANN P, BÁNKI L, VARGA E. Should we abandon the patient-specific instrumentation ship in total knee arthroplasty? Not quite yet! BMC Musculoskelet Disord. 2021 Aug 24;22(1):730. doi: 10.1186/s12891-021-04581-2. **IF: 2.562**

JÁVOR P, CSONKA E, BUTT E, RÁROSI F, BABIK B, TÖRÖK L, VARGA E, HARTMANN P. Comparison of the Previous and Current Trauma-Related Shock Classifications: A Retrospective Cohort Study from a Level I Trauma Center. Eur Surg Res. 2021;62(4):229-237. doi: 10.1159/000516102. **IF: 1.114**

GREKSA F, BUTT E, CSONKA E, JÁVOR P, TUBOLY E, TÖRÖK L, SZABO A, VARGA E, HARTMANN P. Periosteal and endosteal microcirculatory injury following excessive osteosynthesis. Injury. 2021 Mar;52 Suppl 1:S3-S6. doi: 10.1016/j.injury.2020.11.053. **IF: 2.687**

JÁVOR P, VARGA E, FEKETE K, TÓTH F, HARTMANN P. Novel coronavirus and trauma surgery: successful infection control from a level I trauma centre. Eur J Trauma Emerg Surg. 2020 Aug;46(4):737-741. doi: 10.1007/s00068-020-01435-9. **IF: 3.693**

JÁVOR P, CSONKA E, TÖRÖK L, HARTMANN P, VARGA E, ENDRE. Review of Designing Trauma Registries – Practical Considerations for the Establishment of a Hungarian Trauma Registry. Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet. 2021;64(1-4):7-16. **IF: -**

CSONKA E, TUBOLY E, JÁVOR P, VARGA E. Need for a National Trauma Registry – Presentation of a mass casualty. Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet. 2020;63(1-4):59-65. **IF: -**

Kumulatív IF: 29.598

BEVEZETÉS

Potenciálisan megelőzhető halálozás a sürgősségi traumatológiában

A súlyos trauma vezető halálok a fiatal felnőttek korcsoportjában, következésképpen a sérültek ellátásának optimalizálása, a potenciálisan megelőzhető halálozás csökkentése kiemelkedő szociális, gazdasági és morális jelentőséggel bíró feladat. A megelőzhető mortalitás döntő többsége vérzésre, illetve a vérvesztés lehetséges következményeire, trauma-indukálta koagulopátiára (TIC) és hemorrágiás sokkra vezethető vissza.

A vérvesztés a sokk leggyakoribb oka a traumatológiában. A hemorrágiás sokk definiálható vérvesztés következtében való elégtelen szöveti perfúzió- és oxigenizációként, objektív diagnosztikus kritériumokkal történő meghatározása azonban a sérültek eltérő komorbiditásai és hemodinamikai kompenzációs képessége miatt nehezen kivitelezhető.

A legelterjedtebb sürgősségi traumatológiai képzési rendszer, az Advanced Trauma Life Support (ATLS) a traumás hipovolémiás sokk négy súlyossági kategóriáját különbözteti meg az elveszített vérvolumen alapján, amelyet vitális paraméterek és bázisdeficit (BD) segítségével becsül meg. A súlyossági kategóriákhoz az ATLS javaslatokat rendel a betegek transfundálását illetően. Annak ellenére, hogy széles körben oktatják, az ATLS sokk klasszifikációjának klinikai alkalmazhatósága vita tárgyát képezi.

A szívfrekvencia szerepének vizsgálata a vérzés felismerésében és hemorrágiás sokk kialakulásának megelőzésében

A hemorrágiás sokk kezelésének kardinális kihívása a fenyegetettség felismerése a manifeszt sokkos állapot kialakulása előtt. A hemodinamikai állapotfelmérés mindmáig nagyrészt támaszkodik vitális paraméterekre (pl. szívfrekvencia (HR) vagy szisztolás vérnyomás (SBP)) és metabolikus markerekre (BD, illetve laktát). Ezen változók közt megbízhatóság tekintetében a HR az egyik legellentmondásosabb. Lényeges kritikai érv, hogy a HR-t a szervezet hemodinamikai változásain kívül számos körülmény és hatás (pl. fájdalom, félelem, vagy gyógyszerek) képes befolyásolni, ezáltal csökkentve ezen élettani változó vérzés kimutatására való specificitását. Továbbá, az ATLS a HR hemorrágiára adott válaszához a vérvesztés súlyosságával párhuzamosan növekvő tendenciát társít. Ezzel szemben számos tanulmány (valamint klinikusként akár empirikus megélésünk is) bifázisos, vagy trifázisos válaszreakcióról számol be.

Mindezen ellentmondások ellenére a megnövekedett HR a hipovolémiás sokk egyik klasszikus indikátora, mortalitásra vonatkozó prediktív értékét több közlemény is alátámasztja. Egy nagy mintán végzett, nemzetközi tanulmány szignifikáns kapcsolatot prezentált a HR és a traumát követő vérzéses halálozás között, az asszociációt leíró görbe azonban „U” alakú volt, szemben az ATLS által bemutatott lineáris kapcsolattal. A kapcsolódó korábbi tanulmányok egyik jelentős limitációja, hogy a traumatológiai protokollok számos változáson mentek keresztül az utóbbi évtizedben (pl. tranexámsav rutinszerű használata, vagy a krisztalloidok mennyiségi korlátozása a folyadék-reszuszcitáció során), ami a friss mortalitási adatokat nehezen összehasonlíthatóvá teszi a jelentősen régebből származó adatokkal.

A fent vázolt problematika a HR prognosztikai értékét vérző sérülteken vizsgáló új, összegző tanulmány szükségességét veti fel.

Mezenterialis perfúzió és kilélegzett metánkoncentráció mint vérzéses markerek

A belső vérzés kimutatásának legmegbízhatóbb módszere a CT, ez azonban általában a beteg sürgősségi osztályról a radiológiai részlegbe való transzportját igényli, amely kritikus állapotú sérültnél az eset kimenetelét befolyásoló idővesztéséget eredményezhet. A vérzés prompt felismerésére és súlyosságának becslésére kifogástalan technika nem létezik, így a döntéshozatal általában vizsgálatok kombinációján alapul, amelyeknek mind megvannak az előnyei és hátrányai.

A mezenterialis perfúzió csökkenése a vérvesztésre adott legelső kompenzációs reakciók egyike, ezáltal a vérzés korai indikátora lehet. A szplanknikus perfúzió hipovolémiára való érzékenységét jól demonstrálja egy nagy állatmodelleken végzett vizsgálat, ahol az arteria mesenterica superior (SMA) véráramlása már a teljes vérmennyiség 5%-os elvesztése esetén jelentős esést mutatott, és a folyamatos hemorrágiával párhuzamosan tovább csökkent. Sajnos az SMA véráramlásának és az intesztinális mikrocirkulációnak a valós idejű monitorozására a mai napig nem létezik a klinikumban könnyen alkalmazható technika. Mindazonáltal, állatkísérletek eredményeit alapul véve feltételezhető, hogy a metán koncentrációja a kilélegzett levegőben korrelál az SMA véráramlásával. A metán anaerob bakteriális anyagcsere során keletkező gáz. Fizikokémiai tulajdonságai képessé teszik a bél mikrocirkulációs rendszerébe, majd a szisztémás keringésbe való szabad bejutásra, és vérben kevésbé oldódó gázként a tüdőn keresztül történő gyors távozásra.

A kilélegzett metán koncentrációjának monitorozása fotoakusztikus spektroszkópia (PAS) elvén működő szenzorokkal klinikai környezetben is egyszerűen kivitelezhető, ezáltal felveti egy új, noninvazív diagnosztikai módszer lehetőségét.

Trauma-indukálta koagulopátia

A vérzéscsillapítás különösen nagy kihívást jelent TIC jelenlétében, amely állapot egyes források szerint a súlyos sérültek csaknem egynegyedénél megfigyelhető, és az esetek 30-50%-ában halálhoz vezet. A TIC jelenségét már az 1960-as években megfigyelték és dokumentálták, standard definíciója azonban mindmáig nem létezik. A kórállapot jellemzői a diszfunkcionális vérrögképződés és -lebontás, károsodott vaszkuláris homeosztázis, amelyek többszervi elégtelenség és halálozás fokozott kockázatát vonják maguk után. A TIC patogenezisét illetően ismert az alvadási faktorok fokozott felhasználása és a

diszregulált fibrinolízis; újabban pedig egyre több adat utal a megváltozott vérlemezke-funkciók központi szerepére.

A kapcsolódó tanulmányok szerint a traumás betegek körülbelül 50%-ánál aggregometriás vizsgálatokkal kimutatható a trombocitafunkciók zavara, amit jelentősen emelkedett mortalitási rizikó kísér. A vérlemezke-funkciók csökkenése feltételezések szerint a sérülés okozta korai hiperaktiváció következménye lehet, a folyamat mediátorai és pontos szignalizációs útvonalai azonban nem ismertek, ezért további kutatások szükségesek.

Az elmúlt évtizedben számos betegség hátterében igazolódott a megváltozott mitokondriális funkciók szerepe. Továbbá, különböző sejttípusok mitokondriális diszfunkciója számos, a traumatológia tárgykörébe tartozó állapotban (pl. hemorrágiás sokk és traumás agysérülés) megfigyelhető. Mivel a vérlemezkek patogenezis szempontjából a TIC központi elemeinek tekinthetők, a trombocita-mitokondriumok kóroki szerepének feltárása új terápiás célpontok felfedezését eredményezheti a súlyos sérültek kezelésében.

Célkitűzések

Tanulmányaink célja a sürgősségi traumatológia tárgykörébe tartozó, magas, de potenciálisan redukálható mortalitással járó állapotok diszkussziója, kezelési stratégiáinak kritikai elemzése és javításukra irányuló javaslatok tétele volt.

A belső vérzés és a közlegő hemorrágiás sokk korai felismerését; valamint a TIC hatékonyabb kezelését a legfontosabb fejlődési irányoknak tekintjük a potenciálisan megelőzhető halálozás csökkentése érdekében.

Mivel a vitális paraméterek fontos indikátorok a sokk korai, reverzibilis állapotának felismerésében, az ellátás korai fázisaiban mért HR és a mortalitás kapcsolatát vérző traumás betegeken vizsgáló szisztematikus áttekintést és metaregressziót végeztünk (1. tanulmány).

Ezt követően a sérültek kezdeti hemodinamikai állapotfelmérésére és monitorozására jelenleg rendelkezésre álló módszerek hiányosságaira megoldást keresve egy ígéretes új technikát, a kilélegzett metánszintek mérését mutattuk be. Mivel ezt a módszert eddig csak állatmodellekben tesztelték, kidolgoztuk egy prospektív, a kilélegzett metánszintek és a vérvesztés mennyisége közötti összefüggéseket feltáró klinikai vizsgálat protokollját (2. tanulmány).

Végül a mitokondriális diszfunkció TIC-ban való kóroki szerepének feltárásának jelentőségét tárgyaltuk. Ezen cél által vezérelve a trombociták TIC-ban megjelenő mitokondriális funkciózavarainak kvantitatív jellemzésére alkalmas protokollt állítottunk

össze. (3. tanulmány).

ANYAG-ÉS MÓDSZERTAN

1. tanulmány. A tachycardia prediktív értéke mortalitásra nézve traumás hemorrágiás sokk esetén: Szisztematikus áttekintés és Metaregresszió

Tanulmányterv, irodalomkutatás és megfelelési kritériumok

A PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) ajánlásait követő szisztematikus áttekintést és metaregressziót végeztünk. A vizsgálati protokollt regisztráltuk az Open Science Framework (OSF) rendszerben a következő regisztrációs DOI alatt: 10.17605/OSF.IO/HJWYR

Az EMBASE, MEDLINE (via PubMed), Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL) és Web of Science adatbázisokban szisztematikus keresést hajtottunk végre 2020. szeptember 1-én a következő kulcsszavakkal: "trauma" AND ("heart rate" OR "pulse rate" OR "tachycardia" OR "bradycardia" OR "vital sign" OR "vital signs" OR "vital parameter" OR "vital parameters") AND "mortality" AND ("bleeding" OR "haemorrhage" OR "hemorrhage" OR "haemodynamic" OR "hemodynamic"). A 2010-es év előtt publikált tanulmányok kizárásra kerültek az analízisből.

Azon vérző sérülteket elemző tanulmányok kerültek vizsgálatunkba, amelyek az ellátás kezdeti fázisaiban mért (prehospitális vagy beérkezéskori) HR értékeket és 30 napon belüli mortalitási adatokat szolgáltatottak. Csak teljes közleményeket vettünk figyelembe. Nem angol nyelvű publikációk, áttekintések, konferencia absztraktok és alacsony esetszámmal (<10) bíró esettanulmányok kizárásra kerültek. A traumatológiai ellátás utóbbi évtizedben való fejlődését figyelembe véve a 2010 előtti időszakban kezelt betegekkel foglalkozó cikkek kizárásra kerültek.

Ahhoz, hogy egy betegcsoportot vérzésszerűnek tekintsünk, a tanulmány beválogatási kritériumai között szerepelnie kellett vérkészítmények transfúziójának és/vagy pozitív FAST-vizsgálatnak és/vagy poszttraumás hemodinamikai instabilitásnak és/vagy hasi lött sérülésnek. A speciális populációkat (pl. terhesek, gyermekek, vagy idősebb betegek (≥55 évesek)) vizsgáló közleményeket nem vettük figyelembe. Az égési sérültekről, illetve traumás gerinc- vagy agysérüléseket szenvedett betegekről szóló tanulmányokat szintén kizártuk.

Tanulmányok kiválasztása, adatok kinyerése

Miután a duplikátumokat egy hivatkozáskezelő szoftver (EndNote X7) segítségével eltávolítottuk, a 2010 előtt megjelent cikkek is törlésre kerültek. A fennmaradó tanulmányok cím- és absztrakt-szűrését, ezt követően pedig a teljes szövegeknek a fent leírt kritériumok alapján való válogatását két szerző (P.J., I.G.) egymástól függetlenül végezte el. Az eltérő vélemények konszenzussal kerültek feloldásra.

A beválogatott tanulmányokból a következő információk kerültek kiszűrésre: cím, első szerző neve, a publikáció éve, a tanulmány felépítése, az adatok eredete (ország, kórházi adatbázis/regiszter), az adatgyűjtés időtartama, beválogatási kritériumok, alcsoportok, az alcsoportok betegszáma, az összes beteg száma, HR (átlag \pm standard deviáció (SD) vagy medián [interkvartilis tartomány] (IQR)), a HR-értékek rögzítésének fázisa (prehospitális/beérkezéskori), és 30 napon belüli mortalitás (n, %). Átfedő adatokat tartalmazó közlemények esetében a kisebb mintanagyságú, kevésbé átfogó jelentést zártuk ki.

Kritikus minőség-értékelés és statisztikai analízis

A beválogatott tanulmányok kritikus minőség-értékelését a Quality In Prognostic Studies (QUIPS) eszközzel, egymástól függetlenül végezte el két szerző (T.H. és Z.R.). A véleménykülönbségek konszenzussal kerültek feloldásra.

A HR és mortalitás közötti asszociációt metaregressziós elemzéssel vizsgáltuk. A $p < 0,05$ értékeket szignifikánsnak tekintettük. A vérkészítményeket kapó sérültek csoportjait vizsgáló tanulmányokból alcsoportot képeztük, amelyben szintén metaregressziós analízist végeztünk. A statisztikát Stata 16 (Stata Corp, College Station, TX, USA) programmal készítettük. A mediánértékek átlagokká történő átalakításához Xiang Wan módszerét alkalmaztuk.

2. tanulmány. A kilélegzett metán koncentrációjának mérése a traumás vérzés monitorozására tompa traumát követően - Protokoll prospektív klinikai vizsgálatához

Tanulmányterv, beválogatási kritériumok

A kilélegzett metánkoncentráció és a vérvesztés volumenének összefüggéseit súlyos sérülteken vizsgáló prospektív klinikai tanulmányhoz dolgoztunk ki protokollt. Protokollunkat 2021. július 27-én regisztráltuk a ClinicalTrials.gov oldalon NCT04987411 azonosítószámmal. A tanulmány megfelel a Helsinki Nyilatkozatnak és szerkezete követi a Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) ellenőrző listát. A vizsgálat jelenleg folyamatban van, becsléseink szerint legfeljebb 36

hónapig (2021. augusztus 15. és 2024. augusztus 15. között) tart.

Analízisünkben súlyosan sérült (Injury Severity Score (ISS) ≥ 16), tompa traumát elszenvedő, olyan vérző betegek vesznek részt, akik ≥ 18 évesek, a helyszínen vagy beérkezéskor intubálásra kerülnek, és a baleset helyszínéről közvetlenül a Szegedi Tudományegyetem Sürgősségi Osztályára szállítják őket. A belső vérzést meglétét CT-vel igazoljuk. A penetráló sérülést vagy izolált koponyatraumát szenvedő betegek kizárásra kerülnek. Mivel jelen protokoll célja a kilélegzett metán és az elvesztett vérvolumen közötti összefüggés vizsgálata, a csökkent metánkilégzés légzőszervi okai (pl. akut tüdősrülés vagy akut légzési distressz szindróma) kizárást vonnak maguk után.

A kilélegzett metánkoncentráció mérése és az elvesztett vérvolumen becslése

Vizsgálatunkban egy közeli infravörös lézertechnikán alapuló PAS-készüléket csatlakoztatunk a lélegeztetőgép kilégzési szárához a betegek megérkezésekor, lehetővé téve ezáltal a kilélegzett metánkoncentráció folyamatos nyomon követését.

A CT-vizsgálatokat 64 szeletes GE Revolution Evo CT-géppel (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) végezzük. Polytrauma-CT protokollunk megfelel az Európai Sürgősségi Radiológiai Társaság irányelveinek. A betegek a vizsgálóasztalon helyezkednek el, lábakkal előre, karokat lehetőség szerint a fej fölé helyezve. Ezt követően natív koponya CT, natív vagy kontrasztos nyaki gerinc CT, illetve natív és kontrasztanyagot törzs-, has-, és kismedence CT kerül elvégzésre. A protokoll mindenkor beteg igényeihez igazodik, speciális felvételek, például urográfia és angiográfia is alkalmazható.

A vérzés térfogatát a natív CT-felvételeken értékeljük. A klinikai kvalitatív képelemzés eRad PACS-rendszerben (8.1 verzió, Greenville SC, USA), Eizo Radiforce RX850 kijelzőkön (Hakusan, Ishikawa, Japán) történik. A vérzés térfogatának kvantitatív elemzését manuálisan végezzük, a hiperdenz vért mutató területeket szeletről szeletre kijelöljük, így megkapva az érdeklődésünk tárgyát képező régiókat (ROI). A vérzés térfogatát a voxelek számának és az egyes voxelek térfogatának szorzataként határozzuk meg. A vérzés kézi szegmentálását az FSL (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>) FSLeyes szoftverével (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLeyes>) végezzük.

A szublingvális nyálkahártya videomikroszkópos vizsgálata

Tanulmányunkban orthogonal polarized spectral imaging (OPSI) technikát (Cytoscan A/R, Cytometrics) alkalmazunk a betegek szublingvális mikrocirkulációjának vizualizálására. A páciensek nyelv alatti kapilláris hálózatát és kapilláris véráramlását látótérbe hozzuk, és 20 s

hosszúságú videofelvételek formájában merevlemezre mentjük. A videoklipeket két vizsgáló egymástól függetlenül értékeli, és meghatározza a résztvevők De Backer-pontszámát (DBS), perfundált érsűrűségét (PVD), mikrovaszkuláris áramlási indexét (MFI) és heterogenitási indexét (HI).

Dokumentált változók

A demográfiai adatokat, komorbiditásokat és a betegek hemodinamikai állapotát tükröző változókat érkezéskor rögzítjük. A HR, SBP, sokindex (SI), BD, laktát, hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), kilégzésvégi szén-dioxid (ETCO₂) paramétereknek, a szublingvális mikrokeringés mutatóinak (DBS, PVD, MFI, HI), valamint az eFAST eredményének dokumentálása révén a betegek hemodinamikai állapotáról képet alkotunk. Az elsődleges állapotfelmérés (primary survey) után elvégzésre kerül a polytrauma-CT, amely lehetővé teszi a vérvesztés forrásának azonosítását és a vérvesztés mennyiségének becslését. A masszív vérátömlesztés (MBT) szükségessége és a 24 órás mortalitás dokumentálásra kerülnek. A jelen protokoll a MBT-t 24 óra alatt 10 egységnél több, vagy 1 óra alatt 4 egységnél több transzfundált vörösvérsejt-készítmény (pRBC)-ként definiálja. A fent említett paramétereken kívül a vazopresszorok használatát (beleértve a gyógyszer típusát, dózisát és az alkalmazás idejét) is rögzítjük, mivel ez befolyásolhatja a mikrokeringési mutatókat és a mezenteriális perfúziót.

Kimenetek és statisztikai elemzés

Vizsgálatunk elsődleges kimenete a vérvesztés mennyisége. A vérvesztés mértéke és kilélegzett metánkoncentráció közötti kapcsolat áll kutatásunk középpontjában. Emellett a beérkezéskor mért kilélegzett metánkoncentráció összevetésre kerül a beérkezéskor mért SI, BD, laktát, Hb, EtCO₂ paraméterekkel és mikrocirkulációs indexekkel (DBS, PVD, MFI, HI) az elvesztett térfogat jelzésére való képességet tekintve. A MBT szükségessége és a 24 órás mortalitás másodlagos kimenetekként szolgálnak.

Az elsődleges kimenetre vonatkozó alternatív hipotézis feltételezi a kilélegzett metánszintek és az elvesztett térfogat közötti összefüggést (legalább 0,3 vagy annál nagyobb Pearson-korreláció).

Az elemszám-becslés a G*Power 3.9.1.7 verziójú szoftverrel történt. A becslés a korrelációs együttható szignifikancia-tesztjén alapult. A korrelációs együttható nagyságától legalább 0,3 értéket vártunk, így 111-es elemszám szükséges ahhoz, hogy elvethessük a nullhipotézist, amely szerint a korrelációs együttható megegyezik nullával 0,95-ös

valószínűséggel (power). A szignifikancia szint $\alpha=0,05$.

A statisztikai elemzéseket az SPSS 25.0 (IBM Corporation, Chicago, IL, USA) programmal végezzük. A $P < 0,05$ értékeket tekintjük statisztikailag szignifikánsnak. A normalitás tesztjeként Shapiro-Wilk-tesztet alkalmazunk. A folytonos változókat átlag \pm SD-val, 95%-os konfidenciaintervallumban fejezzük ki a normál eloszlású változók esetében, illetve mediánként és IQR-ként a nem normál eloszlású változók esetében. A korrelációs együttható szignifikanciatesztjét az elsődleges és másodlagos analíziseknél is alkalmazzuk. Az esetlegesen nem lineáris kapcsolatokat lineáris regresszió mellett nem lineáris (polinomiális regresszió) segítségével is vizsgáljuk. A regressziós modelleket F-próbával hasonlítjuk össze. A kilélegzett metánkoncentráció és a MBT szükségessége, illetve a 24 órás mortalitás közötti összefüggések vizsgálatára ROC-analízist használunk.

3. tanulmány. Mitokondriális diszfunkció szerepének vizsgálata trauma-indukálta koagulopátiában - Protokoll prospektív klinikai vizsgálatához

Tanulmányterv, beválogatási kritériumok

Mitokondriális diszfunkció TIC-ban való szerepét vizsgáló prospektív megfigyeléses klinikai kutatáshoz dolgoztunk ki protokollt. Protokollunkat 2021. augusztus 12-én regisztráltuk a ClinicalTrials.gov oldalon NCT05004844 azonosítószámmal. A tanulmány megfelel a Helsinki Nyilatkozatnak és szerkezete követi a STROBE ellenőrző listát. A vizsgálat jelenleg folyamatban van, becsléseink szerint legfeljebb 36 hónapig (2021. szeptember és 2024. szeptember között) tart.

A kutatás résztvevői olyan ≥ 18 éves, súlyosan sérült (ISS ≥ 16), CT-vel igazoltan belső vérzésben szenvedő egyének, akiket a baleset helyszínéről közvetlenül a Szegedi Tudományegyetem Sürgősségi Osztályára szállítanak. A trombocitaaggregáció-gátló szereket (beleértve a ciklooxygenáz-1 vagy adenzin-difoszfát (ADP) receptor (P2Y₁₂) gátlókat (aszpirin, clopidogrel, prasugrel és ticagrelor)) szedő betegeket kizárjuk az analízisből.

Dokumentált változók

A résztvevők demográfiai adatai és komorbiditásai beérkezéskor dokumentálásra kerülnek. A vérzés és véralvadás konvencionális laboratóriumi markerei beleértve a Hb, Ht, vérlemezkeszám, aktivált parciális tromboplastin idő (aPTT), protrombin idő (PT) és nemzetközi normalizált arány (INR) paramétereiket rögzítésre kerülnek. Belső vérzések kimutatására eFAST és CT képalkotásokat használunk. A hemosztázis további vizsgálatára

rotációs tromboelasztometriát (ROTEM)-et végzünk. A ROTEM széles körben használt point-of-care (POC)-eszköz, amely a koagulációs kaskád útjait és a trombocitafunkciókat viszkoelasztikus tesztekkel és aggregometriás vizsgálatokkal képes analizálni. Az INTEM, EXTEM, APTEM és FIBTEM tesztek elvégzése során dokumentálásra kerül az alvadási idő, az alvadék kialakulási idő (CFT), α -szög, amplitúdó 10 percnél (A10), maximális alvadék szilárdság (MCF), lízis index 30 percnél (LI30) és a maximum lízis (ML); a TRAPTEM tesztben pedig a görbe alatti terület értéke (AUC), a maximális emelkedés (MS), illetve az amplitúdó 6 percnél (A6) kerülnek feljegyzésre. A MBT szükségességét és a 24 órás mortalitást rögzítjük. A MBT-re az ATLS definícióját alkalmazzuk, vagyis legalább 10 egység transzfundált pRBC a felvételt követő 24 órában, vagy minimum 4 egység pRBC 1 óra alatt.

Mitokondriális funkciók mérése

A beteg megérkezésekor vett vénás vérmintákból vérlemezkéket izolálunk. A mitokondriális légzés hatékonyságát (oxidatív foszforiláció (OxPhos)); és a mitokondriális elektrontranszportlánc összekapcsolódását a trombociták permeabilizálását követően nagy felbontású fluororespirometriával (Oxygraph-2k, Oroboros Instruments, Innsbruck, Austria) értékeljük. Mérjük továbbá a mitokondriális szuperoxid-képződést, a mitokondriális membránpotenciál változásait, valamint az extramitokondriális Ca^{2+} -mozgást.

Kimenetek és statisztikai módszerek

A ROTEM aggregometria numerikus paraméterei (AUC, MS és A6 a TRAPTEM tesztben) képezik a vizsgálat elsődleges kimenetét. A viszkoelasztikus vizsgálatok számszerű eredményei (alvadási idő, CFT, α -szög, A10, MCF, LI30 és ML INTEM, EXTEM, APTEM, FIBTEM tesztekben) és a hemosztázis hagyományos markerei (aPTT, PT, INR) szolgálnak másodlagos kimenetként. Az MBT szükségessége és a 24 órás mortalitás képezi a harmadlagos kimeneteket.

Az elsődleges kimenetre vonatkozó alternatív hipotézis feltételezi a trombocita mitokondriumok OxPhos-kapacitása és a trombocitafunkció (amelyet a ROTEM aggregometria TRAPTEM tesztjében az AUC, MS és A6 paraméterekkel értékelünk) közötti összefüggést (Pearson-korreláció legalább 0,3 vagy annál nagyobb).

Az elemszám-becslés a G*Power 3.9.1.7 verziójú szoftverrel történt. A becslés a korrelációs együttható szignifikancia-tesztjén alapult. A korrelációs együttható nagyságától legalább 0,3 értéket vártunk, így 111-es elemszám szükséges ahhoz, hogy elvethessük a

nullhipotézist, amely szerint a korrelációs együttható megegyezik nullával 0,95-ös valószínűséggel (power). A szignifikancia szint $\alpha=0,05$.

A statisztikai elemzéseket az SPSS 25.0 (IBM Corporation, Chicago, IL, USA) programmal végezzük. A $P < 0,05$ értékeket tekintjük statisztikailag szignifikánsnak. A folytonos változókat átlag \pm SD-val, 95%-os konfidenciaintervallumban fejezzük ki. A korrelációs együttható szignifikanciatesztjét az elsődleges és másodlagos analíziseknél is alkalmazzuk. A vérlemezkék mitokondriumainak OxPhos-kapacitása és a MBT szükségessége, illetve a 24 órás mortalitás közötti összefüggések vizsgálatára ROC-analízist használunk. Alcsoportokat nem képezünk.

EREDMÉNYEK

1. tanulmány

A szisztematikus keresés eredményei és a beválogatott tanulmányok jellemzői

2020. szeptember 1-én keresési stratégiánk révén kétezer-tizenhét, a kulcsszavaknak megfelelő közleményt azonosítottunk. Ezerháromszázhetvenhárom cikk címe és 557 absztrakt került elbírálásra. Ezt követően 132 teljes publikáció került átfogó elemzésre. Végül 19 közlemény felelt meg a beválogatási kritériumoknak.

Minden beválogatott publikáció vérző traumás betegekről szolgáltatott adatokat az elmúlt évtizedből. A 19 értekezés összesen 3057 sérült adatait dolgozta fel, tizenhárom retrospektív, hat közlemény pedig prospektív módon. A résztvevők száma az egyes tanulmányokban 15 és 428 között mozgott. Tíz tanulmány beválogatási kritériumai között szerepelt vérkészítmények adásának szükségessége. Hét publikáció elsősorban vitális paraméterek alapján azonosított, sérülést követő hemodinamikai instabilitást használt beválogatási kritériumként. Egy tanulmány elemzett tompa hasi trauma utáni pozitív FAST-vizsgálattal rendelkező betegeket, egy pedig hasi lött sérülést szenvedetteket. A fent felsorolt beválogatási kritériumok mindegyike feltételezi traumás vérzés jelenlétét.

A beválogatott tanulmányok metodológiai minősége

A bevont tanulmányok módszertani minőségét QUIPS eszközzel vizsgáltuk. A 'Study attrition' (résztvevők „lemorzsolódása”) domain értelemszerűen nem volt értékelhető a retrospektív tanulmányok esetében, a prospektív kutatások közül pedig ötnél merült fel mérsékelt torzítás ebből a szempontból. A 'Study participation' (tanulmányba való beválogatás és részvétel) - és 'Prognostic factor measurement' (prognosztikai tényezők

mérése) típusú torzításokat tekintve minden tanulmány alacsony rizikójúnak lett elbírálva. Ezzel szemben az értekezések csaknem felénél közepes torzítási kockázatot észleltünk 'Study confounding' (vizsgálat zavaró tényezői) tekintetében, mivel egyes, potenciálisan befolyásoló hatású tényezők szerepe nem került tisztázásra ezekben a közleményekben.

Metaregressziós analízisek

Elsődleges metaregressziós elemzésünk a HR és a mortalitás közötti kapcsolatot vizsgálta az összes beválogatott tanulmány szolgáltatva mintán. Nem találtunk szignifikáns kapcsolatot a HR és a halálozás között ($p=0,847$); így a két paraméter között lineáris összefüggés ezen eredményünk alapján nem valószínűsíthető.

Az egyes tanulmányok betegfelvételi kritériumainak viszonylagos heterogenitása miatt egy 10 közleményből álló alcsoportot alakítottunk ki, amelyben minden tanulmány vérkészítmények adásának szükségességét alkalmazta beválogatási kritériumként. Az alcsoporton elvégzett metaregressziós vizsgálat szintén nem mutatott szignifikáns kapcsolatot a HR és a halálozás között.

2. tanulmány

Előzetes vizsgálatok eredményei

A 2. tanulmány egy jelenleg folyamatban lévő prospektív klinikai vizsgálat protokollja, így eredményei nem közölhetők jelen pillanatban, a kutatáshoz kapcsolódó előzetes vizsgálatok eredményei azonban igen. Kilenc súlyos sérült Hb- és kilégzett CH₄-értékei közötti összefüggést vizsgáltuk regresszióanalízissel. A sérültek 2021 augusztus 15 és 2022 január 15 között kerültek ellátásra a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központban. A betegcsoport átlag ISS értéke 32.3 ± 12.1 SD, átlagéletkora pedig 41.5 ± 11.8 SD volt. A sérülés mechanizmusa közúti baleset volt 6 és magasból esés 3 esetben. Minden beteg tompa sérüléseket szenvedett. A belső vérzés minden esetben CT vizsgálattal lett megerősítve. Anémiát előidéző komorbiditás egyik sérült anamnézisében sem szerepelt. A Hb és a kilégzett CH₄ közti szignifikáns kapcsolat ($p=0.013$) a CH₄-monitorozás klinikai jelentőségét, diagnosztikai értékét veti fel, ennek megerősítéséhez azonban szükséges a 2. tanulmány komplettálása.

A 2. tanulmány várható eredményei

Az elsődleges kimenet tekintetében szignifikáns összefüggést (legalább 0,3 vagy annál nagyobb Pearson-korrelációt) várunk a kilégzett metánszint és az elveszített vérvolumen

között. A kilélegzett metánkoncentráció lehetséges, hogy felülmúlja majd az SI, BD, laktát, Hb, EtCO₂ paramétereket és a mikrokeringési változókat (DBS, PVD, MFI, HI) a vérveszteség mennyiségével való összefüggés szempontjából. Másodlagos kimeneteink tekintetében legalább 0,7-es AUROC-ot várunk mind a MBT, mind pedig a 24 órás mortalitás esetében. A kutatás befejezését követően az eredményeket a STROBE-irányelveknek megfelelően írásba foglaljuk, és egy tudományos folyóiratban publikáljuk.

3. tanulmány

Előzetes vizsgálatok eredményei

A 3. tanulmány egy jelenleg folyamatban lévő prospektív klinikai vizsgálat protokollja, így eredményei nem közölhetőek jelen pillanatban, a kutatáshoz kapcsolódó előzetes vizsgálatok eredményei azonban igen. Tizenegy súlyos vérző sérült izolált trombocitáinak OxPhos kapacitását és LEAK respirációját hasonlítottuk össze 11 kontroll betegével, páros t-próbát használva. Az eredmény szignifikánsan csökkent mitokondriális respirációt mutatott a vérző betegek csoportjában.

A 11 vérző sérült trombocita-OxPhos kapacitása és a TRAPTEM tesztben mért AUC értékei közötti összefüggést regresszióanalízissel vizsgáltuk. A szignifikanciaszintet el nem érő eredmény ellenére megfigyelhető volt egy trend a két változó értékeinek alakulásában ($p=0.08$).

A 3. tanulmány várható eredményei

Az elsődleges kimenet tekintetében szignifikáns összefüggést várunk (legalább 0,3 vagy nagyobb Pearson-korreláció) a vérlemezke mitokondriumok OxPhos-kapacitása és a trombocitafunkciós indexek (AUC, MS és A6 között TRAPTEM tesztben) között. Másodlagos kimeneteink (a viszkoelasztikus vizsgálatok numerikus eredményei (alvadási idő, CFT, α -szög, A10, MCF, LI30 és ML az INTEM, EXTEM, APTEM, FIBTEM tesztekben) és a hemosztázis konvencionális markerei (aPTT, PT, INR)) esetében gyengébb, bár valószínűleg statisztikailag szignifikáns kapcsolatra számíthatunk a trombocita mitokondriumok OxPhos-kapacitásával. ROC-analízisünk eredményeként mind a MBT, mind a 24 órás mortalitás esetén legalább 0,7-es AUROC-ot várunk. A kutatás befejezését követően az eredményeket a STROBE-irányelveknek megfelelően írásba foglaljuk, és egy tudományos folyóiratban publikáljuk.

MEGBESZÉLÉS

A tachycardia prediktív értéke halálózásra nézve vérző sérülteknél

Az 1. tanulmány célja a HR szerepének és mortalitással való összefüggésének analízise volt vérző sérülteken. Metaregressziós vizsgálataink nem találtunk szignifikáns kapcsolatot az ellátás kezdeti szakaszaiban mért HR-értékek és a mortalitás között. Ez az eredmény a HR prediktív értékének megbízhatóságát kétségbe vonó tanulmányok álláspontját erősíti meg. Továbbá, eredményeink nem támasztják alá az ATLS sokk klasszifikációjában prezentált lineáris kapcsolatot a HR és a vérvesztés mértéke között.

A HR rendkívül egyszerűen mérhető és monitorozható vitális paraméter, amely kétségtelenül reagál a keringő vérvolumen csökkenésére. Úgy tűnik azonban, hogy a reakció összetettsége túl sok lehetőséget rejt magában a hibás interpretálásra ahhoz, hogy az ATLS által bemutatott, egyszerűsített séma szerint lehessen a klinikumban használni. Az ATLS hipovolémiás sokk klasszifikációja szerint a vérzés súlyosságával párhuzamosan emelkedik a szívfrekvencia. A növekedés az I-II. és a III-IV. súlyossági osztályok között stagnálhat is. Ez a séma nem tűnik kongruensnek az intravaszkuláris térfogatcsökkenés során bekövetkező HR-változás fiziológiáját leíró szakirodalommal. A HR a folyamatos növekedés helyett inkább kétfázisú vagy háromfázisú változásmintázatot követ. A HR csökkenése vagy stagnálása a vérvesztés két különálló szakaszában következhet be. Először megközelítőleg 30%-os vérvesztés körül (a II. és III. súlyossági osztályok között), egy Bezold-Jarisch-szerű reflex által okozott fokozott vagális aktivitás miatt. Ezen a ponton, a II. és III. súlyossági osztályok között az ATLS a HR egyértelmű növekedését sugallja. Másodszor, a vérzés utolsó stádiumában, a szívmegállást megelőzően bradycardia jelenik meg. A IV. súlyossági osztályban az ATLS a HR egyértelmű növekedését prezentálja. E megfigyelések alapján az ATLS által javasolt, vérvesztés során megjelenő HR-változások mintázata kisebb módosítások után pontosabban tükrözné a klinikai valóságot.

Bár a hipovolémiás sokk rizikójának kezdeti becslésében a HR-ra való támaszkodás legitimitása nyilvánvalónak tűnik, valójában hasznossága megkérdőjelezhető nem kielégítő szenzitivitása és specificitása miatt. A vérvesztésre való HR-válasz összetettsége a félreértelmezés lehetőségét, hamis biztonságérzet kialakulását és következésképpen az adekvát terápia bevezetésének késedelmét hordozhatja magában. A HR, mint prognosztikai értékkel bíró fiziológiai változó ATLS sokk klasszifikációban való szerepének újraértékeléséhez további vizsgálatok lehetnek szükségesek. Bár tachycardia esetén fel kell merülnön a vérzés oki szerepe, terápiás döntések (pl. vérkészítmények adásának) alapjaként venni nem feltétlenül adekvát. A HR vérzésre adott többfázisú reakcióját leíró szakirodalom

mellett jelen vizsgálatunk nem talált a HR és a mortalitás között sem lineáris összefüggést. Mindezeket figyelembe véve a HR vérvesztés során való változásmintázatának módosítása az ATLS sokk osztályozásában elképzelhető, hogy pontosabbá tehetné ezt az egyebekben kiemelkedő gyakorlati hasznot nyújtó, pragmatikus oktatási anyagot.

A kilélegzett metán koncentrációjának mérése traumás vérzés monitorozásának céljából

Legjobb tudomásunk szerint ez a közlemény az első olyan protokoll, amely a kilélegzett metánszintek és a vérzés összefüggéseit vizsgálja súlyos sérülteken. Tanulmányunk alapjául ígéretes eredményeket felmutató állatkísérletek szolgálnak, humán mintán való mérések azonban mindmáig nem kerültek lefolytatásra. A kilégzéses tesztek egyszerűen és kockázatmentesen kivitelezhetőek. Protokollunk rutin traumatológiai ellátás részét nem képező vizsgálatait (a kilélegzett metán koncentrációjának mérése, illetve a nyelv alatti nyálkahártya videomikroszkópos elemzése) nem invazívak és csak minimális időt vesznek igénybe, így nem akadályozzák a betegellátást, még akkor sem, ha a betegnek sürgős műtétre van szüksége.

Mitokondriális diszfunkció trauma-indukálta koagulopátiában

A TIC gyakran előforduló, súlyos állapot, amely jelentősen hozzájárul a traumával összefüggő halálozáshoz. Annak ellenére, hogy intenzíven kutatott terület, a TIC patofiziológiája a mai napig nem teljesen ismert, következésképpen a hatékony terápia biztosítása is gyakran kihívást jelent a klinikusok számára. A súlyos sérültek véralvadási funkcióinak értékelése összetett feladat. A hemosztázis hagyományos laboratóriumi markerei, mint az aPTT, PT és INR, a véralvadási kaszkádnak csak egy részét jellemzik, így amennyiben a klinikus csak ezekre hagyatkozik, jelentős koagulopátiák maradhatnak figyelmen kívül, ami idővesztéshez és/vagy nem megfelelő vagy szükségtelen vérkészítmények használatához vezethet, ami szuboptimális kezelést és többletköltségeket von maga után. A ROTEM kiküszöböli a hagyományos laboratóriumi vizsgálatok számos buktatóját, azonban megvannak a maga limitációi. A ROTEM mérések 37 °C-on kerülnek elvégzésre, ezért hipotermiás beteg esetén az eredmény klinikai valósággal való kongruenciája megkérdőjelezhető. Továbbá, az alkoholfogyasztás is rontja a ROTEM-vizsgálatok eredményeinek megbízhatóságát. Egyes források kiemelik, hogy a tromboelasztometriát nem aktivált endotheliumon végzik, ezért aligha tudja pontosan tükrözni az in vivo vérrögképződést. Végző soron klinikai környezetben a

hipokoagulabilitásból hiperkoagulabilitásba való átmenet prompt észlelése gyakran kivitelezhetetlen, megnehezítve a megfelelő terápia biztosítását.

A 3. tanulmány az első olyan protokoll, amelynek célja a vérlemezkék mitokondriális diszfunkciójának feltárása és jellemzése TIC-ben. Vérlemezkék izolálásához és nagy felbontású fluororespirometria elvégzéséhez a rutin laboratóriumi vizsgálatokhoz vett vénás vérminták kerülnek felhasználásra; így a betegellátás nem szenved zavart. Köztudott, hogy a trombociták aktiválása és az azt követő vérrögképződés nagy energiájú, mitokondriális aktivitáshoz kötött folyamatok. A szakirodalom szerint a mitokondriális elektrontranszportlánc gátlása akadályozza a trombogenezist, ami a mitokondriumok lehetséges szerepére utal TIC-ben. Továbbá, a transzfundált vérlemezkék csökkent élettani funkciói feltehetően a károsodott mitokondriális légzés következményei, amely már 2 napos tárolás után kimutatható a vérbankokban tárolt vérlemezkékben. A fentiek alapján a vérlemezkék mitokondriális diszfunkciójának TIC-ben való leírására irányuló klinikai kutatások elindítása ésszerű lépés, amely akár új terápiás célpontok feltáráshoz is vezethet.

ÖSSZEGZÉS

- Demonstráltuk, hogy a kezelés korai fázisaiban mért szívfrekvencia nem növekszik párhuzamosan a mortalitási rátával vérző sérülteknél. Irodalomkutatásunk és eredményeink alapján kisebb módosításokat javasoltunk az ATLS hipovolémiás sokk osztályozásában.
- Bemutattunk egy ígéretes új diagnosztikai és monitorozási módszert, a kilélegzett metánkoncentráció mérését vérző sérültek hemodinamikai állapotfelmérésére. Protokollt készítettünk egy prospektív klinikai vizsgálatához, és demonstráltuk az összefüggést a hemoglobinszint és a kilélegzett metánkoncentráció között súlyos traumás sérülteken.
- A súlyos trauma-indukálta koagulopátiát a vérző sérültek kezelésének egyik legnagyobb kihívásának tekintjük. Megerősítettük a trombociták mitokondriális diszfunkciójának jelenlétét koagulopátiában szenvedő traumás sérültek egy csoportjában. A mitokondriális diszfunkció trauma-indukálta koagulopátiában betöltött szerepének megerősítésére és jellemzésére további kutatásokat tartunk szükségesnek. E célból kidolgoztuk egy prospektív klinikai vizsgálat protokollját.