

Małgorzata Makowska

**Okółooperacyjna ocena wybranych laboratoryjnych parametrów stanu zapalnego we
krwi pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznego oczyszczenia oraz zamknięcia
rany oparzeniowej**

Rozprawa doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Anna Chrapusta

Miejsce prowadzenia badań: Oddział Oparzeń Małopolskiego Centrum Oparzeniowo-
Plastycznego, Replantacji Kończyn z Ośrodkiem Terapii hiperbarycznej Szpitala
Specjalistycznego im. Ludwika Rydygiera w Krakowie

Spis treści

Wykaz zastosowanych skrótów	4
I. Wstęp	7
1. Oparzenie	7
1.1 Definicja i podział oparzeń	7
1.2 Epidemiologia	9
1.3 Leczenie oparzeń.....	11
1.3.1 Rys historyczny.....	11
1.3.2 Aktualnie stosowane techniki	15
1.4 Wskaźniki prognostyczne w oparzeniach.....	20
2. Reakcja zapalna.....	25
2.1 Przebieg reakcji zapalnej	25
2.2 SIRS	28
2.3 Ewolucja definicji sepsy	30
2.4 Stan zapalny jako element odpowiedzi na uraz	35
II. Cele pracy.....	37
III. Materiały i metody	38
1. Grupa badana	38
2. Materiał poddawany analizie laboratoryjnej.....	41
3. Analiza statystyczna.....	45
IV. Wyniki	47
1. Statystyka opisowa.....	47
1.1 Pacjenci	47
2. Dynamika zmian	47
2.1 Pobranie skóry do przeszczepu.....	47
2.2 Nekrektomia do powięzi	52
2.3 Nekrektomia styczna.....	54

3. Wpływ pozostałych zmiennych na dynamikę zmian okołozabiegowych	58
3.1 Poziomy startowe.....	59
3.2 Wpływ pozostałych parametrów na dynamikę zmian.....	63
4. Porównanie dynamiki zmian pomiędzy zabiegami	66
5. Wskaźniki prognostyczne zgonu	66
V. Dyskusja.....	68
5.1 Wstrząs oparzeniowy	70
5.2 Parametry stanu zapalnego.....	72
5.2.1 Poziom leukocytów krwi obwodowej.....	74
5.2.2 CRP	77
5.2.3 Prokalcytonina	79
5.2.4. Fibrynogen	83
5.2.5. Haptoglobina.....	85
VI. Wnioski.....	90
VII. Streszczenie (Summary)	92
Spis tabel.....	96
Spis ilustracji.....	97
Bibliografia	98

Wykaz zastosowanych skrótów

- ABA – American Burn Association - Amerykańskie Towarzystwo Leczenia Oparzeń
- ABSI – Abbreviated Burn Severity Index
- ACS – Abdominal Compartment Syndrome- zespół ciasnoty wewnątrzbrzusznej
- ADM – Acellular Dermal Matrix – bezkomórkowa macierz skórna
- ALRs – AIM2-like receptors -receptory AIM2-podobne
- ANZBA – Australian and New Zealand Burn Association – Australijsko-Nowozelandzkie Towarzystwo Leczenia Oparzeń
- APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation – system punktacji APACHE II
- APC – antygen- presenting cells – komórki prezentujące antygen
- BBA – British Burn Association – Brytyjskie Towarzystwo Leczenia Oparzeń
- BI – Burn Index – wskaźnik oparzeniowy
- BIC – Burn Induced Coagulopathy – koagulopatia indukowana oparzeniem
- BOBI – Belgian Outcome of Burn Injury – belgijska skala rokowania w oparzeniach
- CARTS – compensatory anti-inflammatory response syndrome – kompensacyjna odpowiedź przeciwzapalna
- CDC – Centers for Disease Control and Prevention – Amerykańskie Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobą
- CEA – Cultured epithelial autografts – hodowlane komórki macierzyste naskórka
- ChNS – choroba niedokrwienności serca
- DAMPs – danger associated molecular pattern – powtarzalne wzorce molekularne związane z uszkodzeniem organizmu gospodarza
- DGV – Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin – Niemieckie Towarzystwo Medycyny Oparzeń
- DIC – disseminated intravascular coagulation – rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe
- EBA – European Burn Association – Europejskie Towarzystwo Leczenia Oparzeń
- EBM – Evidence Based Medicine – medycyna oparta na dowodach naukowych
- EDTA – Ethane-1,2-diyldinitrilo)tetraacetic acid - kwas edetynowy
- eNOS – endothelial nitric oxide synthase – śródbłonkowa syntaza tlenku azotu
- FFC – fluorescence flow cytometry – fluorescencyjna cytometria przepływowa
- FFP (Fresh Frozen Plasma) – świeżo mrożone osocze
- FiO₂ – zawartość tlenu w mieszaninie oddechowej

FLAME – The Fatality by Longevity, APACHE II score, Measured Extent of burn, and Sex

GCS – Glasgow Coma Score – skala śpiączki Glasgow

GSA – Global Sepsis Alliance – globalny sojusz do walki z sepsą

Hgb – hemoglobina

Hp – haptoglobina

HR – heart rate – częstość akcji serca

IAH – Intra-abdominal hypertension – nadciśnienie wewnątrzbrzuszne

ICSH – International Council Society of Haematology – Międzynarodowe Towarzystwo ds. Standaryzacji w Hematologii

IFN-gamma – Interferon gamma

IL – interleukina

ISBI – International Society for Burn Injury -Międzynarodowe Towarzystwo Leczenia Oparzeń

JAMA – Journal of the American Medical Association

JNK – c-Jun N-terminal kinases – kinazy aktywowane stresem

K₂EDTA – sól dipotasowa kwasu etylenodiaminotetraoctowego

KKCz – koncentrat krwinek czerwonych

KKP – koncentrat krwinek płytkowych

LDL – cholesterol frakcji LDL

LPS- lipopolisacharydy

MAP – Mean Arterial Pressure – średnie ciśnienie tętnicze

MAPK- mitogen-activated protein kinases -kinazy aktywowane mitogenami

MMP- Matrix metalloproteinases – metaloproteiny macierzy

NF-κB- nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells- jądrowy czynnik transkrypcyjny κB

NK – natural killers – limfocyty NK

NLR – neutrophil to lymphocyte ratio – stosunek liczby neutrofilów do limfocytów

NLRs – nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor – białka wiążące domenę nukleotydową

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

PAMPs – pathogen associated molecular patterns - powtarzalne wzorce molekularne związane z elementami budowy i metabolizmu patogenów

PaO₂ – ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej

PBI – Prognostic Burn Index – indeks prognostyczny oparzeń

PCT – prokalcytonina

PLR – platelet-lymphocyte ratio - stosunek liczby płytek krwi do limfocytów

PLT – płytki krwi

PRR – pathogen recognition receptor – receptory rozpoznające wzorce

qSOFA – quick SOFA- szybka skala SOFA

RBC – czerwone krwinki

SII – systemic immune-inflammation index – ogólnoustrojowy wskaźnik zapalenia immunologicznego

SIRS – systemic inflammatory response syndrome – Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej

SLS – Sodium Lauryl Sulfate – laurylosiarczanu sodu

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment – skala niewydolności narządów związanej z sepsą

SSC – Surviving Sepsis Campaign – Kampania Pokonać Sepsę

TBSA – Total Body Surface Area – całkowita powierzchnia ciała

TLR-4 – toll-like receptor 4 – receptory toll-podobne

TNF – Tumor Necrosis Factor – czynnik martwicy nowotworów

WBC – krwinki białe

WHO – World Health Organization - Światowa Organizacja Zdrowia

WISQARS – Web-based Injury Statistics Query and Reporting System

ZUA – zaburzenia używania alkoholu

I. Wstęp

1. Oparzenie

1.1 Definicja i podział oparzeń

Urazem określamy fizyczne uszkodzenie, powstające w sytuacji, gdy organizm zostaje nagle poddany działaniu energii w ilościach przekraczających próg fizjologicznej tolerancji [1]. Urazy stanowią znaczny problem w aspekcie epidemiologicznym będąc czwartą najczęstszą przyczyną zgonów. Pomiędzy 2019 a 2020 rokiem stwierdzono zwiększenie liczby zgonów spowodowanych urazem o 11,1% [2].

Do urazu termicznego dochodzi, kiedy temperatura jaką osiąga tkanka pod wpływem czynnika zewnętrznego przekracza energię wiązań chemicznych, które ją tworzą [3]. O tym, w jakim stopniu zostaną uszkodzone tkanki, decyduje temperatura czynnika parzącego oraz czas jego oddziaływania na tkankę. Oparzeniem nazywamy zmiany zapalne oraz martwicze tkanek powstałe w wyniku działania energii [4].

Podział oparzeń ze względu na przyczynę [5]:

- a) Termiczne
 - Płomieniem
 - Gorącym płynem
 - Błyskowe
 - Kontaktowe
- b) Chemiczne
- c) Elektryczne
- d) Popromienne
- e) Mieszane

Tabela 1. Podział oparzeń ze względu na głębokość uszkodzenia tkanek [6]

I stopnia	Obejmuje tylko naskórek. Objawia się jako zaczerwienienie i niewielki obrzęk. Obecna gra naczyniowa. Oparzeniu towarzyszą dolegliwości bólowe, ustępujące po 2-3 dniach. Rana ulega wygojeniu w ok 5-10 dni, zwykle nie pozostawiając blizny.
------------------	---

II stopnia powierzchniowe	Obejmuje naskórek i część skóry właściwej. Objawia się jako zaczerwienienie oraz pęcherze wypełnione surowiczą treścią. Obecna gra naczyńowa. Niepowikłane gojenie trwa ok 10-14 dni.
II stopnia głębokie	Obejmuje naskórek i większą część skóry właściwej. Rana ma zwykle barwę czerwoną lub różową, nie stwierdza się gry naczyńowej.
III stopnia	Obejmuje naskórek oraz pełną grubość skóry właściwej wraz z przydatkami. Rana ma postać dość twardej skórzastej powierzchni o zabarwieniu brunatnym, brązowym, białym a czasami nawet czerwonym. Gra naczyńowa jest nieobecna.
IV stopnia	Oparzenie pełnej grubości skóry oraz tkanek leżących głębiej.

W praktyce klinicznej często stosuje się uproszczony podział, wyróżniający:

- a) Oparzenia pośredniej grubości – roją na samoistne wygojenie
- b) Oparzenia pełnej grubości – wymagają oczyszczenia z tkanek martwiczych oraz chirurgicznego zamknięcia rany

Podstawowym kryterium podziału jest możliwość powstania zmian ogólnoustrojowych, co jest domeną wyłącznie oparzeń głębokich. Oparzenia powierzchniowe nie są brane pod uwagę ani w obliczeniach prognostycznych, ani w wyliczeniach należności płynowych [4].

Tabela 2. Klasyfikacja oparzeń wg Artza, Reitza i Shaekspeare’a

Stopień oparzenia	Głębokość uszkodzenia tkanek
I	Oparzenie powierzchniowe
IIa	Oparzenie powierzchniowe pośredniej grubości
IIb	Oparzenie głębokie pośredniej grubości
III	Oparzenie pełnej grubości
IV	Oparzenie pełnej grubości skóry oraz tkanek leżących głębiej

Podział ze względu na stopień ciężkości oparzenia w ABA [6,7]:

Tabela 3. Klasyfikacja Amerykańskiego Towarzystwa Leczenia Oparzeń

Stopień oparzenia	Głębokość, powierzchnia i okolica oparzenia
Lekki	Oparzenie I lub II stopnia < 15% TBSA u dorosłych Oparzenie I lub II stopnia < 10% TBSA u dzieci Oparzenie III stopnia < 5% TBSA
Średni	Oparzenie II lub III stopnia < 20% TBSA u dorosłych Oparzenie II lub III stopnia < 15% TBSA u dzieci
Ciężki	Oparzenie I lub II stopnia >50% TBSA u dorosłych Oparzenie III stopnia >15% TBSA u dorosłych Oparzenie okolic wstrząsoporodnych

Kryteria stworzone przez ABA miały na celu ułatwienie podjęcia decyzji o transporcie pacjenta do specjalistycznego centrum oparzeniowego [8].

Metody szacowania powierzchni oparzonej, wyrażające ją jako procent całkowitej powierzchni ciała (TBSA):

- a) Tabele Lunda-Bowdera – najdokładniejsza metoda szacowania powierzchni oparzonej zarówno u dzieci jak i u dorosłych [9];
- b) Reguła 9. Wallace’a [10] – powierzchnia podzielona na okolice i odpowiadające danej okolicy wartości procentowe;
- c) Reguła ręki – zakłada ona, iż dłoniowa powierzchnia ręki (bez palców) stanowi ok 0,5% TBSA, natomiast powierzchnia dłoniowa całej ręki odpowiada 1% TBSA [11];
- d) Reguła 5 – kiedyś stosowana tylko u dzieci, aktualnie także u pacjentów otyłych – podział ciała na rejony odpowiadające 5% lub wielokrotności [12].

Jednym z najważniejszych czynników rokowniczych w oparzeniach jest wielkość powierzchni objętej urazem. Powierzchnia oparzenia w połączeniu z głębokością stanowi wyznacznik jego ciężkości [4].

1.2 Epidemiologia

Oparzenia są czwartym najczęściej występującym urazem, zaraz po wypadkach komunikacyjnych, urazach w wyniku upadku oraz aktów przemocy [13]. Światowa Organizacja Zdrowia w swoich danych szacunkowych podaje, iż każdego roku na świecie dochodzi do 11 milionów oparzeń, z czego 180 000 kończy się śmiercią poszkodowanego [14]. Każdego roku urazy, zarówno będące dziełem przypadku jak i te zamierzone, są przyczyną 4,4

miliona zgonów, stanowiąc niemal 8% wszystkich zgonów [15]. Oparzenia to wyniszczające urazy, z wysokim odsetkiem śmiertelności, prowadzące do pogorszenia jakości życia, dotykające ludzi w każdym wieku. W Stanach Zjednoczonych Ameryki oparzenia stanowią trzecią pod względem częstości występowania przyczyną zgonu spowodowanego urazem w grupie dzieci w wieku 5-9 lat oraz piątą w grupie wiekowej 1-4 lat [16].

Na przestrzeni ostatnich lat utrzymuje się tendencja spadkowa dotycząca ilości oparzeń, ich ciężkości a także śmiertelności z nimi związanej [17,18]. W roku 2019 oparzenia były przyczyną 111 000 zgonów. Pomimo faktu, iż wskaźnik śmiertelności spadł o 17,2% od 2010 do 2019 roku, urazy te nadal stanowią znaczny problem [19]. W stworzonej przez Amerykańskie Centrum Kontroli i Prewencji Chorób (CDC) bazie WISQARS uzyskujemy następujące dane za rok 2020: całkowita liczba zgonów w związku z urazem – 278 345 oraz liczba zgonów w wyniku oparzenia – 3529 [20]. Oparzenia u nieletnich stanowią 27% wszystkich oparzeń, w grupie wiekowej 20 do 60 lat to już 56%, natomiast pacjenci powyżej 60 roku życia to odsetek rzędu 17% [21].

Oparzenia niemal dwa razy częściej dotyczą mężczyzn. W przypadku populacji pacjentów pediatrycznych różnica ta zmniejsza się, urazy tego rodzaju dotyczą chłopców i dziewcząt w stosunku 1,56:1. W krajach średnio rozwiniętych stosunek ten wynosi 1,43:1. Oceniając podział oparzeń według płci, wyniki wskazują, że ryzyko oparzenia jest podobne dla chłopców i dziewczynek. W późniejszym życiu zróżnicowanie środowiska pracy, a także różne formy spędzania czasu wolnego skutkują względnym wzrostem liczby oparzeń u mężczyzn [17]. Najczęstszą przyczyną urazu oparzeniowego u pacjentów dorosłych jest kontakt z ogniem (41%), następną zaś oparzenie gorącym płynem dotyczące 31% przypadków. Oparzenia chemiczne oraz elektryczne występują znacznie rzadziej, stanowiąc odpowiednio 3,5% i 3,6% przypadków. Do 72,5% urazów doszło w domu, 12,2% to wypadki w miejscu pracy. W 63% przypadków powierzchnia oparzenia była mniejsza niż 10% TBSA. Odsetek zgonów w przypadku kobiet wynosił 3,1%, w grupie mężczyzn 3,4%. Wskaźnik śmiertelności wzrastał wraz z powierzchnią oparzenia, osiągając 50% dla oparzeń równych lub większych niż 70% TBSA. Rokowanie pogarszało także oparzenie dróg oddechowych. Przed 10 laty odsetek powikłań wynosił 15%, wg najnowszego raportu ABA zmniejszył się on do 5,5%. Najczęściej występującym powikłaniem jest zapalenie płuc [21].

27% wszystkich oparzeń to urazy dotyczące nieletnich, z czego 9,4% dotyczy dzieci w wieku od 5 do 16 lat a kolejne 13,1% dzieci poniżej 5 roku życia. Występują także różnice w odniesieniu do przyczyny urazu, w populacji pediatrycznej najczęściej dochodzi do oparzenia gorącym płynem (49,8%), kolejnymi względem częstości występowania są: oparzenie

plamieniem (22,6%), kontakt z gorącym przedmiotem (15,8%), oparzenia elektryczne (2%), oparzenia chemiczne (1,9%) [21].

1.3 Leczenie oparzeń

1.3.1 Rys historyczny

Leczenie oparzeń ewoluowało na przestrzeni dziejów, począwszy od szeroko pojętego leczenia miejscowego, polegającego na nakładaniu na ranę różnorodnych specyfików aż do stosowanego dzisiaj, multidyscyplinarnego podejścia obejmującego między innymi leczenie chirurgiczne, resuscytację płynową, antybiotykoterapię i terapię żywieniową.

Oparzenia po raz pierwszy zostały opisane w pochodzącym z 1500 p.n.e. papirusie autorstwa Ebersa, będącym kompilacją egipskich tekstów medycznych [22]. Praktykujący w XVI wieku niemiecki lekarz Guilihelmus Fabricius Hildanus, rozważał patofizjologię rany oparzeniowej, a także pochylił się nad problemem przykurczy pooparzeniowych [23]. W roku 1839 Guillaume Dupuytren zaproponował sześciostopniową klasyfikację oparzeń pod względem ich głębokości. Francuski chirurg stwierdził także, iż owrzodzenia żołądka i dwunastnicy występują jako powikłania ciężkich oparzeń [24], co zostało później szczegółowo opisane przez Curlinga w 1842 roku [25].

W 1869 roku Reverdin przedstawił swój opis techniki pobierania przeszczepów skóry pośredniej grubości [26]. Technikę „przeszczepów naskórkowych” Reverdina zmodyfikował Carl Tiersch, przedstawiając w 1886 r. swoją ujednoliconą technikę pobierania przeszczepów skóry [27]. Dalszy rozwój tej techniki był możliwy dzięki odkryciom Daviesa (1914 r.), Humbyego (1936 r.), Padgeta i Hooda (1946 r.), Browna (1948 r.) oraz Tannera (1946 r.), którzy kolejno wprowadzali do użycia urządzenia służące do pobierania skóry.

W XX wieku trwały liczne dyskusje na temat różnych metod leczenia oparzeń. Konsensus co do tego, iż chirurgiczne zamknięcie rany oparzeniowej przeszczepem skóry jest najlepszym rozwiązaniem został osiągnięty po I wojnie światowej.

Z doniesień Lockwooda wiadomo, iż już w trakcie II Wojny Światowej rozważano możliwości wczesnego oczyszczania rany oparzeniowej [28]. Dużym ograniczeniem było krwawienie towarzyszące takiej procedurze. Fakt, iż najodpowiedniejsze do zamykania ran oparzeniowych są przeszczepy izogeniczne, zaobserwował chirurg wojskowy Joseph A. Murray w trakcie II wojny światowej [29]. Nadal nie rozwiązywało to problemu odrzucania

przeszczepu. Pomimo postępów w zakresie leczenia miejscowego rany oparzeniowej, wciąż wielu pacjentów umierało w związku ze wstrząsem oparzeniowym lub w wyniku zakażenia.

Już w latach 40-tych ubiegłego wieku zdawano sobie sprawę, iż sprawne oczyszczenie rany oparzeniowej z tkanek martwiczych ma fundamentalne znaczenie w przygotowaniu ziarninującego podłoża gotowego na przyjęcie przeszczepów skóry. Niemniej wciąż niezrozumiany był patomechanizm choroby oparzeniowej jako całości zmian zachodzących w organizmie [30]. Dodatkową przeszkodą był wysoki odsetek zakażeń oraz masywna utrata krwi towarzysząca procedurom chirurgicznego oczyszczania ran oparzeniowych.

Największe postępy w zakresie leczenia oparzeń dokonały się w wyniku tragicznych wydarzeń, takich jak wielkie pożary czy działania o charakterze militarnym. Jednym z takich wydarzeń był pożar bostońskiego klubu nocnego Coconut Grove w 1942 r. W wyniku pożaru zginęło 492 ludzi, setki osób zostało rannych. Leczenie oparzeń i urazów w wyniku tego zdarzenia masowego zmusiło lekarzy do szukania nowych rozwiązań. Po raz pierwszy zastosowano ogólnie penicylinę celem zwalczania infekcji u pacjentów oparzonych. Praca Cope'a, zaangażowanego w leczenie ofiar, przedstawia podejście do leczenia urazu wziewnego, zastosowanie prostego opatrunku maściowego do leczenia oparzeń pośredniej grubości oraz atraumatyczne jego zmiany, a także wczesne oczyszczenie rany oparzeniowej i pokrycie jej przeszczepami pośredniej grubości [31].

Kolejnym owocem badań nad tą grupą oparzonych była wspólna praca Cope'a i Moora opisująca techniki szacowania zapotrzebowania płynowego pacjentów oparzonych [32]. Cope sugerował, aby początkową dawkę osocza podawanego we wczesnej fazie leczenia wstrząsu oparzeniowego obliczać bazując na wielkości powierzchni oparzonej, w kolejnych dobach na podstawie oznaczeń hematokrytu i białka w surowicy krwi [31].

Bazując na doświadczeniach w leczeniu pacjentów oparzonych w wyniku pożaru Coconut Grove, Dr. Charles Lund oraz Dr. Newton Browder stworzyli, używane do dzisiaj, tablice służące do oceny powierzchni oparzenia [33]. Powyższe prace rozpoczęły okres intensywnych badań nad zapotrzebowaniem płynowym i jego zależnością od powierzchni oparzonej. Powstało wiele tak zwanych reguł przetoczeniowych bazujących na podawaniu różnych płynów.

Angielski lekarz i bakteriolog Leonard Colebrook, skupiający swoje badania wokół tematu zakażeń ran oraz uogólniających się infekcji, zaobserwował problem wynikający z bakteryjnego nadkażenia ran oparzeniowych. Zaproponował stworzenie specjalnych oddziałów oparzeniowych, w warunkach, których będą stosowane restrykcyjne procedury zapobiegające

transmisji zakażeń. Pracował on także nad opatrunkami impregnowanymi sulfonamidami i penicyliną [34,35,36,37].

Jednym z pierwszych oddziałów oparzeniowych powstał w 1848 roku w Szpitalu Królewskim w Edynburgu, w wyniku wydzielenia osobnego budynku dla chorych oparzonych. Pierwsze Centrum Oparzeniowe, czyli Wojskowe Centrum Oparzeniowe, powstało w 1950r w San Antonio w Texasie.

W 1960r Kanadyjski Komitet ds. oparzeń uznał wczesne wycięcie martwicy oparzeniowej za szkodliwe dla pacjenta, w podobny sposób zespół ten odniósł się także do rozległych nekrotycznych [38].

Pod koniec lat 60-tych Jackson wraz ze współpracownikami opisał technikę stosowaną w głębokich oparzeniach, polegającą na wczesnym wycięciu tkanki martwiczej (nawet do 20% TBSA) i jak najwcześniejszym jej pokryciu przeszczepami skóry, zanim dojdzie do zakażenia. Jackson w swojej pracy opisuje zarówno technikę wycięcia stycznego jak i wycięcia do powięzi. Rany zamykał zaś przeszczepami autologicznymi lub allogenicznymi. Wątpliwości dotyczyły głównie czasu wycięcia oraz możliwości do opracowania jednorazowo powierzchni, sytuację komplikowały zakażenia i towarzyszące nekrotycznym krwawienie. W wyniku prowadzonych przez 4 lata badań nie udowodniono, aby postępowanie takie prowadziło do zmniejszenia śmiertelności czy skrócenia czasu gojenia [39]. Próby wycinania i jednoczesowego zaopatrywania przeszczepami skóry własnej coraz to większych powierzchni zrodziły dodatkowy problem, w postaci niedostatku miejsc dawczych i trudności z gojeniem rozległych ran po pobraniu skóry do przeszczepu. Rozwiązanie zaproponował w 1958 r. Cicero Parker Meek, przedstawiając technikę dzielenia przeszczepu skóry na wiele mniejszych fragmentów z użyciem elektrycznego mikrodermatomu. Technika ta została wyparta zaproponowanym przez James C. Tannera w 1964 sposobem siatkowania przeszczepów skóry w proporcji 1:3 z wykorzystaniem zaprojektowanego przez niego urządzenia. Wkrótce potem, technika ta stała się złotym standardem w przeszczepianiu ran oparzeniowych [27].

Jednym z kroków milowych w zakresie miejscowego leczenia ran oparzeniowych było zastosowanie opatrunków zawierających cząsteczki srebra – praca Moyera, opublikowana w 1965 r., przedstawia zastosowanie 0,5% roztworu azotanu srebra w leczeniu nawet rozległych ran oparzeniowych. Pozwoliło to w znaczący sposób ograniczyć liczbę zakażeń, a tym samym liczbę zgonów z ich powodu [40]. Znaczący postęp w zakresie leczenia zachowawczego odsunął techniki chirurgiczne na dalszy plan.

W latach 70. XX wieku profesor Xu Rong Xiang przedstawił swoją technikę leczenia oparzeń polegającą na stworzeniu wilgotnego środowiska gojenia rany za pomocą stworzonej

do tego maści mającej na celu spotęgować potencjał regeneracyjny naskórka. Technika okazała się być bardzo skuteczna w leczeniu oparzeń pośredniej grubości, przełamując tym samym paradygmat konwencjonalnej terapii zakładającej osuszanie rany oparzeniowej, jej chirurgiczne opracowania a następnie przeszczepianie.

Chirurgiczne leczenie rany oparzeniowej odzyskało swoje miejsce w leczeniu oparzeń dzięki technice stycznego wycięcia martwicy przedstawionej przez praktykującą na terenie ówczesnej Jugosławii dr Zorę Janzekovic. Zaprezentowała ona, w 1970 r., wyniki pracy bazującej na leczeniu grupy 2615 pacjentów z głębokimi oparzeniami drugiego stopnia za pomocą stycznego wycięcia tkanek martwiczych aż do uzyskania krwawiącego podłoża z jednoczesowym zamknięciem ran przeszczepami skóry własnej. Zabiegi były wykonywane do piątej doby od oparzenia. Na podstawie obserwacji tej grupy chorych dr Zora Janzekovic stwierdziła, iż technika ta poprawia wyniki leczenia oraz skraca czas jego trwania [41,42]. Propagatorami wczesnego wycięcia martwicy byli także W. Monafó, zalecający wycięcie i przeszczepienie nawet dużych powierzchni [43]; Engrav [44] oraz uzyskujący doskonałe efekty leczenia ciężko oparzonych dzieci Burke [45]. Engrav wraz ze swoim zespołem porównali, w randomizowanym badaniu prospektywnym, wyniki leczenia pacjentów zakwalifikowanych do chirurgicznego opracowania i przeszczepienia rany z wynikami pacjentów leczonych zachowawczo. Stwierdzili oni, że leczenie chirurgiczne pozwala na skrócenie czasu hospitalizacji oraz charakteryzuje się mniejszą ilością przerostów bliznowatych [44]. Nieco odmienne podejście zaprezentował w 1974 r. Evans. Pacjenci prowadzeni byli techniką „na otwarto” i stabilizowani tak, aby po ok 14 dniach wykonać chirurgiczne usunięcie suchej, zdeklarowanej martwicy. Następnie rany zamykano przeszczepami skóry [46].

W 1981 roku J. Burke oraz I. Yannas zaprezentowali swój produkt – sztuczną skórę. Składała się ona ze zbudowanej z kolagenu i siarczanu chondroityny dermis pokrytej cienką warstwą silikonu. Produkt jest dziś sprzedawany pod nazwą Integra. Burke jako pierwszy użył jej do zaopatrywania dużych powierzchni, sięgających nawet do 80% TBSA [47]. Pierwsze doniesienia o możliwości pokrycia matrycy kolagenowej hodowlanymi autologicznymi keranocytami i fibroblastami pojawiały się w roku 1989 roku [48].

Ostatnie dziesięciolecie XX wieku zaowocowały licznymi badaniami i znacznym postępowaniem w leczeniu oparzeń, rozwinęły się techniki chirurgicznego oczyszczania ran oparzeniowych, poprawiły się wyniki leczenia z użyciem autoprzeszczepów, w wyniku czego zmniejszyła się śmiertelność spowodowana oparzeniami [49,50].

1.3.2 Aktualnie stosowane techniki

Celem leczenia rany oparzeniowej jest usunięcie tkanek martwiczych, zapobieganie zakażeniu oraz stworzenie jej warunków do gojenia. Gojenie rany w przypadku oparzeń powierzchniowych następuje zwykle poprzez naskórkowanie, w przypadku oparzeń głębokich konieczne jest chirurgiczne zamknięcie rany.

Leczenie rany oparzeniowej możemy prowadzić 3 sposobami (wszystkie mają na celu zapobiegać zakażeniu rany) [4]:

- leczenie bez opatrunku (sposób otwarty)
- leczenie polegające na stosowaniu opatrunków
- chirurgiczne opracowanie rany

Wycięcie tkanek martwych winno być tak wczesne jak to jest możliwe w zależności od stanu chorego.

Wycięcia tkanek martwych wg ISBI (International Society for Burn Injury) możemy podzielić na [51]:

- natychmiastowe – w ciągu pierwszych 24h po urazie
- wczesne – do 72h po urazie

W polskim piśmiennictwie możemy się spotkać także z innym podziałem [4]:

- Wycięcie wczesne – do 5 doby
- Wycięcie późne – po 5 dobie

Wycięcia tkanek martwych wg Sorensena możemy podzielić na [4]:

- nadostre – w ciągu pierwszych 48 godzin po urazie
- ostre – 3-5 dni po urazie

Leczenie chirurgiczne można wykonać [52]:

- jednoetapowo
- kilkietapowo – w czasie jednego zabiegu operacyjnego usuwa się tkanki martwe na powierzchni około 30% pow. ciała, a następne wycięcia wykonywane są w zależności od stanu chorego w odstępach 2-4 dniowych

Zaplanowanie zabiegów w czasie warunkowane jest przede wszystkim stanem chorego.

Zalety wczesnego wycięcia tkanek martwych w ciągu pierwszych 48 godzin po oparzeniu to [4]:

- zadowalający, możliwie najlepszy stan ogólny chorego w tym okresie choroby oparzeniowej;
- brak objawów miejscowego zakażenia rany;
- najmniejsza utrata krwi w czasie nekrektomii, w porównaniu z wycięciami tkanek martwych w późniejszym okresie;
- większe możliwości jednoetapowego wycięcia tkanek martwych.

Techniki operacyjne stosowane w usuwaniu tkanek martwiczych:

a) Procedury ratunkowe [51,53,54]

- Escharotomia (nacięcie strupa martwiczego) – należy ją wykonać, gdy okężne lub niemal okężne oparzenie kończyny upośledza krążenie w dystalnej części kończyny. Escharotomię należy także wykonać, gdy tkanki martwicze na tułowiu lub szyi utrudniają wentylację lub okężne lub niemal okężne oparzenie tułowia powoduje objawy nadciśnienia śródbrzusznego (IAH) lub jest przyczyną zespołu ciasnoty wewnątrzbrzuszej (ACS).
- Fasciotomia (nacięcie powięzi) – jest wskazana w zespole ciasnoty przedziałów powięziowych. W przypadku oparzeń najczęstszym wskazaniem do jej wykonania są urazy elektryczne prądem wysokiego napięcia. Fasciotomia może być wskazana, gdy obraz ucisku utrzymuje się po wykonaniu escharotomii [55].

b) Techniki chirurgicznego oczyszczenia ran oparzeniowych:

- Nekrektomia styczna – technika polegająca na usuwaniu strupa martwiczego warstwa po warstwie z użyciem dedykowanych narzędzi (aktualnie dermatomu). Kolejne warstwy tkanek oparzonych ścina się aż do uzyskania do punkcikowatego krwawienia wskazującego na granicę między tkankami żywymi a martwymi. Technika szybka, pozwalająca oszczędzić częściowo tkanki zdrowe, stosowana najczęściej w chirurgicznym leczeniu głębokich oparzeń II stopnia. Wiąże się z większą utratą krwi niż wycięcie do powięzi [41,56].
- Nekrektomia do powięzi – technika polegająca na usunięciu tkanek oparzonych do poziomu powięzi. Stosowana w przypadkach głębokich i rozległych oparzeń, w których leczeniu istotną rolę odgrywa utrata krwi oraz czas trwania zabiegu. Charakteryzuje się dobrym wżajaniem przeszczepów oraz mniejszą utratą krwi w porównaniu z wycięciem stycznym. Wadą jest możliwość występowania obrzęku o charakterze limfatycznym oraz często zły wynik estetyczny [4,56,57].

Metody dodatkowe:

- Versajet – dostępny od 1997 r. system hydrochirurgicznego oczyszczania rany. Technika stosowana do oczyszczania martwicy oparzeniowej. Z uwagi na słabą skuteczność w usuwaniu suchej martwicy oraz strupa oparzeniowego ma ograniczone zastosowanie w leczeniu oparzeń III-st [58]. Badania nie potwierdzają, aby technika ta miała znaczącą przewagę nad technikami klasycznymi w odniesieniu do czasu gojenia czy występowania infekcji rany [59].
 - Nexobrid – enzymatyczne oczyszczanie ran oparzeniowych – preparat dopuszczony do użycia w Europie w 2013 r. koncentrat enzymów proteolitycznych wzbogaconych w bromelainę jest środkiem oczyszczającym, stosowanym miejscowo w celu usunięcia martwych tkanek przy głębokich oparzeniach termicznych pośredniej i (lub) pełnej grubości. Technika małoinwazyjna, selektywna w stosunku do tkanek zdewitalizowanych, efektywna i bezpieczna [60,61].
- c) Amputacja – stosowana głównie w przypadku nierokujących urazów kończyn, głębokich oparzeń, ran wojennych oraz urazów prądem wysokiego napięcia [62].

Po wycięciu tkanek martwych, odsłonięte powierzchnie muszą być pokryte autoprzyszczepami, allopryszczepami lub innymi alternatywnymi dla autoprzyszczepów materiałami[1]:

1. Autologiczne przeszczepy skóry – złoty standard zamykania ran oparzeniowych
 - Pośredniej grubości
- a) Siatkowane – przeszczepy siatkowane są najczęściej 1:1,5 lub 1:3 w zależności od powierzchni oparzenia, dostępności miejsc dawczych oraz zaopatrywanej okolicy [62]. Celem uzyskania przeszczepu siatkowanego dermatomem pobierana jest skóra, która następnie zostaje rozłożona na dedykowanej płycie wraz z którą zostaje przepuszczona przez siatkownicę w wyniku działania której skóra zostaje regularnie ponacinana tak, aby zwiększyć powierzchnie jaką może zaopatrzyć.
- b) Lite – przeszczepy pośredniej grubości niesiatkowane są stosowane celem zamknięcia ran w okolicach estetycznie istotnych takich jak rany twarzy, szyi oraz rąk.
- c) Meek Technique – technika siatkowania stosowana do zaopatrywania ran u pacjentów z dużą powierzchnią oparzenia. Polega ona na rozfragmentowaniu cienkiego przeszczepu skóry pośredniej grubości na 196 mikropryszczepów za pomocą dedykowanego urządzenia. Następnie tkaninę, na której umieszczony jest przeszczep rozciąga się, zwiększając w ten sposób odległości pomiędzy fragmentami skóry a następnie aplikuje na ranę i stabilizuje [63]. Technika ta ma znaczną przewagę nad klasyczną techniką siatkowania w przypadku rozległych oparzeń [64].

- Pełnej grubości – w szczególnych przypadkach do zaopatrywania okolic ważnych estetycznie [65,66]
2. Przeszczepy hodowlanych autologicznych komórek naskórka – Cultured epithelial autografts (CEA) – produkt terapii zaawansowanej. Hodowania naskórka in vitro polega na pobraniu wycinka nieoparzonej skóry pacjenta, izolacji komórek metodą enzymatyczną, namnożeniu uzyskanych komórek oraz przygotowanie ostatecznego przeszczepu komórkowego [67].

Wykazano, iż komórki macierzyste pochodzące z mieszków włosowych oraz struktur okołomieszkowych mają naturalną zdolność różnicowania się w keratynocyty. U pacjentów oparzonych ten rezerwuar jest bardzo ograniczony. Inne typy komórek macierzystych można ukierunkować, z użyciem odpowiednich czynników wzrostu i cytokin, do zróżnicowania się w keratynocyty [68]. Terapia komórkowa ma też swoje wady: jej wydajność zależy od wieku dawcy, różny czas oczekiwania na hodowlę i jej podatność na zakażenie. Procedura jako izolowana terapia, często nie przynosi oczekiwanych efektów i powinna być stosowana jako terapia wspomagająca leczenie ciężkich oparzeń [69]. Postęp biotechnologii oraz bioinżynierii doprowadził do powstania opatrunków opartych na autologicznych keratynocytach [70]:

- Epicel® – jednowarstwowy naskórkowy przeszczep autologiczny;
- Keraheal oraz Re-Cell – zawiesina autologicznych keratynocytów w postaci sprayu;
- JACE – opatrunek w postaci arkusza hodowlanych keratynocytów.

3. Substytuty skóry- należy podkreślić, iż matryce do regeneracji skóry są drogie, a ich użycie w ostrej fazie choroby oparzeniowej jest obarczone bardzo dużym ryzykiem infekcji i ich utraty.

Tabela 4. Substytuty skóry

Nazwa	Zastosowana technologia
TESE (transplantable tissue-engineered skin equivalent)	substytut skóry składający się z allogenicznej macierzy ADM zasiedlonej hodowlanymi autologicznymi keratynocytami i fibroblastami. Autorzy obserwowali wgajalność na poziomie 96% [70,71]
SUPRATHEL®	alloplastyczny substytut skóry, wchłaniałna, mikroporowata, elastyczna membrana o wysokiej przenikalności tlenu i pary wodnej która ulega całkowitej biodegradacji w okresie 4-6 tygodni od aplikacji [72]
INTEGRA® DRT	matryca do regeneracji skóry właściwej, zbudowana z porowatej matrycy utworzonej z włókien kolagenu bydlęcego typu I oraz glikozo-amino-glikanów (jednowarstwowa), w wersji 2-warstwowej pokryta dodatkowo cienką warstwą polisiloksanu. Ulega waskularyzacji w okresie około 4

	tygodni, zastępując utraconą skórę właściwą, następnie należy pokryć ją przeszczepem pośredniej grubości, może być także łączona z innymi technikami jak na przykład hodowle komórkowe [62,73]
MatriDerm	trójwymiarowa matryca kolagenowo-elastynowa, wspomagająca regenerację skóry. Zawiera kolagen bydłęcy typu I, III i V. Z uwagi na niewielką grubość ranę można jednocześnie pokryć matrycą i przeszczepem skóry [74]
OASIS® Wound Matrix	matryca uzyskiwana z podśluzówki jelita cienkiego świni. Jest to opatrunek bioresorbowalny zawierający kolagen, elastynę, glikozaminoglikany, glikoproteiny oraz proteoglikany, stymulujące proces regeneracji skóry [75]
Terudermis	matryca do regeneracji skóry zbudowana z silikonowo-kolagenowego szkieletu wypełnionego fibroblastami, keratynocytami oraz PDGF (platelet-derived growth factor). Daje możliwość jednoczesnego położenia STSG [76]

4. Materiały allogeniczne/xenogeniczne do czasowego zaopatrzenie rany – techniki:

- Błona owodniowa – tania, pozyskiwana jako element odpadowy innego procesu, prosta w użyciu. Owodnia prezentuje właściwość przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe oraz ma działanie immunosupresyjne. Ponadto promuje naskórkowanie rany, którą pokrywa. Może być stosowana równocześnie z innymi opatrunkami biologicznymi. Komórki macierzystej owodni mogą być stosowane jako samodzielna terapia komórkowa lub w połączeniu z autologicznymi fibroblastami i keratynocytami [77].
- Skóra allogeniczna - stanowi opatrunek biologiczny, który nie tylko chroni ranę przed utratą wilgoci i zakażeniami bakteryjnymi, ale także stymuluje gojenie się rany. Przeszczep allogenny w krótkim czasie od powstania rozległego ubytku skóry pomaga w ustabilizowaniu stanu pacjenta i pozwala na przygotowanie go do przeszczepu skóry własnej. Ze skóry dawcy można uzyskać również ADM (Acellular Dermal Matrix) - bezkomórkowe macierze pochodzenia dermalnego. Alloprzeszczepy np. AlloDerm mogą być świeże, kriokonserwowane lub liofilizowane w glicerolu [62]. Dostępny jest także szereg opatrunków bazujących na hodowli komórek nie pochodzących od biorcy: Apligraf, OrCel [70]
- Biobrane – tymczasowy substytut skóry wykonany z nylonowej siatki pokrytej zewnętrzną błoną silikonową [78].

- Xenografty – skóra pochodzenia odzwierzęcego, której źródłem najczęściej są transgeniczne świny np. Xenoderm [79] .
5. Techniki płatowe – stosowane w szczególnych przypadkach głębokich ran zwłaszcza w leczeniu następstw oparzeń elektrycznych
- Lokalne/ regionalne płaty skórno-powięziowe lub mięśniowe stanowią doskonałe pokrycie dla obszarów, w których kluczowym elementem jest zachowanie mobilności (szyja, okolice stawów) poprzez minimalizowanie ryzyka przykurczów. Najczęściej stosowane są płaty transpozycyjne, rotacyjne oraz płaty śmigłowe [80].
 - Płaty odległe- przenoszone z zastosowaniem technik mikrochirurgicznych. W sytuacji, gdy dochodzi do odsłonięcia położonych głębiej struktur (ścięgna, kości), nierokującego na zamknięcie w inny sposób z pomocą przychodzi zamknięcie rany poprzez przeniesienie wolnego płata. Najczęściej wykorzystywane są płaty z bocznej lub przedniobocznej części uda, mięśnia najszerzego grzbietu, powłok jamy brzusznej, z sieci większej lub przedramienia. Technika nierzadko wymaga dodatkowo przeszczepu skóry pośredniej grubości. Możliwość zastosowania technik mikrochirurgicznych często daje szansę na wygojenie ran, które w innym wypadku nie miałyby na to szansy [81,82].

1.4 Wskaźniki prognostyczne w oparzeniach

A. Wskaźniki oceny ryzyka zgonu pacjenta ciężko oparzonego:

- BI (Burn Index) – Opisany przez Schwartza w 1956 roku. Obliczany jako suma powierzchni głębokiego oparzenia z połową powierzchni oparzenia pośredniej grubości [4].

$$BI = TBSA (\text{oparzenie głębokie}) + \frac{1}{2} TBSA (\text{oparzenie pośredniej grubości})$$

- PBI (Prognostic Burn Index) – Ten sposób prognozowania zaproponował Yasuda w 1986 roku [83]. Obliczenie PBI jest zalecane w aktualnych wytycznych Japońskiego Towarzystwa Oparzeń jako iż w tamtejszej populacji ten prosty wskaźnik okazał się być skuteczny. Wskaźnik ten koreluje BI z wiekiem pacjenta. Wynik przekraczający 105 oznacza niekorzystne rokowanie [84].

$$PBI = BI + \text{wiek}$$

- BAUX – W 1961 roku profesor Serge Baux przedstawił w formie wskaźnika, stosowaną w praktyce, zasadę według której współczynnik śmiertelności stanowił sumę powierzchni głęboko oparzonej i wieku pacjenta [85]. Wiele pokoleń lekarzy wykorzystywało wskaźnik Baux, celem prognozowania rokowania po urazie

termicznym. Postęp medycyny sprawił, iż prognozy te stały się zbyt pesymistyczne. Punktacja została opracowana w czasach, gdy było niemal pewne, że 50-letni pacjent z 50% TBSA umrze.

$$\text{BAUX} = \%TBSA + \text{wiek}$$

- R-BAUX – W 1997 roku Osler i wsp. przedstawili modyfikację wskaźnika BAUX wprowadzającą dodatkowe 17 punktów, dodawanych w przypadku stwierdzenia oparzenia dróg oddechowych [86]. Pacjenci z wynikiem na poziomie 65 punktów umierają rzadko, wynik 140 punktów to bardzo złe rokowanie, osiągnięcie 165 punktów jest jednoznaczne z brakiem szans na przeżycie [87]. Wskaźnik ten jest jednym z najczęściej używanych narzędzi służących do oceny ryzyka zgonu pacjenta oparzonego [88].

$$\text{R-BAUX} = \%TBSA + \text{wiek} + 17 \text{ (w przypadku stwierdzenia oparzenia dr odd)}$$

$$\text{R-BAUX} = \text{BAUX} + 17 \text{ (w przypadku stwierdzenia oparzenia dr odd)}$$

- ABSI (Abbreviated Burn Severity Index) – Przedstawiony przez Tobiasena w 1982 r. wskaźnik ABSI, powstał w wyniku analizy siły oddziaływania pięciu zmiennych (wiek, płeć, powierzchnia oparzenia, głębokość oparzenia oraz obecność oparzenia dróg oddechowych). Każdej zmiennej przypisano określoną wartość liczbową. Sumując te wartości uzyskujemy wynik [89]. Ze względu na swoją prostotę, łatwość obliczania, niski koszt i dobrą wartość predycyjną często znajduje zastosowanie kliniczne [90].

Tabela 5a. Skala ABSI

Płeć	M	0
	K	1
Wiek	0-20	1
	21-40	2
	41-60	3
	61-80	4
	80-100	5
Oparzenie dróg oddechowych		1
Oparzenie pełnej grubości skóry		1

% powierzchni oparzonej	1-10	1
	11-20	2
	21-30	3
	31-40	4
	41-50	5
	51-60	6
	61-70	7
	71-80	8
	81-90	9
	91-100	10

Tabela 5b. Skala ABSI

Punkty	Prawdopodobieństwo przeżycia (%)
2-3	>99
4-5	98
6-7	80-90
8-9	50-70
10-11	20-40
12-13	<10

- BOBI (Belgian Outcome of Burn Injury)- Najnowsze narzędzie predykcyjne w tej grupie, opublikowane w 2009 roku. Opiera się na systemie punktacji dla 3 parametrów: wiek, powierzchnia oparzenia oraz obecność oparzenia dróg oddechowych. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów to 10 co wiąże się z 99% śmiertelnością [91].

Tabela 6a. Skala BOBI

Wiek	<20	0
	21-40	1
	41-60	2
	61-80	3
Oparzenie dróg oddechowych	-	3
% powierzchni oparzonej	<20	0
	21-39	1
	40-59	2
	60-79	3
	>80	4

Tabela 6b. Skala BOBI

Punkty	%
0	0,1
1	1,5
2	5
3	10
4	20
5	30
6	50
7	75
8	85
9	90
10	99

- FLAME (The Fatality by Longevity, APACHE II score, Measured Extent of burn, and Sex) – Wskaźnik ten jest adaptacją punktacji APACHE na potrzeby oceny pacjentów oparzonych. Poza oceną parametrów życiowych analizie poddane zostają tutaj takie zmienne jak wiek pacjenta, jego płeć oraz powierzchnia oparzenia. Minimalna ilość możliwych do uzyskania punktów to 5, największa to 49. Punktem odcięcia dla 50% ryzyka zgonu w grupie kobiet jest 21, w grupie mężczyzn – 24 punkty [92].

$$\text{FLAME} = \text{wiek} + \text{APACHE} \times 2 + \% \text{TBSA} \times 2$$

Tabela 7. Skala FLAME

Wynik	Wiek pacjenta	APACHE II	TBSA (%)
1	15-24	0-4	0-10
2	25-34	5-9	11-20
3	35-44	10-14	21-30
4	45-54	15-19	31-40
5	55-64	20-24	41-50
6	65-74	25-29	51-60
7	75-84	30-34	61-70
8	85-94	35-39	71-80
9	95-104	40-44	81-90
10	-	45-49	91-100

Wyżej wymienione wskaźniki oceny ryzyka zgonu wykorzystywane w ocenie pacjentów oparzonych w korelacji z wynikami badań laboratoryjnych są przydatne do przewidywania rokowania w przypadku tej grupy chorych. Stworzono i zwalidowano już ponad 40 modeli predykowania śmiertelności pacjentów oparzonych, każdy z nich ma swoją własną dokładność, czułość i swoistość, nie każdy z nich znalazł zastosowanie kliniczne [93].

B. Skale oceny stosowane uniwersalnie

Skale te nie zostały zwalidowane pod kątem oceny pacjentów oparzonych. Są pomocne w ocenie pacjenta jedynie na wybranych etapach leczenia.

APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)

Skala prognostyczna, wykorzystywana najczęściej celem oszacowania ryzyka zgonu pacjentów leczonych w oddziałach intensywnej terapii. Wynik w skali APACHE II jest sumą punktów uzyskanych w wyniku oceny 12 parametrów (temperatura ciała, średnie ciśnienie tętnicze, akcja serca, częstość oddechów, parametry oddechowe u pacjentów zaintubowanych, pH krwi tętniczej, Glasgow Coma Score (GCS), stężenia sodu i potasu, kreatynina, hematokryt, liczba leukocytów), wieku chorego oraz towarzyszących chorób przewlekłych. Dla wyliczonych wartości oszacowane jest ryzyko zgon [94].

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Skala oceny wydolności narządów u pacjentów z sepsą przebywających na oddziale intensywnej terapii. Jest wynikiem pracy zespołu powołanego w 1994r przez Europejskie towarzystwo Intensywnej Terapii [95].

SOFA obejmuje 6 kategorii ocenianych w 4-punktowej skali:

- Stosunek tętniczej prężności tlenu do odsetka prężności tlenu w wydychanej mieszance gazów (PaO_2/FiO_2);
- Liczba płytek krwi;
- Stężenie bilirubiny w surowicy krwi;
- Wartość średniego ciśnienia tętniczego krwi, stosowanie leków wazopresyjnych;
- Ocena stanu świadomości w skali Glasgow;
- Stężenie kreatyniny w surowicy krwi i/lub wielkość diurezy.

Dysfunkcja narządów jest identyfikowana jako zachodząca w następstwie zakażenia nagła zmiana w skali SOFA o ≥ 2 pkt (względem wartości wyjściowej) [95,96].

2. Reakcja zapalna

2.1 Przebieg reakcji zapalnej

Pojęcie zapalenia jest znane od wieków. Już w 25 w.p.n.e Celsus zdefiniował główne objawy zapalenia “*Notae vero inflammationis sunt quatuor: rubor et tumor cum calore and dolore*” (Objawy zapalenia są cztery: zaczerwienienie, obrzęk, gorączka i ból). Piąty objaw, jakim jest upośledzenie funkcji narządu, został dodany później przez Galena [97]. Do XVIII w stan

zapalny był uważany za zjawisko negatywne. W tym czasie zapoczątkowano liczne badania mające na celu poznanie tego procesu. Prace, którym przewodniczył Metchnikoff pozwoliły na zdefiniowanie procesu fagocytozy, opsonizacji i chemotaksji oraz odkrycie makrofagów i komórek mikrogleju [98]. W kolejnych latach zgłębiano proces zapalny wyjaśniając rządzące nim mechanizmy oraz identyfikując mediatory i produkujące je komórki [99].

Reakcja zapalna ma na celu obronę organizmu przed czynnikami szkodliwymi oraz naprawę tkanek, które uległy uszkodzeniu; jest odpowiedzią na zaburzenie homeostazy ustroju. Jest reakcją ochronną mającą na celu przywrócenie prawidłowej funkcji organizmu w momencie, gdy mechanizmy homeostatyczne zawiodły a osiągnąć może to przez ich obejście lub stłumienie [100]. Polega na zbalansowanej odpowiedzi immunologicznej humoralnej i komórkowej, aktywacji cytokin oraz układu dopełniacza. Może być zapoczątkowana zarówno przez czynniki egzogenne jak i endogenne, infekcyjne oraz nieinfekcyjne.

Stan zapalny, biorąc pod uwagę czas jego trwania, można podzielić na ostry i przewlekły [101].

Przebieg zapalenia można podzielić na 3 fazy:

- I. Rozszerzenie naczyń i wzrost ich przepuszczalności
- II. Naciek leukocytów
- III. Uruchomienie mechanizmów naprawczych

Istnieją 4 główne elementy biorące udział w reakcji zapalnej: czynniki wyzwalające reakcję zapalną, ich receptory, mediatory tej reakcji oraz komórki efektorowe [102]. Czynniki spustowymi, zapoczątkującymi proces zapalny, są charakterystyczne i powtarzalne wzorce molekularne związane z elementami budowy i metabolizmu patogenów (ang. pathogen associated molecular patterns – PAMPs) lub cząsteczki związane z uszkodzeniem organizmu gospodarza (ang. danger associated molecular pattern – DAMPs) [103, 104]. Struktury zaliczane do PAMPs są konieczne dla funkcjonowania patogenu, natomiast nie występują one w organizmie człowieka [105]. Klasycznymi przykładami są lipopolisacharydy bakterii Gram-ujemnych (LPS) oraz materiał genetyczny (RNA/DNA) wirusa. W przypadku czynników endogennych wraz z uszkodzeniem lub w procesie nekrozy komórki organizmu ludzkiego uwalniają do przestrzeni międzykomórkowej substancje sygnalizujące zagrożenie. Substancje te określane są mianem alarmin. Alarminy nie są uwalniane w procesie apoptozy [104]. Na komórkach znajdują się receptory dla PAMPs i DAMPs umożliwiające odbiór sygnału o istniejącym zagrożeniu (ang. pathogen recognition receptor – PRR), do których należą TLR-4 (ang. toll-like receptor 4) wiążący LPS, NLRs (ang.

nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor) czy ALRs (ang. AIM2-like receptors). Przyłączenie się PAMPs do PRR wyzwała wielokierunkowy sygnał międzykomórkowy, informujący organizm o konieczności aktywacji procesu zapalnego i antydrobnoustrojowego, skutkuje to ekspresją genów koniecznych do zapoczątkowania produkcji mediatorów reakcji zapalnej. Kolejnym ważnym skutkiem pobudzenia PRRs jest aktywacja komórek prezentujących antygeny – APC (antygen-presenting cells) w celu indukowania proliferacji i różnicowania limfocytów T. Tak więc przyłączenie ligandu do PRR inicjuje wrodzoną odpowiedź immunologiczną mającą na celu bezpośrednie usunięcie czynnika sprawczego, a jeśli ta okaże się niewystarczająca także odpowiedź immunologiczna nabytą ukierunkowana w działaniu na konkretny czynnik [106, 107, 108].

Uszkodzone komórki śródbłonna oraz limfocyty i makrofagi znajdujące się w pobliżu zapoczątkowują produkcję amin biogennych, cytokin prozapalnych, eikozanoidów oraz wolnych rodników tlenowych. Metabolity kwasu arachidonowego, cząsteczki adhezyjne, cytokiny, chemokiny i czynnik aktywujący płytki krwi stymulują uwalnianie innych mediatorów i inicjują chemotaksję monocytów i limfocytów. Monocyty po przedostaniu się do tkanki docelowej przekształcają się w makrofagi. Aktywowane makrofagi, podobnie jak pobudzone komórki śródbłonna wydzielają mediatory reakcji zapalnej takie jak IL-1, IL-6, TNF- α [109,110,111]. Produkowane substancje prowadzą do lokalnego poszerzenia naczyń krwionośnych, dezintegracji ciągłości śródbłonna oraz pojawienia się cząstek adhezyjnych na jego powierzchni. Proces zachodzący w naczyniach umożliwia migrację leukocytów. Pobudzeniu ulegają także mastocyty, komórki dendrytyczne oraz makrofagi, które fagocytują produkty rozpadu oraz potencjalny czynnik sprawczy. Ponad to makrofagi, podobnie jak pobudzone komórki śródbłonna wydzielają mediatory reakcji zapalnej. Przybyłe neutrofile prowadzą dalszą fagocytozę, a następnie są fagocytowane przez makrofagi. Powstałe w nadmiarze wolne rodniki tlenowe powodują dodatkowe uszkodzenie tkanki. Fragmenty uszkodzonej tkanki i martwe leukocyty tworzą ropę. Następnie napływające komórki NK niszczą patogeny i zakażone komórki organizmu oraz wydzielają interferon, co prowadzi do aktywacji makrofagów, prezentacji antygeny oraz uruchomieniu mechanizmów odporności swoistej za sprawą limfocytów Th1. Zapalenie jest zatem wynikiem aktywacji elementów komórkowych, mediatorów biochemicznych, takich jak cytokiny (np. interleukina-1, TNF- α), kinazy (kinaza p38, JNK, MAPK), czynników transkrypcyjne (np. NF- κ B) oraz metaloproteinaz macierzy (MMP) [109,110,112, 113].

Tak długo, jak długo czynnik zapalny działa miejscowo, aktywność pobudzonych mediatorów jest korzystna dla procesu zdrowienia. Rzadziej dochodzi do uogólnienia reakcji zapalnej, prowadzącej do zmobilizowania całego organizmu [114, 115]. Obserwacja stężeń substancji obecnych w organizmie pacjenta umożliwia podział zapalenia pod tym względem na dwie fazy, które nakładają się na siebie [116,112]:

- I. Faza prozapalna ze wzrostem TNF- α , IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-8, IL-15, IFN-gamma
- II. Faza przeciwzapalna - wzmożona aktywność cytokin prozapalnych stymuluje syntezę cytokin przeciwzapalnych: rozpuszczalne receptory TNF, antagoniści receptorów interleukiny 1, IL-4, IL-10, IL-13 oraz TNF-beta.

Mediatory przeciwzapalne mogą być odpowiedzialne za osłabienie mechanizmu odpowiedzi komórkowej a zmniejszenie aktywności cytokin prozapalnych na rzecz przeciwzapalnych nie jest korzystne dla chorych i może powodować stan immunosupresji sprzyjający zakażeniom szpitalnym co pogarsza rokowanie [115,116].

2.2 SIRS

Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej – SIRS (ang. *systemic inflammatory response syndrome*) – ogólnoustrojowa aktywacja reakcji zapalnej, wtórna do choroby, której przyczyną może być zarówno czynnik zakaźny jak i niezakaźny. Nadmierna reakcja obronna organizmu mająca na celu zlokalizowanie a następnie wyeliminowanie czynnika sprawczego. Dochodzi tutaj do masywnego uwolnienie mediatorów stanu zapalnego. Substancje te poza kontrolowaniem mechanizmów immunologicznych wpływają także na inne układy i narządy wywołując między innymi zmiany w układzie endokrynnym, zmiany metaboliczne i hematologiczne. Dochodzi do przewagi aktywacji kaskady prozapalnej w stosunku do przeciwzapalnej. Aktywowana, niekontrolowana burza cytokinowa może doprowadzić do dysfunkcji narządowych a tym samym nawet do zgonu [117].

Prawidłowo przebiegająca reakcja zapalna jest doskonale zbalansowanym procesem aktywacji odpowiedzi humoralnej, komórkowej, kaskady cytokin oraz układu dopełniacza.

Jeśli stan zapalny rozprzestrzenia się w sposób niekontrolowany organizm uruchamia mechanizmy przeciwzapalne opisywane w literaturze jako zespół kompensacyjnej reakcji przeciwzapalnej – CARTS. Im silniejszy proces zapalny tym silniejsza odpowiedź przeciwzapalna co w konsekwencji prowadzi do znacznego spadku odporności a ten do rozwoju powikłań. Aktualnie terminu CARTS używa się celem podkreślenia stanu

immunosupresji jaki powodują w organizmie takie stany jak uogólniona infekcja, ciężkie oparzenie czy poważny uraz [118].

Pojęcia SIRS użyto po raz pierwszy w 1991r., w Stanach Zjednoczonych na konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Ratunkowej [119]. Zdefiniowano kryteria jej rozpoznawania: SIRS można rozpoznać u Pacjenta prezentującego co najmniej 2 z wymienionych objawów:

- Temperatura ciała >38 lub $<36^{\circ}\text{C}$;
- Akcja serca >90 /minutę;
- Częstotliwość oddechu >20 /min lub $\text{pCO}_2 <32\text{mmHG}$;
- Liczba leukocytów $>12000/\text{mm}^3$ lub $<4000/\text{mm}^3$ bądź obecność $>10\%$ niedojrzałych neutrofilów.

Czynniki wywołujące SIRS można podzielić na dwie główne kategorie [120].

Tabela 8. Czynniki wywołujące SIRS

Związane z infekcją	Związane z urazem narządowym
Bakteryjną	Oparzenie
Wirusową	Zabieg operacyjny
Grzybicza	Ostre zapalenie trzustki (OZT)
Zespół wstrząsu toksycznego (egzotoksyny, endotoksyny)	Zatrucie substancją toksyczna
	Ostre niedokrwienie narządu
	Reakcje polekowe
	Urazy, w tym politrauma
	Ostre choroby hematologiczne
	Rumień wielopostaciowy
	Nowotwór złośliwy

Definicja SIRS została stworzona jako narzędzie w diagnostyce sepsy – proste, możliwe do zastosowania w każdych warunkach, nie wymagające drogich testów, opierające się na łatwo dostępnych parametrach. Okazała się jednak mało użyteczna w tym obszarze ze względu na powszechność występowania objawów SIRS u pacjentów oddziałów intensywnej terapii, brak parametru różnicującego go na wczesnym etapie od prawidłowo przebiegającej reakcji

zapalnej, zbyt dużą czułość i małą swoistość ocenianych parametrów. SIRS jest klinicznie nie do odróżnienia u pacjentów z ciężką infekcją i u pacjentów z poważnym urazem bez współistniejącej infekcji [121]. Kolejnym istotnym problemem jest fakt, iż żaden z ocenianych parametrów nie pozwala na ocenę ryzyka rozwoju niewydolności narządowej [122].

15% pacjentów przyjmowanych do szpitala spełnia kryteria SIRS, w trakcie hospitalizacji stwierdzić je będzie można nawet u 47% z nich [123]. Wśród pacjentów zgłaszających się na izbę przyjęć prezentujących objawy SIRS – potwierdzono infekcję w 68% [124].

Możliwe, iż rozwój biologii molekularnej i genetyki przyniesie kolejny parametr, który uczyni definicje SIRS bardziej użyteczną w diagnostyce infekcji [125].

2.3 Ewolucja definicji sepsy

Sepsa od wielu lat stanowi poważny problem epidemiologiczno-terapeutyczny. Duża analiza opublikowana na łamach czasopisma Lancet w styczniu 2020r. mówi o 48,9 milionach przypadków oraz 11 milionach zgonów z powodu sepsy w 2017 r. Jak wynika z badania 1 na 5 zgonów jest spowodowany sepsą, 85% z nich ma miejsce w krajach rozwijających się a 2 na 5 dotyczy dzieci, które nie ukończyły 5 roku życia [126].

Definicja sepsy pozostaje w ciągłej ewolucji co związane jest z rozwojem medycyny oraz nauk pokrewnych. Z każdym rokiem rośnie nasza wiedza na temat biologii, fizjologii i patofizjologii procesów związanych z zakażeniem. Sepsa pozostaje jednak zjawiskiem nadal nie w pełni zrozumiałym. Przyczyną tego jest ogrom zjawisk i mechanizmów towarzyszących tej jednostce chorobowej.

Pochodzące z greki słowo „sepsa” oznacza psującą się materię. Jego pierwsze udokumentowane użycie odnotowano w dziełach Homera. Słowem tym posługiwali się następnie też Galen oraz Hipokrates [127,128]. Wraz z odkryciem istnienia drobnoustrojów, w XIX wieku, terminem tym opisywano zatrucie krwi. Pierwszą współczesną definicję sepsy zaproponował w 1914r niemiecki lekarz Hugo Schottmüller twierdząc, iż „sepsa jest obecna, jeśli rozwinęło się ognisko, z którego patogenne bakterie, stale lub okresowo, atakują krwioobieg w taki sposób, że powoduje to subiektywne i obiektywne objawy” [129,130]. W XX wieku znaczna śmiertelność powodowana obecnością bakterii we krwi skłoniła do przedsięwzięcia wielu badań nad sepsą oraz nad wpływem odpowiedzi immunologicznej pacjenta na jej przebieg. Niejednorodność procesu chorobowego oraz brak jasnej definicji sepsy stwarzało poważne trudności w jej rozpoznawaniu, leczeniu oraz interpretowaniu badań nad nią prowadzonych [131].

W 1991 roku, na konferencji uzgodnieniowej mającej miejsce w Stanach Zjednoczonych zdefiniowano pojęcie sepsy a także określono kryteria jej rozpoznawania (SEPSIS-1), co miało na celu umożliwić jej wczesne rozpoznanie i jak najszybsze włączenie leczenia. Wprowadzono tu pojęcie ogólnoustrojowego zespołu objawów powstających na skutek reakcji zapalnej (SIRS), będącego wynikiem oddziaływania czynników zarówno zakaźnych, jak i niezakaźnych [119].

Konsensus SEPSIS-1: Sepsa = SIRS + udokumentowane zakażenie

Ciężka sepsa = sepsa + niewydolność wielonarządowa.

Wstrząs septyczny = ciężka sepsa z uporczywą hipotensją nieodpowiadającą na płynoterapię

Podjęta próba usystematyzowania pojęć dotyczących sepsy wywołała liczne kontrowersje, największe wątpliwości dotyczyły sztywnych i mało swoistych kryteriów diagnostycznych SIRS [132]. W związku z licznymi zastrzeżeniami, w celu ich rozważenia i ewentualnego redefiniowania pojęcia sepsy, w 2001 roku powołano międzynarodowy zespół ekspertów. W wyniku tego spotkania zmieniono definicji sepsy, rozszerzono jednak kryteria diagnostyczne SIRS z ocenianych 4 do 24 parametrów (SEPSIS-2). Parametry te można podzielić na: objawy ogólne, cechy stanu zapalnego, objawy hemodynamiczne oraz ocenę perfuzji tkankowej [133]. Istotną zmianą był brak konieczności potwierdzenia zakażenia, kryteria spełniał także pacjent, u którego podejrzewano zakażenie [133]. Mimo wszystko, bazując na nowych kryteriach pod pojęciem sepsy mogła się kryć niewielka infekcja u pacjenta z leukocytozą i tachykardią [108,121].

W styczniu 2014 r. została powołana grupa robocza Sepsis Definitions Task Force, składająca się z przedstawicieli Europejskiego Towarzystwa Intensywnej Terapii (ang. European Society of Intensive Care Medicine) oraz Międzynarodowego Towarzystwa Intensywnej Terapii (ang. Society of Critical Care Medicine). Ich zadaniem było opracowanie definicji sepsy z uwzględnieniem aktualnej wiedzy medycznej. Wyniki pracy zespołu zostały opublikowane na łamach Journal of the American Medical Association (JAMA) 23 lutego 2016 roku [134]. Powstała nowa definicja sepsy (SEPSIS-3), obowiązująca do dzisiaj, według której sepsa to „zagrożająca życiu dysfunkcja narządowa spowodowana zaburzoną regulacją odpowiedzi ustroju na zakażenie” [108, 134]. Nowa terminologia nie uwzględnia pojęcia zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej SIRS, zrezygnowano także z terminu ciężka sepsa. Mianem wstrząsu septycznego określono stan utrzymywania się u chorego z sepsą hipotensji, wymagającej podawania leków wazopresyjnych w celu utrzymania średniego ciśnienia tętniczego ≥ 65 mmHg, u których stężenie mleczanów wynosi powyżej 2 mmol/l (18 mg/dl) pomimo uzyskania odpowiedniego wypełnienia łożyska naczyniowego [134]. Zmianie uległy

także kryteria rozpoznawania sepsy. Obecnie oparte są one na skali SOFA, w przypadku której dysfunkcja narządów jest identyfikowana jako zachodząca w następstwie zakażenia nagła zmiana w skali SOFA o ≥ 2 pkt (względem wartości wyjściowej) [95,108, 134].

Ocena pacjenta w skali SOFA obejmuje 6 parametrów:

- Stosunek tętniczej prężności tlenu do odsetka tlenu we wdychanej mieszance gazów ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$);
- liczbę płytek krwi;
- stężenie bilirubiny w surowicy;
- wartość średniego ciśnienia tętniczego (mean arterial pressure), stosowanie leków wzopresyjnych;
- ocenę stanu świadomości w skali Glasgow;
- stężenie kreatyniny w surowicy i/lub wielkość diurezy.

Tabela 9. Skala SOFA

Układ/ narząd	Punktacja				
	0	1	2	3	4
Oddechowy PaO₂/FiO₂	>400	≤ 400	≤ 300	≤ 200	≤ 100
Moczowy Kreatynina (mmol/l)	≤ 110	110-170	171-299	300-440 Diureza ≤ 500ml/d	>440 Diureza < 200ml/d
Wątroba Bilirubina (mmol/l)	≤ 20	20-32	33-101	102-204	>204
Krążenia (Hipotensja)	Prawidłowe BP	MAP <70 mmHg	Dopamina ≤5 Dobutamina w każdej dawce	Dopamina >5 lub adrenalina ≤ 0,1 lub noradrenalina ≤ 0,1	Dopamina >15 lub adrenalina > 0,1 lub noradrenalina > 0,1
Krwiotwórczy (płytki krwi)	>150tys	≤150 tys	≤ 100 tys	≤50 tys	≤20tys
Nerwowy (GSS)	15	13-14	10-12	6-9	<6

Przyjęto także jako istotny diagnostycznie, uproszczony model skali SOFA, określony nazwą quick SOFA (qSOFA), oceniający występowanie 3 objawów: zaburzeń świadomości,

skurczowego ciśnienia tętniczego ≤ 100 mm Hg, częstotliwości oddechów ≥ 22 /minutę. Stwierdzenie 2 z 3 powyższych ma istotną wartość diagnostyczną. Stanowi przydatny wskaźnik przyłóżkowy dla identyfikacji pacjentów z zakażeniami o potencjalnie niekorzystnym rokowaniu, okazał się być szczególnie użyteczny w warunkach pozaszpitalnych [136, 137, 138].

W 2002 r. stworzona została globalna inicjatywa pod nazwą Surviving Sepsis Campaign (SSC), której celem jest zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności związanych z sepsą i wstrząsem septycznym poprzez uświadamianie zagrożeń związanych z sepsą, promowanie rozwoju i wdrażania nowych metod diagnostycznych, zwiększanie odsetka prawidłowo wdrożonej terapii oraz poprawę opieki nad chorym. Organizacja powstała przy współpracy Europejskiego Towarzystwa Intensywnej Terapii (ang. European Society of Intensive Care Medicine) oraz Międzynarodowego Towarzystwa Intensywnej Terapii (ang. Society of Critical Care Medicine). W późniejszym czasie dołączyła także organizacja Global Sepsis Alliance (GSA) [139].

Pierwsze zalecenia Kampania „Pokonać Sepsę” (SSC) opublikowała w 2004 roku, po czym zostały one trzykrotnie zaktualizowane w 2008 oraz 2012 roku [140, 141, 142]. Najnowsze wytyczne opublikowano w 2016 roku [143]. Skupiono się w nich na wczesnym postępowaniu z pacjentem z sepsą lub we wstrząsie septycznym. Zalecenia zostały podzielone na kilka kategorii: rozpoznanie, antybiotykoterapia, kontrola ogniska zakażenia, płynoterapia, leki wazopresyjne, procedury przetoczeniowe, glikokortykosteroidy, stosowanie immunoglobulin, antykoagulanty i pozaustrojowe oczyszczenie krwi, dializoterapia, stosowanie wodorowęglanów, zapobieganie owrzodzeniom stresowym, profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz żywienie [108]. Obrano taktykę przedstawiania wytycznych w formie „pakietów zadań” – niewielkiej liczbie (zwykle od trzech do sześciu) opartych na dowodach (EBM) działań, które łącznie mają poprawić wyniki pacjentów bardziej niż każdy z elementów osobno [139]. Wytyczne z 2008 roku obejmowały pakiet resuscytacyjny, który miał zostać wdrożony w 6 godzin, oraz pakiet leczenia sepsy, rozplanowany na 24 godziny [141]. W 2012 roku były to pakiety dotyczące pierwszych 3 oraz 6 godzin [142]. Aktualizacja wytycznych SSC opublikowana w roku 2016 zawierała istotne zmiany w stosunku do poprzednich wydań [140-143]. Zmianie uległy zalecenia dotyczące antybiotykoterapii i stabilizacji hemodynamicznej pacjenta. Leczenie dożylnym antybiotykiem o szerokim spektrum działania należy rozpocząć w ciągu jednej godziny od rozpoznania sepsy (\geq jeden lek) lub wstrząsu septycznego (\geq dwa leki). Podkreślono, iż przed włączeniem leczenia należy pobrać do badania mikrobiologicznego próbki krwi (z \geq dwóch miejsc, każda na podłoża tlenowe i beztlenowe) oraz innych materiałów (w zależności od przypuszczalnej etiologii), pod

warunkiem, że nie będzie skutkowało to opóźnieniem włączenia tybiotykoaterapii. Leczenie empiryczne należy dobierać zgodnie z lokalną epidemiologią i otrzymywanymi wzorcami oporności. W przypadku, gdy u chorego z sepsą stwierdza się cechy hipoperfuzji tkankowej płynoterapię należy rozpocząć od podawania krystaloidów w ilości ≥ 30 ml/kg w ciągu pierwszych 3 godzin. Należy dążyć do normalizacji stężenia mleczanów w osoczu, często powtarzać ocenę stanu hemodynamicznego, monitorować parametry tak aby zapobiegać hiperwolemii. Rekomendowanym lekiem pierwszego wyboru we wstrząsie septycznym jest noradrenalina, a docelowa wartość średniego ciśnienia tętniczego wynosi ≥ 65 mm Hg. Zaleca się także jak najszybszą eliminację potencjalnych ognisk zakażenia, takich jak cewniki i dostępy naczyniowe, co wiąże się z ich usunięciem lub wymianą na nowe. Najnowsze, aktualnie obowiązujące wytyczne zostały opublikowane w 2021 r. składają się z 93, z czego 15 ma charakter zaleceń silnych opartych na wysokiej jakości dowodach naukowych. W osobnym dokumencie opublikowano „pakiet zadań” w którym szczególną uwagę zwrócono na kluczowe znaczenie jak najszybszego odpowiedniego postępowania i tym samym ograniczono go tylko do pierwszej godziny po postawieniu rozpoznania [144].

Postępowanie zgodne z SSC Hour-1 Bundle opiera się na:

- oznaczeniu stężenia mleczanów we krwi;
- pobraniu krwi na posiewy przed włączeniem antybiotykoaterapii;
- zastosowanie antybiotykoaterapii szerokospektralnej;
- rozpoczęciu szybkiego przetaczania roztworu krystaloidów w ilości 30 ml/kg u pacjenta z hipotensją lub stężeniem mleczanów we krwi wynoszącym ≥ 4 mmol/l;
- włączeniu leków wazopresyjnych, w przypadku hipotensji utrzymującej się pomimo płynoterapii, tak aby uzyskać średnie ciśnienie tętnicze ≥ 65 mmHg.

Proces definiowania sepsy z pewnością nie został ukończony, zjawisko to pozostaje przedmiotem licznych badań, a najnowsza jej definicja oraz kryteria rozpoznawania, zważywszy na kierunek, w którym zmierza medycyna, zapewne będzie dookreślona nowym kryterium molekularnym bądź immunologicznym.

2.4 Stan zapalny jako element odpowiedzi na uraz

Z raportu za 2019 rok przedstawionego przez WHO wynika, iż w skali świata 4,4 miliona ludzi poniosło śmierć w wyniku urazu. Stanowi to 8% wszystkich zgonów. W przedziale wiekowym 5-29 r.ż. trzy spośród pięciu najczęstszych przyczyn śmierci mają charakter urazowy-przypadkowy lub zamierzony (wypadki komunikacyjne, zabójstwo, samobójstwo). Raport podkreślił także iż grupą najbardziej narażoną na śmierć w wyniku urazu są młodzi mężczyźni o niskim statusie socjoekonomicznym. Ponad to po pomoc zgłasza się rocznie 10 milionów osób będących ofiarami urazów nie powodujących bezpośrednio śmierci [145].

Prace Baker'a [146] i Trunkey'a [147] doprowadziły do powstania podziału zgonów będących następstwem urazu, w zależności od czasu w jakim wystąpiły w stosunku do urazu, na 3 grupy : zgony natychmiastowe, wczesne oraz późne. Pod koniec XX wieku przedstawiały się one następująco: 45% stanowiły zgony w pierwszej godzinie po urazie, 34% zgony wczesne (1-4h po urazie), 20% zgony w czasie późniejszym niż tydzień po urazie. Głównymi przyczynami zgonów natychmiastowych i wczesnych były urazy OUN i krwotoki [146, 147].

Aktualnie, w związku z ogromnym postępem medycyny ratunkowej model ten nie jest już aktualny co potwierdzają wielośrodkowe obserwacje [148-150]. To, co nie uległo zmianie, to przyczyny zgonów następujących w krótkim czasie po urazie. Nadal wiodącymi przyczynami śmierci są tutaj krwotok oraz uraz OUN [151]. Wielu pacjentów, którzy dzięki postępowi medycyny przeżyli masywny krwotok jest narażonych na rozwój niewydolności wielonarządowej oraz sepsy [152]. SIRS jest nieodłącznym elementem przebiegu ciężkiego urazu, jest reakcją zapalną powstałą w odpowiedzi na uszkodzenie tkanek i utratę krwi, rozwija się już w ciągu pierwszych 30 minut po urazie [153,154].

Poważne urazy często są przyczyną znacznej immunosupresji, wywołują ogólnoustrojową, ostrą, nieswoistą odpowiedź immunologiczną, paradoksalnie związaną ze spadkiem odporności na infekcje [153,155]. Przyczyną jest gwałtowna, masywna utrata limfocytów T w mechanizmie apoptozy – mechanizm tego zjawiska pozostaje nadal niejasny [155,156]. Limfopenię poprzedza wystąpienie stanu zapalnego z bardzo dużym stężeniem cytokin prozapalnych [157]. To stosunek czynników prozapalnych do przeciwzapalnych będzie decydowało tym czy organizmowi uda się przywrócić homeostazę czy, w przeciwnym razie, przejść w stan przewlekłej reakcji zapalnej z immunosupresją i hipermetabolizmem [158]. Uwolnienie mediatorów zależy przede wszystkim od ciężkości urazu a wtórnie od aktywacji różnych kaskad mediatorów podczas powikłań pourazowych/pooperacyjnych. Mediatory mają

zatem decydujące znaczenie w odniesieniu do intensywności uszkodzenia narządu i wyniku leczenia [111]. Głównymi czynnikami pogarszającymi rokowanie są wiek pacjenta i rozległość urazu [160].

Uraz prowadzi do uwolnienia alarmin z uszkodzonych tkanek. Alarminy wchodzi w reakcję z komórkami układu odpornościowego zapoczątkowując stan zapalny. Odpowiedzi zapalne na uraz są mediowane głównie przez makrofagi. Elementy komórkowe uwalniane w wyniku ich uszkodzenia wraz z pobudzonym śródbłonkiem powodują aktywację układu krzepnięcia. W przypadku urazu układ dopełniacza jest aktywowany głównie przy udziale układu krzepnięcia. Ze względu na funkcje efektorowe aktywowanych białek dopełniacza stanowi on zagrożenie dla komórek własnych organizmu. Skutki niekontrolowanej aktywacji układu dopełniacza mogą doprowadzić do systemowego uszkodzenia tkanek i narządów [161]. Prawidłowo przebiegająca reakcja zapalna ulega samoograniczeniu i wygaszeniu. Możliwa jest także sytuacja, w której pierwotny, wywołany urazem, stan zapalny spowoduje nadmierną wrażliwość komórek układu odpornościowego, głównie makrofagów i neutrofilii. Komórki te staną się nad reaktywne w stosunku do antygenów bakterii oraz toksyn przez nie produkowanych, wchodząc z nimi w reakcję zapoczątkującą masowy wyrzut cytokin prozapalnych [162, 163]. Regulowana w dużej mierze przez leukocyty T odpowiedź przeciwzapalna spełniająca rolę mechanizmu kontrolnego, przeciwdziałającego powstaniu nadmiernego stanu zapalnego [164]. Reakcja przeciwzapalna może aktywnie tłumić odporność przeciwdrobnoustrojową, a tym samym być odpowiedzialna za zwiększoną podatność pacjentów po urazach na infekcje [163]. W ciężkich urazach sytuacje komplikują dodatkowo urazy jatrogenne, takie jak procedury chirurgiczne – każdy kolejny uraz zapoczątkowuje wtórne reakcje zapalne.

Uraz zaburza homeostazę ustroju. Wszelkie działania mające na celu przywrócenie równowagi w organizmie mogą przyczynić się do zmniejszenia śmiertelności związanej z urazem. Trwają badania nad markerami biologicznymi czy genetycznymi charakteryzującymi tych pacjentów, które umożliwiłyby stworzenie skuteczniejszych metod terapeutycznych [165]. Identyfikacja nowych alarmin oraz cytokin zaangażowanych w przebieg reakcji zapalnej otwiera możliwości terapeutyczne w leczeniu ciężkich postaci SIRS i dysfunkcji narządów zależnych od SIRS [154].

II. Cele pracy

1. Czy wykonanie stycznej nekrektomii wpływa na parametry stanu zapalnego w okresie okołoperacyjnym?
2. Czy wykonanie nekrektomii do powięzi wpływa na parametry stanu zapalnego w okresie okołoperacyjnym?
3. Czy zabieg pobrania skóry do przeszczepu wpływa na parametry stanu zapalnego w okresie okołoperacyjnym?
4. Ocena wpływu rozległości oraz lokalizacji rany oparzeniowej na parametry stanu zapalnego i ich zmiany w zależności od wykonanej procedury chirurgicznej.
5. Ocena wpływu długości hospitalizacji na poziom analizowanych parametrów.

III. Materiały i metody

Badanie przeprowadzono za zgodą Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu. Każdy pacjent uczestniczący w badaniu zapoznał się z pisemną informacją o badaniu, a następnie w formie pisemnej wyraził świadomą zgodę na udział w badaniu. Pacjenci, którzy ze względu na rozległość lub lokalizację urazu nie mogli własnoręcznie złożyć podpisu, wyrazili zgodę ustnie w obecności dwóch lekarzy, którzy poświadczyli ją swoimi podpisami.

1. Grupa badana

Grupę badaną stanowili pacjenci hospitalizowani w Oddziale Oparzeń Małopolskiego Centrum Oparzeniowo-Plastycznego w Krakowie. Do prospektywnego badania klinicznego, spośród chorych leczonych w latach 2019-2023 zakwalifikowanych zostało 34 pacjentów, w tym 4 (12 %) kobiety i 30 (88 %) mężczyzn, w wieku od 20 do 74 lat. Do badania zakwalifikowana została grupa pacjentów z oparzeniem stopnia IIb i III obejmującym nie mniej niż 20%, ale nie więcej niż 50% TBSA. Średni wiek pacjentów to 47,6 lat, mediana wieku pacjentów to 50 lat. Pobyt szpitalny pacjentów z grupy badanej wynosił od 19 dni do 292 dni, średni czas hospitalizacji w badanej grupie wyniósł 79,4 dni. Oceny powierzchni oparzenia dokonywano przy użyciu tablicy Lunda-Browdera, w której to wartości liczbowe odpowiadają powierzchni danej okolicy ciała, wyrażonej jako procent całkowitej powierzchni ciała. W grupie badanej oparzenie obejmowało od 20% do 50% powierzchni ciała (średnia wynosiła 33,1%, mediana to 35%). Dodatkowo, oparzenie dróg oddechowych rozpoznano u 10 pacjentów. U 19 chorych występowały choroby przewlekłe: cukrzyca typu 2 u 2 chorych (5,8%), nadciśnienie tętnicze u 7 chorych (20,5%), otyłość u 5 chorych (14,7%), choroba niedokrwienna serca u 2 chorych (5,8%), choroba alkoholowa (ZUA) u 9 chorych (26,4%). W grupie badanej wywiad 6 pacjentów obciążony był więcej niż jedną chorobą przewlekłą. Spośród wszystkich 34 pacjentów, niepomyślne zejście dotyczyło 5 (14,70%) z ich. Średnia wieku pacjentów, którzy opuścili szpital to 45,55 lat, w przypadku chorych których pobyt zakończył się zgonem było to 59,80 lat. Powierzchnia oparzenia była mniejsza w pierwszej grupie i wynosiła odpowiednio – 33,06 % oraz 39,4%.

Z badania wykluczeni zostali:

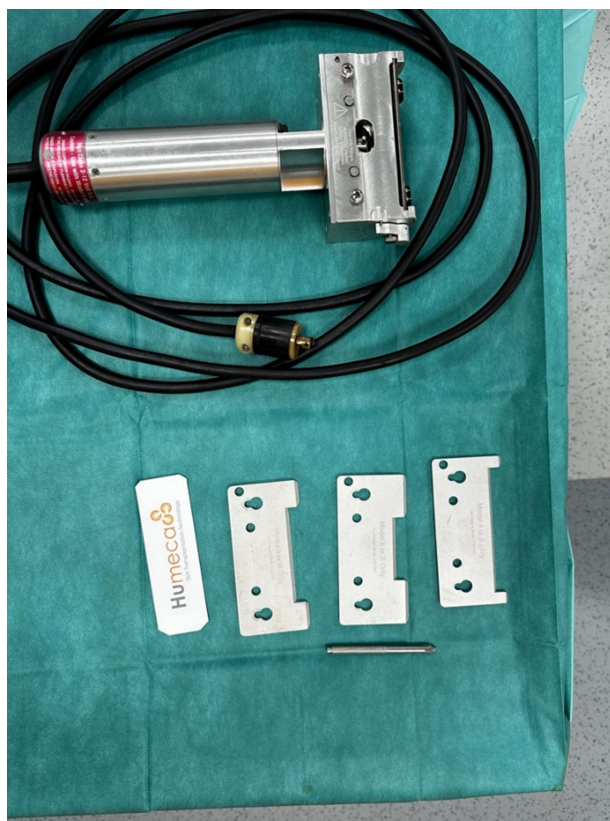
- pacjenci z chorobami towarzyszącymi istotnie wpływającymi na odpowiedź immunologiczną;
- pacjenci z rozpoznanymi przed urazem niedoborami odporności;
- pacjenci przyjmujący przewlekłe leki immunosupresyjne;
- pacjenci niepełnoletni;
- pacjenci powyżej 75 roku życia.

Przeprowadzone zabiegi chirurgiczne. Do badania zakwalifikowana została grupa pacjentów ze średnio ciężkimi i ciężkimi oparzeniami wymagająca hospitalizacji i leczenia chirurgicznego. Z grupy tej wyodrębnione zostały 3 podgrupy w zależności od wykonywanej procedury chirurgicznej: nekrektomii do powięzi, nekrektomii stycznej oraz pobrania skóry do przeszczepu. Do badania zostały włączone procedury w trakcie których uraz chirurgiczny, związany z koniecznością opracowania lub zamknięcia rany oparzeniowej, dotyczył przynajmniej 5%, ale nie więcej niż 20% całkowitej powierzchni ciała. Z badania wyłączone zostały zabiegi, w czasie których wykonana była więcej niż jedna z powyższych procedur. Nekrektomia do powięzi wykonywana była z użyciem koagulacji monopolarnej firmy Emed lub/oraz Erbe. W zabiegach nekrektomii stycznej oraz pobrania skóry do przeszczepu wykorzystywano dermatomy firmy Padgett oraz Zimmer.

Zdjęcie 1. Dermatom firmy Zimmer



Zdjęcie 2. Dermatom firmy Padgett



2. Materiał poddawany analizie laboratoryjnej.

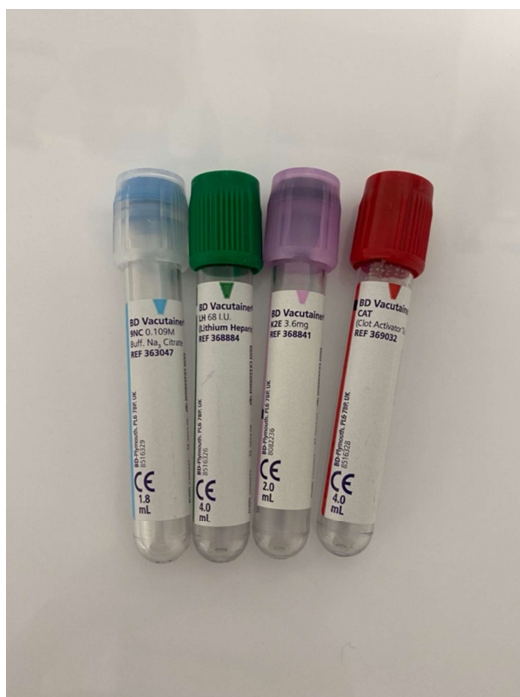
U wszystkich chorych uczestniczących w badaniu w celu wykonania oznaczeń laboratoryjnych pobierano krew żylną (obwodową lub z wkłucia centralnego). Krew do badania była pobierana w okresie okołoperacyjnym trzykrotnie: na godzinę przed zabiegiem oraz trzy i dziewięć godzin po zakończeniu zabiegu. W badaniach wykorzystywany był sterylny i zamknięty system do podciśnieniowego pobierania próbek krwi żyłnej – BD Vacutainer. Korzyści płynące z zastosowania takiego rozwiązania to poprawa bezpieczeństwa i szybkości pracy, ale przede wszystkim ograniczenie możliwości wystąpienia błędu laboratoryjnego, ponieważ pobrany materiał trafia bezpośrednio do próbkówki z odczynnikiem.

Przed pobraniem materiału do badania próbkówka była oznakowana danymi chorego. Przygotowanie pacjenta polegało na poinformowaniu go o celu i przebiegu badania, zapewnieniu wygodnej i bezpiecznej pozycji oraz zapewnieniu antyseptyki poprzez przemycie miejsca pobrania preparatem na bazie alkoholu. Tak pobrana krew po odpowiednim zabezpieczeniu była przesyłana do laboratorium.

Tabela 10. Normy laboratoryjne analizowanych parametrów stanu zapalnego

Parametr badany	Wartości referencyjne
Leukocyty	4-10 tys/ul
CRP	<5 mg/l
Prokalcytonina	<0,5ng/ml
Haptoglobina	0,3-2,0 g/l
Fibrynogen	2-4 g/l

Zdjęcie 3. Zamknięty system do podciśnieniowego pobierania próbek krwi żyłnej – BD Vacutainer



Morfologia. Krew pobierana była, zgodnie z zaleceniami ICSH (International Council Society of Haematology), do probówek z antykoagulantem pod postacią soli dipotasowej EDTA (kwasu etylenodiaminotetraoctowego)-(K₂EDTA). Celem oznaczenia morfologii pobierano 2 ml krwi. Oznaczenia wykonywano za pomocą systemu Sysmex XN-2000 wykorzystującego nowoczesne technologie pomiarowe jak DC (direct current) czyli detekcji z użyciem płynu osłaniającego i prądu stałego przy zliczaniu czerwonych krwinek (RBC) i płytek krwi (PLT); metody SLS (Sodium Lauryl Sulfate) polegającej na wykorzystaniu laurynosiarczanu sodu i fotometrii celem oznaczenia hemoglobiny (Hgb) oraz fluorescencyjnej cytometrii przepływowej (*fluorescence flow cytometry*, FFC) do zliczania krwinek białych (white blood cells WBC), ich wzoru odsetkowego oraz do zliczania retikulocytów.

Technologia stosowana przy analizie w aparacie XN umożliwia wiarygodne i dokładne zliczanie białych krwinek, ponieważ jej zastosowanie efektywnie zapobiega zakłóceniom ze strony erytrocytów opornych na lizę oraz cząsteczek takich jak zanieczyszczenia i lipidy.

Zdjęcie 4. Moduł analityczny Sysmex XN-2000



Fibrynogen. Krew pobierano do próbek o pojemności 1,8ml zawierających buforowany roztwór cytrynianu, w których stosunek krwi do dodatku wynosi 9:1. Cytrynian trójsodowy łączy się z jonami wapnia hamując kaskadę czynników krzepnięcia. Stężenie fibrynogenu mierzono przy użyciu metody immunonefelometrycznej na aparacie ACL TOP 500 CTS, firmy Instrumentation Laboratory.

Zdjęcie 5. Analizator ACL TOP serii 50



Haptoglobina (HPT). Krew pobierano do probówek o pojemności 4 ml zawierających antykoagulant w postaci heparyny. W stosowanych probówkach, zastosowana jest heparyna litowa występująca w postaci suchej, rozpylonej na wewnętrznych ścianach probówek tak aby zapewnić jej równomierną dystrybucję a co za tym idzie jej możliwie najlepszą rozpuszczalność.

Stężenie haptoglobiny mierzono przy użyciu metody immunoturbidymetrycznej na aparacie DxC 700 AU, firmy Beckman&Coulter.

Białko C-reaktywne (CRP). Krew pobierana była do probówek, o objętości 4ml, umożliwiających analizę surowicy. Probówki te zawierają dodatek w postaci aktywatora wykrzepiania pod postacią krzemionki.

Oznaczenie tego markera wykonywano metodą immunoturbidymetryczną na aparacie DxC 700 AU, firmy Beckman&Coulter. Trwające około 60 minut badanie bazuje na obserwacji zmian rozproszenia i przepuszczalności światła związanej bezpośrednio ze stężeniem białka w badanej próbce.

Zdjęcie 6. Analizator biochemiczny DxC 700 AU



Prokalcytonina (PCT). Krew pobierana była do probówek, o objętości 4ml, umożliwiających analizę surowicy. Probówki te zawierają dodatek w postaci aktywatora wykrzepiania pod postacią krzemionki.

Oznaczenia tego parametru wykonywane były metodą immunochemiczną na aparacie Cobas e 801 produkowanym przez firmę Roche Diagnostics. Urządzenie to obsługuje zakres testów immunologicznych wykorzystując innowacyjną technologię elektrochemiluminescencji.

Zdjęcie 7. Jednostka analityczna Cobas e 801



Łącznie podczas jednego oznaczenia pobierano 11,8 ml krwi (oznaczenia prokalcytoniny i CRP wykonywano w tym samym materiale). Całkowita objętość krwi pacjent potrzebna do oznaczenia parametrów stanu zapalnego składających się na pełną próbę, jedno pobranie przed zabiegiem oraz dwa po zabiegu wiązały się z wynosiła 35,4 ml.

3. Analiza statystyczna

Normalność rozkładów danych testowano przy pomocy testu Shapiro-Wilka oraz graficznie przez rysowanie wykresów kwantylowych. Dynamikę zmian badano przy wykorzystaniu analizy wariancji ANOVA dla pomiarów wielokrotnych, tam, gdzie dane spełniały założenia tej procedury (normalność oraz sferyczność). Do pozostałych danych stosowano test Friedmana. Analizy post-hoc dokonywano przy pomocy sparowanych testów t Studenta dla pomiarów dwukrotnych z poprawką Bonferroniego dla ANOVY oraz sparowanych testów Wilcoxona dla testu Friedmana z tą samą poprawką.

Korelacje pomiędzy poziomami zmiennych wyliczano przy pomocy współczynnika Pearsona dla danych par zmiennych rozłożonych normalnie i testowano jej istotność przy pomocy testu t Studenta. Korelację zmiennych, których rozkład mocno odbiegał od normalnego mierzono przy pomocy współczynnika Spearmana i testowano jej istotność przy pomocy testu Z.

Różnice pomiędzy poszczególnymi zabiegami testowano przy pomocy jednoczynnikowej ANOVY tam, gdzie rozkład wyników na to pozwalał i przy pomocy testu Kruskala-Wallisa w pozostałych przypadkach.

Jakość predyktorów zgonu testowano przez utworzenie modelu regresji logistycznej i przetestowanie testem chi-kwadrat istotności wzrostu wiarygodności funkcji dewiacji.

IV. Wyniki

1. Statystyka opisowa

1.1 Pacjenci

Tabela 11. Podsumowanie grupy badanej

Zmienna	Minimum	Średnia	Mediana	Odchylenie std.	Maksimum	Brakujące obserwacje
Wiek	20	47.65	51	14.96	74	-
TBSA	0.3	33.13	35	10.82	50	-
Pow. oparzeń st. I (%)	0	0.21	0	1.2	7	-
Pow. oparzeń st. II (%)	0	8.03	5.5	6.19	32	-
Pow. oparzeń st. III (%)	10	25.76	25	8.06	43	-
Czas hospitalizacji (dni)	19	79.44	58	64	292	-

2. Dynamika zmian

2.1 Pobranie skóry do przeszczepu

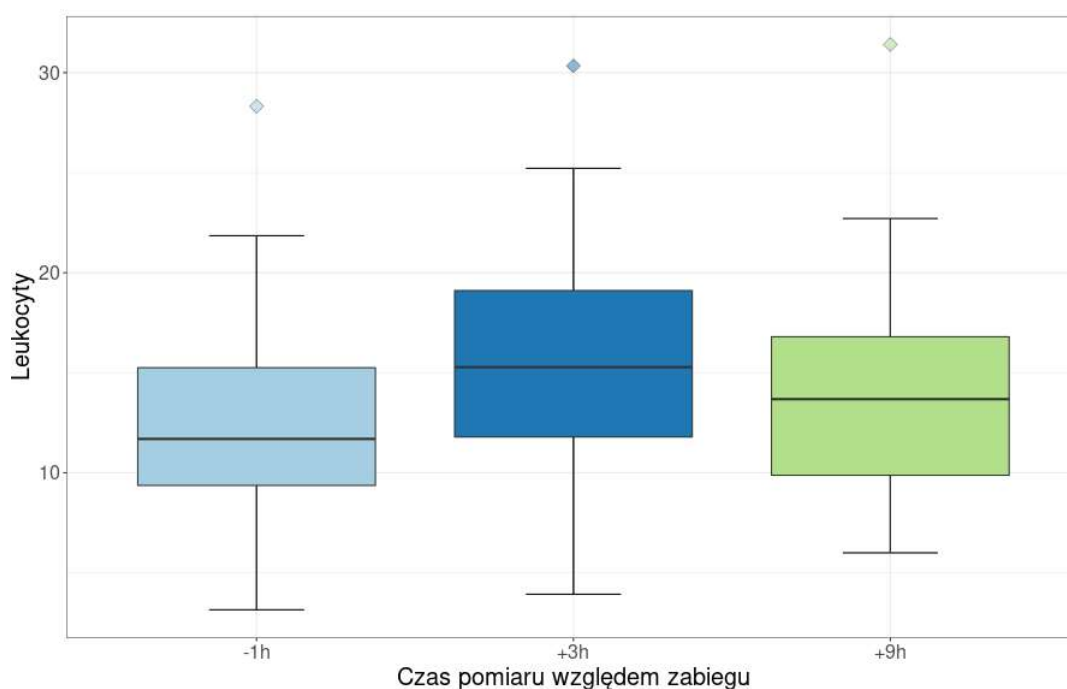
Dynamika zmian dla kolejnych parametrów stanu zapalnego wygląda następująco:

Leukocyty. Istotność różnic dla kolejnych pomiarów poziomu leukocytów zbadano przy pomocy analizy wariancji dla pomiarów wielokrotnych (repeated measures ANOVA, bądź rANOVA). Test wykazał istotne różnice ($p.value \approx 0,0001$) pomiędzy pomiarami z uwzględnieniem zmienności pomiędzy pacjentami. Dodatkowa analiza post-hoc wykazała istotny ($p.value \approx 0,0003$) wzrost poziomu leukocytów 3h po zabiegu w porównaniu do (-1h) oraz mniejszy wzrost 9h po zabiegu w stosunku do -1h, przy czym zauważalność tego efektu jest na granicy istotności statystycznej ($p.value \approx 0,05$).

Tabela 12. Analiza zbiorcza poziomu leukocytów- pobranie skóry do przeszczepu

Parametr Pobrania \ Czas	-1	+3	+9
Minimum	3,15	3,93	6,0
Maximum	28,32	23,37	31,41
Średnia	12,78	15,56	13,90
Mediana	11,69	15,28	13,68
Odchylenie standardowe	5,28	5,44	5,38

Rysunek 1. Pozom leukocytów; pobranie skóry do przeszczepu

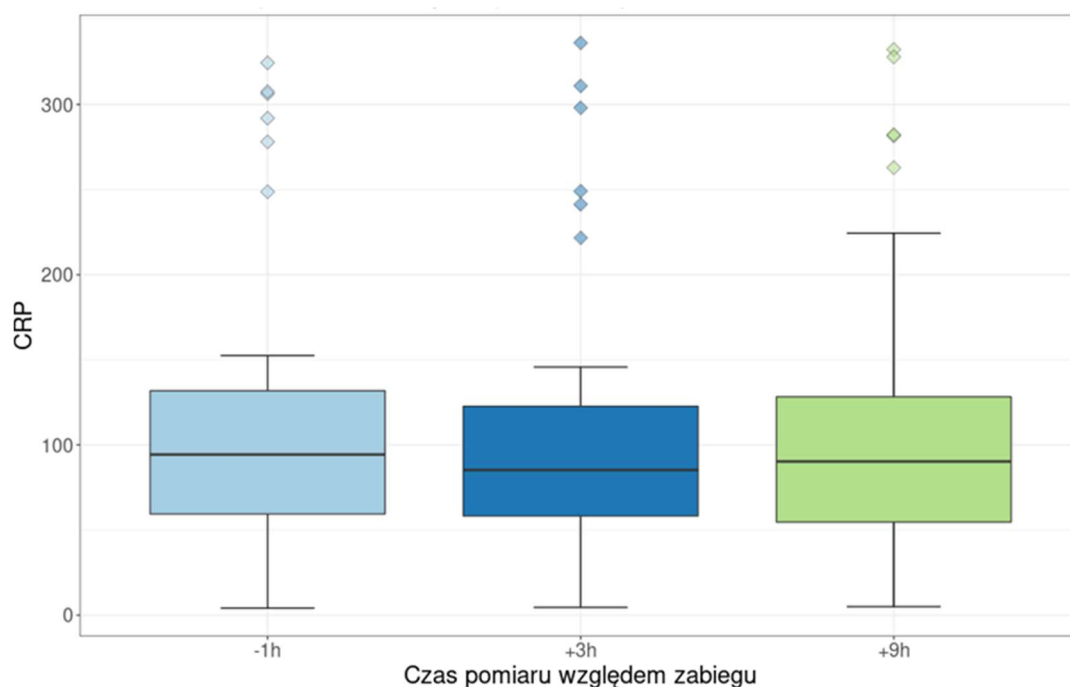


CRP. Ponieważ dane pomiarowe nie spełniały założeń ANOVY użyto nieparametrycznego testu Friedmana, który wykazał niewielką istotność różnic pomiędzy kolejnymi pomiarami CRP (p.value \approx 0,048). Analiza post-hoc wykazała, że jedyny istotny spadek nastąpił pomiędzy pomiarem 1h przed zabiegiem a 3h po zabiegu (p.value \approx 0,048).

Tabela 13. Analiza zbiorcza poziomu CRP – pobranie skóry do przeszczepu

Parametr Pobrania \ Czas	-1	+3	+9
Minimum	4,13	4,54	4,98
Maximum	324,50	336,16	332,32
Średnia	115,62	110,20	113,91
Mediana	94,33	85,26	90,24
Odchylenie standardowe	91,01	87,00	89,92

Rysunek 2. Poziom CPR; pobranie skóry do przeszczepu



Prokalcytonina. Test Friedmana nie wykazał istotnych różnic w poziomach prokalcytoniny.

Tabela 14. Analiza zbiorcza poziomu prokalcytoniny – pobranie skóry do przeszczepu

Parametr Pobrania \ Czas	-1	+3	+9
Minimum	0,02	0,03	0,04
Maximum	146,10	140,70	128,1
Średnia	6,24	5,83	5,73
Mediana	0,37	0,32	0,34
Odchylenie standardowe	25,27	24,20	22,40

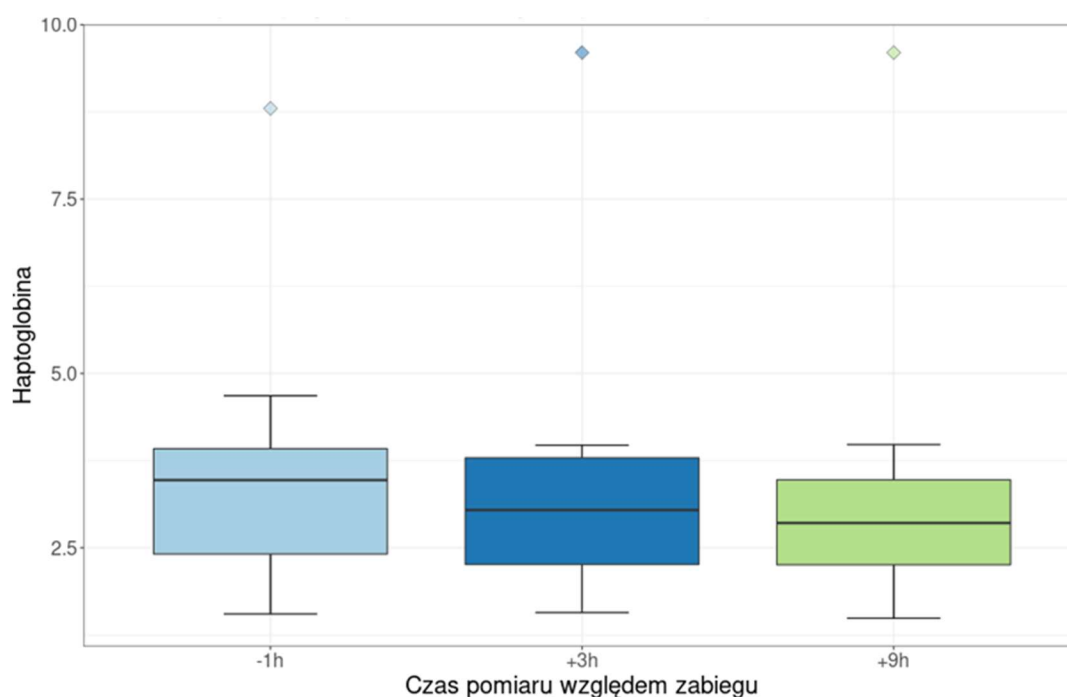
Haptoglobina. Rozkład wyników haptoglobiny także nie spełniał założeń potrzebnych do przeprowadzenia analizy wariancji. Test Friedmana wykazał istotne różnice

pomiędzy kolejnymi pomiarami haptoglobiny (p.value $\approx 0,0001$). Analiza post-hoc przy pomocy sparowanych testów Wilcozona wykazała istotny spadek wartości tego parametru pomiędzy pomiarem -1h przed zabiegiem a dwoma kolejnymi pomiarami +3h (p.value $\approx 0,0005$) i +9h (p.value $\approx 0,001$). Pomędzy pomiarami +3h i +9h nie stwierdzono istotnych różnic.

Tabela 15. Analiza zbiorcza poziomu haptoglobiny – pobranie skóry do przeszczepu

Parametr Pobrania \ Czas	-1	+3	+9
Minimum	1,55	1,64	1,63
Maximum	8,8	9,6	9,6
Średnia	3,28	3,10	2,98
Mediana	3,34	3,04	2,83
Odchylenie standardowe	1,28	1,40	1,38

Rysunek 3. Poziom haptoglobiny; pobranie skóry do przeszczepu

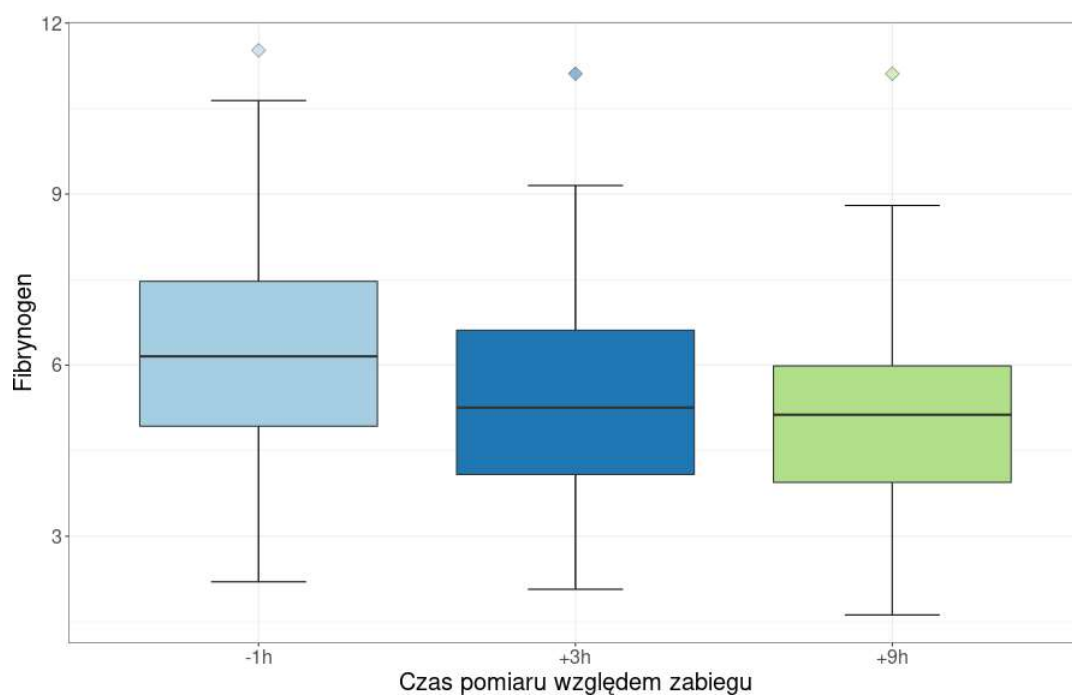


Fibrynogen. Analiza wariancji wykazała istotne różnice w poziomie fibrynogenu (p.value $\approx 4,9 \cdot 10^{-7}$). Analiza post-hoc wykazała, że fibrynogen ma istotnie niższy poziom 3h po zabiegu i 9h po zabiegu w stosunku do pomiaru -1h (p.value odpowiednio $\approx 5,2 \cdot 10^{-5}$ oraz $\approx 0,0002$).

Tabela 16. Analiza zbiorcza poziomu fibrynogenu – pobranie skóry do przeszczepu.

Parametr Pobrania	Czas		
	-1	+3	+9
Minimum	2,20	2,07	1,62
Maximum	11,52	29,00	8,8
Średnia	6,35	6,23	5,11
Mediana	6,15	5,34	5,13
Odchylenie standardowe	2,24	4,52	2,14

Rysunek 4. Poziom fibrynogenu; pobranie skóry do przeszczepu



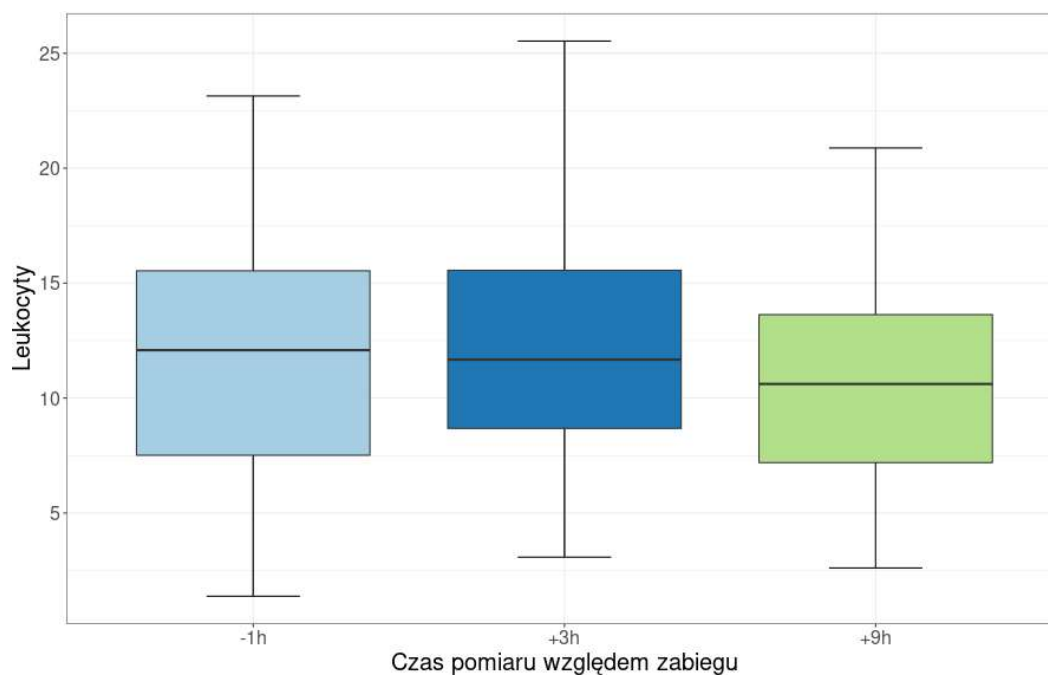
2.2 Nekrektomia do powięzi

Leukocyty. Zmiany w ilości leukocytów zbadano przy pomocy rANOVY. Stwierdzono minimalnie istotne różnice pomiędzy pomiarami ($p.value \approx 0.041$). Analiza post-hoc wykazała, że istotny spadek wystąpił pomiędzy pomiarem +3h a pomiarem +9h ($p.value \approx 0,024$).

Tabela 17. Analiza zbiorcza poziomu leukocytów – Nekrektomia do powięzi

Parametr Pobrania \ Czas	-1	+3	+9
Minimum	1,38	3,08	2,61
Maximum	19,35	25,53	20,88
Średnia	11,78	12,47	10,90
Mediana	12,08	11,67	10,61
Odchylenie standardowe	5,44	5,32	4,41

Rysunek 5. Poziom Leukocytów; nekrektomia do powięzi



CRP. Analiza wariancji dla pomiarów wielokrotnych nie stwierdziła istotnych różnic w poziomach CRP.

Tabela 18. Analiza zbiorcza poziomu CRP – Nekrektomia do powieży

Czas Parametr Pobrania	-1	+3	+9
Minimum	59,57	57,17	55,48
Maximum	379,32	324,08	329,10
Średnia	187,42	181,97	183,59
Mediana	173,47	177,10	176,85
Odchylenie standardowe	77,39	71,21	72,99

Prokalcytonina. Test Friedmana nie stwierdził istotnych różnic w poziomach prokalcytoniny.

Tabela 19. Analiza zbiorcza poziomu prokalcytoniny – Nekrektomia do powieży.

Czas Parametr Pobrania	-1	+3	+9
Minimum	0,07	0,02	0,02
Maximum	74,0	119,4	43,4
Średnia	3,67	5,47	2,74
Mediana	0,54	0,47	0,5
Odchylenie standardowe	13,88	22,19	8,38

Haptoglobina. Przy pomocy rANOVY nie stwierdzony istotnych różnic w poziomach haptoglobiny.

Tabela 20. Analiza zbiorcza poziomu haptoglobiny – Nekrektomia do powieży

Czas Parametr Pobrania	-1	+3	+9
Minimum	0,49	0,52	0,55
Maximum	3,93	3,74	3,64
Średnia	2,37	2,32	2,34
Mediana	2,4	2,35	2,28
Odchylenie standardowe	0,95	0,89	0,94

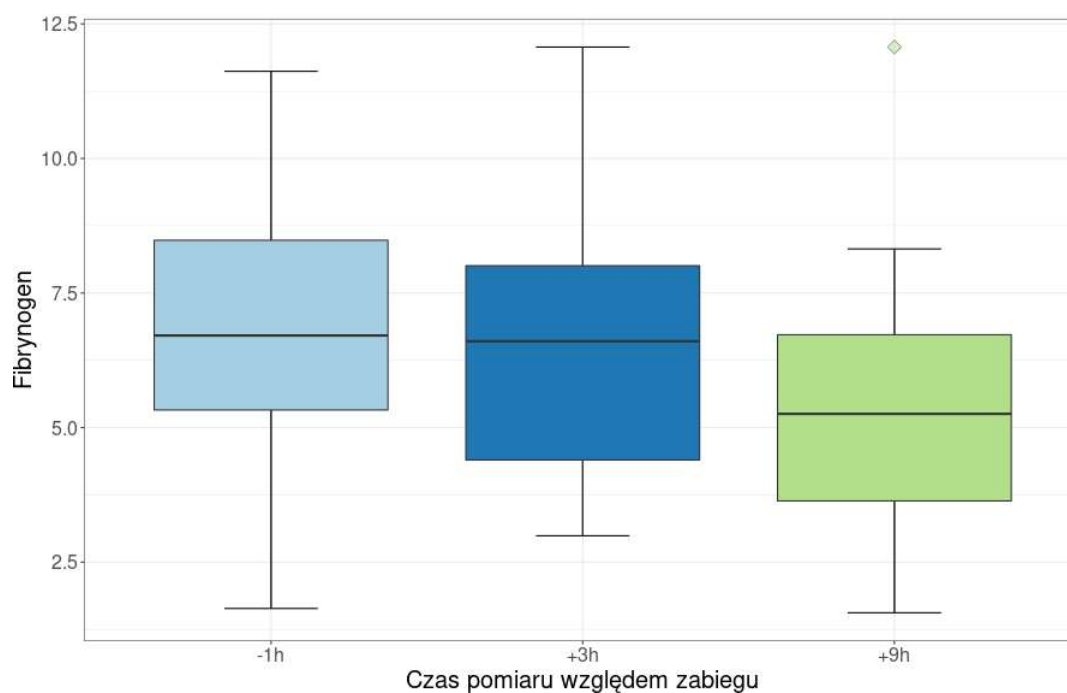
Fibrynogen. Analiza wariancji wykazało istotne ($p.value \approx 0.001$) różnice w poziomach fibrynogenu dla kolejnych pomiarów. W analizie post-hoc najistotniejszy

spadek zanotowano pomiędzy pomiarem -1h a pomiarem +9h (p.value \approx 0,006), nieco mniej zauważalny, ale wciąż statystycznie istotny był spadek pomiędzy pomiarem +3h a +9h (p.value \approx 0,03).

Tabela 21. Analiza zbiorcza poziomu fibrynogenu – Nekrektomia do powięzi

Parametr Pobrania \ Czas	-1	+3	+9
Minimum	1,64	2,99	1,56
Maximum	11,82	12,07	12,07
Średnia	6,84	6,49	5,41
Mediana	6,71	6,60	5,25
Odchylenie standardowe	2,44	2,31	2,28

Rysunek 6. Poziom fibrynogenu; nekrektomia do powięzi



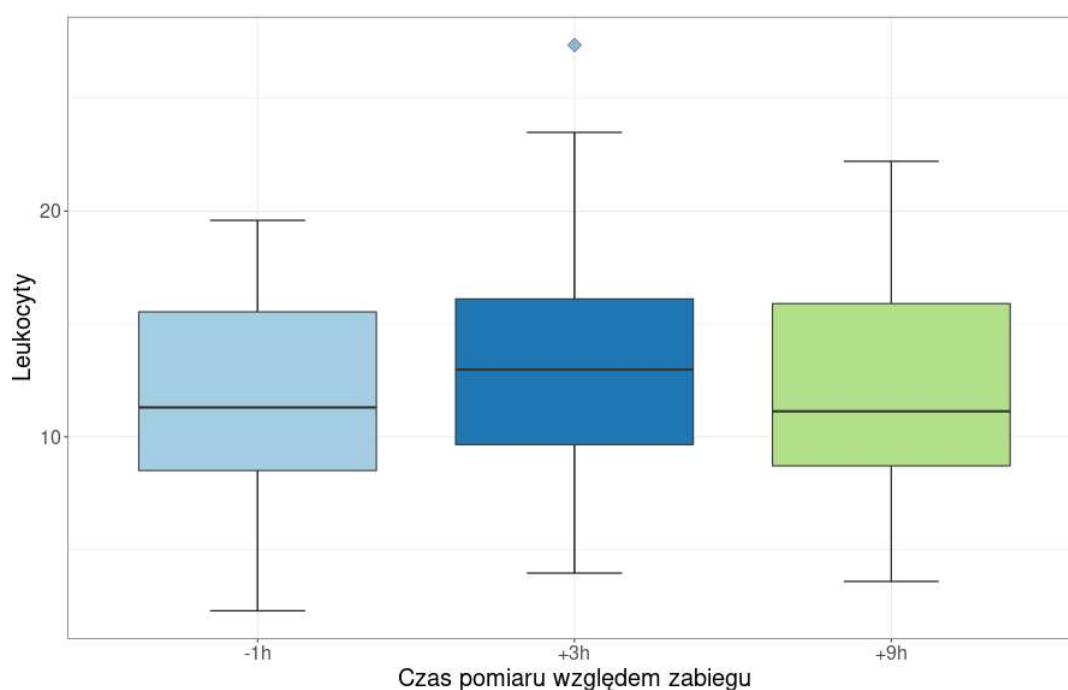
2.3 Nekrektomia styczna

Leukocyty. Analiza wariancji wykazała istotne (p.value \approx 0,0004) różnice w poziomach leukocytów. Analiza post-hoc wykazała istotny wzrost poziomu leukocytów dla pomiaru +3h w stosunku do pomiarów -1h (p.value \approx 0,001) i +9h (p.value \approx 0,036). Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy poziomami -1h i +9h.

Tabela 22. Analiza zbiorcza poziomu leukocytów – Nekrektomia styczna

Parametr Pobrania \ Czas	-1	+3	+9
Minimum	2,29	3,96	3,59
Maximum	19,59	27,36	22,21
Średnia	11,59	13,76	12,24
Mediana	11,30	12,98	11,13
Odchylenie standardowe	4,17	5,82	5,03

Rysunek 7. Poziom leukocytów; nekretomia styczna

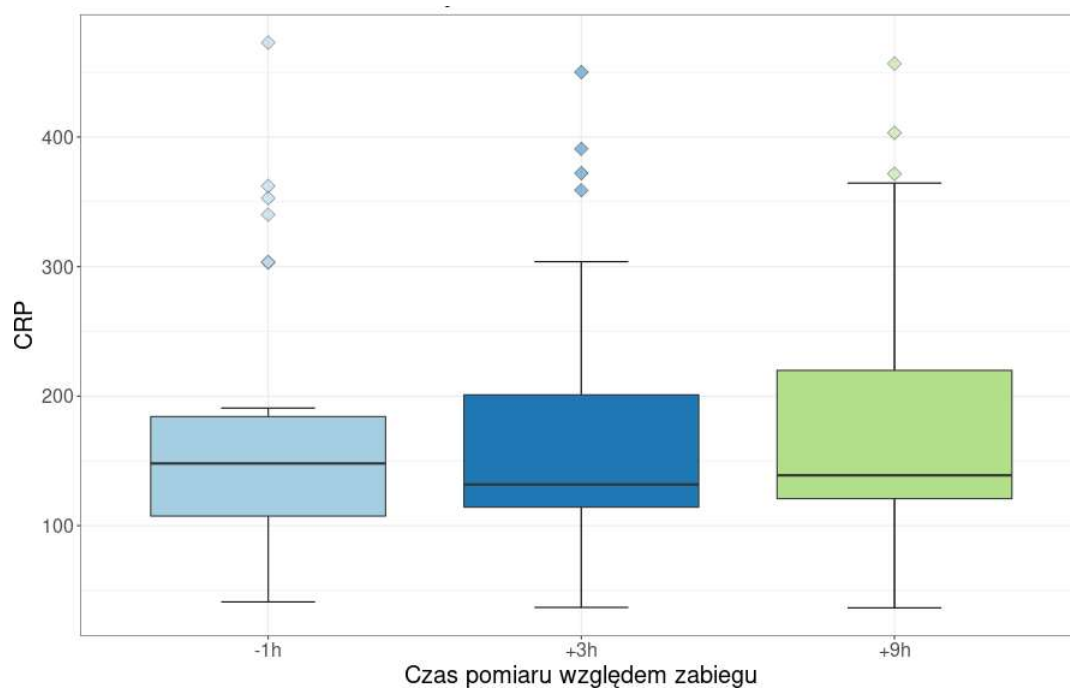


CRP. Podobnie jak w przypadku pobrania skóry do przeszczepu rozkłady wyników pomiarów CRP nie spełniały założeń ANOVY. Test Friedmana wykazał istotne różnice w poziomach CRP ($p.value \approx 0,005$). Analiza post-hoc przy pomocy sparowanych testów Wilcozona wykazała istotny wzrost CRP dla pomiaru +9h w porównaniu do pomiaru +3h ($p.value \approx 0,01$).

Tabela 23. Analiza zbiorcza poziomu CRP – Nekrektomia styczna

Parametr Pobrania \ Czas	-1	+3	+9
Minimum	41,21	36,97	36,63
Maximum	427,88	450,16	456,62
Średnia	173,16	173,54	188,23
Mediana	148,06	131,87	138,90
Odchylenie standardowe	108,49	111,23	115,86

Rysunek 8. Poziom CPR; nekrektomia styczna



Prokalcytonina. Test Friedmana nie wykazał istotnych różnic w poziomach prokalcytoniny dla kolejnych pomiarów.

Tabela 24. Analiza zbiorcza poziomu prokalcytoniny – Nekrektomia styczna

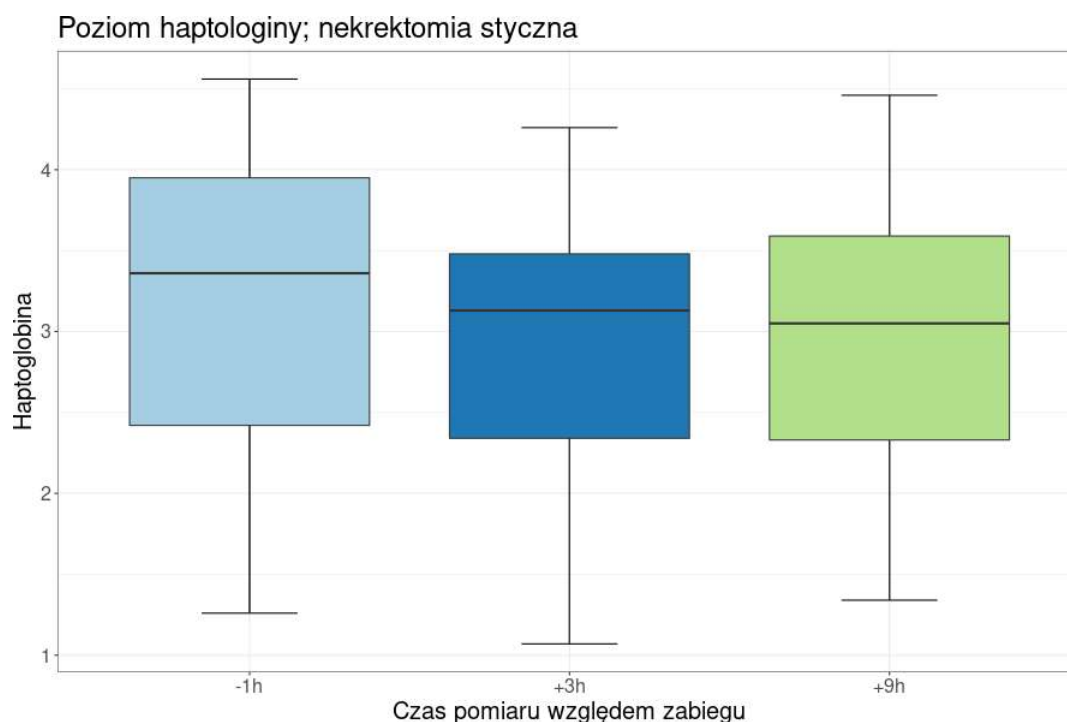
Parametr Pobrania \ Czas	-1	+3	+9
Minimum	0,03	0,08	0,09
Maximum	17,50	13,90	10,60
Średnia	1,26	1,06	1,00
Mediana	0,23	0,23	0,35
Odchylenie standardowe	3,28	2,60	1,97

Haptoglobina. Analiza wariancji wykazała istotne różnice w ilości haptoglobiny dla kolejnych pomiarów ($p.value \approx 0,004$). W szczególności, podczas analizy post-hoc odnotowano istotny spadek poziomu $+3h$ po zabiegu w stosunku do $-1h$ przed zabiegiem ($p.value \approx 0,013$).

Tabela 25. Analiza zbiorcza poziomu haptoglobiny – Nekrektomia styczna

Parametr Pobrania \ Czas	-1	+3	+9
Minimum	1,26	1,07	1,34
Maximum	4,56	1,26	4,46
Średnia	3,15	2,95	3,01
Mediana	3,36	3,13	3,05
Odchylenie standardowe	0,95	0,86	0,87

Rysunek 9. Poziom haptoglobiny; nekrektomia styczna

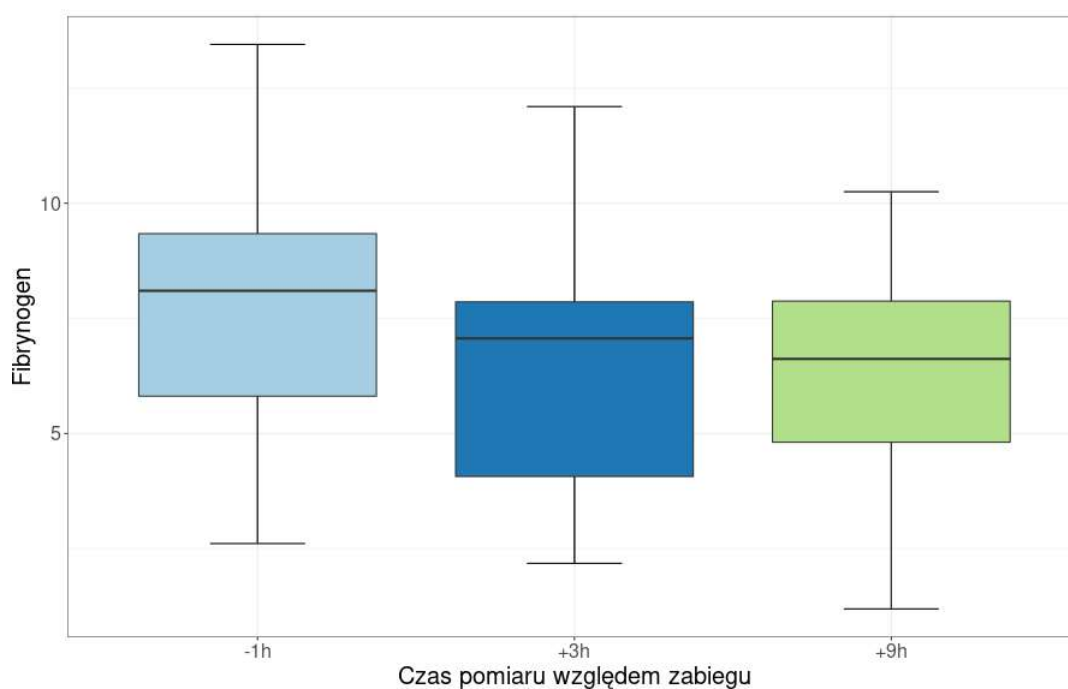


Fibrynogen. Podobnie jak w przypadku pozostałych zabiegów analiza wariancji poziomów fibrynogenu wykazała istotne różnice ($p.value \approx 0,0001$). Poziomy fibrynogenu w pomiarach $+3h$ i $+9h$ były istotnie niższe w stosunku do pomiaru $(-1h)$ ($p.value$ odpowiednio $\approx 0,005$ oraz $\approx 0,0003$). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy pomiarami $+3h$ i $+9h$.

Tabela 26. Analiza zbiorcza poziomu fibrynogenu – Nekrektomia styczna

Parametr Pobrania \ Czas	-1	+3	+9
Minimum	2,61	2,18	1,19
Maximum	13,45	12,10	10,25
Średnia	7,88	6,48	6,14
Mediana	8,10	7,01	6,62
Odchylenie standardowe	2,59	2,58	2,45

Rysunek 10. Poziom fibrynogeny; nekrektomia styczna



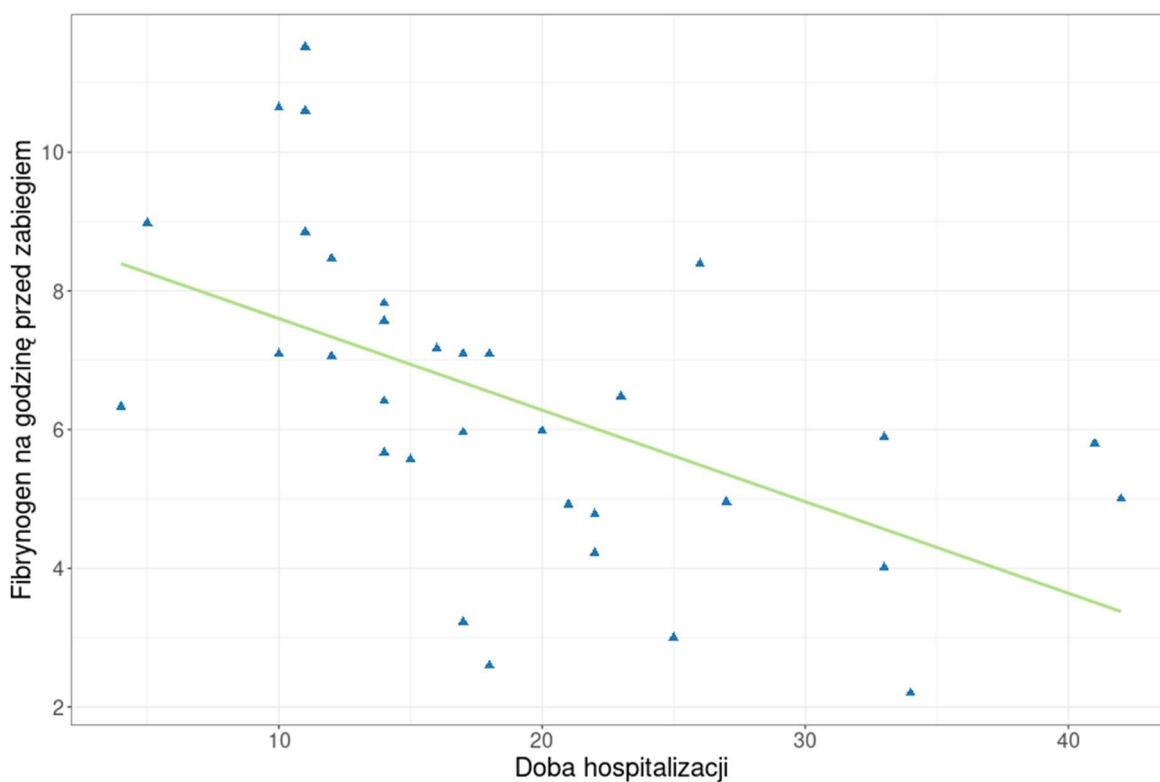
3. Wpływ pozostałych zmiennych na dynamikę zmian okołozabiegowych

Z powodu dużej ilości testów w wypadku testowania korelacji ustalono p.value na poziomie 0,005 w celu uniknięcia nadmiernej ilości błędów pierwszego rodzaju. Co więcej, odstąpiono od porównywania poziomów zmiennych pomiędzy grupami, z których mniejsza liczyła 4 bądź mniej obserwacji z powodu małej wiarygodności takich porównań.

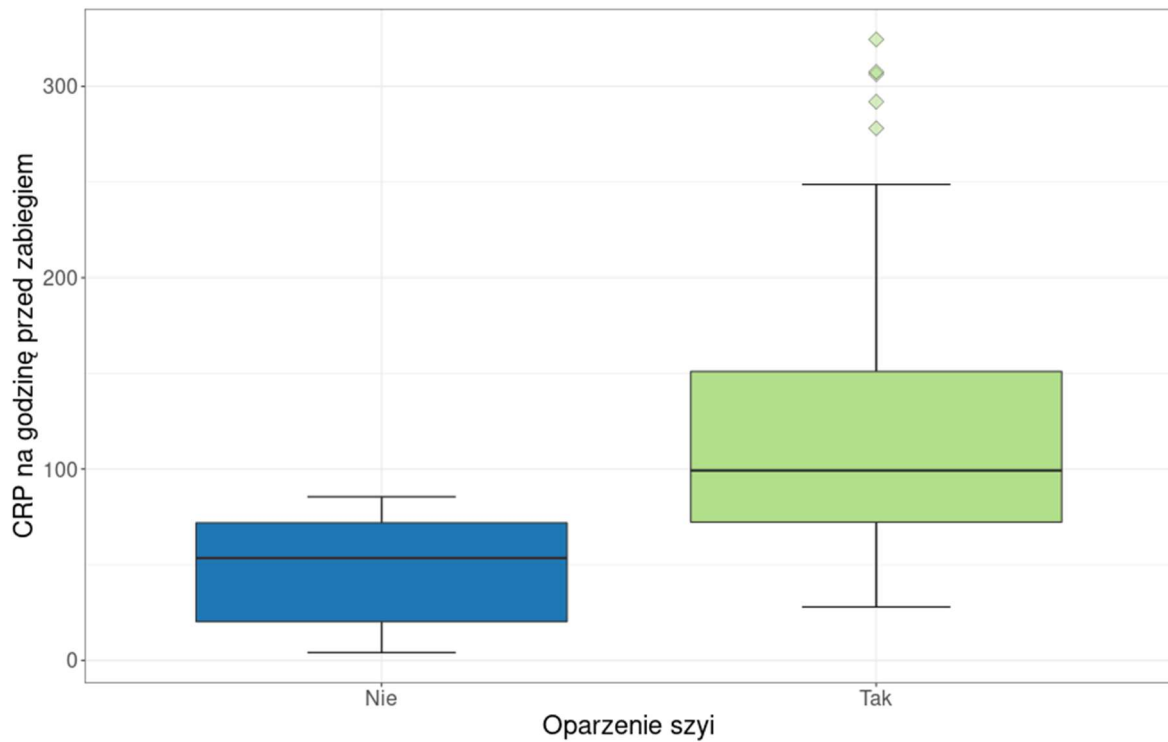
3.1 Poziomy startowe.

Pobranie. W przypadku pacjentów zakwalifikowanych do pobrania skóry do przeszczepu stwierdzono istotną negatywną korelację pomiędzy poziomem fibrynogenu na godzinę przed zabiegiem a dobą hospitalizacji ($p.value \approx 0,0009$). Ponadto istotny wpływ na poziom CRP miało miejsce oparzenia - zanotowano istotnie wyższe poziomy u pacjentów oparzonych na szyi ($p.value \approx 0.002$).

Rysunek 11. Zależność poziomu startowego fibrynogenu od długości hospitalizacji

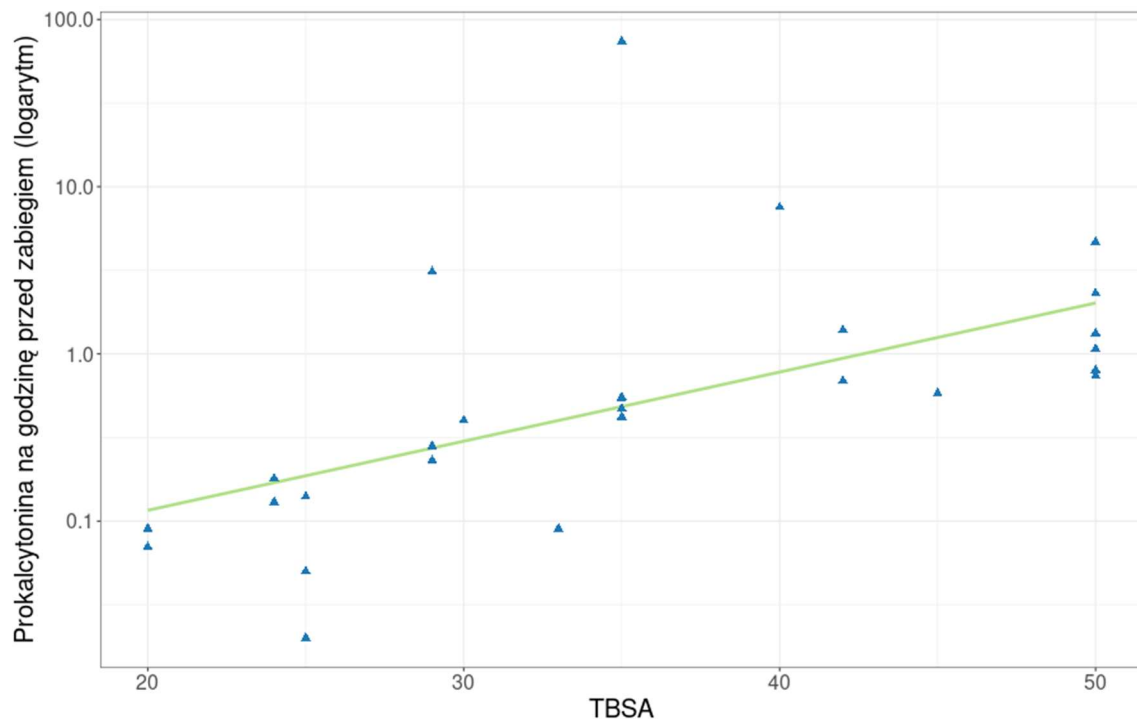


Rysunek 12. Pobranie skóry do przeszczepu; poziomy CPR

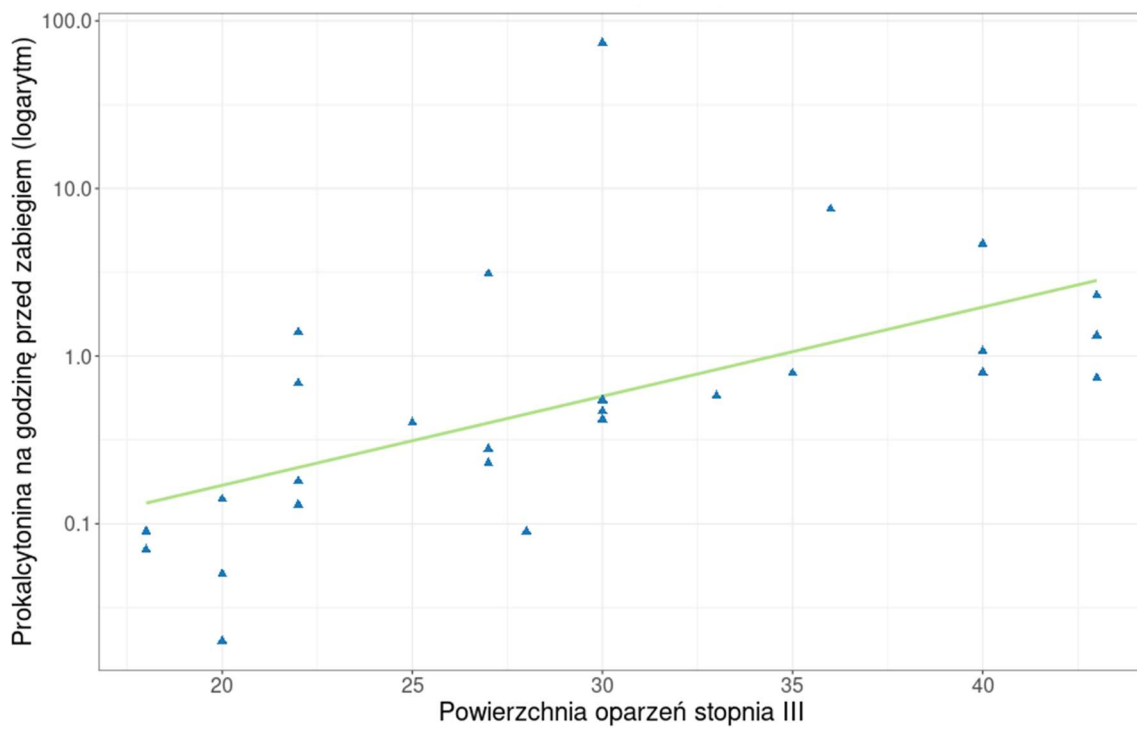


Nekrektomia do powięzi. Wyjściowe poziomy prokalcytoniny były istotnie skorelowane z TBSA (p.value $\approx 1,82 \cdot 10^{-6}$), w szczególności korelacja została zaobserwowana pomiędzy powierzchnią oparzeń stopnia III (p.value $\approx 2,87 \cdot 10^{-5}$). Zauważono także istotnie wyższy poziom CRP u pacjentów z oparzoną przednią połową tułowia (p.value $\approx 0,002$) oraz istotnie wyższą prokalcytoninę u pacjentów z oparzeniem dróg oddechowych (p.value $\approx 0,001$). Poniższe wykresy i boxploty stosują skalę logarytmiczną do poziomów prokalcytoniny z powodu bardzo niesymetrycznego rozkładu wyników.

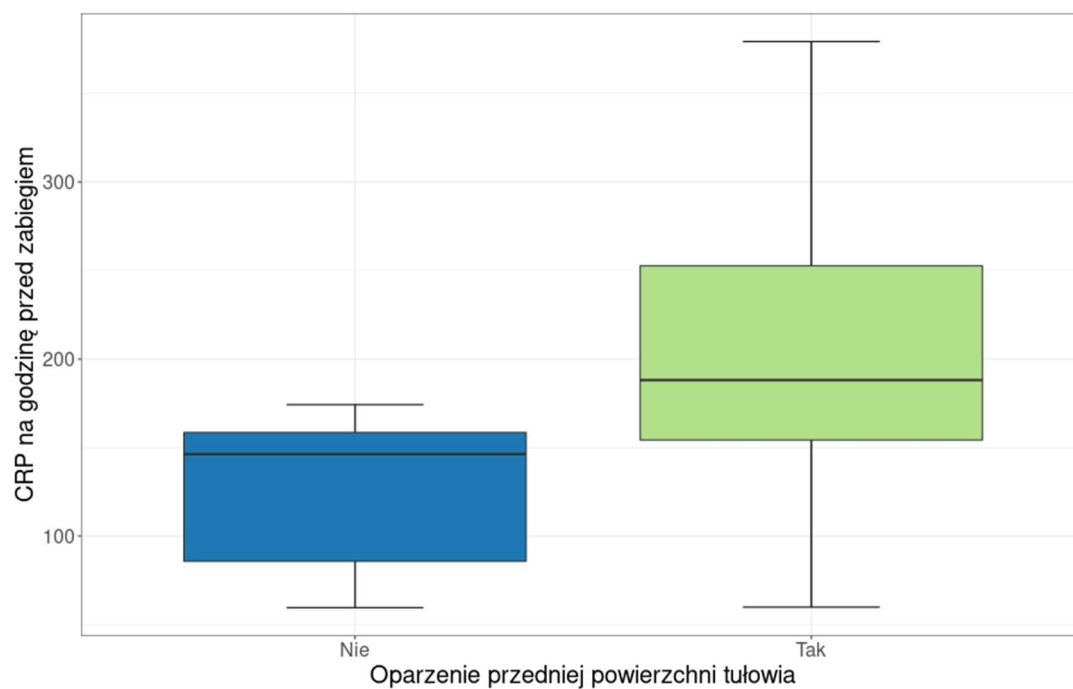
Rysunek 13. Nekretnomia do powięzi; poziom prokalcytoniny



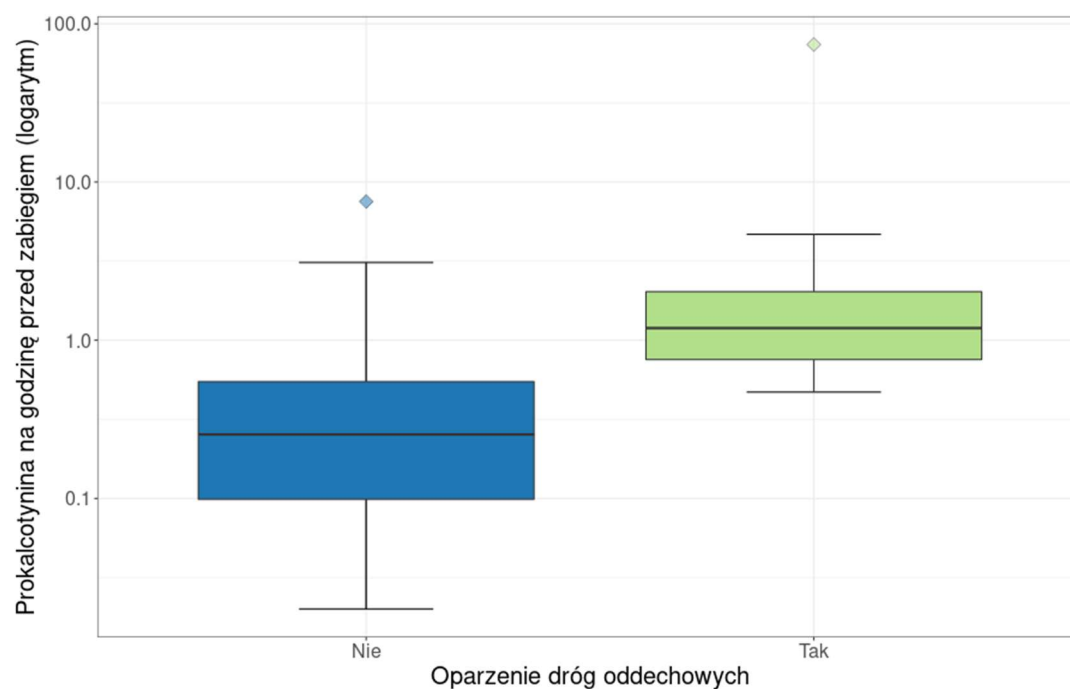
Rysunek 14. Nekretnomia do powięzi; poziom prokalcytoniny



Rysunek 15. Nekretnomia do powięzi; poziomy CPR



Rysunek 16. Nekretnomia do powięzi; poziomy prokalcotyniny



Nekretnomia styczna. Nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy poziomami parametrów stanu zapalnego na godzinę przed zabiegiem a pozostałymi zmiennymi wyjaśniającymi.

3.2 Wpływ pozostałych parametrów na dynamikę zmian.

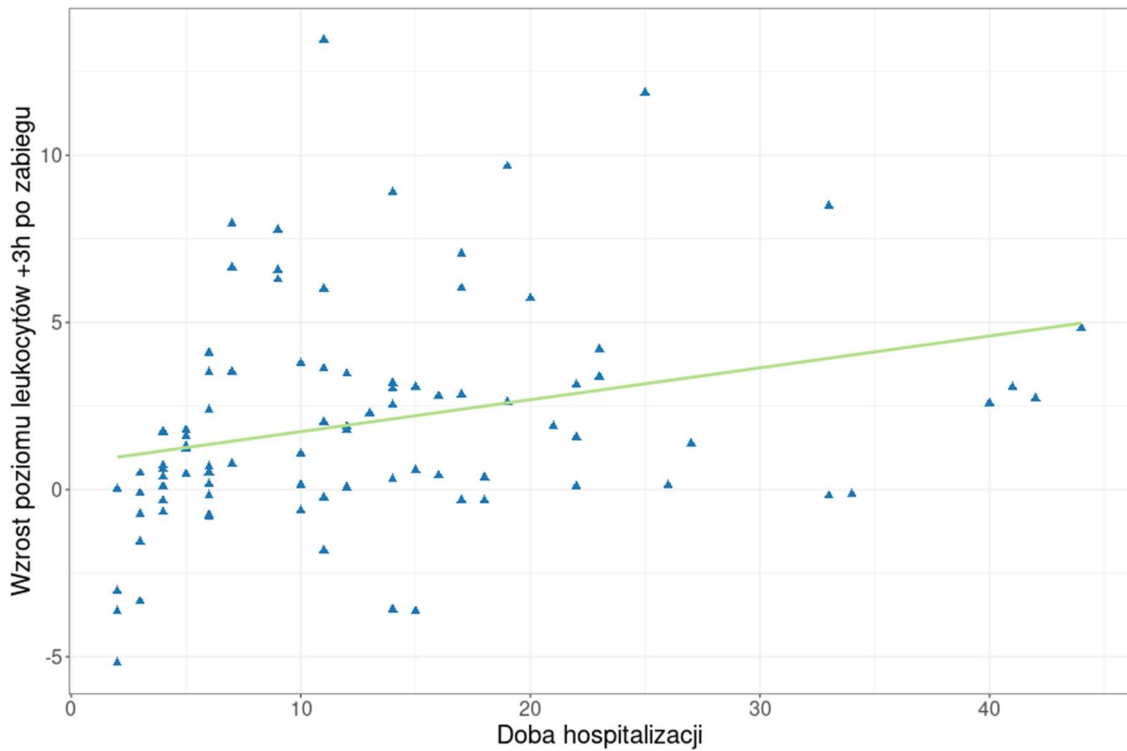
Pobranie skóry do przeszczepu. W przypadku tego zabiegu nie stwierdzono istotnej korelacji pomiędzy wiekiem, TBSA, dobą hospitalizacji ani głębokością oparzenia a zmianą poziomu zmierzonych parametrów stanów zapalnego w kolejnych pomiarach.

Nekrektomia styczna. W przypadku nekretomii stycznej test na istotność współczynnika korelacji Spearmana wykazał istotną dodatnią korelację pomiędzy wzrostem poziomu leukocytów po zabiegu a dobą hospitalizacji, tzn. wzrost poziomu leukocytów 3h po zabiegu był tym większy i dłużej trwała hospitalizacja (p.value $\approx 0,003$). Nie stwierdzono żadnych innych istotnych korelacji

Nekrektomia do powięzi. Podobnie jak w poprzedniej sytuacji, jedyna istotna korelacja zachodzi pomiędzy wzrostem poziomu leukocytów a dobą hospitalizacji (p.value $\approx 0,005$).

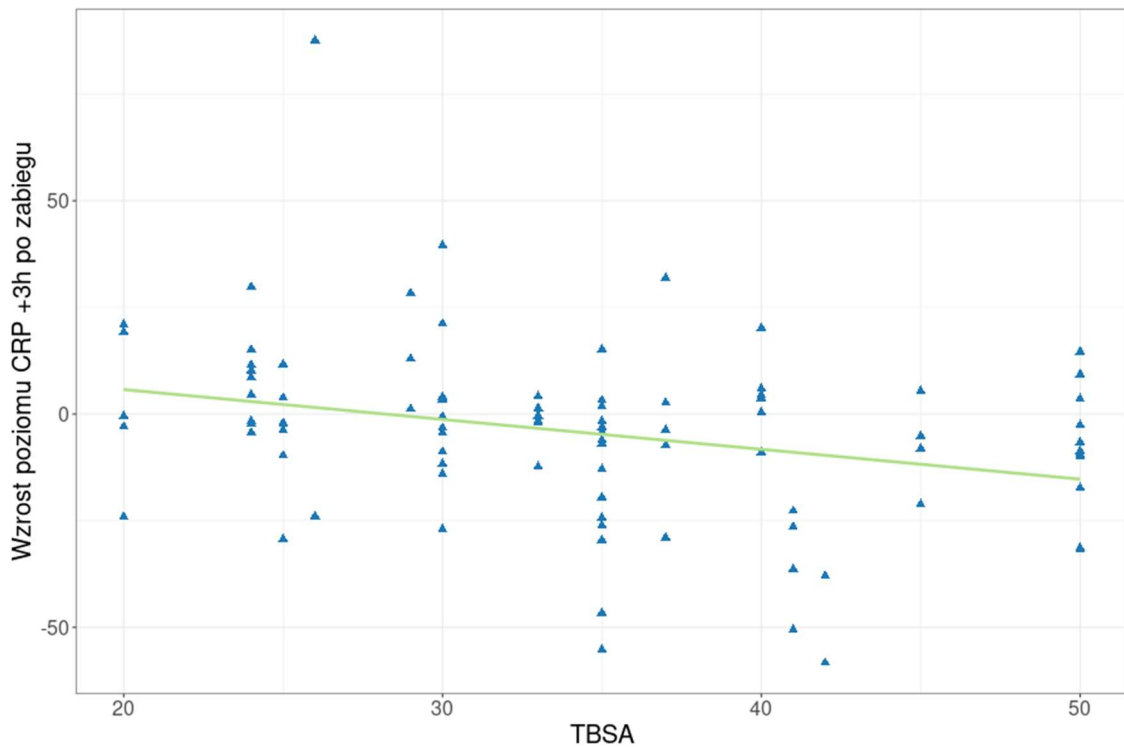
Wszystkie zabiegi. Zestawienie danych ze wszystkich zabiegów potwierdziło istotną zależność wzrostu leukocytów od doby hospitalizacji (p.value $\approx 0,007$) – wzrost leukocytów pomiędzy -1h a +3h był tym większy im dłużej trwała hospitalizacja. Na poniższym wykresie widać również, że efekt ten jest najwyraźniejszy do około 10. doby hospitalizacji, po czym zanika, co tłumaczy, dlaczego został wychwycony przez testy tylko w przypadku obu nekretomii.

Rysunek 17. Zależność poziomu leukocytów 3h po zabiegu od długości hospitalizacji



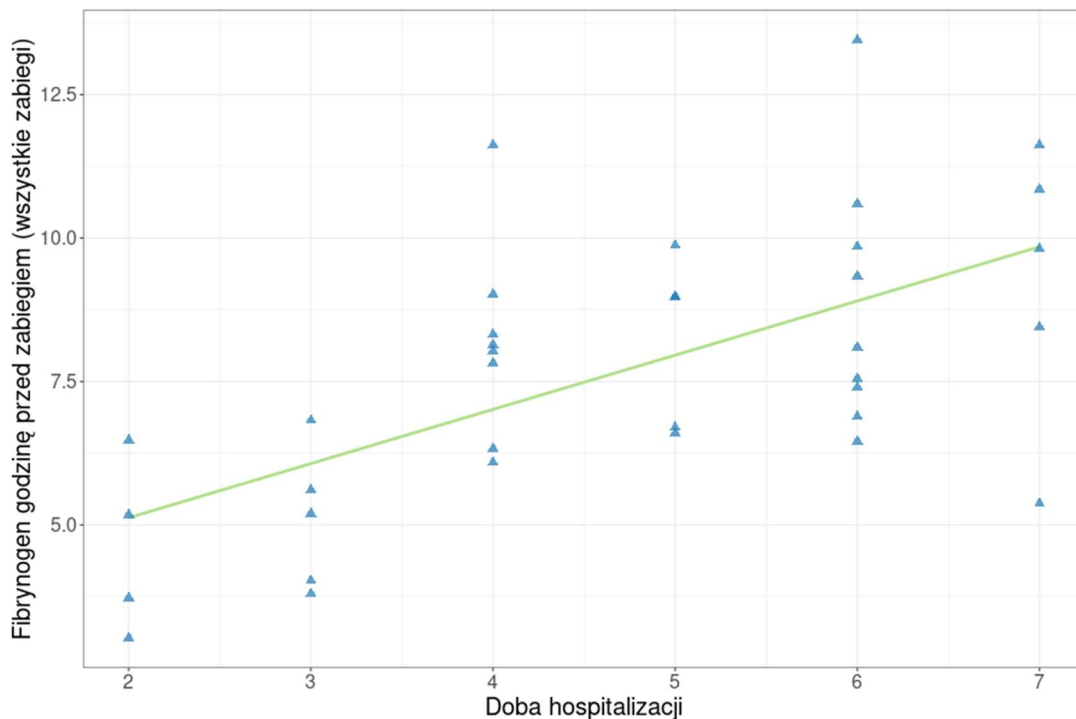
Stwierdzono również niewielką, ale istotną ($p.value \approx 0,005$) zależność zmiany CRP pomiędzy -1h a +3h od TBSA – CRP spadało bardziej u pacjentów z wyższą wartością TBSA.

Rysunek 18. Zależność poziomu CRP w 3h po zabiegu od TBSA

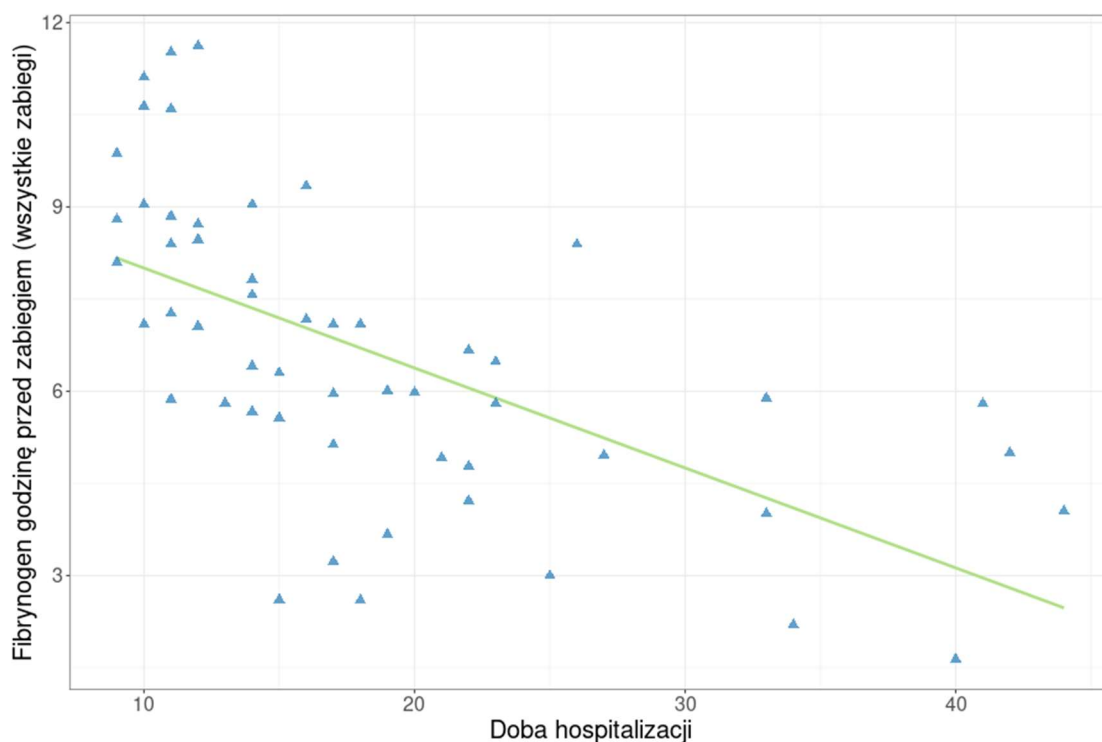


Po dokładniejszej analizie zależność poziomu fibrynogenu od doby hospitalizacji okazała się nieco bardziej skomplikowana. Fibrynogen rośnie do około 7 doby hospitalizacji, po czym od około 10 doby zaczyna spadać. Ponieważ pobranie skóry do przeszczepu wykonywano relatywnie późno od momentu rozpoczęcia hospitalizacji, ta korelacja została wyłapana przez test, w przeciwieństwie do obu nekrektomii. Po zestawieniu wszystkich obserwacji możemy przetestować poniższą hipotezę. Dla wszystkich zabiegów poziom fibrynogenu na godzinę przed zabiegiem był dodatnio skorelowany z dobą hospitalizacji do 8. dnia hospitalizacji ($p.value \approx 4.657 \cdot 10^{-5}$) oraz ujemnie skorelowany z dobą hospitalizacji po dniu 8. ($p.value \approx 1.289 \cdot 10^{-9}$) (nie było zabiegów w 8. dobie).

Rysunek 19. Zależność poziomu startowego fibrynogenu od długości hospitalizacji



Rysunek 20. Zależność poziomu startowego fibrynogenu od długości hospitalizacji



4. Porównanie dynamiki zmian pomiędzy zabiegami

Nie stwierdzono istotnych różnic w dynamice zmian pomiędzy zabiegami.

5. Wskaźniki prognostyczne zgonu

Dla każdego z wyliczonych predyktorów zgonu utworzony model regresji logistycznej. Przetestowano istotność utworzonych modeli otrzymując następujące wyniki:

Tabela 27a. Predyktory zgonu

Predyktor	P.value testu chi-kwadrat
ABSI	0,001
BOBI	0,007
BAUX	0,006
R-BAUX	0,003
PBI	0,003

Zgodnie z tym, co można zauważyć w tabeli, wszystkie predyktory miały istotną wartość wyjaśniającą.

Porównano także absolutny wynik funkcji dewiacji mierzącej poziom dopasowania modelu do danych (im niższa wartość tym lepsze dopasowanie i większa jakość predykcji) otrzymując następujące wyniki:

Tabela 25b. Predyktory zgonu

Predyktor	Dewiacja modelu logistycznego
ABSI	17,98
BOBI	21,14
BAUX	20,96
R-BAUX	19,6
PBI	19,85

Tak jak zostało to ujęte w tabeli, najlepszą wartość predykcyjną miał ABSI.

V. Dyskusja

Oparzenie obejmujące znaczną powierzchnię ciała i pełną grubość skóry to jeden z najcięższych urazów, jakich może doznać człowiek. Skutkuje ono wyniszczającą organizm odpowiedzią na stres, będącą reakcją na uraz. W przypadku ciężkich oparzeń trudno mówić o leczeniu rany oparzeniowej, ponieważ chorzy wymagają tak naprawdę kompleksowego leczenia choroby oparzeniowej. Pacjent ciężko oparzony, często we wstrząsie od pierwszej doby po urazie, niejednokrotnie wymaga w przebiegu leczenia licznych zabiegów chirurgicznych. Czynniki te prowadzą do zaburzenia homeostazy organizmu. Poza ranami będącymi bezpośrednio wynikiem oparzenia, działanie zespołu chirurgicznego skutkuje powstaniem kolejnych. Każda z nich może stać się wrotami zakażenia. Zabiegi, włącznie ze zmianami opatrunku, przeprowadzane są w warunkach sali operacyjnej, z zachowaniem najwyższych standardów czystości pola operacyjnego. Pomimo to nie ma gwarancji, iż nie dojdzie do zanieczyszczenia ran, którego źródłem może być przykładowo flora bakteryjna rozwijająca się w nieoczyszczonej jeszcze martwicy. Pojawia się także problem translokacji flory przewodu pokarmowego. Należy podkreślić także, że chorzy z oparzeniem znacznej powierzchni ciała muszą posiadać przynajmniej 2 dożylne wkłucia obwodowe a nierzadko także wkłucie centralne czy cewnik do dializ. Pacjenci ci często wymagają także intubacji oraz sztucznej wentylacji. Za kolejne wrota infekcji z pewnością można uznać cewnik w pęcherzu moczowym. A zatem w czasie leczenia pacjenta ciężko oparzonego zakażenie musi być brane pod uwagę cały czas. Tak więc niezwykle cenna staje się tutaj każda technika diagnostyki infekcji. W przebiegu leczenia pacjentów oparzonych obserwuje się wpływ agresywnej interwencji chirurgicznej na reakcję zapalną organizmu. Nie ma jednak w literaturze dostępnych informacji, czy i w jaki sposób zabiegi chirurgicznego oczyszczania ran oparzeniowych oraz pobierania skóry do przeszczepu wpływają na markery stanu zapalnego badane w tym doktoracie.

U pacjentów ciężko oparzonych reakcje hipermetaboliczne, zmiany w układzie hormonalnym oraz odpowiedź zapalna obserwowane są przez przynajmniej 2 lata po urazie [166,167]. Jeschke i wsp. w dużym prospektywnym badaniu przeprowadzonym na grupie 977 ciężko oparzonych dzieci wykazali ponad to, że uraz, którego ta grupa pacjentów doznała, wpłynął na ekspresję białek ostrej fazy prowadząc do utrzymującego się nawet do 9 miesięcy po oparzeniu podwyższonego poziomu haptoglobiny, CRP oraz α 1- glikoproteiny [168]. Patofizjologiczna odpowiedź organizmu na ciężkie oparzenie prowadzi do zwiększenia

śmiertelności w tej grupie pacjentów w związku z rosnącą podatnością na infekcje oraz rozwój posocznicy. Ponad 50% zgonów pacjentów oparzonych jest wynikiem sepsy oraz niewydolności wielonarządowej [169]. U chorych z oparzeniem ponad 20% TBSA infekcja poprzedza wystąpienie MOD aż w 83% przypadków [170]. Wczesne rozpoznanie inwazyjnego zakażenia, poznanie jego etiologii oraz włączenie skutecznego leczenia jest kluczowe w tej grupie pacjentów. Z drugiej strony w oddziałach oparzeniowych ważnym aspektem leczenia powinna być racjonalizacja polityki antybiotykowej, z uwagi na coraz powszechniejsze występowanie infekcji szczepami bakterii lekoopornych i wielolekoopornych. Nie bez znaczenia dla diagnostyki stanu zapalnego pozostaje konieczność wykonywania u chorych licznych zabiegów operacyjnych mających na celu usunięcie tkanek martwiczych, a następnie chirurgiczne zamknięcie rany oparzeniowej. Początkowo wolna od bakterii rana oparzeniowa po kilku dniach staje się doskonałą pożywką dla bakterii. Retrospektywne badanie przeprowadzone na grupie 252 pacjentów oddziału oparzeniowego Szpitala Uniwersyteckiego w Aachen wykazało, że im większą ilość bakterii stwierdzano w wymazach pobranych z rany, tym większe było ryzyko rozwoju infekcji. Ponadto wykazano, iż obecność więcej niż jednej bakterii w ranie istotnie wydłużało czas antybiotykoterapii i całkowity czas hospitalizacji. Autorzy tego badania podkreślili także że najistotniejszymi czynnikami rzutującymi na śmiertelność w tej grupie pacjentów były całkowita powierzchnia oparzenia przekraczająca 30% oraz późne chirurgiczne opracowanie rany oparzeniowej [171].

Konieczność szybkiego rozpoznawania zakażenia krwi jest od wielu lat tematem szeroko dyskutowanym. Wytyczne dotyczące diagnostyki i rozpoznawania sepsy wielokrotnie ewoluowały. Wytyczne te odnoszą się jednak do tak zwanej populacji ogólnej, od której z uwagi na hipermetaboliczną reakcję organizmu, związane z tym objawy fizykalne i laboratoryjne, pacjent oparzony znacząco różni się. Z uwagi na to populacja chorych oparzonych została wykluczona z badań będących podstawą do opracowania definicję sepsy (SEPSIS-3) oraz wytycznych Surviving Sepsis Campaign [102, 143]. Sepsę u pacjenta oparzonego charakteryzują unikalne cechy patofizjologiczne, a ogólnie stosowane kryteria diagnostyczne sepsy się znajdują tutaj często zastosowania, choć nie należy ich pomijać podczas oceny chorego [173]. W ostatnich latach wzrosła świadomość problemu sepsy u pacjentów oparzonych, a jest to problem znaczący, ponieważ infekcje są najczęstszym występującym tu powikłaniem a sepsa najczęstszą przyczyną zgonu chorych oparzonych stanowiąc 50-84% wszystkich zgonów wśród dorosłych pacjentów oddziałów oparzeniowych [174, 175]. Naukowcy ze Stanów Zjednoczonych oraz Niemiec są autorami największego

wkładu w badania nad tym tematem [173]. Brak standardów i wytycznych uwzględniających grupę pacjentów oparzonych skłonił amerykańskich klinicystów do tego, aby jako pierwsi przedstawili kryteria rozpoznania sepsy u pacjentów oparzonych. W 2007 roku, na konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Leczenia Oparzeń poświęconej tematyce zakażeń, grupa ekspertów opracowała konsensus i przedstawiła kryteria rozpoznawania sepsy u pacjenta oparzonego [172]. Sepsa u pacjenta oparzonego, z dodatnim wynikiem posiewu lub zidentyfikowanym źródłem infekcji lub kliniczną odpowiedzią na leczenie przeciw bakteryjne, może zostać zdiagnozowana w przypadku spełnienia trzech lub więcej kryteriów: temperatura ciała przekraczająca 39 lub mniejsza niż 36,5 stopnia Celsjusza; nasilająca się tachykardia przekraczająca 110/min, nasilające się tachypnoe wynoszące ponad 25 oddechów na minutę lub wentylacja przekraczająca 12 l/min; liczba płytek krwi poniżej 100 000/ul; hiperglikemia u pacjenta bez rozpoznanej cukrzycy; brak możliwości kontynuowania żywienia dojelitowego trwające powyżej 24 godzin u chorego z rozpoznaną już infekcją.

Amerykańskie Towarzystwo Leczenia Oparzeń, podobnie jak grupa robocza opracowująca kryteria SEPSIS-3, odrzuciła termin „ciężka sepsa” ponieważ uznano, iż każdy pacjent z oparzeniem przekraczającym 20% TBSA prezentuje zespół objawów SIRS nierzadko o charakterze przewlekłym, z utrzymującą się reakcją zapalną, immunosupresją oraz zespołem katabolicznym [172, 178]. Na dzień dzisiejszy są to jedyne kryteria rozpoznawania sepsy dedykowane oparzeniom. Kryteria rozpoznawania sepsy wg konsensusu SEPSIS-3, w których głównym narzędziem jest skala SOFA, nieuwzględniają największego narządu ludzkiego ciała jakim jest skóra, nie wydają się być zasadne celem oceny chorego oparzonego. Aby zminimalizować powikłania septyczne i im zapobiec, konieczne są jasne kryteria diagnostyczne sepsy u pacjentów oparzonych. Nacisk powinien także zostać położony na poprawę diagnostyki infekcji.

5.1 Wstrząs oparzeniowy

Według aktualnie obowiązującej definicji wstrząs to zagrażająca życiu, uogólniona postać ostrej niewydolności krążenia powiązana z niewystarczającą podażą tlenu do komórek, czyli stan, w którym układ krążenia nie dostarcza do tkanek tlenu w ilości pokrywającej ich zapotrzebowanie. W konsekwencji nasilenia metabolizmu beztlenowego dochodzi do zwiększenia stężenia mleczanów we krwi [177].

Wstrząs rozwija się w wyniku wystąpienia jednego z dalej wymienionych mechanizmów lub w skutek ich współwystępowania [178]. Wstrząs hipowolemiczny związany jest ze zmniejszeniem całkowitej objętości krwi w następstwie czego dochodzi do bezwzględnej hipowolemii. Wstrząs dystrybucyjny przebiega natomiast z poszerzeniem naczyń krwionośnych oraz z następowym wzrostem objętości łożyska naczyniowego co w konsekwencji prowadzi do spadku oporu obwodowego z zaburzeniem przepływu krwi przez tkanki i narządy wywołującym względną hipowolemię. Element dystrybucyjny wstrząsu oparzeniowego uwarunkowany jest rozszerzeniem naczyń spowodowanym działaniem mediatorów stanu zapalnego. Wstrząs kardiogeny spowodowany jest zmniejszeniem rzutu serca w wyniku zaburzenia jego czynności skurczowej. Wstrząs obturacyjny związany z występowaniem przeszkody w krążeniu.

Wstrząs oparzeniowy jest skomplikowanym procesem dysfunkcji krążenia i mikrokrążenia, połączeniem wstrząsu hipowolemicznego i dystrybucyjnego. Wstrząs występuje w pierwszych 24 do 72 godzin od oparzenia. Hipowolemia jest spowodowana przesunięciem płynów do tkanek, co powoduje obrzęk tkanek oparzonych jak i nieoparzonych. Dochodzi do tego utrata płynów z powierzchni oparzonej co prowadzi do spadku objętości osocza, spada także rzut serca w związku ze spadkiem ciśnienia końcoworozkurczowego. Dochodzi jednocześnie do wzrost oporu obwodowego spowodowanego depresyjnym oddziaływaniem czynników humoralnych. Co więcej, utracie płynów przez ranę towarzyszy utrata białka [179, 180]. Należy także pamiętać, iż oparzenie samo w sobie nie powoduje spadku ciśnienia, a wstrząs oparzeniowy rozwinąć może się w ciągu pierwszych kilku godzin po urazie [181].

Głównym celem leczenia wstrząsu oparzeniowego jest szybkie przywrócenie prawidłowego wypełnienia łożyska naczyniowego zapewniającego adekwatną perfuzję tkankową. Prawidłowa resuscytacja płynowa jest czynnikiem krytycznym, często decydującym o przeżyciu ciężko oparzonego pacjenta [182, 183]. Aktualnie najczęściej stosowaną regułą płynową w resuscytacji oparzonych jest reguła Parkland oraz zmodyfikowana reguła Brooka [183,184,185]. Najważniejszym parametrem oceniającym adekwatność resuscytacji jest diureza godzinowa [186,187]. Ponad to konieczna jest także ocena średniego ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca, stężenia mleczanów oraz zasad buforowych we krwi [188, 189]. Aktualnie w krajach rozwiniętych, rozwój technologii jak na przykład zaawansowane

formy inwazyjnego i nieinwazyjnego monitorowania pacjenta, także mają swój udział w poprawie wyników leczenia chorych oparzonych [187, 190].

Postęp w leczeniu choroby oparzeniowej dokonał się w ostatnich dziesięcioleciach dzięki intensywnym badaniom nad zrozumieniem patofizjologii tego urazu. Poprawa wyników leczenia chorych oparzonych nastąpiła za sprawą stosowania przyjętych standardów postępowania w stanach zagrożenia życia; skutecznej kontroli i leczenia zakażeń; wczesnego, chirurgicznego leczenia rany oparzeniowej; efektywnego leczenia uszkodzenia wziewnego; odpowiedniego żywieniowego i farmakologicznego postępowania w związku z hypermetaboliczną odpowiedzią ustroju na uraz.

W oparzeniach tak jak i w innych jednostkach chorobowych standardy postępowania i procedury są niezbędne dla zapewnienia chorym prawidłowej opieki. Oparte one są na wysokospecjalistycznej literaturze i rekomendacjach. Towarzystwa ds. leczenia oparzeń z całego Świata okresowo aktualizują swoje wytyczne i udostępniają: Niemieckie Towarzystwo Medycyny Oparzeń (DGV) [191], Brytyjskie Towarzystwo ds. oparzeń (BBA) [192], Europejskie Towarzystwo Leczenia Oparzeń (EBA) [193], Amerykańskie Towarzystwo Leczenia Oparzeń (ABA) [194], Australijsko- Nowozelandzkie Towarzystwo Leczenia Oparzeń (ANZBA) [195].

Z uwagi na złożoność i wieloetapowość procesu leczenia oparzenia, czynniki demograficzne, ekonomiczne, różną dostępność metod diagnostycznych i leczniczych wiele krajów opracowało własne schematy postępowania, mające na celu zoptymalizowanie opieki nad chorymi oraz uzyskanie jak najlepszych efektów leczniczych.

W leczeniu ciężkich oparzeń rekomenduje się agresywną resuscytację płynową, odpowiednie żywienie oraz wczesne chirurgiczne opracowanie rany oparzeniowej. Nacisk kładzie się na multidyscyplinarne podejście do leczenia ciężkich oparzeń [196, 197]. Duże nadzieje pokłada się w rozwoju technologii oraz postępie badań w zakresie biotechnologii, immunologii czy farmakologii.

5.2 Parametry stanu zapalnego

Odpowiedź zapalna organizmu jest procesem wieloetapowym, rozłożonym w czasie. Uszkodzenie tkanek zapoczątkowuje w organizmie wielokierunkowy proces, w trakcie którego komórki układu odpornościowego migrują do miejsca urazu w starannie zaplanowanej sekwencji. Produkowana jest także znaczna ilość substancji takich jak cytokiny,

chemokiny, czynniki adhezji powierzchniowej oraz immuno-receptory, co pozwala na uruchomienie dostosowanej do zagrożenia reakcji obronnej organizmu. Efektorami są komórki, tkanki i narządy odpowiadające na zagrożenie ukierunkowaną, swoistą odpowiedzią hematologiczną, biochemiczną oraz immunologiczną. Docierające do ośrodkowego układu nerwowego mediatory prowadzą do pobudzenia osi podwzgórzowo-przysadkowo-obwodowej. Skutkuje to wyrzutem hormonów, co w konsekwencji prowadzi do zapoczątkowania reakcji hipermetabolicznej. We krwi dochodzi do aktywacji kaskady krzepnięcia, fibrynolizy oraz układu dopełniacza. Wątroba zostaje ukierunkowana na produkcję białek układu krzepnięcia oraz białek ostrej fazy. Głównymi celami diagnostyki laboratoryjnej są ocena nasilenia procesu zapalnego, wskazanie możliwej przyczyny oraz ocena odpowiedzi organizmu na leczenie. Do markerów stanu zapalnego można zaliczyć leukocyty, białka ostrej fazy, molekuly adhezyjne oraz cytokiny i chemokiny [198].

Białka ostrej fazy to grupa substancji, których syntezę zapoczątkowują i kontrolują cytokiny prozapalne produkowane w odpowiedzi na działanie bodźca zapalnego. Ze względu na dynamikę zmian ich stężeń podzielono je na dodatnie i ujemne [199]. Wszystkie analizowane w niniejszej rozprawie doktorskiej należą do dodatnich białek ostrej fazy.

Oparzenia stanowią poważny, globalny problem zdrowotny, wymagający w wielu przypadkach odpowiedniego postępowania chirurgicznego w celu zminimalizowania liczby możliwych powikłań oraz poprawy wyników leczenia pacjentów [199, 200]. Sam uraz oparzeniowy jest czynnikiem spustowym do zapoczątkowania procesu zapalnego. U pacjentów oparzonych poddawanych wielokrotnie różnym zabiegom chirurgicznym obserwuje się ponad to odpowiedź zapalną w okresie okołoperacyjnym (202-204). Ta odpowiedź organizmu na uraz jatrogenny może mieć znaczące konsekwencje dla gojenia się ran, podatności na infekcje oraz zmian w funkcjonowaniu narządów. Stan pacjenta w dobie zabiegu musi podlegać wnikliwej obserwacji a wszelkie zmiany w mierzalnych parametrach powinny zostać poddane wieloczynnikowej analizie. Dlatego też niniejsza praca poświęcona została zbadaniu znaczenia monitorowania markerów stanu zapalnego w okresie okołoperacyjnym i jego implikacji dla postępowania z pacjentem. Problem badawczy koncentruje się na zrozumieniu dynamiki poziomów leukocytów, białka C-reaktywnego, prokalcytoniny, haptoglobiny i fibrynogenu we krwi pacjentów w okresie okołoperacyjnym chirurgicznego oczyszczania i zamykania ran oparzeniowych. Poddano analizie w jaki sposób czynniki te mogą pomóc w ocenie odpowiedzi zapalnej, wykrywaniu powikłań i kierowaniu decyzjami dotyczącymi opieki nad pacjentem.

Ponadto zbadano korelację tych markerów ze zmiennymi klinicznymi, takimi jak płeć, wiek, rodzaj operacji, dotknięta oparzeniem całkowita powierzchnia ciała jak i głębokość oparzenia.

5.2.1 Poziom leukocytów krwi obwodowej.

Pierwszym z analizowanych w tej rozprawie doktorskiej markerów stanu zapalnego jest poziom leukocytów we krwi obwodowej. Leukocyty, będące elementem komórkowym krwi, są ważną częścią układu odpornościowego. Biorą udział zarówno w odpowiedzi immunologicznej wrodzonej jak i humoralnej. Krwinki białe nie są jednorodną populacją komórek. W warunkach prawidłowych rozróżniamy pięć rodzajów krwinek białych: granulocyty obojętnochłonne - neutrofile, granulocyty kwasochłonne - eozynofile, granulocyty zasadochłonne - bazofile, monocyty oraz limfocyty. Głównym parametrem układu białokrwinkowego jest całkowita liczba krwinek białych. Oprócz całkowitej liczby leukocytów morfologia podaje także rozszerzony wzór krwi, czyli liczbę każdego rodzaju krwinek białych zawartych w jednostce objętości. Jest to tak zwany rozmaz krwi nazywany inaczej rozmazem Schillinga. Może on być oceniony pod mikroskopem lub w analizatorze automatycznym. Interpretacja rozmazu powinna być przeprowadzona na podstawie wartości bezwzględnych, ponieważ wartości odsetkowe mogą być źródłem błędów. Zmiany całkowitej liczby leukocytów należy rozpatrywać w korelacji ze zmianami liczebności ich subpopulacji[178,205].

Liczba białych krwinek jest podstawowym parametrem stosowanym celem oceny aktywności stanu zapalnego. Stanowi badanie pierwszego wyboru w przypadku poszukiwania stanu zapalnego u pacjenta prezentującego objawy kliniczne. Ocenie podlega zarówno całkowita liczba leukocytów, jak i odsetki poszczególnych jej populacji. Parametr ten został włączony w kryteria diagnostyczne SIRS [117]. Badania pokazują jednak, iż połowa pacjentów, u których zdiagnozowano bakterięmię, w momencie zgłoszenia się do szpitala miała prawidłową leukocytozę [206]. Analizując parametry białokrwinkowe należy także ocenić występowanie tak zwanego „przesunięcia w lewo”, czyli zwiększenia ilości obecnych w rozmazie niedojrzałych granulocytów, ponieważ zakażenie stymuluje produkcję cytokin, które wyzwalają ich uwalnianie ze szpiku kostnego [207]. Wartość diagnostyczna tego parametru pozostaje dyskusyjna, natomiast jest on oceniany jako pomocny w diagnostyce zakażeń [208, 209]. Oznaczenie liczby białych krwinek jako izolowane badanie nie ma czułości, swoistości ani wartości predykcyjnej niezbędnej, aby było użyteczne klinicznie w diagnozowaniu lub wykluczaniu infekcji.

Bazując na oznaczeniu poziomu leukocytów podejmowane są próby opracowania nowych markerów stanu zapalnego. Na przestrzeni ostatnich lat kilka nowych wskaźników stanu zapalnego opartych na białych krwinkach zostało wprowadzonych jako markery prognostyczne. Jednym z nich jest NLR (neutrophil to lymphocyte ratio) czyli stosunek liczby neutrofilów do limfocytów. Parametr ten ulega znaczącemu i szybkiemu, pojawiającemu się po około 6 godzinach wzrostowi w przypadku wystąpienia silnego, bodźca patologicznego w organizmie. Pozwala różnicować ciężką chorobę od tej o łagodnym przebiegu, nie pozwala natomiast na różnicowanie przyczyny. Nie jest pomocny w odróżnieniu chorób na tle infekcyjnym od tych o innym podłożu. Mechanizm podwyższenia NLR jest niejasny, najprawdopodobniej opiera się na wzajemnym działaniu kortyzolu i amin katecholowych, które, zwiększają liczbę neutrofilów, jednocześnie zmniejszając liczbę limfocytów. W trakcie rozwoju sepsy także dochodzi do nadmiernej aktywacji apoptozy limfocytów, a zatem wstrząs septyczny może być przyczyną szczególnie dużego wzrostu tego parametru [210-212]. Kolejnym wskaźnikiem jest PLR (platelet-lymphocyte ratio) a zatem stosunek liczby płytek krwi do limfocytów. Jest to marker o udowodnionej wartości prognostycznej nie tylko w sepsie, ale także w przypadku chorób nowotworowych czy ostrych schorzeń układu sercowo-naczyniowego [213, 214]. Płytki krwi odgrywają ważną rolę w patomechanizmie rozwoju sepsy. Dochodzi wówczas do niekontrolowanej ich aktywacji prowadzącej do powstawania mikrowykrzepiania a tym samym w wyniku zużycia płytek do trombocytopenii [215]. Podniesienie się wskaźnika PLR w sepsie świadczy o nadmiernej aktywacji układu krzepnięcia w wyniku silnego stanu zapalnego co związane jest z większym ryzykiem zgonu [216, 217]. Pomocny bywa także SII (systemic immune-inflammation index), czyli ogólnoustrojowy wskaźnik zapalenia immunologicznego (SII), który koreluje ze sobą liczbę neutrofilów, limfocytów i płytek krwi celem oceny równowagi pomiędzy występującym w organizmie stanem zapalnym a statusem jego układu odpornościowego [218]. Niezaprzeczalnie jednak oznaczenie morfologii, a w niej poziomu białych krwinek, jest jednym z najczęściej wykonywanych badań w diagnostyce pacjentów.

Godną uwagi zależnością obserwowaną w wynikach niniejszej rozprawy doktorskiej była wyraźna modyfikacja poziomu leukocytów w zależności od przeprowadzenia konkretnej procedury chirurgicznej. Warto zauważyć, że wyniki pacjentów, u których wykonano zabieg pobrania skóry do przeszczepu, wykazywały znaczny wzrost liczby leukocytów 3 godziny po zabiegu, a następnie niewielki wzrost tego markera 9 godzin po zabiegu w porównaniu z poziomami przed zabiegiem. W przypadku pacjentów, u których wykonano nekrektomię

styczną, zaobserwować można było istotny wzrost poziomu białych krwinek w 3 godziny po wykonanej procedurze chirurgicznej. Co ciekawe, w przypadku nekrektomii do powięzi zaobserwowano spadek wartości leukocytów w 9 godzin po zabiegu w stosunku do poziomu oznaczanego w 3 godziny po zabiegu. Różnica ta była minimalnie istotna. Obserwowane zmiany w wartościach tych parametrów sugerują ostrą reakcję zapalną w odpowiedzi na uraz chirurgiczny, potencjalnie wpływającą na gojenie się ran i ryzyko rozwoju infekcji [219, 220]. Wcześniejsze badania wykazały również podobne zmiany w poziomie leukocytów po przeszczepie skóry u pacjentów z oparzeniami, co sugeruje typowy wzorzec stanu zapalnego [219-222]. Osuka i wsp. w badaniu przeprowadzonym na grupie 280 pacjentów wykazali, iż poziom białych krwinek jest wysoki w chwili przyjęcia do szpitala, czyli tuż po urazie, po czym znacząco spada aż do drugiej doby po oparzeniu, aby następnie ponownie wzrosnąć i ustabilizować się na poziomie 12 tys/ql. Badanie przeprowadzili na pacjentach ciężko oparzonych, z oparzeniem większym bądź równym 20% TBSA. Krew do badań pobierana była codziennie przez 30 dni [223]. Uzyskane w przedstawionym badaniu wyniki pomiaru poziomu leukocytów we krwi pacjentów na godzinę przed zabiegiem korelują z uzyskanymi przez tych badaczy wynikami. Średnie wartości leukocytów mieściły się w zakresie od 11,59 do 12,78, natomiast mediana wynosiła od 11,30 do 11,69. Chen i wsp. badali poziom leukocytów w okresie okołoperacyjnym u pacjentów poddawanych gastrektomii z powodu raka żołądka. Badana grupa liczyła 614 pacjentów. Wykazali oni, iż średnia wartość leukocytozy znacząco spadała po zabiegu a u 17,4% pacjentów stwierdzić można było panleukopenię. Zarówno wyższy poziom leukocytów przed zabiegiem jak i panleukopenia stwierdzana po gastrektomii związane były z krótszą całkowitą przeżywalnością po zabiegu [224]. W przypadku poddanych badaniu pacjentów oparzonych wyniki były odmienne w przypadku pobrania skóry do przeszczepu oraz stycznej nekrektomii zaobserwowano istotny wzrost wartości leukocytozy, w przypadku nekrektomii do powięzi uzyskano statystycznie minimalne różnice, natomiast średnia wartość leukocytów w 3 godziny po zabiegu była wyższa od tej oznaczonej przed zabiegiem. Skłania to do poddania pod rozważenie w jakim czasie po przeprowadzonym zabiegu oznaczenie morfologii będzie charakteryzowało się największą wartością kliniczną. Bazując na wynikach pomiaru wartości leukocytów uzyskanych w niniejszym doktoracie wydaje się, iż oznaczenie poziomu leukocytów celem diagnostyki infekcji nie powinno być wykonywane wcześniej niż po 9 godzinach od zakończenia zabiegu, ponieważ w tym czasie wzrost ich wartości z dużym prawdopodobieństwem może być zawyżony w wyniku odpowiedzi na uraz jatrogeny jakim był zabieg operacyjny. Konieczne są jednak dalsze badania w celu wyjaśnienia dokładnych mechanizmów i konsekwencji tych zmian.

5.2.2 CRP

Kolejnym analizowanym w rozprawie doktorskiej parametrem jest białko C-reaktywne, które zostało odkryte w 1930 r., dzięki pracy dwóch amerykańskich naukowców Tillet'a i Francis'a. Prowadzili oni badania u pacjentów w ostrej fazie infekcji pneumokokowej, u których w surowicy zidentyfikowali substancję reagującą z polisacharydową otoczką bakterii. Reakcja była silna u pacjentów z czynną infekcją, w miarę postępu leczenia zmniejszała się, aż do całkowitego zaniku u ozdowieńców. Tillet i Francis zaobserwowali także iż CRP nie jest markerem swoistym dla infekcji pneumokokowej, wykryć można je było także w surowicy pacjentów z innymi przypadłościami jak gorączka reumatyczna czy zapalenie wsierdzia [225]. CRP okazało się zatem być markerem uszkodzenia tkanek oraz stanu zapalnego o infekcyjnym, jak i nieinfekcyjnym podłożu [226].

Białko C-reaktywne wytwarzane jest głównie w hepatocytach, pobudzonych przez inne mediatory stanu zapalnego, przede wszystkim IL-6 [227]. Ponad to CRP produkowane jest także przez komórki śródbłonna, adipocyty oraz makrofagi blaszki miażdżycowej [228, 229]. CRP posiada właściwości zarówno przeciwzapalne jak i prozapalne. W przypadku działania przeciwzapalnego wiąże się z patogenami, uszkodzonymi oraz apoptotycznymi komórkami, prowadząc do ich eliminacji w wyniku aktywacji układu dopełniacza i komórkowej odpowiedzi fagocytów. W innym przypadku może prowadzić do uszkodzenia tkanek w wyniku nadmiernej aktywacji układu dopełniacza i kaskady cytokin [230, 231]. Białko reaktywne-C posiada także właściwości prozakrzepowe oraz zdolność do przyłączania cząsteczek lipidów cholesterolu frakcji LDL, przez co umożliwia ich fagocytozę przez makrofagi [232, 233]. Kolejnym jego działaniem w śródbłonku jest hamowanie syntetazy tlenu azotu (eNOS), promowanie ekspresji receptorów dla angiotensyny II a także zwiększanie stężenia endoteliny, co w efekcie prowadzi do upośledzenia zdolności naczyń do wazodylatacji [234, 235].

Istnieje wiele przyczyn podniesionego poziomu białka reaktywnego-C, są to zarówno stany ostre, jak i przewlekłe, wywołane zakażeniem lub o podłożu nieinfekcyjnym. Niemniej jednak znaczący wzrost stężenia tego markera jest najczęściej wynikiem reakcji zapalnej w odpowiedzi na zakażenie. Co istotne, do znaczącego wzrostu stężenia CRP może prowadzić także uraz [236, 237].

Stężenie CRP zaczyna się zwiększać dość późno, początkowo około 2 h po zadziałaniu czynnika wyzwalającego, znacząco dopiero pod koniec 1 doby, a po upływie 48 godzin nawet

100-krotnie. Brak zmian w wartości stężenia CRP 24 godzinach od wystąpienia niepokojących objawów klinicznych pozwala z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć infekcję. Zwiększenie stężenia CRP w zakresie 10–100 mg/l jest charakterystyczne dla lokalnych stanów zapalnych, a w zakresie 100–1000 mg/l dla uogólnionych, rozległych stanów zapalnych. Okres półtrwania białka reaktywnego -C jest szacowany na 19 godzin. W momencie ustania działania bodźca uszkadzającego lub zastosowania odpowiedniej terapii stężenie CRP szybko się zmniejsza i wraca do wartości fizjologicznych w ciągu 3–7 dni [226,238- 241]. Testy immunoenzymatyczne oraz nefelometria laserowa to najczęściej wykorzystywane metody ilościowego określania poziomu CRP. Są to techniki szeroko dostępne, ponieważ są tanie, dokładne i szybkie. W celu wykrycia niższych poziomów CRP zalecane są metody o wysokiej czułości [242].

Zważywszy na mnogość potencjalnych przyczyn występowania podwyższonego CRP, skrajne wyniki powinny być interpretowane w korelacji z innymi badaniami oraz stanem klinicznym pacjenta.

W przedstawionym doktoracie istotny statystycznie spadek poziomu CRP zaobserwowano po 3 godzinach od zabiegu u pacjentów, u których pobierano skórę do przeszczepów, a także wykazano statystycznie istotny wzrost poziomu tego markera pomiędzy pomiarami po zabiegowymi w przypadku stycznej nekrotyzacji. Tutaj poziom CRP najwyższy był w 9 godzin po zabiegu. CRP jest dobrze znanym markerem odpowiedzi ostrej fazy, odzwierciedlającym ogólnoustrojowy stan zapalny wywołany zabiegami chirurgicznymi [199, 243]. Uważa się, że zmiany w wartości CRP odzwierciedlają, poza stanem zapalnym także stopień urazu chirurgicznego [244]. Oceny CRP w okresie okołoperacyjnym u pacjentów leczonych chirurgicznie z powodu złamania żuchwy podjęli się Iizuka i wsp. U wszystkich 80 pacjentów przeprowadzono zabieg osteosyntezy. Poziom CRP oznaczali oni podczas przyjęcia pacjenta do oddziału oraz każdego kolejnego dnia hospitalizacji. W swojej pracy wykazali oni, iż zabieg chirurgiczny każdorazowo skutkował istotnym wzrostem wartości CRP. U 82% pacjentów parametr ten osiągnął najwyższą wartość drugiego dnia po zabiegu, po czym jego wartości stopniowo obniżały się [245]. Podobne wnioski wyciągnął Neumaier, który przeprowadził prospektywne badanie na grupie 1418 pacjentów, poddawanych zabiegowi otwartego nastawienia i stabilizacji złamania w zakresie kończyny górnej lub dolnej. Krew do badania pobierana była przy przyjęciu, przed zabiegiem a następnie trzykrotnie w ciągu pierwszych 12 dni po zabiegu. Pacjentów przyporządkowano do 1 z 5 grup w zależności od lokalizacji złamania. We wszystkich grupach odnotowano statystycznie istotny wzrost CRP po

zabiegu oraz fakt, iż wzrost ten był największy w drugiej dobie. Najwyższe wartości CRP odnotowano u pacjentów operowanych z powodu złamania kości udowej [246]. Kolejną pracą oceniającą poziom CRP w okresie okołoperacyjnym było badanie, które przeprowadzili Cole i wsp. na grupie 201 pacjentów operowanych planowo w oddziale chirurgii ogólnej. Badania wykonywane były przed zabiegiem oraz przez 5 pierwszych dni po zabiegu. Badanie wykazało wzrost wartości CRP po zabiegu, że szczytem w drugiej dobie [247]. Tak więc wzrostu wartości CRP spodziewać należy się w przypadku urazu jatrogennego jakim jest zabieg operacyjny, co ogranicza w tym miejscu jego rolę jako markera stanu zapalnego informującego o rozwoju infekcji. Brak istotnych zmian poziomu CRP dla innych zabiegów chirurgicznych może wynikać z ich mniejszego stopnia uszkodzenia tkanki lub innego czasu szczytu stanu zapalnego [222, 248].

Istniejąca literatura na temat zmian CRP po operacjach wykonywanych w celu chirurgicznego opracowania ran oparzeniowych pozostaje ograniczona i niespójna, co wymaga dodatkowych badań w celu wyjaśnienia roli i znaczenia tego markera w różnych scenariuszach chirurgicznych. Uzyskane w tej pracy doktorskiej wyniki z pewnością wymagają dalszych badań a szczególnie obserwacji ich wartości w późniejszym czasie w stosunku do przeprowadzonej interwencji chirurgicznej. Optymalnie po 48 godzinach od zabiegu. Uzyskane wyniki pokazują, iż u pacjentów, których rany oparzeniowe nie są oczyszczone z tkanek martwiczych wartości białka reaktywnego C utrzymują się na podwyższonym poziomie z wartościami minimalnymi wynoszącymi od 36,63 do 59,57 mg/l oraz średnimi wartościami od 173,54 do 188,23 mg/l. Interpretacja wartości CRP u pacjenta oparzonego musi być ostrożna, uwzględniająca nakładanie się wielu czynników prowadzących do zmian wartości tego parametru. Istotne klinicznie może być oznaczenie CRP przed zabiegiem jako punktu odniesienia w jego dalszej interpretacji.

5.2.3 Prokalcytonina

Następnym parametrem analizowanym w doktoracie jest prokalcytonina. Jest ona prohormonem kalcytoniny pozbawionym aktywności hormonalnej produkowanym w komórkach C tarczycy. Fizjologicznie niewielkie jej ilości pochodzą także z komórek neuroendokrynych zlokalizowanych w płucach. Zbudowana jest trzech elementów: N-prokalcytoniny (koniec N-terminalny), z kalcytoniny oraz katakalcyliny [249, 250]. Kalcytonina wraz z parathormonem i kalcytriolem są odpowiedzialne za regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej ustroju [251].

Prokalcytonina została opisana już przez Le Moullec w 1984 r. [252], natomiast jej znaczenie diagnostycznie nie zostało odkryte aż do roku 1993, kiedy Assicot udokumentował korelacje pomiędzy podwyższonym stężeniem PCT w surowicy krwi pacjenta a występowaniem u niego infekcji bakteryjnej. Ponadto wykazał, iż wartości PCT nie zwiększają się w przypadku infekcji wirusowych oraz że znacząco zmniejszają się po włączeniu skutecznej antybiotykoterapii [264].

W warunkach fizjologicznych prokalcytonina ulega proteolizie w komórkach C gruczołu tarczowego, tak więc nie jest uwalniana do krążenia, a jej stężenie w surowicy osoby zdrowej zwykle nie przekracza 0,05ng/ml. Ilość prohormonu gwałtownie wzrasta w przypadku z infekcji o etiologii bakteryjnej, pasożytniczej oraz grzybiczej. Czynniki takie jak endotoksyny bakterii oraz cytokiny prozapalne (IL-6, IL-1b, TNFalfa) powodują wzrost syntezy PCT i jej stężenia w surowicy od 100 do nawet 1000 razy. W przypadku występowania infekcji jest ona produkowana szlakami alternatywnymi przede wszystkim w wątrobie, ale także w płucach, nerkach, trzustce, komórkach krwi obwodowej, jelitach i adipocytach [254, 255]. Hamująco na syntezę prokalcytoniny wpływa interferon- γ charakterystyczny dla infekcji wirusowych, zatem w ich przypadku poziom PCT będzie niski, co znacząco podnosi jej wartość diagnostyczną [256, 257]. W przypadku występowania infekcji bakteryjnej poziom PCT wzrasta adekwatnie do ciężkości infekcji. U pacjentów z miejscową infekcją są to wartości znacznie mniejsze porównaniu z pacjentami z infekcją uogólnioną, sepsą czy wstrząsem septycznym [253]. Podkreślić należy, iż za wzrostem poziomu PCT wywołanym infekcją nie idzie wzrost poziomu kalcytoniny ani jej aktywności hormonalnej [258].

Poziom PCT najczęściej oznacza się w diagnostyce i monitorowaniu przebiegu infekcji na tle bakteryjnym, rzadziej tych o podłożu grzybiczym czy pasożytniczym. Produkcja prokalcytoniny w odpowiedzi na infekcję bakteryjną ma swoje odzwierciedlenie w wynikach badań laboratoryjnych już po 2-4 godzinach, osiągając maksymalne wartości około 6–8 h po zadziałaniu czynnika sprawczego. W przypadku sepsy notuje się jej stały przyrost przez 2 do 4 godzin. Czas półtrwania prokalcytoniny to 20-24godziny, w związku z czym jej oznaczeń w celu monitorowania skuteczności leczenia należy dokonywać przynajmniej raz na dobę. Często obserwacja dynamiki zmian stężenia prokalcytoniny we krwi może dostarczyć bardziej użytecznych informacji klinicznych niż jej wartość bezwzględna [257,259, 260] Dynamika zmian stężeń może być zaburzona u chorych z niewydolnością nerek. Zaobserwowano także, że stężenie PCT zwiększa się w przebiegu wielu chorób niebakteryjnych, na przykład

w chorobach autoimmunologicznych, u pacjentów z ciężkimi oparzeniami, po zabiegach chirurgicznych i urazach a także u chorych z nowotworami układu neuroendokrynnego oraz pacjentów poddawanych terapii immunomodulującej [261, 262].

Badania wykazały, iż wynik oznaczenia prokalcytoniny poniżej 0,1ng/ml w przypadku podejrzenia infekcji bakteryjnej ma ujemną wartość predykcyjną na poziomie 96,3% [263].

Pośród analizowanych markerów stanu zapalnego prokalcytonina charakteryzuje się największą swoistością diagnostyczną względem infekcji bakteryjnych [265]. Liczne, przeprowadzone głównie w Europie, randomizowane kontrolowane badania kliniczne potwierdziły skuteczność algorytmów prowadzenia antybiotykoterapii pod kontrolą seryjnych oznaczeń prokalcytoniny w surowicy chorych z infekcjami górnych i dolnych dróg oddechowych. Sytuacja znacząco komplikuje się u pacjentów po urazie, zarówno przypadkowym jak i jatrogennym takim jak duży zabieg operacyjny [257]. Udowodniono, że wzrost stężenia PCT odnotowuje się u pacjentów z rozległymi oparzeniami [266, 267], a także u chorych po innych ciężkich urazach [268, 269], u których nie były obecne ani kliniczne, ani biochemiczne objawy infekcji. Dlatego wartość diagnostyczna prokalcytoniny jako narzędzia do diagnostyki infekcji jest mocno kwestionowana w przypadku pacjentów oparzonych z uwagi na wysoki odsetek fałszywie dodatnich wyników, co ma związek z odpowiedzią zapalną organizmu wywołaną przez sam uraz a następnie przez przeprowadzone u tych chorych zabiegi chirurgiczne [270]. Cabral i wsp. w retrospektywnym badaniu, do którego zakwalifikowana została grupa 145 pacjentów, oceniali kinetykę stężenia prokalcytoniny w okresie okołoperacyjnym. Do badania włączeni zostali chorzy z oparzeniem przynajmniej 15% całkowitej powierzchni ciała, poddawani interwencjom chirurgicznym. Pacjentów podzielili oni na trzy grupy w zależności od tego, czy i w jakim czasie rozwinęła się u nich sepsa. W badaniu zaobserwowano, iż w przypadku każdej z grup stężenie prokalcytoniny rosło po zabiegu chirurgicznym, osiągając szczytową wartość w drugiej dobie po zabiegu, a następnie wracało do wartości przed zabiegowych najwcześniej w 3 dobie po zabiegu. Najwyższe wartości obserwowano u pacjentów, u których rozwinęła się sepsa. Uzyskane wyniki pozwoliły potwierdzić wysoką wartość diagnostyczną oznaczenia PCT w diagnostyce sepsy pod warunkiem, że oznaczenia będą wykonywane seryjnie, z obserwacją jej wartości zarówno przed, jak i po interwencji chirurgicznej [270]. Odmienne wyniki w populacji pacjentów oparzonych uzyskali w swoich badaniach zarówno Seoane i wsp. jak i Paratz i wsp. W obu badaniach wykazano brak wartości diagnostycznej prokalcytoniny w diagnostyce sepsy [271, 272]. Kolejnym badaniem oceniającym okołoperacyjne stężenia PCT było badanie

przeprowadzone przez Spoto i wsp. Grupę badaną stanowiło 90 pacjentów zaplanowanych do dużych operacji brzusznych. Z badania dyskwalifikowano pacjentów z obecną wyjściowo infekcją oraz podwyższonym stężeniem prokalcytoniny, z immunosupresją, a także chorych z nowotworem tarczycy, płuc lub trzustki. Z grupy badanej wyłączono pacjentów hospitalizowanych z powodu oparzenia lub dużego urazu. Pomiaru stężenia prokalcytoniny dokonywano przed zabiegiem oraz w 3 kolejnych dniach po zabiegu. Podobnie jak poprzednio, potwierdzono przydatność seryjnych oznaczeń stężenia prokalcytoniny w okresie okołoperacyjnym w kontekście wykorzystania tych wyników celem rozpoznawania infekcji [273]. Meisner i wsp. stwierdzili, iż pooperacyjny wzrost stężenia prokalcytoniny w surowicy pacjenta w dużej mierze zależy od rodzaju zabiegu i jest najbardziej znaczący po interwencjach dużych oraz tych przebiegających z otwarciem przewodu pokarmowego [274].

W aspekcie przedstawionych niespójnych doniesień płynących ze światowej literatury istotnym wydaje się przeprowadzony w niniejszej rozprawie doktorskiej dowód na brak statystycznie znamiennej różnicy w wartościach PCT w zależności od przeprowadzonego zabiegu. Badanie przeprowadzono na grupie 34 pacjentów z oparzeniem nie mniejszym niż 20% TBSA, ale nie przekraczającym 50% TBSA. Wyniki podzielono na 3 grupy w zależności od rodzaju zabiegu. Badanie nie wykazało istotnych zmian stężenia prokalcytoniny w surowicy w żadnej z grup. Zarówno wycięcie martwicy do powięzi, wycięcie styczne jak i pokrycie ran przeszczepami nie wpłynęły na wynik tego parametru. W badaniu stwierdzono natomiast że poziomy prokalcytoniny były wyższe u pacjentów z rozpoznaniem oparzenia dróg oddechowych. Do podobnych wniosków doszli Pavel i wsp. [275] oraz von Heimburg [276]. W wynikach analizowanej grupy pacjentów stwierdzono także że wyższe poziomy PCT korelowały z powierzchnią oparzenia III st. Podobną zależność obserwowali także inni autorzy [277]. Odkrycie sugeruje dodatnią korelację między rozległością i głębokością oparzeń a podwyższeniem poziomu prokalcytoniny.

Prokalcytonina jest szeroko stosowana jako marker infekcji bakteryjnej, szczególnie w przypadkach sepsy i ciężkich oparzeń [269,270,278,279]. Brak istotnych zmian stężenia prokalcytoniny sugeruje, że uraz chirurgiczny nie wpływa bezpośrednio na ten biomarker w okresie okołoperacyjnym. Nie wyklucza to jednak możliwości infekcji lub posocznicy u pacjentów z oparzeniami, ponieważ poziomy prokalcytoniny mogą się różnić w zależności od innych czynników, takich jak stosowana antybiotykoterapia, immunosupresja lub dysfunkcja narządów [270, 281, 282]. Stwierdzony w niniejszym doktoracie brak wpływu leczenia chirurgicznego na poziom prokalcytoniny może nasuwać wniosek, iż jej wzrost stwierdzony w

badaniach laboratoryjnych chorego może być rozważany jako obiektywny czynnik ryzyka rozwoju sepsy.

5.2.4. Fibrynogen

Fibrynogen jest glikoproteiną osoczną produkowaną przez hepatocyty oraz fibroblasty a następnie wydzielaną do krwioobiegu. Stanowi I czynnik kaskady krzepnięcia, w której to pod wpływem trombiny przekształcany jest w nierozpuszczalną fibrynę. Uczestniczy także w procesie agregacji płytek krwi [205,283].

Obecność fibrynogenu w osoczu jako jednego z głównych czynników krzepnięcia, jest niezbędna. Jego fizjologiczne stężenie zawiera się w granicach od 1,5 do 3,5 g/l. Jest to czynnik krzepnięcia występujący we krwi w największej ilości. Minimalna zawartość we krwi, konieczna dla zapewnienia hemostazy to 1g/l [178,284]. Czas półtrwania fibrynogenu to od 3 do 4 dni [285]. Fibrynogen bierze także udział w aktywacji i mediowaniu procesu zapalnego. Zarówno fibrynogen jak i produkty jego degradacji prowadzą do aktywacji monocytów, makrofagów i komórek prezentujących antygen, stymulują też migrację leukocytów oraz uwalnianie cytokin prozapalnych takich jak TNF- α czy IL-6 [286]. Fibrynogen jest istotnym czynnikiem biorącym udział w odpowiedzi organizmu na infekcję bakteryjną, zapewnia barierę mechaniczną zapobiegającą wnikaniu drobnoustrojów, bierze udział w odizolowywaniu tych którym udało się do ustroju przedostać oraz pobudza odpowiedź immunologiczną gospodarza celem eliminacji patogenu [287]. W wyniku urazu czy infekcji poziom fibrynogenu może wzrosnąć kilkukrotnie, a wzrost jest tym większy im bardziej nasiloną jest odpowiedź zapalna [288]. Fibrynogen jest pozytywnym białkiem ostrej fazy, jego ilość we krwi zwiększa się u pacjentów z nowotworami, po poważnych urazach oraz w czasie infekcji [289]. Nieodłącznym elementem sepsy jest koagulopatia, a jej rezultatem wykrzepianie w mikrokrążeniu. Najcięższą formą zaburzeń krzepnięcia jest rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC) [290]. Poziom fibrynogenu poniżej 2g/l wiąże się z gwałtownym wzrostem śmiertelności u dorosłych pacjentów z ciężką sepsą [291]. Tak więc stan zapalny i układ krzepnięcia aktywują się wzajemnie. Leczenie celowane na układ krzepnięcia, nie wpływające na samo krzepnięcie, mogło by być wysoce pomocne w leczeniu stanów zapalnych [292].

Stężenie fibrynogenu jest parametrem trudnym do interpretacji zwłaszcza u pacjentów urazowych, niezależnie od tego, czy jest to uraz przypadkowy, czy zamierzona interwencja chirurgiczna. Ponad to wzrost degradacji fibrynogenu jako element ostrego stanu zapalnego,

stwierdza się u pacjentów septycznych z zaznaczoną niewydolnością narządową [292]. Hagemo i wsp., w wieloośrodkowym badaniu obejmującym grupę ponad 1000 pacjentów hospitalizowanych z powodu urazu, wykazali, iż u 8,2% pacjentów po dużym urazie hipofibrynogenemia ($\leq 1,5\text{g/l}$) występuje już w momencie przyjęcia a pacjenci, we krwi których poziom fibrynogenu był niższy niż $2,29\text{g/l}$ charakteryzowali się znamienne większą śmiertelnością w okresie obejmującym 28 dni po urazie [293]. Badanie, które przeprowadzili Chang i wsp. polegało na oznaczaniu czynników układu krzepnięcia, w tym fibrynogenu, w okresie okołoperacyjnym. W badaniu porównywali oni wyniki pacjentów oparzonych z tymi operowanymi z innego powodu. Krew do badania była pobierana tuż przed zabiegiem, zaraz po jego zakończeniu oraz 4, 12, 24 oraz 48 godzin później. Grupa poddanych badaniu pacjentów oparzonych liczyła 23 osoby o średniej wieku 35,7 roku a zatem była mniej liczna oraz młodsza od przedstawionej w rozprawie doktorskiej. Średnia powierzchnia oparzenia nie różniła się znacząco i wynosiła odpowiednio 29% i 33%, z tym, że Chang i wsp. do badania kwalifikowali także pacjentów z oparzeniem mniejszym niż 20% TBSA. Zaobserwowali oni wyjściowo wyższy poziom fibrynogenu w grupie pacjentów oparzonych, znaczący spadek wartości fibrynogenu w pierwszych godzinach po zabiegu w obu grupach oraz stopniowy powrót jego wartości do bliskich wyjściowych w ciągu 48 godzin po zabiegu [294]. W przeprowadzonym badaniu w przypadku pobrania skóry do przeszczepu oraz nekrektomii do powięzi obserwowano spadek wartości fibrynogenu w kolejnych pomiarach, natomiast przy procedurze stycznej nekrektomii znaczący spadek pomiędzy pierwszym i drugim pomiarem. Możliwe, że obserwacja poziomu fibrynogenu w kolejnych godzinach po zabiegu pozwoliła by zaobserwować normalizację jego wartości. W 2009 r. Park wraz ze współpracownikami potwierdzi, iż w związku ze wzmożoną syntezą fibrynogenu, stwierdza się podniesione wartości tego parametru u pacjentów po urazie, w tym pacjentów oparzonych [295]. W 2010 r hipotezę przetestowała Schaden i wsp. Badaniem objęli oni grupę 20 pacjentów z ciężkimi oparzeniami. Swoim badaniem potwierdzili wynik uzyskane przez Parka, dokumentując istotnie podwyższone wartości fibrynogenu u pacjentów objętych badaniem w 48h po urazie [296]. Niniejsze badanie także potwierdza uzyskane przez tych badaczy wyniki, co prawda tutaj badanie nie zakładało oznaczania poziomu fibrynogenu we wczesnym okresie po przyjęciu a oznaczanie jego poziomu około zabiegowo. Zabiegi u pacjentów w badanej grupie wykonane były pomiędzy 2 a 44 dobą od urazu. W 89% oznaczeń wykonanych na godzinę przed zabiegiem wartości fibrynogenu przekraczały normę. W grupie analizowanej przez Schaden i wsp. średnia wieku pacjentów wynosiła 53 lata, średnia powierzchnia oparzenia 42,55%, ponadto grupa była o 14 pacjentów mniejsza od grupy badanej przez autorkę tejsze pracy oraz

charakteryzowała się większym odsetkiem niepomyślnych zejść, a mianowicie 25% w porównaniu do badanej tu grupy, wynoszącym 14,7%. Wskaźnik ABSI dla grupy pacjentów opisanych przez Schadem był wyższy osiągając wartości od 2 do 18 ze średnią 9,4. W badanej w niniejszym doktoracie grupie wartości tego wskaźnika wynosiły od 3 do 9 ze średnią 6,17. W przypadku chorych oparzonych homeostaza układu krzepnięcia jest zaburzana na niemal każdym etapie leczenia, począwszy od stanu zapalnego wywołanego samym urazem, poprzez resuscytację płynową aż po, często liczne interwencje chirurgiczne niezbędne w przebiegu procesu leczenia. Jako jedni z pierwszych problem ten poruszyli Błońska i Kamiński na łamach Polskiego Tygodnika Lekarskiego [297]. Badania mające na celu wyjaśnienie mechanizmu koagulopatii indukowanej oparzeniem (BIC) z uwagi na wieloczynnikowość problemu, wciąż są daleko w tyle w stosunku do badań prowadzonych u pacjentów z innymi rodzajami urazów. Liczne badania potwierdziły wzrost stężenia fibrynogenu w ciągu 48 godzin po oparzeniu, ale także jego znaczący spadek następujący po zabiegach chirurgicznego oczyszczania ran z tkanek martwiczych oraz ich zamknięcia przeszczepami skóry [298]. Analiza wyników oznaczenia fibrynogenu w badaniach przeprowadzonych na potrzeby tego przewodu doktorskiego pozwala stwierdzić, iż stężenie fibrynogenu w surowicy krwi pacjentów oparzonych ulega największym zmianom spośród analizowanych parametrów. Zważywszy na fakt, iż fibrynogen należy do grupy dodatnich białek ostrej fazy, stwierdzony spadek jego stężenia w pomiarach po zabiegowych zdecydowanie wyklucza go jako marker stanu zapalnego wywołanego infekcją u pacjentów oparzonych w okresie pooperacyjnym. Fibrynogen stanowi kluczowy składnik układu krzepnięcia i bierze również udział w odpowiedzi zapalnej [292,299,300]. Obserwowany spadek poziomu fibrynogenu prawdopodobnie wynika z następującego po interwencji chirurgicznej uruchomienia kaskady zapalnej, co ma wpływ na hemostazę, ryzyko zakrzepicy, gojenie się ran i naprawę tkanek u pacjentów z oparzeniami.

5.2.5. Haptoglobina

Ostatni z ocenianych w tym doktoracie parametrów, czyli haptoglobina (Hp) jest osoczną glikoproteiną syntetyzowaną głównie w wątrobie, w mniejszej ilości w płucach. Występuje w trzech formach polimorficznych. Strukturalnie ludzka haptoglobina jest tetramerem składającym się z dwóch łańcuchów- α oraz 2 łańcuchów- β połączonych mostkami dwusiarczkowymi. Haptoglobina pełni funkcje antyoksydacyjną, przeciwdrobnoustrojową oraz przeciwzapalną. Jest ponad to pozytywnym białkiem ostrej fazy [178,251,301].

Najważniejszą funkcją haptoglobiny jest wiązanie wolnej hemoglobiny i jej transport do układu siateczkowo-śródbłonkowego, gdzie Hp zostaje zmetabolizowana, natomiast żelazo uwolnione z Hgb pozostaje zmagazynowane a hem podlega dalszym przemianom. Haptoglobina tworzy z hemoglobina, za pomocą trwałych wiązań, stabilne kompleksy o dużej masie cząsteczkowej co zapobiega wydalaniu hemoglobiny z moczem, chroni tym samym nerki przed uszkodzeniem oraz zmniejsza ogólnoustrojową utratę żelaza [302]. Wolna hemoglobina w osoczu staje się związkiem biologicznie czynnym ulegającym autooksydacji, powstają w wyniku tego wolne rodniki tlenowe co skutkuje stresem oksydacyjnym prowadzącym do uszkodzenia tkanek. Hp wiążąc Hgb staje się zatem tak zwanym wymiataczem wolnych rodników[303]. Fizjologiczny poziom haptoglobiny w surowicy krwi mieści się w zakresie od 70 do 150 mg/dl. Poziom poniżej wartości referencyjnej najczęściej wskazuje na wzmożony rozpad czerwonych krwinek, podczas którego do surowicy zostaje uwolniona znaczna ilość wolnej Hb. Okres półtrwania haptoglobiny wynosi około 5 dni, natomiast kompleks Hgb-Hp jest bardzo szybko usuwany przez makrofagi z osocza a jego okres półtrwania to tylko 90 minut. Tak więc, gdy haptoglobina jest związana z hemoglobina, jest metabolizowana około 80 razy szybciej niż w formie wolnej. Oznaczanie stężenia haptoglobiny jest kluczowe diagnostyce i ocenie stopnia niedokrwistości hemolitycznych [251,304].

Swoją funkcję przeciwbakteryjną Hp spełnia poprzez zmniejszanie ilości żelaza dostępnego w osoczu, które mogło by być wykorzystane przez drobnoustroje chorobotwórcze [305]. Właściwości przeciwzapalne haptoglobiny wynikają z jej zdolności do wiązania się z integrynami CD11b/CD18 obecnymi na neutrofilach [306]. Pod wpływem cytokin zapalnych, takich jak IL-1, IL-6 czy TNF- α jej produkcja wzrasta. W przypadku wystąpienia w organizmie stanu zapalnego lub sytuacji uszkodzenia tkanek jej stężenie wzrasta w ciągu 48 godzin, często wielokrotnie przewyższając wartości prawidłowe, normalizacji ulega po około 7 dniach. W sposób mniej dynamiczny jej stężenie wzrasta w przypadku chorób nowotworowych [307, 308]. Reasumując, haptoglobina jest markerem stanu zapalnego, w reakcji na który, jej poziom wzrasta oraz markerem hemolizy, w czasie której poziom Hp gwałtownie spada [309].

Niniejsze badanie wykazało znaczące statystycznie zmniejszenie się poziomu haptoglobiny, względem poziomu wyjściowego w surowicy krwi pacjentów zarówno po 3 jak i po 9 godzinach w przypadku zabiegu pobrania skóry do przeszczepu. Pomiędzy 3 a 9 godziną od zabiegu wartości miały tendencję spadkową, natomiast nie były to wartości istotne statystycznie. U chorych poddawanych procedurze stycznej nekroktomii zaobserwowano istotny spadek wartości tego parametru w 3 godziny po zabiegu w stosunku do wartości początkowej. W przypadku nekroktomii do powięzi nie stwierdzony istotnych różnic w

poziomach haptoglobiny w kolejnych pomiarach, a średnie wyniki były do siebie zbliżone. Haptoglobina pełni w organizmie funkcję białka ostrej fazy, wiąże się z wolną hemoglobina oraz chroni tkanki przed uszkodzeniami oksydacyjnymi [310, 311]. Obserwowany spadek poziomu haptoglobiny prawdopodobnie odzwierciedla jej zużycie podczas procesu zapalnego wywołanego leczeniem chirurgicznym [312, 313]. Feng i wsp. przeprowadzili prospektywną analizę okołoperacyjnego zachowania się stężeń haptoglobiny na grupie 99 pacjentów z rozpoznana cukrzycą poddawanych planowym zabiegom kardiochirurgicznym. Wykazali oni znaczący spadek haptoglobiny po zabiegu operacyjnym. Najniższe wartości tego parametru odnotowane zostały w pierwszej dobie po zabiegu, w kolejnych dobach następowała stopniowa jej normalizacja [314]. Podobne wyniki uzyskał Hokka i wsp. analizując przypadki 74 pacjentów poddawanych leczeniu kardiochirurgicznemu [315]. W obu powyższych badaniach stwierdzono, że obniżone stężenia haptoglobiny w okresie okołoperacyjnym są czynnikiem ryzyka rozwoju choroby nerek w tym ich ostrej niewydolności. Przeprowadzone przez Dépret i wsp. badanie obejmowało grupę 130 pacjentów hospitalizowanych z powodu oparzenia. Powierzchnia oparzona w tej grupie badanej wynosiła od 15 do 51% powierzchni ciała a średnia wieku pacjentów 49 lat. W badanej populacji stwierdzono nieoznaczalne poziomy haptoglobiny bezpośrednio po przyjęciu u 30% pacjentów. W przeprowadzonym badaniu stwierdzili oni silną zależność pomiędzy bardzo niskim wyjściowym stężeniem haptoglobiny a ryzykiem rozwoju niewydolności nerek, a także idącą za tym zwiększoną śmiertelnością [316]. Ten sam niekorzystny wpływ niskich poziomów haptoglobiny na rokowanie stwierdziła Cholette i wsp. w analizowanej grupie pacjentów pediatrycznych. Przeanalizowali oni grupę 164 dzieci poddawanych operacją kardiochirurgicznym w związku z obecnością wrodzonej wady serca. Krew do badań pobierana była czterokrotnie w okresie okołoperacyjnym. Na podstawie przeprowadzonych oznaczeń stwierdzili, iż obniżone stężenia haptoglobiny są związane z niekorzystnym rokowaniem oraz zwiększonym ryzykiem rozwoju infekcji [313]. Już w 1961 r. Owen i wsp. podjęli się oceny poziomu haptoglobiny w okresie okołoperacyjnym. Opisali oni wzrost haptoglobiny bezpośrednio po zabiegu z normalizacją w przeciągu kilku następnych dni. Wzrost ten tłumaczyli jako odpowiedź organizmu na bodziec stresowy, jakim był przeprowadzony u pacjentka zabieg operacyjny [318]. A zatem ich wyniki były rozbieżne z wszystkimi powyższymi badaniami oraz z wynikami uzyskanymi w niniejszej rozprawie doktorskiej. Na wyjściowy poziom haptoglobiny mogą mieć wpływ stres oksydacyjny, uszkodzenie tkanek, metabolizm żelaza i anemia występująca u pacjentów [313]. W związku z zauważalną zależnością pomiędzy niskimi wartościami haptoglobiny a ryzykiem rozwoju niewydolności nerek wielokrotnie podjęto próby oceny wpływu suplementacji

haptoglobiny na przebieg leczenia, często były to badania dotyczące pacjentów ciężko oparzonych, u których ryzyko rozwoju ostrej niewydolności nerek jest bardzo duże. Imaizumi i wsp. opisali przypadek skrajnie ciężko oparzonego 24 letniego pacjenta, u którego wdrożone w krótkim czasie po urazie, regularne wlewy haptoglobiny pozwoliły zapobiec rozwojowi ostrej niewydolności nerek [319]. Skuteczne zastosowanie haptoglobiny w prewencji AKI u chorych oparzonych opisali także Yoshioka i wsp. [320].

Większość badań wykazało podobne spadki poziomu haptoglobiny po interwencji chirurgicznej, tak jak i podobny ochronny wpływ wlewów haptoglobiny w stosunku do nerek. Obserwowany w niniejszym badaniu spadek stężenia Hp u pacjentów poddanych stycznej nekrektomii oraz tych, u których wykonano zamknięcie ran przeszczepami skóry pośredniej grubości, sugeruje, iż bezpośrednio w okresie pooperacyjnym nie stanowi ona wartościowego markera stanu zapalnego. Znaczenie kliniczne i długoterminowe skutki tych zależności wymagają dalszych obserwacji.

W prezentowanym doktoracie zbadano również korelacje pomiędzy wyjściowymi poziomami markerów stanu zapalnego a określonymi zmiennymi klinicznymi. W przypadku pacjentów poddawanych procedurze chirurgicznego oczyszczania rany oparzeniowej z martwicy, w tym nekrektomii stycznej lub nekrektomii do powięzi, stwierdzono, że im dłużej trwała hospitalizacja, tym większy był wzrost wartości leukocytów w ciągu 3 godzin po zabiegu. Sugeruje to wzmożoną aktywność układu białokrwinkowego u pacjentów, których zabiegi zostały odroczone w czasie np. ze względu na zły stan ogólny. Kolejną możliwością wyjaśnienia tego zjawiska może być podwyższona aktywność leukocytów związana z przedłużoną obecnością martwicy oparzeniowej, jej zakażeniem oraz uwolnieniem leukocytów do krwioobiegu po jej usunięciu. Stanowi to potwierdzenie konieczności wczesnego chirurgicznego oczyszczenia rany oparzeniowej. W badaniu przeprowadzonym przez Xiao-Wu i wsp. pacjenci, u których martwica była wycinana, później charakteryzowali się kilkakrotnie wyższym odsetkiem powikłań takich jak infekcja rany czy rozwój inwazyjnego zakażenia w tym sepsy [317]. U pacjentów, u których pobierano skórę do przeszczepu, zaobserwowano istotną odwrotną zależność między przed zabiegowym poziomem fibrynogenu w surowicy krwi pacjentów a czasem ich hospitalizacji. To odkrycie sugeruje, że poziom fibrynogenu ma tendencję do zmniejszania się wraz ze wzrostem długości pobytu chorego oparzonego w szpitalu. Może to wynikać z utraty kluczowych czynników krzepnięcia w wyniku krwawienia oraz z przewlekłej lub wielokrotnie zapoczątkowywanej aktywacji układu fibrynolizy [280]. Co istotne, w przypadku tej procedury nie stwierdzono poziomów niższych od wartości

referencyjnej, minimalna wartość fibrynogenu wynosiła 2,20g/l a jego wartość średnia 6,35 g/l. Jak pokazują inne, często analizujące bardzo dużą grupę chorych, badania wyjściowy poziom fibrynogenu poniżej wartości referencyjnej związany jest z gorszym rokowaniem [159]. Ponadto stwierdzono, że u pacjentów z oparzeniami szyi oraz przedniej powierzchni tułowia w wyjściowym pomiarze poziomy CRP były istotnie wyższe. Wskazuje to, że na marker ten ma wpływ lokalizacja i rodzaj oparzenia, podobnie jak wpływają na jego poziom rasa i wiek pacjenta [135]. Chociaż nie ma wystarczających dowodów na poparcie tych twierdzeń, korelacje te mogą dać wgląd w związek między rozległością oparzenia, charakterem i markerami odpowiedzi zapalnej, pomagając w identyfikacji pacjentów o podwyższonym ryzyku powikłań lub tych ze złym rokowaniem.

VI. Wnioski

1. W wyniku stycznej nekrektomii odnotowano poniższe zmiany w zakresie analizowanych parametrów stanu zapalnego:
 - a. Leukocyty – badanie wykazało wzrost poziomu leukocytów dla pomiaru wykonanego trzy godziny po zabiegu w stosunku do pomiarów przedzabiegowych.
 - b. CRP – wykazano wzrost CRP w kolejnych pomiarach.
 - c. Prokalcytonina – nie wykazano istotnych różnic w poziomach prokalcytoniny.
 - d. Haptoglobina – odnotowano spadek poziomu w trzy godziny po zabiegu w stosunku do poziomu przed zabiegiem.
 - e. Fibrynogen – stwierdzono istotny spadek stężenia fibrynogenu w oznaczeniach pozabiegowych, przy czym bez istotnej różnicy pomiędzy nimi.
2. W wyniku nekrektomii do powięzi odnotowano poniższe zmiany w zakresie analizowanych parametrów stanu zapalnego:
 - a. Leukocyty – wykazano, iż istotny spadek poziomu leukocytów wystąpił pomiędzy pomiarem wykonanym w trzy godziny po zabiegu a pomiarem w dziewięć godzin po zabiegu
 - b. CRP – badanie nie wykazało istotnych różnic w poziomach CRP w tym przypadku.
 - c. Prokalcytonina – nie wykazano istotnych różnic w poziomach prokalcytoniny.
 - d. Haptoglobina – badanie nie wykazało istotnych różnic w poziomach tego parametru
 - e. Fibrynogen – wykazano istotny spadek pomiędzy pomiarem wykonanym na godzinę przed zabiegiem a pomiarem w dziewięć godzin po zabiegu oraz nieco mniejszy spadek pomiędzy kolejnymi pomiarami pozabiegowymi.
3. W wyniku pobrania skóry do przeszczepu odnotowano poniższe zmiany w zakresie analizowanych parametrów stanu zapalnego:
 - a. Leukocyty – wzrost poziomu leukocytów w trzy godziny po zabiegu w porównaniu do poziomu sprzed zabiegu oraz mniejszy wzrost dziewięć godzin po zabiegu w stosunku do poziomu wyjściowego.
 - b. CRP – jedyny istotny spadek nastąpił pomiędzy pomiarem na godzinę przed zabiegiem a tym wykonanym trzy godziny po zabiegu.
 - c. Prokalcytonina – nie wykazano istotnych różnic w poziomach prokalcytoniny.
 - d. Haptoglobina – wykazano istotne różnice pomiędzy pomiarem wykonanym na godzinę przed zabiegiem a dwoma kolejnymi pomiarami związanymi ze spadkiem tego parametru.
 - e. Fibrynogen – wykazano istotnie niższy poziom fibrynogenu w trzy godziny po zabiegu

oraz dalszy jego spadek w dziewięć godzin po zabiegu w stosunku do pomiaru przed zabiegiem.

4. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono:
 - Im większa powierzchnia oparzenia, tym większy spadek CRP odnotowywano w przypadku wszystkich wykonywanych procedur.
 - Wyższe wyjściowe poziomy CRP charakteryzują pacjentów z oparzeniem przedniej powierzchni tułowia poddawanych nekrektomii do powięzi oraz chorych z oparzeniem szyi w przypadku pobrania skóry do przeszczepu.
 - Drugim z parametrów wykazujących zależność od lokalizacji i rozległości oparzenia jest prokalcytonina – w tym przypadku wszystkie zależności dotyczą pacjentów poddawanych nekrektomii do powięzi. Wyjściowe poziomy PCT były tym wyższe, im rozleglejsze i głębsze było oparzenie, a także u pacjentów z oparzeniem dróg oddechowych.
5. Istnieje korelacja długości hospitalizacji z poziomami dwóch z analizowanych parametrów. Poziom leukocytów w 3 godziny po zabiegu, w przypadku wszystkich analizowanych grup był tym wyższy, im dłużej trwała hospitalizacja. W przypadku fibrynogenu zależność ta była bardziej złożona, a mianowicie do 7 doby pobytu szpitalnego wyjściowy poziom tego parametru był tym wyższy, im dłużej trwała hospitalizacja, natomiast powyżej 8 doby jego wartość na godzinę przed zabiegiem była tym niższa, im dłużej trwała hospitalizacja.

VII. Streszczenie (Summary)

Okolooperacyjna ocena wybranych laboratoryjnych parametrów stanu zapalnego we krwi pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznego oczyszczenia oraz zamknięcia rany oparzeniowej.

W wyniku oparzenia dochodzi do uszkodzenia podstawowej bariery ochronnej, jaką stanowi skóra otwierając tym samym wrota zakażenia. W przypadku pacjentów z rozległymi oparzeniami następstwem urazu są także zmiany ogólnoustrojowe mające na celu przywrócenie homeostazy. Dochodzi do aktywacji reakcji zapalnej a często także do jej uogólnienia. Nie bez wpływu na odpowiedź zapalną są także zabiegi operacyjne, którym poddawani są pacjenci oparzeni. Aby zapobiegać powikłaniom i skutecznie leczyć infekcję, niezbędne są jasne kryteria diagnostyczne oraz wiarygodne markery stanu zapalnego.

W niniejszym badaniu zbadano znaczenie monitorowania markerów stanu zapalnego w okresie okołooperacyjnym i jego konsekwencje dla postępowania z pacjentem. Problem badawczy koncentruje się na próbie zrozumienia dynamiki poziomu leukocytów, prokalcytoniny, białka C-reaktywnego, haptoglobiny oraz fibrynogenu w surowicy krwi pacjentów ciężko oparzonych poddawanych zabiegom chirurgicznym niezbędnym w procesie leczenia oparzenia oraz tego, w jaki sposób mogą one pomóc w ocenie odpowiedzi zapalnej, wykrywaniu powikłań i podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

Grupę badaną stanowiło 34 pacjentów, w wieku od 20 do 74 lat, hospitalizowanych w Oddziale Oparzeń Małopolskiego Centrum Oparzeniowo-Plastycznego w Krakowie, z rozpoznaniem oparzenia stopnia IIb i III obejmującego nie mniej niż 20% ale nie więcej niż 50% TBSA. Z grupy tej wyodrębnione zostały 3 podgrupy w zależności od wykonywanej procedury chirurgicznej: nekrektomii do powięzi, nekrektomii stycznej oraz pobrania skóry do przeszczepu. Materiałem do badań była krew pobierana od pacjenta trzykrotnie w okresie okołooperacyjnym : na godzinę przed zabiegiem oraz trzy i dziewięć godzin po zakończeniu zabiegu. Analizowano następujące parametry stanu zapalnego: poziom leukocytów, CRP, prokalcytoninę, fibrynogen oraz haptoglobinę.

Uzyskane wyniki wykazały brak wpływu przeprowadzonego leczenia chirurgicznego na poziom prokalcytoniny. W przypadku leukocytozy zaobserwowano jej istotny wzrost u pacjentów poddawanych procedurom z wykorzystaniem dermatomu. Spadek poziomu CRP zaobserwowano po 3 godzinach od zabiegu u pacjentów, u których pobierano skórę do

przeszczepów, wykazano też istotny wzrost poziomu tego markera pomiędzy pomiarami po zabiegowymi w przypadku stycznej nekroktomii. Spośród wszystkich analizowanych parametrów największym zmianom ulegały stężenia fibrynogenu – w przypadku wszystkich procedur poziom fibrynogenu znacząco spadał po zabiegu. W przypadku haptoglobiny, zaobserwowano istotny spadek wartości tego parametru w 3 godziny po zabiegu w stosunku do wartości początkowej u pacjentów, u których wykonano styczną nekroktomie oraz pobranie skóry do przeszczepu.

Monitorowanie poziomu leukocytów, CRP, prokalcytoniny, haptoglobiny i fibrynogenu w okresie okołoperacyjnym dostarcza cennych informacji na temat odpowiedzi zapalnej wywołanej zabiegami chirurgicznymi oraz oparzeniami. Markery te pomagają w ocenie intensywności i czasu trwania stanu zapalnego, wykrywaniu powikłań i podejmowaniu decyzji dotyczących postępowania z pacjentem. Zrozumienie dynamiki markerów stanu zapalnego i ich powiązań ze zmiennymi klinicznymi umożliwia podmiotom świadczącym opiekę zdrowotną optymalizację opieki okołoperacyjnej, poprawę wyników leczenia pacjentów i w razie potrzeby wdrożenie odpowiednich interwencji. Dalsze badania w tej dziedzinie mogą doprowadzić do ulepszonych strategii monitorowania i leczenia okołoperacyjnych reakcji zapalnych.

Perioperative assessment of selected laboratory inflammation parameters in the blood of patients undergoing surgical debridement and burn wound closure.

As a result of burns, the basic protective barrier of the skin is damaged, thus opening the gates to infection. In patients with extensive burns, the injury also results in systemic changes aimed at restoring homeostasis. The inflammatory reaction is activated and often generalized. Surgical procedures performed on burn patients also have an impact on the inflammatory response. To prevent complications and effectively treat the infection, clear diagnostic criteria and reliable markers of inflammation are necessary.

This study investigates the importance of monitoring inflammatory markers in the perioperative period and its implications for patient management. The research problem focuses on understanding the dynamics of leukocyte levels, C-reactive protein (CRP), haptoglobin, and fibrinogen in surgical burn procedures and how they can aid in assessing the inflammatory response, detecting complications, and guiding patient care decisions.

The study group included 34 patients, aged 20 to 74 years, hospitalized in the Burn Department of the Małopolska Burn and Plastic surgery Center in Kraków with a diagnosis of degree IIb and III burns covering not less than 20% but not more than 50% of TBSA. From this group, three subgroups were distinguished depending on the surgical procedure performed: fascial necrectomy, tangential necrectomy and skin harvesting for transplantation. The research material was blood collected from the patient three times in the perioperative period: one hour before the procedure and three and nine hours after the end of the procedure. The following inflammatory parameters were analyzed: leukocyte level, CRP, procalcitonin, fibrinogen and haptoglobin.

The obtained results showed no effect of the surgical treatment on the procalcitonin level. In the case of leukocytosis, its significant increase was observed in patients undergoing procedures using a dermatome. A decrease in the CRP level was observed 3 hours after the procedure in patients whose skin was harvested for transplantation, and a significant increase in the level of this marker was also demonstrated between post-operative measurements in the case of tangential necrectomy. Of all the analyzed parameters, fibrinogen concentrations changed the most - in all procedures, the fibrinogen level decreased significantly after the procedure. In the case of haptoglobin, a significant decrease in the value of this parameter was

observed 3 hours after the procedure compared to the initial value in patients who underwent tangential necrectomy and skin harvest for transplantation.

Monitoring leukocyte levels, CRP, haptoglobin, and fibrinogen during the perioperative period offers valuable insights into the inflammatory response elicited by surgical procedures and burns. These markers assist in assessing the intensity and duration of inflammation, detecting complications, and guiding patient management decisions. Understanding the dynamics of inflammatory markers and their associations with clinical variables enables healthcare providers to optimize perioperative care, enhance patient outcomes, and implement appropriate interventions when necessary. Further research in this area may lead to improved strategies for monitoring and managing perioperative inflammatory responses.

Spis tabel

TABELA 1. PODZIAŁ OPARZEŃ ZE WZGLĘDU NA GŁĘBOKOŚĆ USZKODZENIA TKANEK [6]	7
TABELA 2. KLASYFIKACJA OPARZEŃ WG ARTZA, REITZA I SHAEKSPEARE’A	8
TABELA 3. KLASYFIKACJA AMERYKAŃSKIEGO TOWARZYSTWA LECZENIA OPARZEŃ.....	9
TABELA 4. SUBSTYTUTY SKÓRY.....	18
TABELA 5A. SKALA ABSI	21
TABELA 6A. SKALA BOBI.....	23
TABELA 7. SKALA FLAME	24
TABELA 8. CZYNNIKI WYWOŁUJĄCE SIRS	29
TABELA 9. SKALA SOFA	32
TABELA 10. NORMY LABORATORYJNE ANALIZOWANYCH PARAMETRÓW STANU ZAPALNEGO	41
TABELA 11. PODSUMOWANIE GRUBY BADANEJ.....	47
TABELA 12. ANALIZA ZBIORCZA POZIOMU LEUKOCYTÓW- POBRANIE SKÓRY DO PRZESZCZEPU	48
TABELA 13. ANALIZA ZBIORCZA POZIOMU CRP – POBRANIE SKÓRY DO PRZESZCZEPU	49
TABELA 14. ANALIZA ZBIORCZA POZIOMU PROKALCYTONINY – POBRANIE SKÓRY DO PRZESZCZEPU	49
TABELA 15. ANALIZA ZBIORCZA POZIOMU HAPTOGLOBINY – POBRANIE SKÓRY DO PRZESZCZEPU	50
TABELA 16. ANALIZA ZBIORCZA POZIOMU FIBRYNOGENU – POBRANIE SKÓRY DO PRZESZCZEPU	51
TABELA 17. ANALIZA ZBIORCZA POZIOMU LEUKOCYTÓW – NEKREKTOMIA DO POWIĘZI	52
TABELA 18. ANALIZA ZBIORCZA POZIOMU CRP – NEKREKTOMIA DO POWIĘZI	53
TABELA 19. ANALIZA ZBIORCZA POZIOMU PROKALCYTONINY – NEKREKTOMIA DO POWIĘZI.....	53
TABELA 20. ANALIZA ZBIORCZA POZIOMU HAPTOGLOBINY – NEKREKTOMIA DO POWIĘZI.....	53
TABELA 21. ANALIZA ZBIORCZA POZIOMU FIBRYNOGENU – NEKREKTOMIA DO POWIĘZI	54
TABELA 22. ANALIZA ZBIORCZA POZIOMU LEUKOCYTÓW – NEKREKTOMIA STYCZNA	55
TABELA 23. ANALIZA ZBIORCZA POZIOMU CRP – NEKREKTOMIA STYCZNA	56
TABELA 24. ANALIZA ZBIORCZA POZIOMU PROKALCYTONINY – NEKREKTOMIA STYCZNA	56
TABELA 25. ANALIZA ZBIORCZA POZIOMU HAPTOGLOBINY – NEKREKTOMIA STYCZNA	57
TABELA 26. ANALIZA ZBIORCZA POZIOMU FIBRYNOGENU – NEKREKTOMIA STYCZNA.....	58
TABELA 27A. PREDYKTORY ZGONU	66

Spis ilustracji

RYSUNEK 1. POZIOM LEUKOCYTÓW; POBRANIE SKÓRY DO PRZESZCZEPU	48
RYSUNEK 2. POZIOM CPR; POBRANIE SKÓRY DO PRZESZCZEPU.....	49
RYSUNEK 3. POZIOM HAPTOLOGINY; POBRANIE SKÓRY DO PRZESZCZEPU	50
RYSUNEK 4. POZIOM FIBRYNOGENU; POBRANIE SKÓRY DO PRZESZCZEPU	51
RYSUNEK 5. POZIOM LEUKOCYTÓW; NEKRETOMIA DO POWIĘZI.....	52
RYSUNEK 6. POZIOM FIBRYNOGENU; NEKRETOMIA DO POWIĘZI.....	54
RYSUNEK 7. POZIOM LEUKOCYTÓW; NEKRETOMIA STYCZNA.....	55
RYSUNEK 8. POZIOM CPR; NEKRETOMIA STYCZNA	56
RYSUNEK 9. POZIOM HAPTOLOGINY; NEKRETOMIA STYCZNA	57
RYSUNEK 10. POZIOM FIBRYNOGENY; NEKRETOMIA STYCZNA	58
RYSUNEK 11. ZALEŻNOŚĆ POZIOMU STARTOWEGO FIBRYNOGENU OD DŁUGOŚCI HOSPITALIZACJI	59
RYSUNEK 12. POBRANIE SKÓRY DO PRZESZCZEPUL; POZIOMY CPR.....	60
RYSUNEK 13. NEKRETOMIA DO POWIĘZI; POZIOM PROKALCYTONINY	61
RYSUNEK 14. NEKRETOMIA DO POWIĘZI; POZIOM PROKALCYTONINY	61
RYSUNEK 15. NEKRETOMIA DO POWIĘZI; POZIOMY CPR.....	62
RYSUNEK 16. NEKRETOMIA DO POWIĘZI; POZIOMY PROKALCOTYNINY	62
RYSUNEK 17. ZALEŻNOŚĆ POZIOMU LEUKOCYTÓW 3H PO ZABIEGU OD DŁUGOŚCI HOSPITALIZACJI	64
RYSUNEK 18. ZALEŻNOŚĆ POZIOMU CRP W 3H PO ZABIEGU OD TBSA	64
RYSUNEK 19. ZALEŻNOŚĆ POZIOMU STARTOWEGO FIBRYNOGENU OD DŁUGOŚCI HOSPITALIZACJI	65
RYSUNEK 20. ZALEŻNOŚĆ POZIOMU STARTOWEGO FIBRYNOGENU OD DŁUGOŚCI HOSPITALIZACJI	66

Bibliografia

1. Baker SP, O'Neill B, Ginsburg MJ, Guohua L. The injury fact book. 2nd ed. Lexington, MA: Lexington Books; 1992.
2. Ahmad FB, Anderson RN. The Leading Causes of Death in the US for 2020. *JAMA*. 2021;325(18):1829–1830. doi:10.1001/jama.2021.5469
3. Despa F, Orgill DP, Neuwalder J, Lee RC. The relative thermal stability of tissue macromolecules and cellular structure in burn injury. *Burns*. 2005 Aug;31(5):568-77.
4. Strużyna J (ed.). *Wczesne Leczenie Oparzeń*. 1st edn. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2006.
5. Toussaint J, Singer AJ. The evaluation and management of thermal injuries: 2014 update. *Clin Exp Emerg Med*. 2014 Sep;1(1):8-18.
6. Hospital and prehospital resources for optimal care of patients with burn injury: guidelines for development and operation of burn centers. American Burn Association. *J Burn Care Rehabil*. 1990;11:98–104.
7. Morgan ED, Bledsoe SC, Barker J. Ambulatory management of burns. *Am Fam Physician*. 2000 Nov 1;62(9):2015-26, 2029-30, 2032.
8. Bettencourt AP, Romanowski KS, Joe V, Jeng J, Carter JE, Cartotto R, Craig CK, Fabia R, Vercruyssen GA, Hickerson WL, Liu Y, Ryan CM, Schulz JT. Updating the Burn Center Referral Criteria: Results From the 2018 eDelphi Consensus Study. *J Burn Care Res*. 2020 Sep 23;41(5):1052-1062.
9. Lurid CC, Browder NC (1944). "The estimation of areas of burns". *Surg Gynecol Obstet*. 79: 352-8.
10. Wallace, A. B. (1951-03-03). "The Exposure Treatment of Burns". *The Lancet*. Originally published as Volume 1, Issue 6653. **257** (6653): 501–504.
11. Sheridan RL, Petras L, Basha G, et al. Planimetry study of the percent of body surface represented by the hand and palm: sizing irregular burns is more accurately done with the palm. *J Burn Care Rehabil* 1995; 16:605.
12. Livingston, Edward & Lee, Scott. (2000). Percentage of Burned Body Surface Area Determination in Obese and Nonobese Patients. *The Journal of surgical research*. 91. 106-10. 10.1006/jsre.2000.5909.

13. Institute for Health Metrics and Evaluation. The Global Burden of Disease: 2010 Update. IHME, Seattle, 2012. viz.healthmetricsandevaluation.org/gbd-compare/. (Accessed on July 01, 2013).
14. World Health Organization. Burns. WHO <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/burns>(WHO, 2018).
15. World Health Organization. Injuries and violence. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/injuries-and-violence> (WHO, 2021).
16. Centers for disease control and prevention. 10 Leading Causes of Death, United States 2019, All Races, Both Sexes. <https://webappa.cdc.gov/sasweb/ncipc/leadcause.html>
17. Recent Trends in Burn Epidemiology Worldwide: A Systematic Review . Christian Smolle^{a,*}, Janos Cambiaso-Daniel^a, Abigail A. Forbes^b, Paul Wurzer^{a,c,d}, Gabriel Hundeshagen^{c,d}, Ludwik K. Branski^{a,c,d}, Fredrik Huss^{e,f}, and Lars-Peter Kamol. Burns. 2017 March ; 43(2): 249–257.
18. Peck MD. Epidemiology of burns throughout the world. Part I: Distribution and risk factors. Burns J Int Soc Burn Inj. 2011; 37:1087–100. DOI: 10.1016/j.burns.2011.06.005.
19. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396: 1135–59.
20. WISQARS Data and Statistics, Centers for Disease Control and Prevention. Available at: www.ded.gov/injury/wisqars/index.html.
21. American Burn Association. National Burn Repository 2019 Update, Report of data from 2009–2018 *ameriburn.site-ym*. (2019).
22. Bryan C. The papyrus ebers. London: Geoffrey Bles; 1930.
23. Kirkpatrick JJ, Curtis B, Fitzgerald AM, Naylor IL. A modern translation and interpretation of the treatise on burns of Fabricius Hildanus (1560-1634). Br J Plast Surg. 1995 Oct;48(7):460-70.
24. Dupuytren G, Brierre de Boismont AJF, Paillard ALM. Leçons orales de clinique chirurgicale, faites à l'Hôtel-Dieu de Paris. Baillière Paris. 1839
25. Curling TB. On acute ulceration of the duodenum, in cases of burn. Med Chir Trans. 1842;25:260–281.
26. Reverdin J. Greffe epidermique. Bull Soc Chir (Paris). 1869;10:511–515.
27. Kohlhauser, Michael, Hanna Luze, Sebastian P. Nischwitz, and Lars P. Kamolz. 2021. "Historical Evolution of Skin Grafting—A Journey through Time" *Medicina* 57, no. 4: 348.

28. Lockwood JS. War-time Activities of the National Research Council and the Committee on Medical Research: With Particular Reference to Team-work on Studies of Wounds and Burns. *Ann Surg.* 1946 Aug;124(2):314-27.
29. Tan SY, Merchant J. Joseph Murray (1919-2012): First transplant surgeon. *Singapore Med J.* 2019 Apr;60(4):162-163.
30. Cope O, Langohr JL, et al. Expeditious care of full-thickness burn wounds by surgical excision and grafting. *Ann Surg.* 1947; 125(1):1-22.
31. Joseph C. Aub, Henry K. Beecher, Bradford Cannon, Stanley Cobb, Oliver Cope, N. W. Faxon, Champ Lynons, Tracy Mallory and Richard Schatzki And Their Staff Associates. (Massachusetts General Hospital Staff doctors): Management of the Cocoanut Grove Burns at the Massachusetts General Hospital. Philadelphia, Lippincott, 1943.
32. Cope, O; Moore, FD (1947). "The redistribution of body water". *Ann Surg.* 126 (6): 1016.
33. Lund CC, Browder NC. The estimation of areas of burns. *Surg Gynecol Obstet.* 1944;79:352–358.
34. "Studies of Burns and Scalds (Glasgow)", L Colebrook, AM Clark, T Gibson, JP Todd, A Brown, AB Anderson et al, HMSO, 1944
35. "Penicillin and Propamidine in Burns. Elimination of Haemolytic Streptococci and Staphylococci", AM Clark, L Colebrook et al, *The Lancet*, May 15 1943
36. "Air Hygiene in Dressing Rooms for Burns or Major Wounds" R Bourdillon and L Colebrook, *The Lancet*, Apr 20 and 27 1946
37. "The Control of Infection in Burns" L Colebrook, JM Duncan and WP Dallas Ross, *The Lancet*, Jun 12 1948
38. Burns Committee, Kitchener-Waterloo Hospital, Kitchener Ont. Suggestions for the treatment of burns. *Can MAJ*1960; 82: 636-37.
39. JACKSON D, TOPLEY E, CASON JS, LOWBURY EJ. Primary excision and grafting of large burns. *Ann Surg.* 1960;152(2):167-189.
40. Moyer CA, Brentano L, Gravens DL, et al. Treatment of large human burns with 0.5 per cent silver nitrate solution. *Arch Surg.* 1965;90:812–867.
41. Janzekovic Z. A new concept in the early excision and immediate grafting of burns. *J Trauma.* 1970;10:1103–1108.
42. Janzekovic Z. Early surgical treatment of the burned surface. *Panminerva Med.* 1972;14:228–232.
43. Monafu WW. Tangential excision. *Clin Plast Surg.* 1974;1:591–601.

44. Engrav LH, Heimbach DM, Reus JL, et al. Early excision and grafting vs. non-operative treatment of burns of indeterminate depth: a randomized prospective study. *J Trauma*. 1983;23:1001–1004.
45. Burke JF, Bondoc CC, Quinby WC. Primary burn excision and immediate grafting: a method shortening illness. *J Trauma*. 1974;14:389–395.
46. Evans AJ. Surgical Aspects of Burns. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1974;67(4):253-255.
47. Burke JF, Yannas IV, Quinby WC Jr, et al. Successful use of a physiologically acceptable artificial skin in the treatment of extensive burn injury. *Ann Surg*. 1981;194(4):413-428.
48. Hansbrough JF, Boyce ST, Cooper ML, et al. Burn wound closure with cultured autologous keratinocytes and fibroblasts attached to a collagen-glycosaminoglycan substrate. *JAMA*. 1989;262(15):2125-2130.
49. Desai, M. H., Herndon, D. N., Broemeling, L., Barrow, R. E., Nichols, R. J., Jr, & Rutan, R. L. (1990). Early burn wound excision significantly reduces blood loss. *Annals of surgery*, 211(6), 753–762.
50. Tompkins, R. G., Remensnyder, J. P., Burke, J. F., Tompkins, D. M., Hilton, J. F., Schoenfeld, D. A., Behringer, G. E., Bondoc, C. C., Briggs, S. E., & Quinby, W. C., Jr (1988). Significant reductions in mortality for children with burn injuries through the use of prompt eschar excision. *Annals of surgery*, 208(5), 577–585.
51. ISBI practice guidelines for burn care. *Burns* 2016;42:953-1021.
52. W.W. Monafu, P.Q. Bessey. Benefits and limitations of burn wound excision. *World J Surg*, 16 (1992), pp. 37-42
53. N.S. Piccolo, M.S. Piccolo, P.D. Piccolo, R. Piccolo-Daheer, N.D. Piccolo, M.T. Piccolo Escharotomies, fasciotomies and carpal tunnel release in burn patients: review of the literature and presentation of an algorithm for surgical decision making *Handchir Mikrochir Plast Chir*, 39 (2007), pp. 161-167
54. de Barros MEPM, Coltro PS, Hetem CMC, Vilalva KH, Farina JA. Revisiting Escharotomy in Patients With Burns in Extremities. *J Burn Care Res*. 2017 Jul/Aug;38(4):e691-e698.
55. D.P. Orgill, N. Piccolo Escharotomy and decompressive therapy in burns. *J Burn Care Res*, 30 (2009), pp. 759-768
56. Muller MJ, Gahankari D, Herndon D. Operative wound management. In: Herndon D, editor. *Total burn care*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2007. pp. 177–95.

57. B.A. Levine, K.R. Sirinek, B.A. Pruitt Jr. Wound excision to fascia in burn patients. *Arch Surg*, 113 (1978), pp. 403-407
58. THJ, van Baar ME, van der Vlies CH; Dutch Burn Repository Group. Application of hydrosurgery for burn wound debridement: An 8-year cohort analysis. *Burns*. 2019 Feb;45(1):88-96.
59. Wormald JC, Wade RG, Dunne JA, Collins DP, Jain A. Hydrosurgical debridement versus conventional surgical debridement for acute partial-thickness burns. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Sep 3;9(9):CD012826.
60. Hirche C, Kreken Almeland S, Dheansa B, Fuchs P, Governa M, Hoeksema H, Korzeniowski T, Lumenta DB, Marinescu S, Martinez-Mendez JR, Plock JA, Sander F, Ziegler B, Kneser U. Eschar removal by bromelain based enzymatic debridement (Nexobrid®) in burns: European consensus guidelines update. *Burns*. 2020 Jun;46(4):782-796.
61. Korzeniowski T, Grywalska E, Strużyna J, Bugaj-Tobiasz M, Surowiecka A, Korona-Główniak I, Staśkiewicz M, Torres K. Preliminary Single-Center Experience of Bromelain-Based Eschar Removal in Children with Mixed Deep Dermal and Full Thickness Burns. *J Clin Med*. 2022 Aug 17;11(16):4800.
62. Nițescu C, Calotă DR, Florescu IP, Lascăr I. Surgical options in extensive burns management. *J Med Life*. 2012 Oct-Dec;5(Spec Issue):129-136.
63. Weissenberg K, Chelliah MP, Duscher D, Maan ZN, Philipps HM, Sheckter CC, Reichelt B, Branski LK, Siemers F. Five Years Experience With Meek Grafting in the Management of Extensive Burns in an Adult Burn Center. *Plast Surg (Oakv)*. 2019 Feb;27(1):44-48.
64. Dahmardehei M, Vaghardoost R, Saboury M, Zarei H, Saboury S, Molaei M, Seyyedi J, Maleknejad A. Comparison of Modified Meek Technique with Standard Mesh Method in Patients with Third Degree Burns. *World J Plast Surg*. 2020 Sep;9(3):267-273.
65. Bogdanov SB, Gilevich IV, Melkonyan KI, Sotnichenko AS, Alekseenko SN, Porhanov VA. Total full-thickness skin grafting for treating patients with extensive facial burn injury: A 10-year experience. *Burns*. 2021 Sep;47(6):1389-1398.
66. Browning JA, Cindass R. Burn Debridement, Grafting, and Reconstruction. [Updated 2022 Jun 5]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
67. Wood F.M., Kolybaba M.L., Allen P. The use of cultured epithelial autograft in the treatment of major burn injuries: A critical review of the literature. *Burns*. 2006;32:395–401.

68. Lan DTP, Binh PT, Giang NTQ, Van Mao C, Chung DT, Van Diep N, Trung DM, Van Tran P. Isolation and Differentiation of Amniotic Membrane Stem Cells Into Keratinocytes. *Cell Transplant*. 2020 Jan-Dec;29:963689720964381.
69. Still JM, Orlet HK, Law EJ. Use of cultured epidermal autografts in the treatment of large burns. *Burns*. 1994;20(6):539–541. doi: [http:// dx.doi.org/10.1016/0305-4179\(94\)90017-5](http://dx.doi.org/10.1016/0305-4179(94)90017-5)
70. Domaszewska-Szostek, Anna Paulina et al. “Local Treatment of Burns with Cell-Based Therapies Tested in Clinical Studies.” *Journal of clinical medicine* vol. 10,3 396. 21 Jan. 2021, doi:10.3390/jcm10030396
71. Takami Y, Yamaguchi R, Ono S, Hyakusoku H. Clinical application and histological properties of autologous tissue-engineered skin equivalents using an acellular dermal matrix. *J Nippon Med Sch*. 2014;81(6):356-63. doi: 10.1272/jnms.81.356. PMID: 25744478.
72. Ryszard Mądry, Jerzy Strużyna, Aldona Stachura-Kułach, Łukasz Drozd, Magdalena Bugaj. Zastosowanie opatrunku Suprathel w leczeniu oparzeń i odmrożeń pośredniej grubości skóry oraz w zespole Lyell’a. *Polski Przegląd Chirurgiczny* 2011, 83, 10, 1005–889.
73. Piejko, Marcin et al. “Adipose-Derived Stromal Cells Seeded on Integra® Dermal Regeneration Template Improve Post-Burn Wound Reconstruction.” *Bioengineering* (Basel, Switzerland) vol. 7,3 67. 2 Jul. 2020, doi:10.3390/bioengineering7030067
74. Ryssel, Henning et al. “Single-stage Matriderm® and skin grafting as an alternative reconstruction in high-voltage injuries.” *International wound journal* vol. 7,5 (2010): 385-92.
75. Glik, Justyna et al. “A new option for definitive burn wound closure - pair matching type of retrospective case-control study of hand burns in the hospitalised patients group in the Dr Stanislaw Sakiel Centre for Burn Treatment between 2009 and 2015.” *International wound journal* vol. 14,5 (2017): 849-855.
76. Soejima K., Chen X., Nozaki M., Hori K., Sakurai H., Takeuchi M. Novel application method of artificial dermis: One-step grafting procedure of artificial dermis and skin, rat experimental study. *Burns*. 2006
77. Kitala D, Klama-Baryła A, Łabuś W, Ples M, Misiuga M, Kraut M, Szapski M, Bobiński R, Pielesz A, Łos MJ, Kucharzewski M. Amniotic cells share clusters of differentiation of fibroblasts and keratinocytes, influencing their ability to proliferate and aid in wound

- healing while impairing their angiogenesis capability. *Eur J Pharmacol.* 2019 Jul 5;854:167-178.
78. Farroha, A et al. “The use of Biobrane® to dress split-thickness skin graft in paediatric burns.” *Annals of burns and fire disasters* vol. 26,2 (2013): 94-7.
79. K. Cieślak, W. Witkowski i in., „Biotechnologiczne opatrunki i żywe substytuty skóry – przegląd i współczesne możliwości zastosowania”, „*Leczenie Ran*” 2005, 2(3): 71-83.
80. Gacto-Sanchez P. Surgical treatment and management of the severely burn patient: Review and update. *Med Intensiva.* 2017 Aug-Sep;41(6):356-364. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2017.02.008. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28456441.
81. Lee RC, Teven CM. Acute management of burn and electrical trauma. In: Neligan PC (ed). *Plastic Surgery: Volume 4: Trunk and Lower Extremity.* Elsevier, London, 2018, pp. 392–423.
82. David Perrault, MD, Danielle Rochlin, MD, Christopher Pham, MD, Arash Momeni, MD, Yvonne Karanas, MD, Clifford C Sheckter, MD, Timing of Flap Surgery in Acute Burn Patients Does Not Affect Complications, *Journal of Burn Care & Research*, Volume 41, Issue 5, September/October 2020, Pages 967–970, <https://doi.org/10.1093/jbcr/iraa096>
83. Yasuda K, Henmi H, Yamamoto Y, Mashiko K, Ohtomo Y, Ohtuka T. Nutritional management and assessment on extensively burned patients (in Japanese). *Jpn. J. Burn Inj.* 1986; 11: 134–8.
84. Kaita Y, Tarui T, Tanaka Y, Suzuki J, Yoshikawa K, Yamaguchi Y. Reevaluation for prognostic value of prognostic burn index in severe burn patients. *Acute Med Surg.* 2020 Mar 17;7(1):e499. doi: 10.1002/ams2.499. PMID: 32431841; PMCID: PMC7231570.
85. Baux S. Contribution a l’etude du traitement local des brulures thermiques etendues. These, Paris, 1961.
86. Osler T, Baker SP, Long W. A modification of the injury severity score that both improves accuracy and simplifies scoring. *J Trauma* 1997;43(6):922–926.
87. Osler T, Glance LG, Hosmer DW. Simplified estimates of the probability of death after burn injuries: extending and updating the baux score. *J Trauma.* 2010 Mar;68(3):690-7.
88. Heng JS, Clancy O, Atkins J et al. Revised Baux Score and updated Charlson comorbidity index are independently associated with mortality in burns intensive care patients. *Burns* 2015;41(7):1420–1427.
89. Tobiasen J, Hiebert JM, Edlich RF. The abbreviated burn severity index. *Ann Emerg Med* 1982;11(5):260–2.

90. Navarro-Delgadillo, C.I., Garcia-Espinoza, J.A., Arámbula-Sánchez, B.Y., Marquez-Miranda, V., Avalos-Gómez, V.H., De Luna-Gallardo, D., & Márquez-Espriella, C. (2020). Use of the abbreviated burn severity index (ABSI) as a severity scale in a burn unit in Mexico: a 2-year experience. *European Journal of Plastic Surgery*, 44, 111-116.
91. Blot S, Brusselaers N, Monstrey S et al. Development and validation of a model for prediction of mortality in patients with acute burn injury. *Br J Surg* 2009;96(1):111–117.
92. Gomez M, Wong DT, Stewart TE, Redelmeier DA, Fish JS. The FLAMES score accurately predicts mortality risk in burn patients. *J Trauma* 2008;65(3):636–645.
93. A. Hussain, F. Choukairi, K. Dunn Predicting survival in thermal injury: a systematic review of methodology of composite prediction models. *Burns*, 39 (5) (2013), pp. 835-850
94. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818-29.
95. JL. Vincent, R. Moreno, J. Takala, S. Willatts i inni. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine.. „*Intensive Care Med*”. 22 (7), s. 707-10, 1996.
96. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. 2019 Nov 27;23(1):374. doi: 10.1186/s13054-019-2663-7. PMID: 31775846; PMCID: PMC6880479.
97. Rather LJ. Disturbance of function (functio laesa): the legendary fifth cardinal sign of inflammation, added by Galen to the four cardinal signs of Celsus. *Bull N Y Acad Med*. 1971 Mar;47(3):303–322.
98. Metchnikoff E. Lectures on the comparative pathology of inflammation. London: Kegan P. Trench / Trübner & Co. Ltd; 1893.
99. Cavillon JM. Once upon a time, inflammation. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2021 Apr 9;27:e20200147.
100. Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell*. 2015 Feb 26;160(5):816-827.
101. Patofizjologia: podręcznik dla studentów medycyny. Sławomir Małśliński, Jan Ryzewski (red.). Wyd. IV. T. 2. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2009.
102. Greenhalgh DG. Sepsis in the burn patient: a different problem than sepsis in the general population. *Burns Trauma* 2017;5:23.
103. Akira S, Hemmi H. Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family. *Immunol Lett* 2003;85(2):85–95.

104. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 2007;81(1):1–5.
105. Tang D, Kang R, Coyne CB, Zeh HJ, Lotze MT. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev* 2012;249(1):158–175.
106. Creagh EM, O’Neill LA. TLRs, NLRs and RLRs: a trinity of pathogen sensors that cooperate in innate immunity. *Trends Immunol* 2006;27(8):352–357.
107. Suresh R, Mosser DM. Pattern recognition receptors in innate immunity, host defense, and immunopathology. *Adv Physiol Educ.* 2013 Dec;37(4):284-91. doi: 10.1152/advan.00058.2013. PMID: 24292903; PMCID: PMC4089092.
108. Makowska M, Wach R, Chrapusta A. Sepsa u pacjenta oparzonego-trudności i wyzwania. *Plastic Surgery & Burns / Chirurgia Plastyczna i Oparzenia.* 2019, Vol. 7 Issue 4, p181-189. 9p.
109. Robak T.: *Biologia i farmakologia cytokin.* Wydawnictwo Naukowe PZWN, Warszawa 1995.
110. Dinarello CA. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest.* 1997 Dec;112(6 Suppl):321S-329S. doi: 10.1378/chest.112.6_supplement.321s. PMID: 9400897.
111. Schlag G, Redl H. Mediators of injury and inflammation. *World J Surg.* 1996 May;20(4):406-10. doi: 10.1007/s002689900064. PMID: 8662127.
112. Lentsch AB, Ward PA (2000) Regulation of inflammatory vascular damage. *J Pathol* 190:343–348
113. Kumar V. Inflammation research sails through the sea of immunology to reach immunometabolism. *Int Immunopharmacol.* 2019 Aug;73:128-145.
114. Dartiguelongue JB. Systemic inflammation and sepsis. Part I: Storm formation. *Arch Argent Pediatr.* 2020 Dec;118(6):e527-e535. English, Spanish.
115. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol.* 2008 Oct;8(10):776-87.
116. Munford RS, Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Feb;163(2):316-21.
117. Balk RA. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today? *Virulence.* 2014 Jan 1;5(1):20-6. doi: 10.4161/viru.27135. Epub 2013 Nov 13. PMID: 24280933; PMCID: PMC3916374.

118. Ward NS, Casserly B, Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients. *Clin Chest Med.* 2008 Dec;29(4):617-25, viii. doi: 10.1016/j.ccm.2008.06.010. PMID: 18954697; PMCID: PMC2786900.
119. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992 Jun;101(6):1644-55.
120. Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. *Annu Rev Immunol.* 2011; 29:139–62.
121. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet.* 2013 Mar 02;381(9868):774-5.
122. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med.* 2015 Apr 23;372(17):1629-38.
123. Churpek MM, Zdravetz FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Oct 15;192(8):958-64.
124. Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, Kalassian KG, Fine MJ, Angus DC. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? *Chest.* 2006 Apr;129(4):968-78.
125. Rivers EP, Jaehne AK, Nguyen HB, Papamtheakis DG, Singer D, Yang JJ, Brown S, Klausner H. Early biomarker activity in severe sepsis and septic shock and a contemporary review of immunotherapy trials: not a time to give up, but to give it earlier. *Shock.* 2013;39:127–37.
126. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kisssoon N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado FR, Reinhart KK, Rowan K, Seymour CW, Watson RS, West TE, Marinho F, Hay SI, Lozano R, Lopez AD, Angus DC, Murray CJL, Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2020 Jan 18;395(10219):200-211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7. PMID: 31954465; PMCID: PMC6970225.
127. Majno G. The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). *J Infect Dis* 1991;163(5):937–945.

128. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin* 2009; 125(1): 83–101.
129. Cerra FB. The systemic septic response: multiple systems organ failure. *Crit Care Clin* 1985;1(3):591–607.
130. Gül F, Arslantaş MK, Cinel I, et al. Changing definitions of sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2017; 45(3): 129–138.
131. Opal SM. The evolution of the understanding of sepsis, infection, and the host response: a brief history. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2011 Mar;23(1):1-27. doi: 10.1016/j.ccell.2010.12.001. PMID: 21316565.
132. Trzeciak S, Zanotti-Cavazzoni S, Parrillo JE, Dellinger RP. Inclusion criteria for clinical trials in sepsis: did the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conference definitions of sepsis have an impact? *Chest* 2005;127(1):242–245.
133. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31(4):1250–1256.
134. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801–810.
135. Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Das SR, Vongpatanasin W, Wians FH Jr, Grundy SM, de Lemos JA. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Aug 2;46(3):464-9.
136. Donnelly JP, Safford MM, Shapiro NI, Baddley JW, Wang HE. Application of the Third International Consensus Definitions for Sepsis (Sepsis-3) classification: a retrospective population-based cohort. *Lancet Infect Dis* 2017;17(6):661–670.
137. Raith EP, Udy AA, Bailey M et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA* 2017;317(3):290–300.
138. Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, MacLaren G, Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2018;44(2):179–188.
139. Marshall JC, Dellinger RP, Levy M. The Surviving Sepsis Campaign: a history and a perspective. *Surg Infect (Larchmt).* 2010 Jun;11(3):275-81. doi: 10.1089/sur.2010.024. PMID: 20524900.

140. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al. Surviving sepsis guidelines for severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32(3):858–873.
141. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36(1):296–327.
142. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39(2):165–228.
143. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for the management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43(3):304–377.
144. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, Mcintyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Belley-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Coz Yataco A, De Waele J, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Møller MH, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papathanassoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021 Nov;47(11):1181-1247.
145. Global health estimates [online database]. Geneva: World Health Organization; 2019 (Mortality and global health estimates (who.int), accessed 7 April 2022).
146. Baker CC, Oppenheimer L, Stephens B, Lewis FR, Trunkey DD. Epidemiology of trauma deaths. *Am J Surg*. 1980;140:144–50.2.
147. Trunkey DD. Trauma. Accidental and intentional injuries account for more years of life lost in the U.S. than cancer and heart disease. Among the prescribed remedies are improved preventive efforts, speedier surgery and further research. *Sci Am*. 1983;249:28–35.
148. Lansink KW, Gunning AC, Leenen LP. Cause of death and time of death distribution of trauma patients in a Level I trauma centre in the Netherlands. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2013 Aug;39(4):375-83. doi: 10.1007/s00068-013-0278-2. Epub 2013 May 7. PMID: 26815398.

149. Rauf R, von Matthey F, Croenlein M, Zyskowski M, van Griensven M, Biberthaler P, Lefering R, Huber-Wagner S; Section NIS of DGU. Changes in the temporal distribution of in-hospital mortality in severely injured patients—An analysis of the TraumaRegister DGU. *PLoS One*. 2019 Feb 22;14(2):e0212095.
150. Chalkley D, Cheung G, Walsh M, Tai N. Deaths from trauma in London—a single centre experience. *Emerg Med J*. 2011;28(4):305–9.
151. Lansink KW, Gunning AC, Spijkers AT, Leenen LP. Evaluation of trauma care in a mature level I trauma center in the Netherlands: outcomes in a Dutch mature level I trauma center. *World J Surg*. 2013 Oct;37(10):2353-9.
152. Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, et al, and the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery. Epidemiology and risk factors of sepsis after multiple trauma: an analysis of 29 829 patients from the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery. *Crit Care Med* 2011; 39: 621-28.
153. J.M. Lord, M.J. Midwinter, Y.F. Chen, A. Belli, K. Brohi, E.J. Kovacs, L. Koenderman, P. Kubes, R.J. Lilford. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet*, 384 (2014), pp. 1455-1465
154. Pugin J. How tissue injury alarms the immune system and causes a systemic inflammatory response syndrome. *Ann Intensive Care* 2012; **2**: 27.
155. Roth S, Cao J, Singh V, Tiedt S, Hundeshagen G, Li T, Boehme JD, Chauhan D, Zhu J, Ricci A, Gorka O, Asare Y, Yang J, Lopez MS, Rehberg M, Bruder D, Zhang S, Groß O, Dichgans M, Hornung V, Liesz A. Post-injury immunosuppression and secondary infections are caused by an AIM2 inflammasome-driven signaling cascade. *Immunity*. 2021 Apr 13;54(4):648-659.e8.
156. Girardot T, Rimmelé T, Venet F, Monneret G. Apoptosis-induced lymphopenia in sepsis and other severe injuries. *Apoptosis*. 2017 Feb;22(2):295-305.
157. Liesz A, Dalpke A, Mracsko E, Antoine DJ, Roth S, Zhou W, Yang H, Na SY, Akhisaroglu M, Fleming T, Eigenbrod T, Nawroth PP, Tracey KJ, Veltkamp R. DAMP signaling is a key pathway inducing immune modulation after brain injury. *J Neurosci*. 2015 Jan 14;35(2):583-98.
158. Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; **72**: 1491–501.

159. McQuilten ZK, Wood EM, Bailey M, Cameron PA, Cooper DJ. Fibrinogen is an independent predictor of mortality in major trauma patients: A five-year statewide cohort study. *Injury*. 2017 May;48(5):1074-1081.
160. Duggal NA, Upton J, Phillips AC, Sapey E, Lord JM. An age-related numerical and functional deficit in CD19(+) CD24(hi) CD38(hi) B cells is associated with an increase in systemic autoimmunity. *Aging Cell* 2013; **12**: 873–81.
161. *Immunologia*. Bryniarski K. (red). Edra Urban & Partner, Wrocław 2017
162. Paterson HM, Murphy TJ, Purcell EJ *et al* Injury primes the innate immune system for enhanced Toll-like receptor reactivity. *J. Immunol.* 2003; 171: 1473–1483.
163. Osuka A, Ogura H, Ueyama M, Shimazu T, Lederer JA. Immune response to traumatic injury: harmony and discordance of immune system homeostasis. *Acute Med Surg*. 2014 Jan 28;1(2):63-69.
164. Miyara M, Sakaguchi S. Natural regulatory T cells: mechanisms of suppression. *Trends Mol. Med.* 2007; 13: 108–116.
165. Stoecklein VM, Osuka A, Lederer JA. Trauma equals danger--damage control by the immune system. *J Leukoc Biol.* 2012 Sep;92(3):539-51.
166. Porter C, Tompkins RG, Finnerty CC, Sidossis LS, Suman OE, Herndon DN. The metabolic stress response to burn trauma: current understanding and therapies. *Lancet*. 2016 Oct 1;388(10052):1417-1426.
167. Osborne T, Wall B, Edgar DW, Fairchild T, Wood F. Current understanding of the chronic stress response to burn injury from human studies. *Burns Trauma*. 2023 Mar 14;11:tkad007.
168. Jeschke MG, Gauglitz GG, Kulp GA, et al. Long-term persistence of the pathophysiologic response to severe burn injury. *PLoS One*. 2011;6(7):e21245.
169. Zhang P, Zou B, Liou YC, Huang C. The pathogenesis and diagnosis of sepsis post burn injury. *Burns Trauma*. 2021 Feb 4;9:tkaa047.
170. Fitzwater J, Purdue GF, Hunt JL, O'Keefe GE. The risk factors and time course of sepsis and organ dysfunction after burn trauma. *J Trauma*. 2003 May;54(5):959-66.
171. Tsolakidis S, Freytag DL, Dovern E, et al. Infections in Burn Patients: A Retrospective View over Seven Years. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(8):1066. Published 2022 Aug 8.
172. Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH et al. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *J Burn Care Res* 2007;28(6):776–790.
173. Cao Z, Zhang Y, Luo J, et al. A bibliometric analysis on burn sepsis. *Research Square*; 2022.

174. D'Avignon LC, Hogan BK, Murray CK, et al. Contribution of bacterial and viral infections to attributable mortality in patients with severe burns: an autopsy series. *Burns*. 2010;36(6):773–779.
175. Nunez Lopez O, Cambiaso-Daniel J, Branski LK, Norbury WB, Herndon DN. Predicting and managing sepsis in burn patients: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2017 Aug 29;13:1107-1117.
176. Hidalgo F, Mas D, Rubio M, Garcia-Hierro. Infections in critically ill burn patients. *Med Intensiva* 2016;40(3):179–185.
177. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014 Dec;40(12):1795-815.
178. Interna Szczeklika 2022./[red.prow.]Piotr Gajewski ED: [Wyd.13] AW: Kraków; Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2022. SZ: 2758.
179. D.N. Herndon and Elsevier., Total burn care, Fifth edition. ed. Edinburgh: Elsevier, 2018
180. Vivó C, Galeiras R, del Caz MD. Initial evaluation and management of the critical burn patient. *Med Intensiva*. 2016 Jan-Feb;40(1):49-59.
181. Guilabert P, Usúa G, Martín N, Abarca L, Barret JP, Colomina MJ. Fluid resuscitation management in patients with burns: update. *Br J Anaesth*. 2016 Sep;117(3):284-96.
182. Latenser BA. Critical care of the burn patient: the first 48 hours. *Crit Care Med* 2009;37:2819–26.
183. Kao Y, Loh EW, Hsu CC, Lin HJ, Huang CC, Chou YY, Lien CC, Tam KW. Fluid Resuscitation in Patients With Severe Burns: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Acad Emerg Med*. 2018 Mar;25(3):320-329.
184. Greenhalgh DG. Burn resuscitation: the results of the ISBI/ABA survey. *Burns* 2010;36(2):176–82.
185. Zodda D. Calculated decisions: Parkland formula for burns. *Pediatr Emerg Med Pract*. 2018 Apr 01;15(Suppl 4):1-2.
186. Pham TN, Cancio LC, Gibran NS. American Burn Association practice guidelines: burn shock resuscitation. *J Burn Care Res* 2008;29(1):257–66.
187. Hodgman EI, Subramanian M, Arnoldo BD, Phelan HA, Wolf SE. Future Therapies in Burn Resuscitation. *Crit Care Clin*. 2016 Oct;32(4):611-9.

188. Belaunzaran M, Raslan S, Ali A, Newsome K, McKenney M, Elkbuli A. Utilization and Efficacy of Resuscitation Endpoints in Trauma and Burn Patients: A Review Article. *Am Surg.* 2022 Jan;88(1):10-19.
189. Paratz JD, Stockton K, Paratz ED, et al. Burn resuscitation: Hourly urine output versus alternative endpoints. A systematic review. *Shock* 2014;42:295–306.
190. Cancio LC, Chavez S, Alvarado-Ortega M, et al. Predicting increased fluid requirements during the resuscitation of thermally injured patients. *J Trauma* 2004;56(2):404–13 [discussion: 413–4].
191. AWMF-S2K-Leitlinie. Leitlinie zur Behandlung Thermischer Verletzungen des Erwachsenen. (044-001). 2021.
192. Stiles, K.; Goodwin, N. British Burn Association First Aid Clinical Practice Guidelines. 2018.
193. European Burns Association. European Practice Guidelines for Burn Care: Minimum Level of Burn Care Provision in Europe. 2017. Version 4.
194. American Burn Association. Advanced Burn Life Support Course Provider Manual; American Burn Association, 2018.
195. Australian & New Zealand Burn Association and the Joanna Briggs Institute. *Burn Trauma Rehabilitation: Allied Health Practice Guidelines*; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2014; ISBN 978-1-4963-0498-8.
196. Win TS, Nizamoglu M, Maharaj R, Smailes S, El-Muttardi N, Dziewulski P. Relationship between multidisciplinary critical care and burn patients survival: A propensity-matched national cohort analysis. *Burns.* 2018 Feb;44(1):57-64.
197. Carta T, Gawaziuk JP, Cristall N, Forbes L, Logsetty S. Evaluation of a multidisciplinary burn care journal club: Lessons learned. *Burns.* 2018 May;44(3):560-565. doi: 10.1016/j.burns.2017.10.017. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29174727.
198. Aleksandra Baszczuk, Zygmunt Kopczyński, Paulina Deręgowska, Danuta Pupek-Musialik, Maciej Cymerys, Jarosław Kopczyński. Ocena wybranych laboratoryjnych parametrów stanu zapalnego u chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. *Nadciśnienie tętnicze rok 2011, tom 15, nr 4.*
199. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003 Jun;111(12):1805-12
200. Plackett TP, Colantoni A, Heinrich SA, Messingham KA, Gamelli RL, Kovacs EJ. The early acute phase response after burn injury in mice. *Journal of burn care & research.* 2007 Jan 1;28(1):167-72.

201. Hughes A, Almeland SK, Leclerc T, Ogura T, Hayashi M, Mills JA, Norton I, Potokar T. Recommendations for burns care in mass casualty incidents: WHO Emergency Medical Teams Technical Working Group on Burns (WHO TWGB) 2017-2020. *Burns*. 2021 Mar 1;47(2):349-70.
202. Ljungqvist O, Nygren J, Soop M, Thorell A. Metabolic perioperative management: novel concepts. *Current opinion in critical care*. 2005 Aug 1;11(4):295-9.
203. Jeschke MG. The hepatic response to thermal injury: is the liver important for postburn outcomes? *Molecular medicine*. 2009 Sep;15(9-10):337-51.
204. Barret JP, Herndon DN. Modulation of inflammatory and catabolic responses in severely burned children by early burn wound excision in the first 24 hours. *Archives of surgery*. 2003 Feb 1;138(2):127-32.
205. *Fizjologia człowieka. Podręcznik dla studentów medycyny*. S. Konturek; Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2019.
206. Seigel TA, Cocchi MN, Saliccioli J, et al. Inadequacy of temperature and white blood cell count in predicting bacteremia in patients with suspected infection. *J Emerg Med* 2012;42:254-9.
207. Farkas JD. The complete blood count to diagnose septic shock. *J Thorac Dis*. 2020 Feb;12(Suppl 1):S16-S21.
208. Porizka M, Volny L, Kopecky P, et al. Immature granulocytes as a sepsis predictor in patients undergoing cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019;28:845-51. 10.1093/icvts/ivy360
209. Ayres LS, Sgnaolin V, Munhoz TP. Immature granulocytes index as early marker of sepsis. *Int J Lab Hematol*. 2019 Jun;41(3):392-396.
210. Benschop RJ, Rodriguez-Feuerhahn M, Schedlowski M. Catecholamine-induced leukocytosis: early observations, current research, and future directions. *Brain Behav Immun* 1996;10:77-91. 10.1006/brbi.1996.0009
211. Onsrud M, Thorsby E. Influence of in vivo hydrocortisone on some human blood lymphocyte subpopulations. I. Effect on natural killer cell activity. *Scand J Immunol* 1981;13:573-9. 10.1111/j.1365-3083.1981.tb00171.x
212. Bu X, Zhang L, Chen P, Wu X. Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio to acute kidney injury in patients with sepsis and septic shock: A retrospective study. *Int Immunopharmacol*. 2019 May;70:372-377.
213. Bressi E., Mangiacapra F., Ricottini E., et al. Impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio on 5-year clinical outcomes of patients with stable coronary

- artery disease undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Journal of cardiovascular translational research* . 2018;11(6):517–523.
214. Templeton A. J., Ace O., McNamara M. G., et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* . 2014;23(7):1204–1212.
215. Thorup CV, Christensen S, Hvas AM. Immature Platelets As a Predictor of Disease Severity and Mortality in Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost*. 2020 Apr;46(3):320-327.
216. Wang G, Mivefroshan A, Yaghoobpoor S, Khanzadeh S, Siri G, Rahmani F, Aleseidi S. Prognostic Value of Platelet to Lymphocyte Ratio in Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2022 Jun 6;2022:9056363.
217. Al Saleh K., AlQahtani R. M. Platelet count patterns and patient outcomes in sepsis at a tertiary care center: beyond the APACHE score. *Medicine* . 2021;100(18)
218. Hu, B. et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* **20**, 6212–6222.
219. Guo SA, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *Journal of dental research*. 2010 Mar;89(3):219-29.
220. Vinha PP, Martinez EZ, Vannucchi H, Marchini JS, Farina Jr JA, Jordao Jr AA, Cunha SF. Effect of acute thermal injury in status of serum vitamins, inflammatory markers, and oxidative stress markers: preliminary data. *Journal of Burn Care & Research*. 2013 Mar 1;34(2):e87-91.
221. Kazemikhoo N, Vaghardoost R, Dahmardehei M, Mokmeli S, Momeni M, Nilforoushzadeh MA, Ansari F, Razagi MR, Razagi Z, Amirkhani MA, Masjedi MR. Evaluation of the effects of low-level laser therapy on the healing process after skin graft surgery in burned patients (a randomized clinical trial). *Journal of lasers in medical sciences*. 2018;9(2):139.
222. Braza ME, Fahrenkopf MP. Split-Thickness Skin Grafts. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
223. Osuka A, Ishihara T, Shimizu K, Shintani A, Ogura H, Ueyama M. Natural kinetics of blood cells following major burn: Impact of early decreases in white blood cells and platelets as prognostic markers of mortality. *Burns*. 2019 Dec;45(8):1901-1907.
224. Chen XF, Qian J, Pei D, et al. Prognostic value of perioperative leukocyte count in resectable gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22(9):2818-2827.

225. Tillet WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non- protein somatic fraction of Pneumococcus. *J Exp Med* (1930) 52(4):561–71.
226. Landry A, Docherty P, Ouellette S, Cartier LJ. Causes and outcomes of markedly elevated C-reactive protein levels. *Can Fam Physician*. 2017 Jun;63(6):e316-e323.
227. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem*. 2004;279:48487–90.
228. Nowicka G. Praktyczne możliwości wykorzystania markerów stanu zapalnego w ocenie ryzyka choroby niedokrwiennej serca. *Przewodnik Lekarski* 2005; 2: 52–55.
229. Weitkamp J-H, Aschner J. Diagnostic use of C-reactive protein (CRP) in assessment of neonatal sepsis. *NeoReviews*. 2005;6: e508–e15.
230. Thiele JR, Habersberger J, Braig D, Schmidt Y, Goerendt K, Maurer V, et al. Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein localises and aggravates inflammation: in vivo proof of a powerful proinflammatory mechanism and a new anti-inflammatory strategy. *Circulation* (2014) 130: 35–50.
231. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000 Oct 31;102(18):2165-8.
232. Bisioendial RJ, Kastelein JJ, Peters SL, Levels JH, Birjmohun R, Rotmans JI, Hartman D, Meijers JC, Levi M, Stoes ES. Effects of CRP infusion on endothelial function and coagulation in normocholesterolemic and hypercholesterolemic subjects. *J Lipid Res*. 2007 Apr;48(4):952-60.
233. Chang MK, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Oct 1;99(20):13043-8.
234. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018 Apr 13;9:754. 234
235. Eisenhardt SU, Thiele JR, Bannasch H, Stark GB, Peter K. C-reactive protein: how conformational changes influence inflammatory properties. *Cell Cycle* (2009) 8(23):3885–92. 235
236. Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, Bobbaers H, Bossuyt X, Peetermans W. Extremely elevated C-reactive protein. *Eur J Intern Med*. 2006 Oct;17(6):430-3.
237. Gosling P, Dickson GR. Serum c-reactive protein in patients with serious trauma. *Injury*. 1992;23(7):483-6.
238. Agrawal A. CRP after 2004. *Mol Immunol*. 2005 May;42(8):927-30.

239. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* (2003) 107:363–9.
240. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure* (1999) 7(2):169–77.
241. Bruns AH, Oosterheert JJ, Hak E, Hoepelman AI. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2008 Sep;32(3):726-32.
242. Nehring SM, Goyal A, Patel BC. C Reactive Protein. [Updated 2022 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/>
243. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England Journal of medicine*. 1999 Feb 11;340(6):448-54.
244. Neumaier M, Metak G, Scherer M A. C-reactive Protein as a parameter of surgical trauma. *Acta Orthop* 2006; 77: 788–90
245. Iizuka T, Lindqvist C. Changes in C-reactive protein associated with surgical treatment of mandibular fractures. *J Oral Maxillofac Surg*. 1991 May;49(5):464-7.
246. Neumaier M, Scherer MA. C-reactive protein levels for early detection of postoperative infection after fracture surgery in 787 patients. *Acta Orthop*. 2008 Jun;79(3):428-32.
247. Cole DS, Watts A, Scott-Coombes D, Avades T. Clinical utility of peri-operative C-reactive protein testing in general surgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 2008;90(4):317-321.
248. Song J, Ozhatil DK, El Ayadi A, Golovko G, Wolf SE. C-reactive protein elevation is associated with increased morbidity and mortality in elderly burned patients. *Burns*. 2023 Jun 1;49(4):806-12.
249. Katherine S, Roma LH. Procalcitonin: an emerging biomarker of bacterial sepsis. *Clin Microbiol Newsletter*. 2001;3:171–8.
250. Petitjean S, Assicot M: Etude de l' immunoreactive calcitonine-like au cours des processus infectieux. Diplome d' etudes approfondies de biotechnologie. 1993, Universite Paris V: 1-29.
251. Biochemia Harpera Ilustrowama. A. David Bender, M. Kathleen Botham , W. Victor Rodwell. Rok wydania: 2018.
252. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G, Moukhtar MS. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Lett*. 1984 Feb 13;167(1):93-7.

253. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. *Clin Biochem Rev.* 2017 Apr;38(2):59-68.
254. Muller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:396–404.
255. Vijayan, A.L., Vanimaya, Ravindran, S. *et al.* Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J intensive care* 5, 51 (2017).
256. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med.* 2013;28:285–291.
257. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* 2011 Sep 22;9:107.
258. Dandona P, Nix D, Wilson M: Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 79 (1994) 1605-1608.
259. Becker KL, Nylen ES, White JC, Müller B, Snider RH. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Apr;89(4):1512-25.
260. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Procalcitonin in inflammatory bowel disease: Drawbacks and opportunities. *World J Gastroenterol.* 2017 Dec 21;23(47):8283-8290.
261. Hatzistilianou M. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin in infections. *ScientificWorldJournal.* 2010 Oct 01;10:1941-6.
262. Grace E, Turner RM. Use of procalcitonin in patients with various degrees of chronic kidney disease including renal replacement therapy. *Clin Infect Dis.* 2014 Dec 15;59(12):1761-7.
263. Riedel S, Melendez JH, An AT, Rosenbaum JE, Zenilman JM. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. *Am J Clin Pathol.* 2011 Feb;135(2):182-9.
264. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993 Feb 27;341(8844):515-8.
265. Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, Nusbaumer C, Tamm M, Christ-Crain M. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2007 Mar 2;7:10.

266. Dehne MG, Sablotzki A, Hoffmann A, Mühling J, Dietrich FE, Hempelmann G. Alterations of acute phase reaction and cytokine production in patients following severe burn injury. *Burns*. 2002 Sep;28(6):535-42.
267. Tan J, Li N, Gong Y, Yuan L, Zhou J, Luo G. Procalcitonin kinetics early after severe burn injury and its value in diagnosis of sepsis. *Burns*. 2021 Dec;47(8):1802-1809.
268. Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. Can they predict outcome? *J Bone Joint Surg Br*. 2004 Apr;86(3):313-23.
269. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med*. 2000 Apr;28(4):950-7.
270. Cabral L, Afreixo V, Meireles R, et al. Procalcitonin kinetics after burn injury and burn surgery in septic and non-septic patients - a retrospective observational study. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):122. Published 2018 Sep 5.
271. Paratz JD, Lipman J, Boots RJ, Muller MJ, Paterson DL. A new marker of sepsis post burn injury?*. *Crit Care Med*. 2014 Sep;42(9):2029-36.
272. Seoane L, Pértega S, Galeiras R, Astola I, Bouza T. Procalcitonin in the burn unit and the diagnosis of infection. *Burns*. 2014 Mar;40(2):223-9.
273. Spoto S, Valeriani E, Caputo D, et al. The role of procalcitonin in the diagnosis of bacterial infection after major abdominal surgery: Advantage from daily measurement. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(3):e9496.
274. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med*. 1998 Jul;24(7):680-4.
275. Pavel B et al. High values of procalcitonin in non-septic patients with thermal and airway burns. *Romanian Journal of Military Medicine* **122**, 22–28 (2019).
276. von Heimburg D, Stieghorst W, Khorram-Sefat R, Pallua N. Procalcitonin--a sepsis parameter in severe burn injuries. *Burns*. 1998 Dec;24(8):745-50.
277. Kim HS, Yang HT, Hur J, Chun W, Ju YS, Shin SH, Kang HJ, Lee KM. Procalcitonin levels within 48 hours after burn injury as a prognostic factor. *Ann Clin Lab Sci*. 2012 Winter;42(1):57-64.
278. Sachse C, Machens HG, Felmerer G, Berger A, Henkel E. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of severe infection after thermal injury. *The Journal of burn care & rehabilitation*. 1999 Sep 1;20(5):354-60.

279. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection: CME REVIEW ARTICLE. *The Pediatric infectious disease journal*. 2000 Aug 1;19(8):679-88.
280. Bouzat, P., Ageron, FX., Charbit, J. *et al.* Modelling the association between fibrinogen concentration on admission and mortality in patients with massive transfusion after severe trauma: an analysis of a large regional database. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 26, 55 (2018).
281. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases*. 2004 Jul 15;39(2):206-17.
282. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, Tubach F, Kristoffersen KB. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*. 2013 Jul;8(4):1297-371.
283. Krzych LJ, Czempik PF. Association between standard laboratory and functional tests of coagulation in dilutional coagulopathy: an in vitro study. *J Physiol Pharmacol*. 2017 Aug;68(4):637-645. PMID: 29151081.
284. Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood*. 2015 Feb 26;125(9):1387-93.
285. Collen D, Tytgat GN, Claeys H, Piessens R. Metabolism and distribution of fibrinogen. I. Fibrinogen turnover in physiological conditions in humans. *Br J Haematol*. 1972 Jun;22(6):681-700.
286. Jensen T, Kierulf P, Sandset PM, *et al.* Fibrinogen and fibrin induce synthesis of proinflammatory cytokines from isolated peripheral blood mononuclear cells. *Thromb Haemost*. 2007;97(5):822–829.
287. Negrón, Oscar; Flick, Matthew J.. Does fibrinogen serve the host or the microbe in Staphylococcus infection?. *Current Opinion in Hematology* 26(5):p 343-348, September 2019.
288. Pompilio E, Casigliani R, Sommariva S, Saggese MP (1989) Acute phase proteins as markers of septic risk in surgical patients. *Minerva Chir* 44:2185–2190
289. Omiya, K., Sato, H., Sato, T. *et al.* Albumin and fibrinogen kinetics in sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 25, 436 (2021).
290. Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015 Apr;28(2):227-36.

291. T. Matsubara, K. Yamakawa, Y. Umemura et al., "Significance of plasma fibrinogen level and antithrombin activity in sepsis: a multicenter cohort study using a cubic spline model," *Thrombosis Research*, vol. 181, pp. 17–23, 2019.
292. Jennewein C, Tran N, Paulus P, Ellinghaus P, Eble JA, Zacharowski K. Novel aspects of fibrin(ogen) fragments during inflammation. *Mol Med*. 2011 May-Jun;17(5-6):568-73.
293. Hagemo JS, Stanworth S, Juffermans NP, et al. Prevalence, predictors and outcome of hypofibrinogenaemia in trauma: a multicentre observational study. *Crit Care* 2014;18:R52.
294. Chang P, Murray DJ, Olson JD, Pennell BJ, Lewis RW, Kealey GP. Analysis of changes in coagulation factors after postoperative blood loss in burn and non-burn patients. *Burns*. 1995 Sep;21(6):432-6
295. Park MS, Martini WZ, Dubick MA, Salinas J, Butenas S, Kheirabadi BS, Pusateri AE, Vos JA, Guymon CH, Wolf SE, Mann KG, Holcomb JB. Thromboelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time. *J Trauma*. 2009 Aug;67(2):266-75; discussion 275-6. doi: 10.1097/TA.0b013e3181ae6f1c. PMID: 19667878; PMCID: PMC3415284.
296. Schaden E, Hoerburger D, Hacker S, Kraincuk P, Baron DM, Kozek-Langenecker S. Fibrinogen function after severe burn injury. *Burns*. 2012 Feb;38(1):77-82.
297. Blonska T, Kamienski R. [Coagulation disorders in burns]. *Pol Tyg Lek (Wars)* 12:1151–1153, 1957.
298. Ball RL, Keyloun JW, Brummel-Ziedins K, et al. Burn-Induced Coagulopathies: a Comprehensive Review. *Shock*. 2020;54(2):154-167.
299. Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. In *Seminars in immunopathology* 2012 Jan (Vol. 34, pp. 43-62). Springer-Verlag.
300. Adams RA, Schachtrup C, Davalos D, Tsigelny I, Akassoglou K. Fibrinogen signal transduction as a mediator and therapeutic target in inflammation: lessons from multiple sclerosis. *Current medicinal chemistry*. 2007 Nov 1;14(27):2925-36.
301. Yang F, Brune J. L., Baldwin W. D., Barnett D. R., Bowman B. H. Identification and characterization of human haptoglobin cDNA. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 80: 5875-5879, 1983.
302. Graw JA, Hildebrandt P, Krannich A, Balzer F, Spies C, Francis RC, Kuebler WM, Weber-Carstens S, Menk M, Hunsicker O. The role of cell-free hemoglobin and haptoglobin in acute kidney injury in critically ill adults with ARDS and therapy with VV ECMO. *Crit Care*. 2022 Feb 22;26(1):50.

303. Melamed-Frank M, Lache O, Enav BI, Szafranek T, Levy NS, Ricklis RM, Levy AP. Structure-function analysis of the antioxidant properties of haptoglobin. *Blood*. 2001 Dec 15;98(13):3693-8.
304. Shih AW, McFarlane A, Verhovsek M. Haptoglobin testing in hemolysis: measurement and interpretation. *Am J Hematol*. 2014 Apr;89(4):443-7.
305. Eaton, J. W., Brandt, P., Mahoney, J. R., Lee, J. T., Jr. Haptoglobin: a natural bacteriostat. *Science* 215: 691-693, 1982.
306. El Ghmati SM, Van Hoeyveld EM, Van Strijp JG, Ceuppens JL, Stevens EA. Identification of haptoglobin as an alternative ligand for CD11b/CD18. *J Immunol*. 1996 Apr 01;156(7):2542-52.
307. Eckersall, P.D. Acute phase proteins as markers of inflammatory lesions. *Comparative Haematology International* 5, 93–97 (1995).
308. Jain S, Gautam V, Naseem S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J Pharm Bioallied Sci*. 2011 Jan;3(1):118-27.
309. di Masi A, De Simone G, Ciaccio C, D'Orso S, Coletta M, Ascenzi P. Haptoglobin: From hemoglobin scavenging to human health. *Mol Aspects Med*. 2020 Jun;73:100851.
310. Sadrzadeh SH, Bozorgmehr J. Haptoglobin phenotypes in health and disorders. *Pathology Patterns Reviews*. 2004 May 1;121(suppl_1):S97-104.
311. Wan BN, Zhou SG, Wang M, Zhang X, Ji G. Progress on haptoglobin and metabolic diseases. *World journal of diabetes*. 2021 Mar 3;12(3):206.
312. MacKellar M, Vigerust DJ. Role of haptoglobin in health and disease: a focus on diabetes. *Clinical Diabetes*. 2016 Jul 1;34(3):148-57.
313. Cholette JM, Pietropaoli AP, Henrichs KF, Alfieris GM, Powers KS, Gensini F, Rubenstein JS, Sweeney D, Phipps R, Spinelli SL, Refaai MA. Elevated free hemoglobin and decreased haptoglobin levels are associated with adverse clinical outcomes, unfavorable physiologic measures, and altered inflammatory markers in pediatric cardiac surgery patients. *Transfusion*. 2018 Jul;58(7):1631-9.
314. Feng C, Naik BI, Xin W, et al. Haptoglobin 2-2 Phenotype Is Associated With Increased Acute Kidney Injury After Elective Cardiac Surgery in Patients With Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e006565. Published 2017 Oct 5.
315. Hokka M, Egi M, Kubota K, Mizobuchi S. Perioperative Serum Free Hemoglobin and Haptoglobin Levels in Valvular and Aortic Surgery With Cardiopulmonary Bypass: Their Associations With Postoperative Kidney Injury. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021 Nov;35(11):3207-3214.

316. Dépret F, Dunyach C, De Tymowski C, et al. Undetectable haptoglobin is associated with major adverse kidney events in critically ill burn patients. *Crit Care*. 2017;21(1):245. Published 2017 Sep 26.
317. Xiao-Wu W, Herndon DN, Spies M, Sanford AP, Wolf SE. Effects of Delayed Wound Excision and Grafting in Severely Burned Children. *Arch Surg*. 2002;137(9):1049–1054.
318. Owen J. A., Padanyi R., Smith H. (1961). The effect of surgery on serum haptoglobins. *Proc. Ass. Clin. Biochem.*, 1, 89.
319. Imaizumi H, Tsunoda K, Ichimiya N, Okamoto T, Namiki A. Repeated large-dose haptoglobin therapy in an extensively burned patient: case report. *J Emerg Med*. 1994;12:33–
320. Yoshioka T, Sugimoto T, Ukai T, Oshiro T. Haptoglobin therapy for possible prevention of renal failure following thermal injury: a clinical study. *J Trauma*. 1985 Apr;25(4):281-7.