

## Adatok az égésbetegség enzymdiagnosztikájához

Írta: **Dávid Gábor** dr. orvosalezredes és **Novák János** dr. orvosórnagy

(Technikai munkatársak: **Bárdos Edit** és **Misi Györgyné**)

Az égésbetegség csaknem minden szerv vagy szervrendszer működésére kihat. Az utóbbi néhány évtizedben ezért mind behatóbban tanulmányozzák az enzymszisztemek pathomechanizmusát, valamint a nagymértékben sérülékeny enzymszisztemek laesióit. Ennek eredményeképpen ma már az égésbetegség kezelése során is kiterjedten alkalmazzák az enzymdiagnosztikát.

Magunk a leucinaminopeptidáz (továbbiakban: LAP) aktivitásának változását vizsgáltuk égettek serumában és vizeletében.

LAP az élő szervezetben csaknem minden szövetben — változó mennyiségben — fellelhető aminopeptidáz, amely a peptidok egy csoportjáról (L-peptidok) az N-terminalis leucint hasítja le. Az enzim bizonyos mértékben részt vesz az aminosavlánc N-terminalis phenylalaninjának, tryptophanjának, histidinjének és tyrosinjének lebontásában is. Végeredményen tehát a fehérjeanyagcserének egyik elég széles spektrumú enzykje. *Klein* szerint — mint membránenzym — a felszívódásban szerepet játszik, sőt részt vesz a kollagenmolekula részeinek lebontásában is (*Morscher*). Először a bélfalból izolálták (*Smith és Bergmann*). Kedvező pH-ja 7,2—7,4. Működése Mn és Mg ionok jelenlétéhez van kötve. Localisatioja a cytoplasma, a mytochondrium és a mikrosoma, tehát tipikus sejtenzym. Aktivitása szervhomogenisatumokban, testnedvekben, valamint a vizeletben és a nyálban is kimutatható.

Az égésbetegség szempontjából említésre méltó, hogy a bőrben magas aktivitást lehet kimutatni, elsősorban a szőrtüszők és a verejtékmirigyek körül. Ez a hystiocyták és fibroblastok LAP-aktivitásából ered, melyeknek enzymszintje az epidermishez közelebb eső rétegekben magasabb, mint a mélyben.

A serum-LAP eredete még nem teljesen tisztázott. Származhat vörösvérsejtekből, ezeknek aktivitása ugyanis öregedésükkel párhuzamosan csökken (*Haschen*). Valószínűbb azonban, hogy a parenchymás szervekből kerül a plazmába. Ezt támasztja alá, *Szász* szerint, hogy különböző stressz-faktorok a serum LAP-aktivitását emelik.

Meghatározását elsősorban a máj megbetegedéseinek differenciáldiagnosztikájában alkalmazzák. *Göggel* szerint az alkalikus phosphataséval együtt értékelve az obstructio elkülönítésében nyújt segítséget, valamint a pancreas-affectiók korai felismerésében. A SGOT-tal összehasonlítva a cardiovascularis eredetű és a hepatocellularis szövetnekrosizok elkülönítő kóriszméjében tehet szolgálatot.

Leírják a serumfermentaktivitás változását bőrgyógyászati kórképekben (*Arst*), röntgenbesugárzás után (*Sztanyik*) és mannomustinmérgezés után is (*Dávid*). Újabbán a terhességgel kapcsolatos és az újszülöttkori betegségeken észlelt változásokról számoltak be (*Green, Siegel*).

*Szász és Göggel* férfiak serumában magasabb értéket talált, mint nők és és gyermekekében, *King* szerint viszont — az irodalom áttekintése alapján — nem lehet a két nem között különbséget találni.

*Raab* a vizelet LAP-aktivitásának emelkedését mutatta ki állatkísérletben anaphylaxiás shockban és a vese natriumtetrathionat i. v. injectiójával történt károsítása után. Véleménye szerint ezért a haemodinamikai zavarból eredő tubulushám-hyperaemia és a renalis plasminogen aktiválása a felelős. *Bergmann* és *Truss* patkányokon, forrázás után, az alkalikus phosphatáz és a LAP fokozott ürülését találta, és a jelenséget a tubuluskárosodásra pathognomikusnak tartja, minthogy a LAP-ot a glomerulus nem filtrálja.

### Vizsgálati eljárás

A LAP aktivitásának meghatározására alkalmazott eljárást *Dávid* a Honvéder orvosban már közölte [17 (1966) 137], ezért itt eltekintünk részletezésétől.

Állatkísérleteinkben a thermikus traumát mindkét nembeli, 200—240 g-os albino patkányokon, forrázással hoztuk létre. Könnyű égés modelljeként 5%-os testfelszín károsítottunk 50 állaton. Súlyos égésbetegséget 25%-os kiterjedésű forrázással idéztünk elő 45 állaton. A serum nyerése az 1., 2., 4. és 14. napon történt.

A betegetől a sérülést követő 24. órától kezdve vettünk vért, néhány esetben már a 16—20. órában. 42 betegen sorozatosan történt a LAP aktivitás meghatározása, 15 esetben közepsúlyos-, illetve súlyos volt az égési sérülés, a többinél könnyű égés. 3 betegünknel elektromos áram okozta a balesetet. További 48 égettél (ebből 10 közepsúlyos és súlyos) csak egy ízben végeztünk vizsgálatot (a vizsgálatok megkezdésének időszakában).

18 sérült vizeletében történt meghatározás, általában két-két alkalommal.

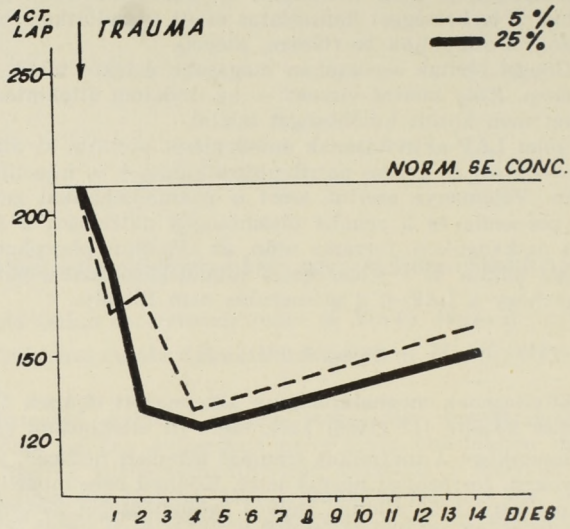
Könnyű égettnek tekintettük azt a sérültet, akinél az égett bőrfelület nagysága a testfelszín 15%-át, a mélyen (III. fokban égett) részleté pedig az 5%-ot nem haladta meg. Ennél kiterjedtebb thermikus traumával a beteget közepsúlyos, illetve súlyos égettnek minősítettük.

### Eredmények

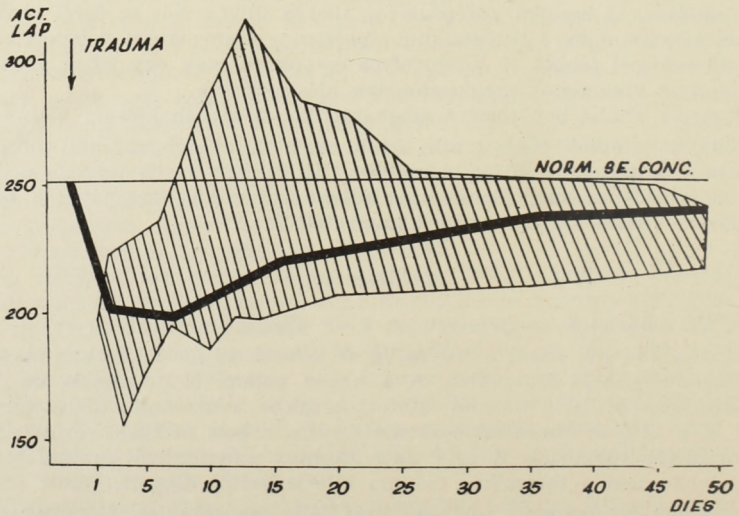
Az állatkísérletek eredményeit az 1. sz. ábra demonstrálja.

Mind a könnyű, mind a súlyos égést követő serum LAP-aktivitás meredeken zuhan már 24 óra múlva. A 4. napon valamivel magasabb, de még a 14. napon sem éri el a normál szintet. A görbe lefutásának tekintetében az 5%-os és a 25%-os testfelszínű forrázás után kapott értékek között nincsen említésreméltó különbség. A LAP aktivitásának a serumban kimutatott csökkenése tehát nem a thermikus trauma kiterjedésétől függött.

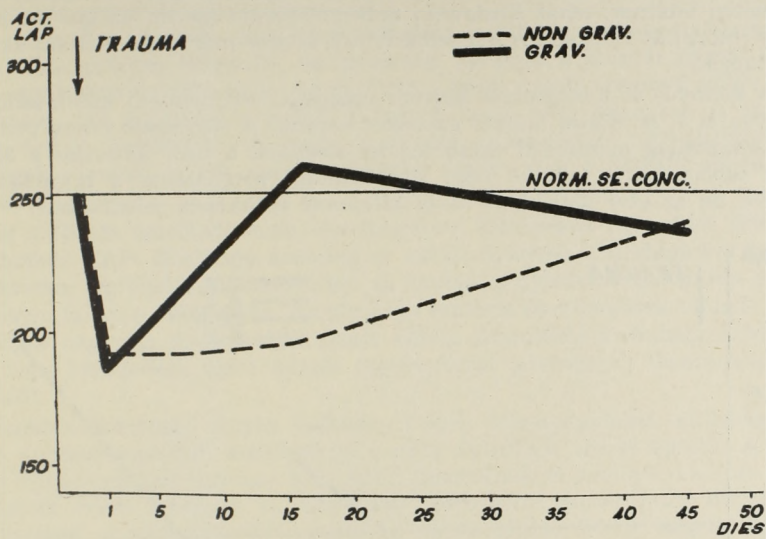
Betegeink serumában a LAP-aktivitás változása aránylag elég nagy szórást mutatott (2. sz. ábra). Az égési sérülés (és a következményes égésbetegség) súlyosságára való tekintet nélkül számított átlagértékek görbéje azonban kétségkívül bizonyítja, hogy az aktivitás csökken és a normális szintet csak az égésbetegség lezajlása után éri el. A szélső értékek által határolt terület (vo-



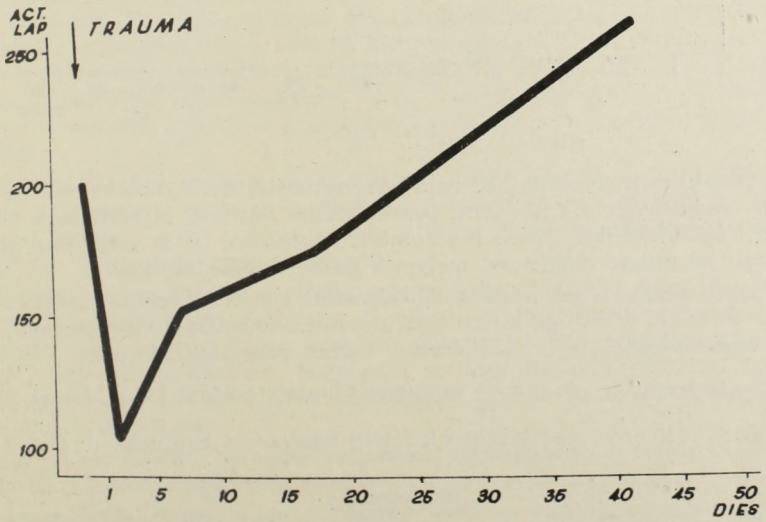
1. sz. ábra



2. sz. ábra



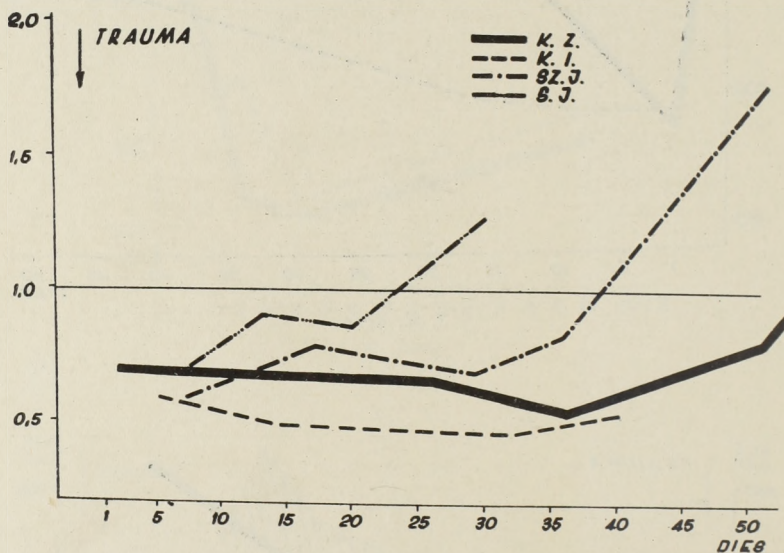
3. sz. ábra



4. sz. ábra

nalkázva) zöme is a normál érték alá esik. A legalacsonyabb eredményeket az első héten találtuk, tehát Koslowski nomenclatúrája szerint az ún. autointoxicatio-resorptiós fázisban. A negyedik héttől kezdve már közel élettani aktivitás mutatkozik.

A könnyű- és közepsúlyos égettek vizsgálati eredményeit külön-külön felolgozva, a 3. sz. ábrán látható görbéket kaptuk. A súlyosabb (vagy pontosabban: klinikailag manifeszt) égésbetegség eseteiben a LAP aktivitás a 3. és 4. héten ugyan elérte, illetve nem significansan meghaladta a normálértékek szintjét, de az első napokban itt is kifejezett csökkenés jelentkezett.



5. sz. ábra

A vizeletben mért aktivitást nem viszonyítottuk normálértékekhez. A vizsgálatok eredményeit a 4. sz. ábra demonstrálja. Bárhová is kerülne a normál értéket jelző vízszintes vonal, a serumhoz hasonlóan, itt is kifejezett az első napokban jelentkező csökkenés, melyet a görbe emelkedése követ.

A vizeletben és a serumban talált aktivitás között az égésbetegség klinikai jeleivel correláló összefüggést lehetett kimutatni. Azoknál a betegeknél, akiknél az égésbetegség tünetei kifejezettek voltak (láz, 3 500 000 alatti vvs szám, anorexia, tachycardia stb.), a  $\frac{S}{U}$  quotiens 1,0 alatt maradt (5. sz. ábra). Ennek megfelelően a könnyű égetteknél 1,0 feletti hányadost kaptunk.

### Megbeszélés

A serum és vizelet LAP-aktivitásának, vizsgálataink során törvényszerűen jelentkező csökkenése az égést követő 2—3. héten, az irodalmi adatokkal nem egyezik. Bár a LAP-ra vonatkozó vizsgálatok klinikai beteganyagán, az égésre vonatkoztatva csak szórványosan és kisszámú betegen történtek (cit. Szász), a

kísérleti állatok vizeletében tervszerűen végzett meghatározások az értékek emelkedését mutatták (*Raab, Bergmann*).

A serumban néhány esetben emelkedést találtunk ugyan, (1 könnyű és 3 súlyos-középsúlyos betegnél), de az esetek zömében a normál szintet lényegében egyik sem haladta meg. Az említett 4 beteg közül kettőnek SGPT-je és a szokásos, ún. májfunctiós próbái (Thymol, turb. test, Aranyisol) is emelkedtek voltak. Feltételezhető, hogy ez okozta a magasabb LAP-aktivitást is. A betegek zöménél észlelt alacsony értékek összeváltak a negatív májfunctiós próbákkal.

Az aktivitás emelkedésének oka lehetne a károsodott bőrterület sejtjeiből felszabaduló LAP. Minthogy azonban az elhalt szövetek a keringésből ki vannak iktatva, legfeljebb diffúzió útján és azután a nyirokkérrendszeren át juthat enzim innen a véráramba. Az alacsony értékek azonban arra utalnak, hogy az enzim nagyobb mennyiségű elhalt szövet lebontásakor felhasználódik, és csak nagy kiterjedésű égési felszín esetén kerül jelentősebb mennyiségben a plasmába.

További lehetőség súlyos égéskor a nem elhanyagolható mennyiségben sérülő vörösvérsejtekből kiszabaduló enzim aktivitást emelő hatása. A károsodott vörösvérsejtek ugyanis nem mind pusztulnak el azonnal, ez csak a hőkárosodott vvs-re érvényes. A „toxicusan” károsodott erythrocyták élettartama rövidül meg, a vörösvérsejtpusztulás az égést követő 7—10. napon nagyobb mértékű.

Bármilyen legyen az oka a súlyosabb égetteknél talált — átmeneti és jelentéktelen — aktivitásemelkedésnek, a görbe lefutására a csökkenés jellemző.

A korai csökkenést mi a microcirculatio romlásával hozzuk összefüggésbe. A thermikus trauma hatására fellépő és a sebfelszín által fenntartott localis stress („szöveti stupor”) érszűkítést okoz. A felületes égéseknél, ahol a keringés megtartott, ezért nem jut a szokott mennyiségben LAP a keringésbe. Shock esetén a generalizált hypoxia — más enzymekhez hasonlóan — verosimiliter a LAP-ot is károsítja, ezért inaktív válik. E súlyos esetekben a polypeptidekkel együtt azonban a LAP is a szokottnál nagyobb mennyiségben kerül a keringésbe.

Az irodalomban említett és az általunk talált adatok között fennálló különbség származhat — de csak részben — az eltérő metodikából is. Ez sem változtat azonban azon a tényen, hogy a korai fázisban alacsonyabb az aktivitás (saját kontrolleseiteinkhez képest).

A serum/urina hányados értéke, úgy véljük, az égésbetegség dinamikájának megfigyelésében jó szolgálatot tehet. A klinikus számára természetesen a sebfelszín, a vérkép, a beteg általános állapota adja a legértékesebb felvilágosítást. Úgy véljük azonban, hogy ezek mellett, más laboratóriumi vizsgálatokkal együtt, a LAP-aktivitás meghatározása is segít az égésbetegség lefolyásának megfigyelésében.

Az 1,0-nél kisebb quotiens változásai, tapasztalatunk szerint, nem körjelzők, de 1,0 fölé emelkedése feltétlenül a reconvalescentia jele.

Megjegyezzük még, hogy a néhány esetben vizsgált elektromos égések LAP-értékei nem tértek el a forrázás vagy láng okozta thermikus traumánál észlelt értékektől.

A serum LAP-aktivitás jelentős emelkedése, vizsgálataink alapján, a májparenchyma károsodására hívja fel a figyelmet, minthogy e nélkül csökkenés

törvényszerű az első időszakban. Lehet, hogy azon eseteinkben, ahol emelkedett értéket találtunk, mindig volt májlaesio, de klinikailag (és a többi laboratóriumi vizsgálattal) ez nem volt kimutatható.

### Összefoglalás

Szerzők 90 égetten és állatkísérletben vizsgálták a leucinaminopeptidáz aktivitásának változásait a serumban és a vizeletben.

Állatkísérletben minden esetben csökkent értéket kaptak. Égett betegek-nél az értékek az első 8 napon voltak törvényszerűen alacsonyok. A további szakban néhányszor jelentkező emelkedést májlaesio okozta. A LAP-aktivitás Serum/Uriña hányadosa klinikailag kifejezett égésbetegségben 1,0 alatt van.

### IRODALOM

Arst H. E., Manning R. T., Delp M.: Amer. J. Med. Sci 238 (1959) 598. — Bergmann H., Truss F.: Med. Welt 15 (1964) 1760. — Dávid G.: Honvédorvos 17 (1966) 137. — Green: cit. King. Göggel K. H., Creutzfeldt U., Murucas J.: Dtsch. Med. Wschr. 85 (1960) 1756 és 1808. — Haschen R. J.: Hoppe—Seyler Ztschr. phys. Chemie 342 (1965) 194. — King J.: Practical clinical enzymology. D. V. Nostrand Co., 1965, London. — Klein U. E., Drube H. Chr., Hausen H. Th.: Klin. Wschr. 45 (1967) 95. — Koslowski L.: Kinderchirurgie 2 (1965) 1. Morsches B., Hohmann H., Korting G. W., Barun M.: Arzneimittel-Forschung 16 (1966) 1081. — Raab W.: Wien. klin. Wschr. 78 (1966) 364) és Ztschr. Klin. Chemie 4 (1966) 56. — Siegel: cit. King. — Smith E. L., Bergmann M.: J. Biol. Chem. 153 (1944) 627. — Szász G.: Orvosi Hetilap 103 (1962) 969 és 971. — Sztanyik L.: Kandidátusi disszertáció, 1965. — Wolff H., Kurpot—Schindler D.: Mschr. Unfallheilk. 70. (1967) 151.

Д-р Я. Новак, майор мед. службы—Д-р Г. Давид, п/п мед. службы:

### ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ЛЕЙЦИНАМИНОПЕПТИДАЗЫ ПРИ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ

Активность лейцинаминопептидазы в сыворотке и в моче больных ожогами достоверно уменьшается и достигает физиологического значения только по истечении 2-3 недель после поражения. Коэффициент соотношения активности сыворотка/моча выражает динамику ожоговой болезни.

Dr. G. Dávid, Oberstl. d. Med. D., Kandidat d. med. Wissensch., Dr. J. Novák, Major d. Med. D., Techn. Mitarb.: E. Bárdos, Frau Gy. Misi:

### BEITRÄGE ZUR ENZYMDIAGNOSTIK DER VERBRENNUNGSKRANKHEIT

Im Serum und Urin von 90 Verbrannten, sowie von Versuchstieren untersuchten Verfasser die Veränderungen der Leuzynaminopeptidase-Aktivität (LAP). Die Tierversuche gaben jeweils niedrige Werte. Bei Verbrannten konnte man während der ersten 8 Tage regelmässig einen herabgesetzten Wert finden. Die in weiterer Periode manchmal beobachteten Erhöhungen wurden von Läsionen der Leber erzeugt. Im Falle einer klinisch ausgeprägten Verbrennungskrankheit bleibt das Serum/Urin-Verhältnis der LAP-Aktivität stets unter 1,0.