

# Prognostička vrijednost serumskih koncentracija interleukina-6 i interleukina-8 kod dermalnih opeklinjskih ozljeda u djece

---

Kralj, Rok

Doctoral thesis / Disertacija

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:132062>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-10**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Rok Kralj**

**Prognostička vrijednost serumskih  
koncentracija interleukina-6 i interleukina-8  
kod dermalnih opeklinjskih ozljeda u djece**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2024.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Rok Kralj**

**Prognostička vrijednost serumskih  
koncentracija interleukina-6 i interleukina-8  
kod dermalnih opeklinških ozljeda u djece**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2024.**

Ovaj rad izrađen je na Klinici za dječju kirurgiju Klinike za dječje bolesti Zagreb pod vodstvom mentora doc. dr. sc. Rade Žica, dr. med. i komentora prof. dr. sc. Stjepana Višnjića, dr. med.

Rad je predan na ocjenu Fakultetskom vijeću Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu radi stjecanja znanstvenog stupnja doktora znanosti iz područja biomedicine i zdravstva.

## *Zahvala*

- *Prim. dr. Zoranu Barčotu i dr. Mariju Kurtanjeku – za moralnu potporu i pomoć u kliničkom radu te prikupljanju podataka*
- *Mag. Jasni Obuljen i dr. sc. Dariji Stupin Polančec – za nesebičnu pomoć pri laboratorijskoj analizi i obradi podataka*
- *Osoblju Odjela za laboratorijsku dijagnostiku Klinike za dječje bolesti Zagreb*
- *Osoblju Zavoda za traumatologiju, opeklone i plastično-rekonstrukcijsku kirurgiju Klinike za dječje bolesti Zagreb*
- *Prof. dr. sc. Milanu Miloševiću, Goranu Kneževiću mag. soc. i Domagoju Kiferu mag. pharm. – za pomoć pri statističkoj obradi podataka*
- *Prof. Tamari Mariji Seme na nesebičnoj pomoći pri pretraživanju baza podataka pri pripremi disertacije*

*Ova disertacija je posvećena ljubavi mog života, supruzi Lei i našim „three little birds“ –  
Beli, Maši i Loti*

# SADRŽAJ

## I POPIS KRATICA

1. UVOD I SVRHA RADA.....	1
1.1. Opeklina.....	1
1.1.1. Epidemiologija opeklina kod djece.....	2
1.1.2. Mehanizmi opeklinskih ozljeda.....	4
1.1.3. Klasifikacija opeklinskih ozljeda.....	6
1.1.4. Dijagnostika dubine opeklinskih ozljeda.....	7
1.1.5. Terapija dermalnih opeklinskih ozljeda kod djece.....	17
1.1.6. Cijeljenje opeklinskih ozljeda – reepitelizacija ili ožiljkavanje.....	19
1.2. Interleukin 6.....	20
1.3. Interleukin 8.....	21
1.4. Serumska koncentracija interleukina 6 i interleukina 8 kod opeklinskih ozljeda.....	22
2. HIPOTEZA.....	26
3. CILJEVI RADA.....	27
4. MATERIJALI I METODE.....	28
4.1. Kriteriji za uključanje u studiju.....	28
4.2. Kriteriji za isključenje iz studije.....	29
4.3. Algoritam liječenja.....	31
4.4. Mjerenje trajanja epitelizacije.....	35
4.5. Obrada rezultata.....	35
4.6. Statistička analiza.....	36
5. REZULTATI.....	37
5.1. Demografske karakteristike ispitanika.....	38
5.2. Karakteristike opeklinskih ozljeda kod ispitanika.....	38
5.3. Obloge korištene u liječenju.....	44
5.4. Tijek hospitalizacije kod ispitanika.....	46
5.5. Rezultati mjerenja serumske koncentracije interleukina.....	46
5.5.1. Testiranje normalnosti distribucije.....	49
5.5.2. Usporedba dinamike serumskih koncentracija IL-6 i IL-8 na cjelokupnom uzorku ispitanika.....	49

5.5.3. Određivanje povezanosti između dinamike serumskih koncentracija IL-6 i IL-8 s trajanjem epitelizacije (opći cilj istraživanja).....	53
5.5.4. Analiza multivarijatnog utjecaja na lošu epitelizaciju regresijskim modelom.....	55
5.5.5. Pozitivna i negativna prediktivna vrijednost te dijagnostički omjer vjerojatnosti relativnog pada razine IL-6 i IL-8 u predikciji loše epitelizacije dermalnih opeklinskih ozljeda tijekom promatranog vremena.....	56
5.5.6. Određivanje dinamike serumske koncentracije IL-6 i IL-8 u slučaju opeklinskih ozljeda kod kojih je na temelju kliničke procjene postavljena indikacija za tangencijalnu eksciziju i transplantaciju kože (prvi specifični cilj istraživanja).....	57
5.5.7. Određivanje povezanosti serumske koncentracije IL-6 i IL-8 treći dan od ozljede s veličinom ukupne površine tijela zahvaćenom opeklinom (drugi specifični cilj istraživanja).....	58
5.5.8. Utjecaj prisutnosti lokalne infekcije na dinamiku serumske koncentracije IL-6 i IL-8 (treći specifični cilj istraživanja).....	59
6. RASPRAVA.....	63
6.1. Osvrt na rezultate provedenog istraživanja.....	66
6.2. Usporedba rezultata serumske koncentracije IL-6 i IL-8 kod dermalnih opeklin kod djece u provedenom istraživanju i podataka iz literature .....	70
6.3. Nedostaci provedenog istraživanja.....	71
6.4. Prednosti provedenog istraživanja.....	71
6.5. Predviđanje daljnjih istraživanja.....	72
7. ZAKLJUČAK.....	73
8. SAŽETAK.....	74
9. SUMMARY.....	76
10. LITERATURA.....	77
11. ŽIVOTOPIS.....	89

## **II PRILOZI**

**Prilog I**

**Prilog II**

**Prilog III**

## **I POPIS KRATICA**

<b>ABA</b>	“American Burn Association”
<b>CDC</b>	„Center for Disease Control and Prevention”
<b>CRP</b>	C reaktivni protein
<b>DW</b>	„dual window“ metoda
<b>FOCI</b>	fiberoptički konfokalni „imaging“
<b>g.</b>	godina
<b>GCSF</b>	„granulocyte-colony stimulating factor“
<b>h</b>	sat
<b>HTO</b>	hipertrofični ožiljak
<b>IC</b>	infracrveno
<b>IL-1</b>	interleukin 1
<b>IL-6</b>	interleukin 6
<b>IL-8</b>	interleukin 8
<b>IL-21</b>	interleukin 21
<b>JIL</b>	jedinica intenzivnog liječenja
<b>LDI</b>	“laser doppler imaging”
<b>LED</b>	„light-emitting diode“
<b>Max</b>	maksimum



<b>Min</b>	minimum
<b>mj.</b>	mjesec
<b>mRNK</b>	glasnička ribonukleinska kiselina
<b>N</b>	ukupan broj
<b>OHBP</b>	objedinjeni hitni bolnički prijem
<b>PTH</b>	prosječno trajanje hospitalizacije
<b>s</b>	sekunda
<b>SAA</b>	serumski amiloid A
<b>SD</b>	standardna devijacija
<b>SFDI</b>	„spatial frequency domain imaging“
<b>SIA</b>	spektrofotometrijska intrakutana analiza
<b>SK</b>	serumska koncentracija
<b>STFT</b>	„short time Fourier transform“
<b>TNF</b>	„tumor necrosis factor“
<b>UPT</b>	ukupna površina tijela
<b>WHO</b>	“World Health Organization”
<b>VEGF</b>	vaskularni endotelni faktor rasta

# UVOD I SVRHA RADA

## 1.1. Opekline

Opekline su jedan od najtežih oblika traumatskih ozljeda kojima mogu podleći odrasli i djeca. Adekvatna dijagnostika i liječenje opeklinskih ozljeda predstavljaju izazov čak i u uvjetima suvremene medicine. Opeklinke ozljede ostavljaju značajne psihološke i tjelesne posljedice (1), mogu uzrokovati dugotrajne bolove te negativno utjecati na mentalno zdravlje i sveukupnu kvalitetu života (2, 3).

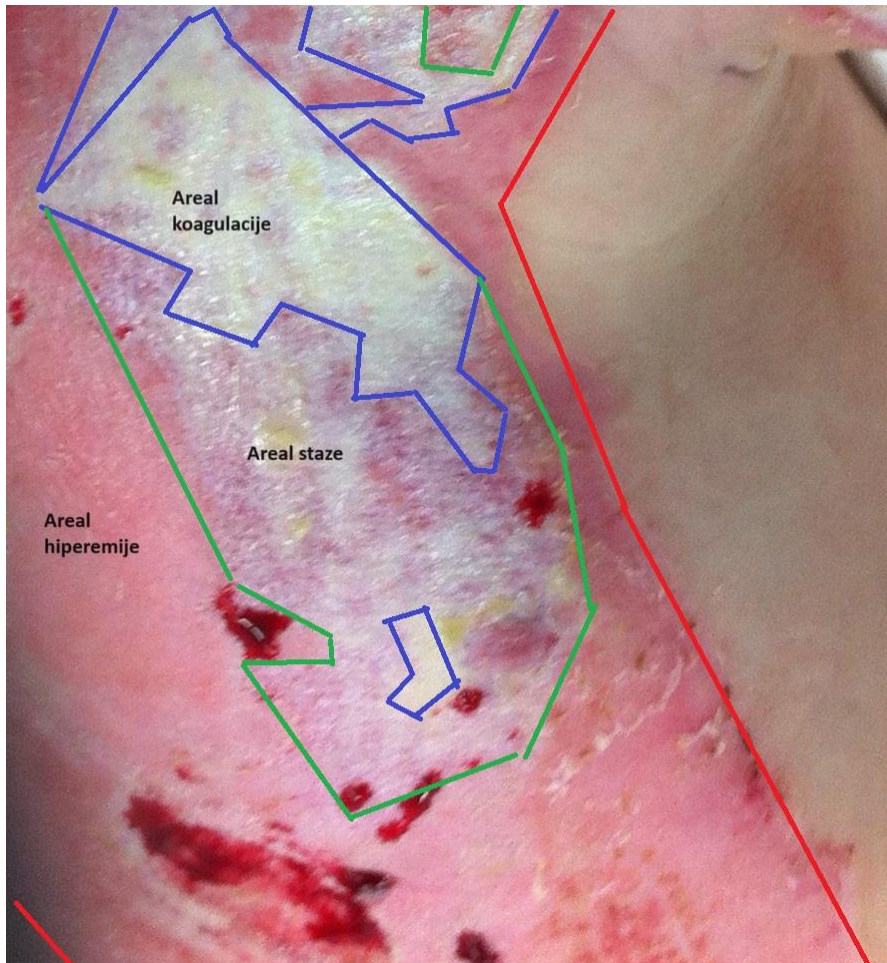
Gubitak kožne barijere uslijed opekline ima posljedice na funkcije kože kao organa, a to su održavanje ravnoteže tekućine i elektrolita, regulacija tjelesne temperature te sprečavanje infekcija i ozljeda od sunčeva zračenja.

Opeklinke ozljede mogu nastati uslijed trenja, hladnoće, topline, zračenja, iz kemijskih ili električnih izvora ali u najvećem broju slučajeva nastaju uslijed kontakta s vrućom tekućinom, površinom ili plamenom (4).

Do oštećenja tkiva dolazi zbog prijenosa energije koji dovodi do koagulacijske nekroze. Toplina generirana na mjestu kontakta ima sinergistički učinak s trajanjem izloženosti pa tako temperatura od 69 °C može već nakon 1 sekunde dovesti do nekroze stanica dok je za isti učinak kod temperature od 45 °C potreban 1 sat. Kod opekline plamenom dolazi do neposrednog oštećenja dubljih struktura, kod opekline tekućinom dolazi do površnijih oštećenja zbog razrjeđenja izvora energije dok kod električnih opekline opseg oštećenja ovisi o snazi električnog polja. Lužnate kemikalije mogu dovesti do likvefakcijske nekroze dok hladnoća dovodi do kristalizacije tekućine u tkivima te naknadno i do ishemijsko-reperfuzijske ozljede (5).

U području kože zahvaćenom opeklinom se mogu razlučiti tri zone: *zona koagulacije* – područje nepovratnog oštećenja tkiva, *zona staze* – područje sa smanjenom perfuzijom tkiva koje se može oporaviti u cijelosti ili ga isto tako može zahvatiti koagulacijska nekroza i *zona hiperemije* – područje vazodilatacije uzrokovano upalom u opečenom tkivu (6). Kako su promjene u zoni koagulacije nepovratne, terapijski učinci u akutnom razdoblju nakon opeklinke ozljede kao što su hlađenje na mjestu ozljede, nadoknada tekućine i prevencija infekcije su prvenstveno usmjereni na prevenciju progresije oštećenja u zoni staze (7). Zona staze se klinički može prepoznati time što se prezentira kao tzv. „fiksirani eritem“ odnosno uslijed pritiska na taj dio opekline ne dolazi do površinske rekapilarizacije. Prepoznati areal

„fiksiranog eritema“ je jedan od najvažnijih „trikova“ u kliničkoj procjeni dubine opeklina odnosno potrebi za kirurško liječenje.

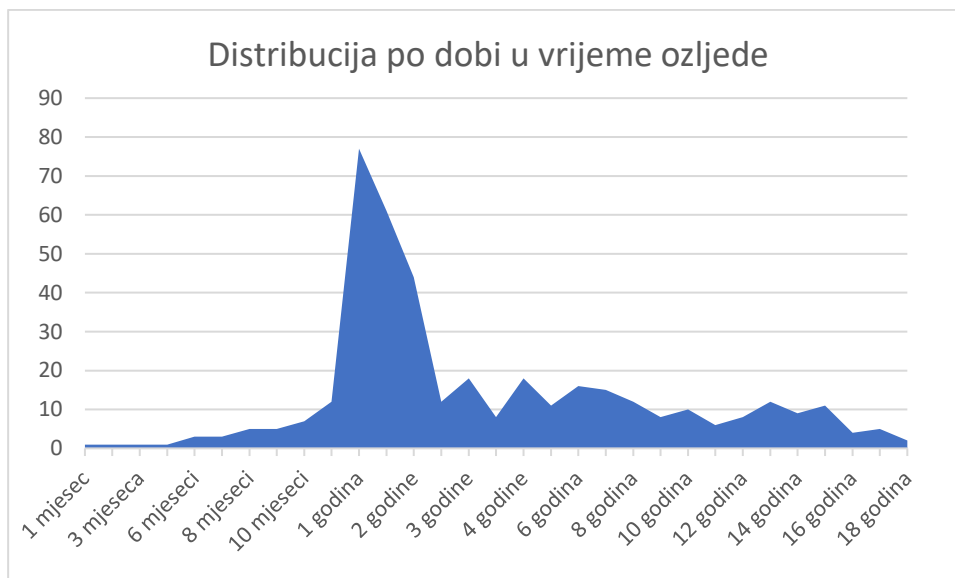


*Slika 1. Zone opeklina - opeklina u području prsnog koša kod djeteta. Areal zone koagulacije je ograničen plavom bojom, areal zone staze je ograničen zelenom bojom dok je areal zone hiperemije ograničen crvenom bojom*

### 1.1.1. Epidemiologija opeklina kod djece

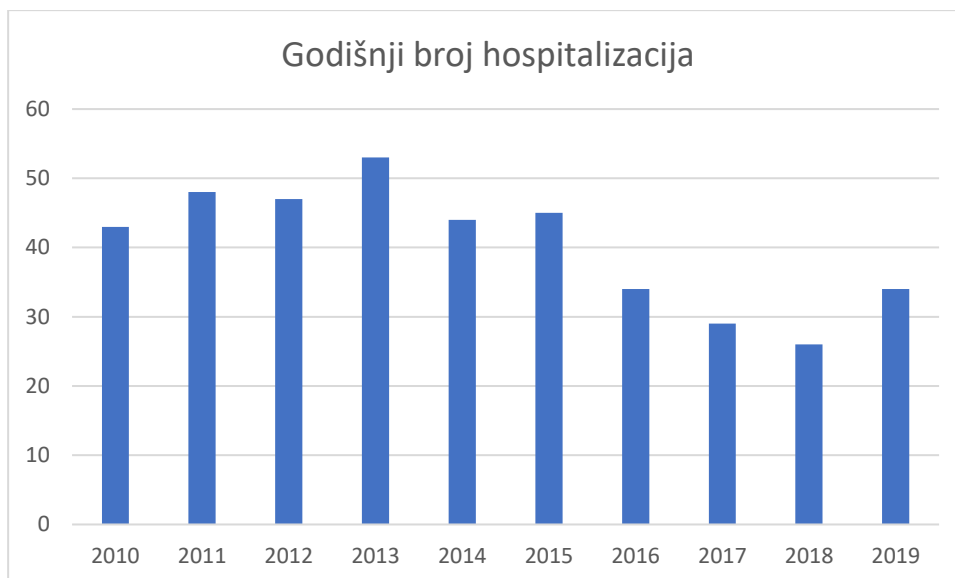
Procjena svjetske zdravstvene organizacije (WHO) govori kako se u svijetu godišnje dogodi 11 milijuna opeklinskih ozljeda od kojih su 180 000 smrtonosne (1). Izvještavanje o incidenciji opeklinskih ozljeda je izrazito varijabilno u različitim zemljama svijeta, a ovisno je o njihovom stupnju razvoja. Sa sigurnošću možemo utvrditi kako je učestalost opeklinskih ozljeda u značajnom padu u razvijenim zemljama svijeta a  $\approx 90\%$  opeklina se javlja u zemljama srednjeg i niskog dohotka (8, 9). U razvijenim zemljama svijeta se veći broj djece, s manje teškim ozljedama, liječi u specijaliziranim opeklinskim centrima (10-12). Na temelju studije Barčota i sur. iz 2021. možemo zaključiti kako se pad incidencije

opekline u dječjoj dobi u Hrvatskoj može dovesti u vezu s poboljšanjem životnih uvjeta u posljednjih 10 godina (13). Djeca su posebno sklona opeklinским ozljedama zbog urođene radoznalosti te nedostatka svijesti o opasnostima koje nose termičke ozljede. Najveća sklonost opeklinским ozljedama se javlja u ekstremima dobi pa se tako prema rezultatima istraživanja Američkog centra za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) iz 2011. opekline najčešće kao uzrok nefatalne ozljede javlja u dobnim skupinama mlađih od godinu dana, između 1. i 4. godine, 5. i 9. godine te kod starijih od 65 godina (14). Prema istraživanju Kralj i sur. iz 2022. je vidljivo kako je u Klinici za dječje bolesti Zagreb, ustanovi koja zbrinjava najveći broj djece s opeklinским ozljedama u Hrvatskoj, u razdoblju između 2010. i 2019. godine 43% dječjih pacijenata bilo mlađe od 6 godina a 19% mlađe od 2 godine života (slika 2)(15).



*Slika 2. Distribucija djece hospitalizirane zbog opeklinških ozljeda po dobi u Klinici za dječje bolesti Zagreb u razdoblju od 2010 do 2019. Preuzeto iz (uz dopuštenje uredništva časopisa): Kralj R, Barčot Z, Kurtanjek M, Petračić I, Tadić K, Bumčić I i sur. „Changing patterns in paediatric burns in Croatia – data from the national referral centre in the period from 2010-2019“ – Acta Clin Croat, prihvaćeno za objavljivanje*

U istoj studiji su autori pokazali da je u navedenom razdoblju ukupan broj hospitalizacija zbog opeklinških ozljeda kod djece u padu što potvrđuju i epidemiološke studije iz drugih centara koji zbrinjavaju dječje pacijente (slika 3) (11, 16-21)



*Slika 3. Ukupan broj hospitalizacija zbog opeklinških ozljeda u Klinici za dječje bolesti Zagreb u razdoblju od 2010. do 2019. Preuzeto iz (uz dopuštenje uredništva časopisa): Kralj R, Barčot Z, Kurtanjek M, Petračić I, Tadić K, Bumči I i sur. Changing patterns in paediatric burns in Croatia – data from the national referral centre in the period from 2010-2019. Acta Clin Croat, prihvaćeno za objavljivanje*

#### 1.1.2. Mehanizmi opeklinških ozljeda

Prema podacima Američke udruge za opekline (ABA), najčešći mehanizam opeklinške ozljede u općoj populaciji je kontakt s plamenom nakon čega slijede opekline tekućinom dok su kemijske i električne opekline značajno rjeđe (4). U dječjoj populaciji dominiraju opekline tekućinom kao mehanizam ozljede pri čemu se učestalost opekline plamenom povećava s dobi djeteta (22). Studija Kralj i sur. (15, Tablica 1.) je pokazala kako su opekline tekućinom (64%) bile najčešći mehanizam ozljede među dječjim pacijentima hospitaliziranim u Klinici za dječje bolesti Zagreb u razdoblju od 2010. i 2019. Opekline plamenom i elektropekline (15%) te kontaktne opekline (16%) su u promatranom razdoblju bile podjednako česte. S obzirom na to da djeca u modernim društvima sve manje dolaze u kontakt s otvorenim plamenom te da su kućanski uređaji sve sigurniji, za očekivati je kako će se trend predominacije opekline vrućom tekućinom kao glavnim mehanizmom ozljede nastaviti i u budućnosti.

Opekline plamenom u najvećem broju slučajeva uzrokuju duboke dermalne opekline i opekline pune debljine kože što je posljedica dugotrajnog izlaganja visokoj temperaturi. Kod opekline tekućinom, oštećenje ovisi o temperaturi tekućine, trajanju izlaganja te debljini kože na izloženom dijelu. Juhe i umaci koji su gušće konzistencije ostaju u kontaktu

s kožom dulje vrijeme te stoga češće dovode do nastanka duboke dermalne opeklina. Kako odjeća zadržava kontakt visoke temperature s kožom kroz dulje razdoblje, kod male djece najčešće nastaje mozaična distribucija dubine opeklina pri čemu su najdublji areali oni koji su pokriveni odjećom dok su otvoreni dijelovi tijela najčešće manje zahvaćeni (23). S obzirom na to da različiti mehanizmi ozljede dovode do transfera energije na različit način i prognoza je, što se tiče trajanja hospitalizacije, različita za pojedine pacijente s obzirom na mehanizam ozljede što su Kralj i sur. potvrdili u studiji iz 2021. (24). Rezultati iz te studije su prikazani u tablici 1.

*Tablica 1. Karakteristike pacijenata s opeklinim ozljedama s obzirom na mehanizam ozljede. Preuzeto iz (uz dopuštenje uredništva časopisa): Kralj R, Barčot Z, Kurtanjek M, Petračić I, Tadić K, Bumči I i sur. Utjecaj mehanizma ozljede na trajanje hospitalizacije zbog opeklinih ozljeda u dječjoj dobi. Paediatr Croat 2021;65:107-11*

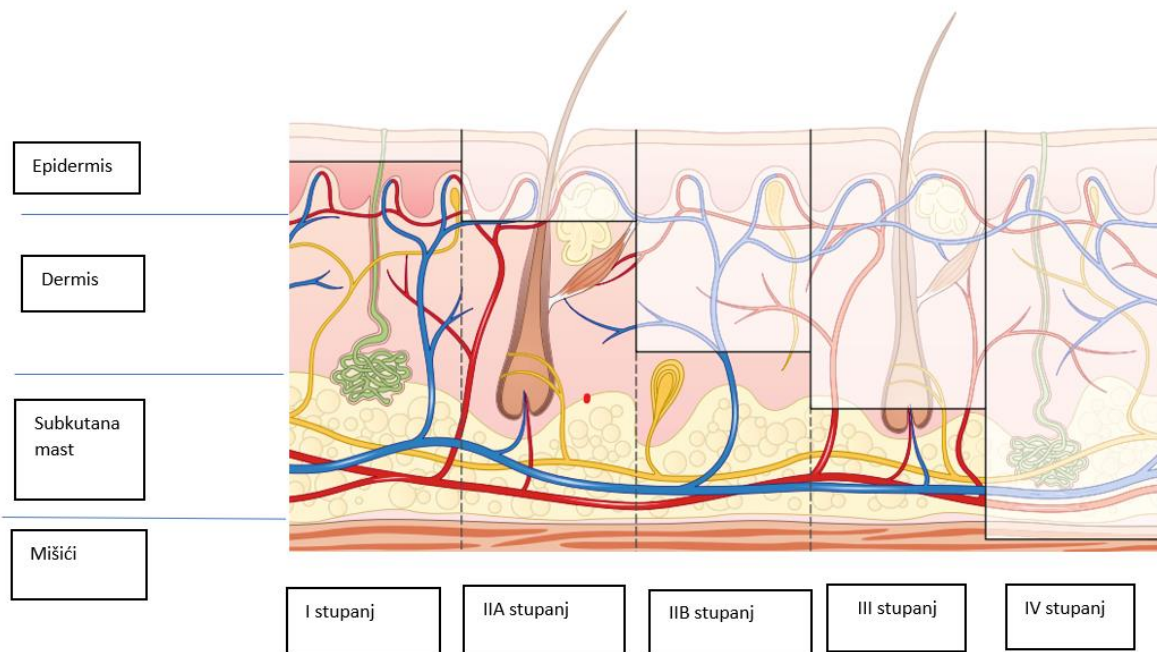
Mehanizam ozljede	Broj pacijenata (postotak od ukupnog broja)	Prosječna dob pacijenata	Raspodjela po spolu (M-muški, Ž-ženski)	Udio pacijenata sa opeklinom trećeg stupnja	Prosječna ukupna površina tijela zahvaćena opeklinom	Prosječna omjera prosječnog trajanje hospitalizacije i ukupne površine tijela zahvaćene opeklinom
Kontaktne opeklina	54 (14%)	1,9	M-37 (69%) Ž-17 (31%)	48%	2%	5,53
Električne opeklina	12 (3,2%)	13,8	M-10 (84%) Ž-2 (16%)	75%	44%	3,34
Opeklina plamenom	36 (9,6%)	9,5	M-31 (86%) Ž-5 (14%)	64%	16,8%	3,17
Opeklina vrućim uljem	22 (6%)	6,4	M-15 (68%) Ž-7 (32%)	34%	7,4%	3,15
Eksplozivne opeklina	13 (3,4%)	8,5	M-12 (92%) Ž-1 (8%)	38%	17,2%	2,67
Opeklina vrućom vodom	210 (56%)	2,8	M-129(62%) Ž-81 (38%)	32%	10%	2,26
Opeklina vrućom kupkom	7 (1,8%)	4,2	M-5 (71%) Ž-2 (29%)	71%	45%	1,8
Opeklina parom	7 (1,8%)	10,1	M-5 (71%) Ž-2 (29%)	28%	12%	1,7

### 1.1.3. Klasifikacija opeklinskih ozljeda

Guillaume Dupuytren je početkom 19. stoljeća, nakon analize liječenja 50 pacijenata s opeklinskim ozljedama, donio prvu klasifikaciju opeklinskih ozljeda koja je u upotrebi i danas (25).

Površinske opekline (I. stupanj) su one koje zahvaćaju samo epidermis. Budući da je epidermis nastao iz ektoderma, sposoban je za regenerativno cijeljenje putem keratinocita smještenih u donjem sloju zvanom stratum spinosum. Uslijed površinske opekline koža postaje crvena, a bol je ograničenog trajanja. Ove ozljede ne uzrokuju ožiljkavanje a liječenje se provodi u svrhu smanjenja bolova i nelagode. Opekline djelomične debljine kože su one koje po definiciji zahvaćaju dermis, a dijele se na temelju toga u kojoj je mjeri oštećen dermis pa stoga govorimo o površnim dermalnim opeklinama (IIA. stupanj) kod kojih oštećenje seže do papilarnog dermisa i dubokim dermalnim opeklinama (IIB. stupanj) kod kojih je oštećenje i unutar retikularnog dermisa. Kako se unutar dermisa nalaze tzv. adneksalne strukture kao što su folikuli dlaka, lojne i znojne žlijezde koje su obložene epidermalnim keratinocitima, a protežu se iz dermisa u epidermis, i ove vrste ozljeda imaju sposobnost regeneracije iz bazalnih keratinocita. Razlika je u tome što je gustoća bazalnih keratinocita puno manja u retikularnom dermisu u odnosu na papilarni dermis te je stoga i cijeljenje u tom sloju dugotrajnije. Opekline IIA stupnja se manifestiraju eritemom, vlažnošću, bolovima te pojavom mjehura. Ove ozljede najčešće spontano reepiteliziraju unutar 2 tjedna, a posljedično ne dovode do ožiljkavanja, no kroz duže razdoblje mogu dovesti do promjene pigmentacije s obzirom na to da se melanociti obnavljaju sporije i manje predvidljivo od keratinocita (26, 27). Kod opeklina IIB stupnja dolazi do oštećenja retikularnog dermisa, a manifestiraju se bolovima te blijedom bojom kože koja ne pokazuje rekapilarizaciju na dodir. Ove ozljede mogu spontano reepitelizirati unutar dva do pet tjedana. Kao posljedica gubitka velike količine dermisa, ove ozljede često dovode do opsežnog ožiljkavanja s obzirom na to da dermis, kao struktura porijekla mezoderma, nema sposobnost spontane regeneracije već cijeli fibrozom. U prvih nekoliko dana od ozljede je teško razlikovati površne dermalne opekline (IIA) od dubokih dermalnih opeklina (IIB) te stoga u tom razdoblju govorimo o dermalnim opeklinama „nedeterminirane“ dubine. Opekline pune debljine kože (III. stupnja) dovode do nekroze kompletnog epidermisa i dermisa. Ove ozljede karakterizira tvrda kožnata eshara koja može biti crvena

poput trešnje, bijela ili crna, a potpuno je bezbolna na dodir zato što su uništeni svi osjetilni živci dermisa. S obzirom na to da su potpuno oštećene sve epidermalne i dermalne strukture, ove opekline spontano mogu cijeliti samo reepitelizacijom s rubova te se stoga trajanje cijeljenja ne može prognozirati, a rezultiraju opsežnim ožiljkavanjem. Opekline četvrtog stupnja zahvaćaju organe koji se nalaze ispod kože kao što su mišići, kosti ili mozak (3). Grafički prikaz klasifikacije opeklina donosi slika 4.



*Slika 4. Klasifikacija opeklinskih ozljeda. Preuzeto i preuređeno uz dopuštenje iz: Schiestl C, Cortes V, Mahrer L, Neuhaus K. Thermische Verletzungen U: Schiestl C, Stark GB, Lenz Y, Neuhaus K ur. Plastische Chirurgie bei Kindern und Jugendlichen. Berlin, Springer, 2017; str. 599-696.*

#### 1.1.4. Dijagnostika dubine opeklinskih ozljeda

Aдекватna procjena dubine opeklina je ključna pretpostavka za njihovo cijeljenje s obzirom na to da se različita strategija primjenjuje za opekline koje mogu zacijeliti spontano unutar dva do tri tjedna te za one koje nemaju taj potencijal. Iako je danas na tržištu dostupna tehnologija koja može pomoći u donošenju pravilne odluke o indikaciji za kirurško liječenje kod opeklinskih ozljeda, klinička procjena iskusnog praktičara i dalje ostaje „zlatni standard“ u dijagnostici dubine opeklinske ozljede u najvećem broju opeklinskih centara (28). Pri procjeni dubine opeklina u obzir treba uzeti i mehanizam ozljede, s obzirom na to



da različiti mehanizmi ozljede nose različitu prognozu, kao i dob pacijenta, područje koje je zahvaćeno opeklinom te eventualne komorbiditete.

Studije navode kako je klinička procjena učinkovita prvenstveno u utvrđivanju opekline pune debljine kože i površnih opekline dok najveći izazov preostaje razlikovati koje opekline ozljede zahvaćaju papilarni dermis, a koje dopiru do retikularnog dermisa (29). I kod iskusnih kirurga je procjena u takvim slučajevima tek u 50 - 70% slučajeva ispravna (30-32). Najčešća pogreška koja se pritom čini je precjenjivanje dubine opekline (33). Posljedično, u velikom broju pacijenata se nepotrebno provodi tangencijalna ekscizija i transplantacija kože. S druge pak strane, ukoliko se podcijeni dubina opekline, operativno liječenje se nepotrebno odgađa ili provodi konzervativno liječenje opekline koje nemaju potencijal zaraštavanja unutar tri tjedna što dovodi do produljene hospitalizacije te većim rizikom za nastanak hipertrofičnih ožiljaka.

U razdoblju od proteklih 90 godina su iskušane različite metode kao što su termografija, fotometrija, radionuklidna istraživanja, pulsni-echo ultrazvuk kao i serijska biopsija u svrhu objektivizacije dijagnostike dubine opekline. U najrecentnijem koherentnom sustavnom pregledu koji su publicirali Jaspers i sur. 2018. g. navedene su sve tehnike, principi na kojima funkcioniraju te prednosti i mane (34) (tablica 2). Autori zaključuju kako se na temelju podataka iz dosada dostupnih studija može zaključiti kako je lasersko dopplersko snimanje („laser doppler imaging“ - LDI) najpouzdanija metoda za mjerenje potencijala cijeljenja opekline rana. Ova metoda omogućava mjerenje perfuzije, prohodnost u kapilarama te stupanj oštećenja u opečenom tkivu 48 h od ozljede time što kombinira „doppler“-sko i lasersko snimanje (slike 5. i 6.). Naime, neposredno nakon opekline ozljede dolazi do vazodilatacije te povećanja osmotskog tlaka unutar kapilara što dovodi do smanjenja lokalne perfuzije. Između 12 i 24 h nakon ozljede se dodatno smanjuje perfuzija uslijed migracije leukocita i agregacije trombocita. Nakon 48 h započinje oporavak tkiva čime nastupa oporavak vaskularizacije, a klinička je pretpostavka da stupanj vaskularizacije ovisi o dubini opekline odnosno da je kod plitkih opekline vaskularizacija bolja nego kod dubokih opekline. LDI stupanj vaskularizacije transformira u različite boje na monitoru pa je tako visoki stupanj prikazan crvenom (cijeljenje unutar 14 dana), srednji žutom i zelenom (cijeljenje između 14 i 21 dan), a niski plavom bojom (cijeljenje nakon 21. dana od ozljede) (slike 5. i 6.). 2016. g. su Shin i sur. pokazali kako je osjetljivost LDI-ja za procjenu dubine opekline 89% a specifičnost 95% (35). Najrecentnija meta analiza Ru i sur. iz 2020. pokazuje kako je osjetljivost LDI-ja kao metode za procjenu dubine opekline 91% i

specifičnost 96% što nadmašuje i sposobnosti iskusnog kliničara za procjenu dubine opeklina (36). Unatoč tome, kako navode Asif i sur. u radu iz 2020., ovaj se uređaj do 2020. koristio tek u 3 od 32 opeklinska centra u SAD-u (37). Za pretpostaviti je da voditelji opeklinskih centara ne smatraju kako poboljšana preciznost u donošenju odluka o kirurškom liječenju opeklina kao dodana vrijednost ovog uređaja opravdava njegovu cijenu.

Naime, cijena uređaja od 50 000 £ te godišnja cijena održavanja od 8000 £ (37) zasigurno nisu nezanemarivi trošak za bilo koji zdravstveni sustav. Iako su Hop i sur. (29) te istraživači britanskog instituta za izvrsnost u zdravstvu i njezi (NICE) (38) potvrdili kako se korištenjem ovog uređaja skraćuje vrijeme do donošenja odluke o potrebi za kirurškim liječenjem, ukupno trajanje cijeljena opeklinskih ozljeda te troškovi liječenja, ostaje upitno je li moguća amortizacija troškova ovog uređaja u zemljama s nižim stupnjem ekonomskog razvoja te u centrima u kojima se liječi manji broj opeklinskih pacijenata. Isto je tako upitno je li kod pacijenata s opeklinama djelomične debljine kože nužna hospitalizacija u potpunom razdoblju dok se ne donese odluka o tome hoće li se provoditi konzervativno ili kirurško liječenje. Kako bi se provela adekvatna evaluacija vaskularizacije u ozlijeđenom tkivu, kod mlađih pacijenata je potrebna opća anestezija. Ova bi se činjenica isto tako mogla protumačiti kao nedostatak laserskog dopplerskog snimanja.



*Slika 5. Uređaj za lasersko dopplersko snimanje i adolescent s opekinom desne šake*



*Slika 6. Opekлина dlana kod djeteta i njezina prezentacija na zaslonu aparata laserskog dopplerskog snimanja - plava boja opisuje areale slabije vaskularizacije te niskog potencijala spontanog cijeljenja, zeleno i žuto prikazuju areale intermedijarnog potencijala spontanog cijeljenja dok crveno opisuje areale visokog potencijala spontanog cijeljenja. Preuzeto uz dopuštenje iz: Schiestl C, Cortes V, Mahrer L, Neuhaus K. Thermische Verletzungen U: Schiestl C, Stark GB, Lenz Y, Neuhaus K ur.. Plastische Chirurgie bei Kindern und Jugendlichen. Berlin, Springer, 2017; str. 599 -696.*

Jaspers i sur. u ranije navedenom sustavnom pregledu navode kako za druge metode u literaturi nema dostatno dokaza s obzirom na to da je u dostupnim studijama prisutna prevelika varijabilnost u interpretaciji rezultata (34). Ipak, i te metode su razvijane kako bi se anulirali ranije navedeni nedostaci LDI-ja te stoga u nastavku slijede rezultati najrecentnijih studija koje su analizirale učinkovitost drugih metoda u procjeni potencijala cijeljenja opeklinских rana.

Dijagnostika dubine opekline termografskom kamerom se koristi od 1967. Ipak, vrlo često glomazni, a time i nepraktični aparati su ograničavali primjenu ove metode unatoč obećavajućim rezultatima, kako u odraslih tako i dječjih pacijenata (39, 40). U posljednjem su se razdoblju na tržištu pojavile praktične kamere s dobrom rezolucijom koje bi se mogle koristiti i na hitnim prijemima. Tako Carière i sur. 2019. (41) objavljuju rezultate usporedbe između LDI-ja i termografije u pouzdanosti o procjeni trajanja epitelizacije opeklinских ozljeda (primarno opekline plamenom) kod odraslih pacijenata. Autori navode osjetljivost termografije od 30% za procjenu trajanja epitelizacije iznad ili ispod 21-og dana čime se može zaključiti da se radi o relativno velikom broju lažno negativnih ishoda. Shodno tome, da su se istraživači pouzdali samo u termokameru, veliki bi broj pacijenata bio nepotrebno operativno liječen. Autori isto tako navode poteškoće s određivanjem referentne točke za utvrđivanje razlike u temperaturi te činjenicu da ova metoda zahtijeva osiguravanje približno istih uvjeta u dijagnostičkom prostoru kod svakog mjerenja. Jaspers je za istu metodu 2016. (42) navela specifičnost i osjetljivost od 80% u usporedbi s rezultatima LDI-ja. U toj studiji je ipak korištena i manje praktična, robusnija, termokamera. Wearn i sur. (40) su 2017. proveli prospektivnu komparativnu evaluaciju četiriju metoda – LDI, termografije, kliničke procjena te procjene na temelju fotografije. Njihovi su rezultati pokazali kako je procjena potencijala cijeljenja termografskom kamerom inferiorna preostalim dijagnostičkim metodama.

Spektrofotometrijska intrakutana analiza (SIA) je dijagnostička metoda u kojoj se pomoću modificirane digitalne kamere rade fotografije regije interesa iz više kutova. Potom specijalizirani softver „Scanoskin“ mjeri interakciju između svjetla i kromofora u hemoglobinu i melaninu kako bi procijenili dubinu opekline. U studiji Charuwila i sur. iz 2018. (43) se pokazalo kako je na studiji kod odraslih i dječjih pacijenata SIA pokazala osjetljivost i specifičnost jednaku LDI-ju. Zanimljivo, u toj analizi se pokazalo kako su i SIA i LDI imali nisku osjetljivost što je značilo kako se za relativno mali udio pacijenata točno procijenilo da će opekline zarasti poslije 21-og dana od ozljede (osjetljivost različito

interpretirana u odnosu na studiju Carière i sur.). Na temelju ovih rezultata možemo zaključiti da veliki broj pacijenata ne bi bio liječen operativno što bi rezultiralo cijeljenjem opeklina duže od 21-og dana. Autori to objašnjavaju činjenicom da je granica od 21 dan uzeta prilično strogo te kako nema kliničke implikacije ukoliko opekline zacijeli u kratkom razdoblju poslije 21-og dana te kako je moguće i da je klinička procjena (koja je uzimana kao standard) bila prekomjerno sklona operativnom liječenju.

FLIR ONE predstavlja daljnji korak u razvoju praktičnih rješenja za procjenu duljine trajanja epitelizacije opeklina nedeterminirane dubine mjereći temperaturu opečene površine. Radi se o mobilnoj aplikaciji koja pomoću kamere od mobitela procjenjuje temperaturu regije tijela zahvaćene opeklinom. Ipak, prema rezultatima studije Goel i sur. iz 2020. (44) koja je pokazala osjetljivost od 67% te specifičnost od 77% za procjenu trajanja cijeljenja unutar 21-og dana, zaključujemo kako ova metoda, unatoč prednostima u smislu praktičnosti (mobilna aplikacija), ipak zahtijeva daljnja poboljšanja.

Ponticorvo i sur. (45) su 2018. objavili rezultate studije u kojoj su uspoređivali pouzdanost kliničke procjene s tri metode – mjerenje u prostorno frekvencijskoj domeni („Spatial frequency domain imaging“ - SFDI), mjerenje fluktuacije u spektru pjega („pulse speckle imaging“ - PSI) i termografiju na svinjskom modelu opeklina. Ishode su uspoređivali s histološkom analizom opečenog tkiva. SFDI (85%) i klinička procjena (83%) su se pokazali pouzdanijima nakon 24 h dok između 24 i 72 sata nije bilo razlike u pouzdanosti procjene između različitih metoda.

Mirdell i sur. (46) su 2017. objavili ohrabrujuće rezultate za pouzdanost procjene PSI metode kod opeklina vrućom tekućinom kod djece. Oni su naveli kako je ova metoda visoko pouzdana za procjenu koje će opeklina zacijeliti unutar 14 dana, a koje ne ukoliko se mjerenja provede između 24 i 72 h od ozljede.

Tablica 2. Princip djelovanja, prednosti i nedostaci različitih tehnika mjerenja potencijala cijeljenja opekline. Preuzeto i prilagođeno iz: Jaspers MEH, van Haastrecht L, van Zuijlen PPM, Mokkink LB. A systematic review on the quality of measurement techniques for the assessment of burn wound depth or healing potential. Burns 2019;45(2):261-81.

Tehnika mjerenja	Ishod	Mehanizam djelovanja	Trajanje	Invazivnost	Interpretacija	Prednosti /nedostaci
<b>Lasersko dopplersko mjerenje protoka („Laser doppler flowmetry“)</b>	Mjerenje perfuzije	780 nm svjetlo penetrira opeklinu te se vraća u različitim valnim duljinama, ovisno o brzini eritrocita	30 s	Kontakt s kožom	Analiza perfuzije koja se prikazuje različitim bojama	- Mogu se procjenjivati samo pojedinačne regije
<b>Lasersko dopplersko snimanje („Laser doppler imaging“)</b>	Mjerenje perfuzije	640 nm svjetlo penetrira opeklinu te se vraća u različitim valnim duljinama, ovisno o brzini eritrocita	4s - 7 min	Bez kontakta s kožom na udaljenosti 0,3 – 0,7 m od opečene kože	Analiza perfuzije koja se prikazuje različitim bojama na većoj površini nakon čega „laser doppler flowmetry“	- Dugo trajanje - Visoka cijena - Različite mjere perfuzije među različitim aparatima - Osjetljivost na pokretanje pacijenta
<b>Termografija</b>	Mjerenje temperature	Infracrveno svjetlo lovi infracrveno (IC) zračenje od tkiva što je u korelaciji s preostalom perfuzijom i /ili gubitkom staničnog metabolizma u nekrotičnom tkivu	Statička: odmah  Dinamička: Nekoliko minuta	Bez kontakta s kožom  0,5 – 0,7 m od površine	Mjerenje gradijenta temperature oduzimajući temperaturu opečenog tkiva od okolnog ili kontralateralnog zdravog tkiva	- Brza metoda - Mogućnost mjerenja većih površina - Dinamička zahtijeva uvijek iste uvjete te veći broj mjerenja

					<p>Statička: IC signali se pretvaraju u sliku s bojama i temperaturom</p> <p>Dinamička: IC signali se mjere nakon hlađenja ili grijanja tkiva vanjskim izvorom</p>	
<b>Fotoakustični imaging</b>	Mjerenja kromofora u tkivu	Selektivna ekscitacija kromofora ispod opečenog tkiva sa blagim pulsevima (532 nm laser) nakon toga emisija termoelastičnih valova kroz adijabatsku ekspanziju	Stvarno vrijeme: 8 - 30 slika u sek.	Kontakt s kožom	Vrijeme propagacije i amplitude valova daju informacije o gustoći i dubini kromofora	- Kompleksna analiza
<b>Spektrofotometrijska intrakutana analiza (SIA)</b>	Mjerenja kromofora u tkivu	Refleksija ili transmisija reflektiranog svjetla od 400 do 1000 nm kako bi se stvorile mape kromofora	Trenutno	Bez kontakta s kožom, 30 – 50 cm od opečene površine	Softver pretvara sirove podatke u tri vidljive slike – visokokvalitetna fotografija, mapa perfuzije (sadržaj hemoglobina) te mapa pigmenta (sadržaj melanina) što zahtijeva kvalitativnu interpretaciju	- Niska cijena - Lagana uporaba - Teška interpretacija slika
<b>Dermoskopija</b>	Prisutnost mikrocirkulacije	Vizualizacija boja i mikrostruktura površnog tkiva koristeći nepolarizirano i polarizirano tkivo uz magnifikaciju	Trenutno	Kontakt s kožom preko dermatoskopa	Subjektivna evaluacija prisutnosti ili odsutnosti dermaskopskih značajki što se može interpretirati ljestvicom ili integritetom kapilara	- Brzina tehnike
<b>Blizu-infracrvena spektroskopija („Near infrared spectroscopy“-NIRS)</b>	- Saturacija kisika - Sadržaj hemoglobina - Sadržaj vode	Tkivo je osvijetljeno s tri blizu-infracrvene zrake triju valnih duljina: 735, 810 i 850 nm nakon čega se pomoću fiberoptičkih	16 - 60 s	Kontakt s kožom	Regionalna tkivna saturacija kisikom (rSO <sub>2</sub> )(opekliniski rSO <sub>2</sub> /neopečeno tkivo rSO <sub>2</sub> ) kao indikator dubine opeklina	- Brzina tehnike

		proba hvata refleksija čime se dobiva informacija o strukturnim i kemijskim sastojcima tkiva				
<b>Videomikroskopija</b>	Prisutnost mikrocirkulacije	Vizualizacija dermalnih kapilara slikama u vidljivom spektru koje se dobivaju fiberoptičkim izvorom svjetla te lupama	Trenutno	Kontakt s kožom	Subjektivna evaluacija prisutnosti ili odsutnosti videomikroskopskih značajki što se može interpretirati ljestvicom integriteta kapilara	- Kvalitativna analiza: subjektivna interpretaciji promatrača
<b>Refleksijska spektrometrija</b>	Raspon spektara koji izražavaju različite kromofore	Refleksija ili transmisija reflektiranog svjetla od 400 do 1100 nm kako bi se izračunala mapa kromofora (hemoglobina i melanina)	Nepoznato	Udaljenost 1 cm od opečene kože	Skupljeni spektri se analiziraju kompjuterski pomoću neuralne mreže kako bi se predvidjelo vrijeme cijeljenja	- Kompleksna analiza - Osjetljivo na pozadinsko svjetlo i udaljenost probe - Mjerenja u samo jednoj točki
<b>Ultrazvuk</b>	Debljina kože	Ultrazvučni valovi (5 MHz) koreliraju s cirkulacijom ispod opečenog tkiva	Trenutno	Udaljenost 2,5 cm od kože	Valovi se mjere kao pojedine A-linije koje se pretvaraju u sliku što interpretira dijagnostičar	- Subjektivna analiza - Niska cijena
<b>Spektroskopska optička koherentna tomografija („Optic coherent tomography“ - OCT)</b>	Spektri raspršenog tkiva	OCT sistem spektralne domene sa središnjom zrakom valne duljine 850 nm lovi svjetlo raspršeno iz tkiva	Nepoznato	Nepoznato	Procesuiranje OCT signala (sirovih podataka) sa „short time Fourier transform“ (STFT) ili „dual window“ (DW) metodom čime se tkivo klasificira kao zdravo ili opečeno koristeći parametre iz „power-law“ ili klasifikacijskog modela logističke regresije	- Kompleksna analiza - Mjerenje u samo jednoj točki



<b>Dvostruko mjerenje: Optička koherentna tomografija</b>	Debljina kože	Hvata se svjetlo raspršeno iz tkiva kako bi se formirala slika visoke rezolucije	Nepoznato	Kontakt s kožom	Procjena debljine kože na temelju vertikalnih OCT slika	- Duboka penetracija - Kompleksna analiza - Osjetljivo na pokrete pacijenta
<b>Mjerenje fluktuacije u spektru pjega („Pulse speckle imaging“ -PSI)</b>	Perfuzija	Lovi fluktuacije u spektru pjega što odgovara krvnim stanicama u pokretu kada su osvijetljene laserom od 785 nm	Sekunde	Bez kontakta s kožom	Usporedba prosječnih vrijednosti perfuzije	- Mogućnost prikaza velike površine - Prikaz nekoliko regija u sekundi
<b>Mjerenje u prostorno frekvencijskoj domeni („Spatial frequency domain imaging“ -SFDI)</b>	Strukturni i funkcionalni parametri	LED kod 10 valnih duljina (400-850 nm) projiciran sa prostornog modulatora svjetla se skuplja sa blizu-infracrvenom kamerom	Vrijeme integracije 5 ms	Bez kontakta s kožom	Kvantitativne prostorne mape optičkih svojstava i biokemijskog sastava tkiva kao što su tkivni kromofori (ukupni hemoglobin i saturacija kisikom)	- Moguće na svakoj valnoj duljini - Moguće mjerenje velikih površina
<b>Fiberoptički konfokalni mjerenje („Fiberoptic confocal imaging“ -FOCI)</b>	Debljina	Mjerenje autofluorescencije povezane s opeklinom (zbog denaturacije kolagena) što je inducirano laserom (ekscitacija 488nm, detekcija >505 nm)	Nepoznato	Kontakt s kožom	Debljina sloja autofluorescencije poveznog s opeklinom procijenjeno udaljenošću između najpovršnijeg i najdubljeg sloja fluorescentnih XY slika	- Više čimbenika može smanjiti pouzdanost rezultata - Mjerenje samo pojedinih točaka
<b>Multispektralno mjerenje</b>	Spektri apsorpcije tkiva	Refleksija crvenog/zelenog/blizu-infracrvenog svjetla koristeći optičku probu i elektroničku kontrolnu kutiju	Nepoznato	Bez kontakta s kožom	Podaci se očitavaju s uređaja te ucrtavaju u mrežu kako bi se okarakterizirala površina opeklina	- Osjetljivo na refleksiju s kože

### 1.1.5. Terapija dermalnih opeklinskih ozljeda kod djece

Prvi zapisi o načinima liječenja opekline dolaze iz spiljskih crteža. Na egipatskom papirusu iz 1500 g. pr. Kr. se navodi kako su za liječenje opekline blagotvorni melem od smole i med. Celzus piše o potrebi za oblogom koja ima bakteriostatsko djelovanje kada navodi kako za liječenje treba koristiti losion od vina i smirne dok je u istu svrhu Galen u svojim zapisima preporučio primjenu octa te izlaganje opekline svježem zraku (47). U narednim stoljećima se pristup liječenju opekline nije značajno promijenio sve do 40-ih godina prošlog stoljeća kada su Cope i Langohr pokazali kako uklanjanje opeklinske eshare i zatvaranje opeklinske rane smanjuje smrtnost od masivnih termalnih ozljeda (48). Douglas Jackson i sur. 1960. godine publiciraju rezultate istraživanja liječenja opekline u kojem navode kako se kod masivnih opeklinskih ozljeda, uz adekvatne mjere, već prvi dan može provesti epifascijalna ekscizija i autotransplantacija kože na 20 - 30% ukupne površine tijela (UPT) bez povećanog rizika za pacijenta (49). Kirurško liječenje dubokih dermalnih opekline (II B) je u 60-im godinama prošlog stoljeća uvela Zora Janžeković iz Maribora. Ona je 1970. objavila rezultate liječenja 2615 dubokih dermalnih opekline tangencijalnom ekscizijom te autotransplantacijom između trećeg i petog dana od ozljede čime je ozlijeđenima omogućila povratak u normalan život već dva tjedna nakon ozljede (50). Učinkovitost njene metode je potvrdila Engrav u svojoj randomiziranoj prospektivnoj studiji iz 1983. kada je pokazala da tangencijalna ekscizija u usporedbi s neoperativnim liječenjem smanjuje trajanje hospitalizacije te pojavu hipertrofičnih ožiljaka (51). Time se Zora Janžeković svrstala među najveća imena u povijesti plastične kirurgije. Koristeći metodu tangencijalne ekscizije za male opeklinske (prema Janžeković) te epifascijalnu eksciziju za opeklinske na većoj površini tijela je Burke omogućio skraćivanje hospitalizacije i smrtnosti za pacijente s opeklinskim ozljedama, a osim toga je i prvi objavio podatak o uspješnom izlječenju djeteta s opeklinom koja je zahvatila više od 80% UPT-a (52). Tompkins je 1988. potvrdio dramatično smanjenje mortaliteta kod djece s teškim opeklinama koja su liječena u bolnici Shriners u Bostonu između 1968. i 1986. pri čemu se taj uspjeh ponajprije objasnio uvođenjem principa rane ekscizije i transplantacije koja je u upotrebi od 70-ih godina prošlog stoljeća (53).

Na našim prostorima je princip rane tangencijalne ekscizije u liječenju djece s opeklinama uveo Ivo Pedišić u Klinici za dječje bolesti Zagreb.

Kasnijim napretkom antimikrobne terapije i intenzivnog liječenja se modificirao princip rane tangencijalne ekscizije za dermalne opekline te je pristup ovakvim ozljedama postao značajno konzervativniji. De May i sur. 1986. (54) u studiji u kojoj opisuju ishode liječenja 725 dječjih pacijenata s opeklinama tekućinom u razdoblju od 10 godina navode kako se adekvatnom njegovom opeklinskih rana u kupkama s klorheksidinom te previjanjem srebra sulfadiazinom u 98% slučajeva mogla izbjeći sistemska primjena antibiotika. U istoj studiji, autori navode kako je u samo 13 pacijenata koji su imali evidentne opekline pune debljine kože provedena rana tangencijalna ekscizija a kako je u preostalih 280 operiranih pacijenata kirurško liječenje provedeno tek kada se jasno demarkirala dubina opekline. Pet godina kasnije, Desai i sur. (55) potvrđuju kako, u liječenju dječjih pacijenata s opeklinama tekućinom, čekanje na demarkaciju u trajanju od 2 tjedna u konačnici rezultira potrebom za transplantacijom kože na manjoj ukupnoj površini tijela zahvaćenoj opeklinom, manjim gubitkom krvi te jednakim trajanjem hospitalizacije u usporedbi s pacijentima kod kojih je provedena rana tangencijalna ekscizija. Kako je krajem prošlog stoljeća postalo evidentno da je u liječenju opeklina tekućinom prvenstveni cilj osigurati optimalan funkcionalan i estetski ishod sa što neinvazivnijim metodama te da su ti pacijenti vrlo rijetko životno ugroženi, Cubison i sur. su u svojoj studiji iz 2006. (56) pokazali kako postoji „prozor“ kada je idealno operativno liječiti pacijente s dermalnim opeklinskim ozljedama. Naime, u svojoj su studiji pokazali kako incidencija hipertrofičnog ožiljčavanja (HTO) raste s duljinom cijeljenja opeklinske rane. Tangencijalna ekscizija i transplantacija kože djelomične debljine mora stoga služiti tome da skрати trajanje cijeljenja, ali ju se ne smije provesti rano kod dermalnih opeklina zato što je u skupini pacijenata kod kojih je provedena transplantacija kože i kod kojih je cijeljenje opeklinske rane završilo unutar 10 - 14 dana, incidencija HTO iznosila 33% dok je u skupini pacijenata koji su liječeni konzervativno a kod kojih su opeklinske rane zacijelile unutar istog razdoblja incidencija opeklina iznosila 2% što se objašnjava prekomjernim uklanjanjem vitalnog dermisa u razdoblju dok se opeklina još nije jasno demarkirala.

S obzirom na navedene podatke, u 4. izdanju temeljnog udžbenika iz opeklinske kirurgije „Total Burn Care“ iz 2012., Lewis i sur. (57) potvrđuju kako se dermalne opekline uzrokovane tekućinom mogu konzervativno liječiti 10 do 14 dana, odnosno sve do jasne demarkacije dubine opekline.

#### 1.1.6. Cijeljenje opeklinskih ozljeda – reepitelizacija ili ožiljkavanje

Kao što je spomenuto u poglavlju 1.1., nakon opekline ozljede se formiraju zona koagulacije, zona staze i zona vazodilatacije. Sukladno tome, u području kože zahvaćenom opeklinom ozljedom se javljaju različite razine staničnog oštećenja – neposredna celularna autofagija unutar 24 h od ozljede, odgođena apoptoza 24 – 48 h od ozljede ili reverzibilni oksidativni stres. Proces cijeljenja je potaknut upalnom fazom koju potiču neutrofil i monociti koji u opečeno tkivo dolaze uslijed lokalizirane vazodilatacije. U sklopu upalne faze dolazi do degradacije nekrotičnog tkiva te započinje upalna kaskada potrebna za cijeljenje koju iniciraju endotelne stanice kapilarnih pleksusa kože i potkožja (7). U sklopu upalne kaskade dolazi do aktivacije keratinocita i fibroblasta te pojačane vaskularne perfuzije što nazivamo fazom proliferacije. Idući korak u cijeljenju opekline ozljede je faza remodelacije rane tijekom koje dolazi do taloženja kolagena i elastina te pretvorbe fibroblasta u miofibroblaste. U konačnici, ishod cijeljenja ovisi o ravnoteži između reepitelizacije koju omogućavaju keratinociti te kontrakcije miofibroblasta. Ukoliko predominiraju miofibroblasti, dolazi do stvaranja nepravilno posloženog kolagena (58).

U dubokim dermalnim opeklinama i opeklinama pune debljine kože dolazi do oštećenja subdermalnog arterijskog i venskog pleksusa što smanjuje dotok krvi u opeklinu ranu (28).

Kao što Lewis i sur. navode u udžbeniku iz opekline kirurgije „Total burn Care“ (57), opeklinae koje zacijele unutar tri tjedna u najvećem broju slučajeva ne uzrokuju stvaranje hipertrofičnih ožiljaka ili funkcionalne ispade. Opeklinae koje zacijele nakon tri tjedna od ozljede rezultiraju estetski neprihvatljivim hipertrofičnim ožiljcima te kontrakturama koje mogu dovesti do funkcionalnih ispada. Uz rijetke iznimke, moderno liječenje opekline uključuje ranu eksciziju i transplantaciju kože kod svih opekline koje nemaju potencijal zacijeliti unutar tri tjedna. Kao što je već ranije spomenuto, najveći dijagnostički izazov je adekvatna procjena koje će opeklinae zacijeliti unutar tri tjedna.

## 1.2. Interleukin 6

Interleukin 6 je topivi medijator s pleotropnim učinkom na upalu, imunološki odgovor i hematopoezu (59). U znanstvenoj literaturi spominje se po prvi puta u radu Kishimota i sur. iz 1973. kada autori navode da se radi o topivom faktoru koji pojačava učinak IgG i IgE antitijela (60). Trinaest godina kasnije Hirano i sur. po prvi puta kloniraju gen za IL-6 (61). Tada je otkriveno da postoje različite molekule IL-6 s različitim imenima, ovisno o specifičnim učincima tih molekula, no da se suštinski radi o istoj tvari. Kishimoto ju stoga 1989. imenuje interleukin 6 (62). Radi se o molekuli koja ima 212 aminokiselina pri čemu slijed od 28 aminokiselina čini signalni peptid. Sintetizira se u lokalnoj leziji u početnoj fazi upale nakon čega putem krvotoka dolazi u jetru uslijed čega dolazi do poticanja sinteze proteina akutne faze kao što su C-reaktivni protein (CRP), serumski amiloid A (SAA), fibrinogen, haptoglobin i  $\alpha$ 1 antikimotripsin (63). Smatra se da je njegova uloga posredovanje uslijed nastanka hitnog slučaja u organizmu pa se tako stvara u infektivnim lezijama te na mjestima oštećenja tkiva kao što su opekline, traumatska ozljeda ili pak uslijed kirurškog zahvata u sterilnim uvjetima (64, 65). Osim poticanja reaktanata akutne faze, IL-6 potiče imunološki odgovor stimulirajući diferencijaciju naivnih CD4<sup>+</sup>T limfocita (66), CD 8<sup>+</sup> T limfocita u citotoksične T limfocite (67), aktiviranih B limfocita u plazma stanice koje proizvode antitijela, T „helper“ stanica i interleukina 21 (IL-21) čime potiče stvaranje imunoglobulina (68). Osim toga, IL-6 ima ulogu u diferencijaciji i aktivaciji osteoklasta (69), proizvodnji vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) čime se potiče angiogeneza i povećana vaskularna permeabilnost u akutnoj fazi upale (70, 71). Od posebne važnosti je i činjenica da je IL-6 odgovoran za proliferaciju keratinocita i stvaranje kolagena u fibroblastima (72, 73).

Prisutnost povišene serumske koncentracije IL-6 u serumu zdrave djece su po prvi puta utvrdili Sack i sur. 1998. Pokazalo se kako IL-6 spada u skupinu medijatora čija se serumska koncentracija povećava u razdobljima života djeteta koji se preklapaju s vrškovima tjelesnog rasta. IL-6 se tako u povišenim koncentracijama u serumu zdrave djece može utvrditi u dobi između 3. i 4. godine života te oko 15-te godine života (74).

### 1.3. Interleukin 8

Interleukin-8 po prvi puta opisuju Baggiolini i sur. 1989. kada ga nazivaju i peptidom koji aktivira neutrofile, a ima ulogu u razvoju upalnog procesa (75). Ovaj citokin se prvenstveno sintetizira u monocitima i makrofagima iako se može sintetizirati u velikom broju različitih stanica. Sekretiju IL-8 stimuliraju drugi rani proupalni citokini kao što su „tumor necrosis factor“ (TNF) i interleukin-1 (IL-1), ali i lipopolisaharidi i žive bakterije. Njegova uloga u procesu upale je privlačenje neutrofila u područje upale što u tom području potiče stvaranje osmotskog gradijenta. Specifičnost IL-8 je u tome što je kao relativno mala molekula od 72 aminokiseline otporan na visoku temperaturu, proteolizu i kiseli okoliš te na mjestu upale može preživjeti kroz dulje vrijeme - nekoliko dana pa čak i tjedana. Time se razlikuje od drugih upalnih citokina koji se na mjestu upale ne mogu detektirati nekoliko sati nakon početka upalnog procesa (76). Istraživanja u području patofiziologije tumora su pokazala kako sinteza IL-8 u stanicama tumorskog tkiva ima važnu ulogu u promociji tumorskog rasta. Naime, IL-8 djeluje tako što mijenja sastav imunoloških stanica u mikrookolištu tumora i tako što potiče angiogenezu. Isto tako omogućava i signaliziranje između tumorskih stanica te posljedičnu tumorsku invaziju i otpornost na kemoterapiju. S obzirom na činjenicu da se IL-8 proizvodi u visokim koncentracijama u stanicama različitih vrsta tumora, osovina IL-8 i njegovih receptora CXCR1/2 je meta za razvoj novih onkoloških terapija koje su u različitim fazama istraživanja (77).

Konstantinova i sur. su 1996. pokazali da IL-8 ima ulogu u cijeljenju kožne barijere kada je utvrđeno da ovaj citokin ima ulogu u dermo-epidermalnoj interakciji uslijed čega dolazi do migracije keratinocita i ponovnog stvaranja funkcije barijere u cijeljenju rane (78).

Važna uloga IL-8 u cijeljenju kožnih rana je potvrđena i u radu Liechtyja i sur. iz 1998. kada je pokazano kako se u procesu cijeljenja fetalnih rana sintetizira značajno manje IL-8 mRNK. Autori su stoga zaključili kako je manja koncentracija IL-8 u fetalnom cijeljenju rana jedan od razloga zašto kod fetusa rane cijele bez ožiljka. U odraslih je stoga sposobnost IL-8 za poticanje stanične migracije u sklopu upalne reakcije odgovorna za ožiljkasto cijeljenje rana (79).

#### **1.4. Serumska koncentracija IL-6 i IL-8 kod opeklinskih ozljeda**

Istraživanje prognostičke vrijednosti IL-6 kod pacijenata s teškim opeklinama je započelo početkom posljednjeg desetljeća prošlog stoljeća. Guo i sur. su 1990. objavili rezultate studije u kojoj su analizirali promjene serumske koncentracije IL-6 kod pacijenata s teškim opeklinskim ozljedama. Oni su naime utvrdili kako su se visoke serumske koncentracije IL-6 mogle naći tijekom prva tri tjedna bolesti pri čemu su vršne koncentracije dosegnute u prvom tjednu. Isto tako su pokazali kako je serumska koncentracija IL-6 bila niža u pacijenata na antibiotskoj terapiji s polimiksinom B. Istraživači su ustvrdili kako ovaj podatak upućuje na činjenicu da cirkulirajući endotoksin (lipopolisaharid u staničnoj stijenci) potiče stvaranje IL-6 (80).

Godinu potom, Nijsten i sur. objavljuju rezultate usporedbe serumske koncentracije IL-6 i proteina akutne faze, proizvodnje imunoglobulina u B-limfocitima te stimulacije rasta megakariocita kod 13 pacijenata koji su prosječno imali 31% UPT-a zahvaćene opeklinom pune debljine kože. Pokazali su kako su se povišene serumske koncentracije IL-6 u serumu mogle detektirati unutar nekoliko sati od ozljede te kako su ostale povišene tijekom nekoliko tjedana. U njihovoj studiji su povišene serumske koncentracije IL-6 bile u pozitivnoj korelaciji s povišenim koncentracijama proteina akutne faze, a osim toga su naveli i da bi IL-6 mogao biti odgovoran za stimulaciju proizvodnje imunoglobulina (81).

Ueyama i sur. su 1992. na temelju analize serumske koncentracije u 18 pacijenta s teškim opeklinama zaključili kako serumska koncentracija IL-6 ovisi o težini ozljede. Prema njihovim rezultatima, vršak koncentracije IL-6 se pojavio 6 h nakon ozljede, a bila je u pozitivnoj korelaciji s UPT-om. Kod pacijenata sa smrtnim ishodom je dosegnuta podjednako visoka serumska koncentracija IL-6 no nije došlo do značajnog povišenja koncentracije proteina akutne faze (82).

Iste godine su Drost i sur. mjerili serumske koncentracije IL-6 kod 27 pacijenata s teškim opeklinama i zaključili kako se vršak njegove koncentracije doseže u prvom tjednu ozljede te kako ne postoji korelacija između koncentracije IL-6 i UPT-a. Oni su isto tako naveli kako su kod pacijenata sa smrtnim ishodom serumske koncentracije IL-6 bile i do 10 puta veće nego kod pacijenata koji su preživjeli (83).

Prve dokaze da se IL-6 i IL-8 stvaraju u opečenom tkivu dali su Rodriguez i sur. 1993. godine. Oni su dokazali kako se IL-6 i IL-8 sintetiziraju u tkivu oštećenom opeklinskom

ozljedom time što su 48 h nakon opekline ozljede detektirali povišenu regulaciju glasničke RNK (mRNK) za IL-6 i IL-8 (84).

De Bandt i sur. su 1994. u studiji na 12 teških opeklinih pacijenata pokazali kako serumska koncentracija IL-6 svoj vrhunac doseže 4. dan nakon ozljede te kako je u pozitivnoj korelaciji s UPT-om. Istraživači zaključuju kako se na temelju njihovih rezultata može reći kako je IL-6 ključan za sistemski citokinski odgovor na opeklinu ozljedu (85).

Garner i sur., studijska grupa koja je dala dokaze o lokalnom lučenju IL-6 i IL-8 u tkivu opeklina je 1994. pokazala rezultate nove studije u kojoj su mjerili gradijent koncentracije IL-6, IL-8 i TNF-a između opečenog tkiva i normalne kože te se pokazalo kako se samo za IL-8 može izmjeriti gradijent koncentracije između opečene i normalne kože. Shodno tome, zaključuju kako se samo IL-8 luči u tkivu opeklina (86).

Godinu potom, Ono. i sur. su 1995. dali nove podatke u rasvjetljavanju dileme gdje se točno stvaraju proupalni citokini nakon termičke ozljede. Oni su naime mjerili koncentracije više različitih citokina u eksudatu opeklinih bula kod opeklinu djelomične debljine kože unutar 48 h od ozljede. Iako su došli do zaključka da je za epitelizaciju opeklinih rana odgovorna mreža citokina, u najvećoj su koncentraciji izolirani IL-6 i IL-8 (87).

Iste godine su Vindenes i sur. donijeli rezultate studije u kojoj su mjerili isključivo razinu IL-8 kod pacijenata s teškim opeklinama. Pokazalo se kako je serumska koncentracija IL-8 kod ovih pacijenata pri prijemu bila 60 puta veća od zdravih kontrola. Isto se tako pokazalo kako je serumska koncentracija IL-8 značajno veća kod pacijenata s opeklinama koje su zahvaćale > 40% UPT-a u odnosu na pacijenta s opeklinama na manjem UPT-u. Visoka serumska koncentracija IL-8 je izmjerena i kod pacijenata sa septičkim komplikacijama (88).

Dvije godine kasnije su Yeh i sur. došli do sličnih rezultata. Oni su u studiji na desetero pacijenata s teškim opeklinama utvrdili kako je maksimalna serumska koncentracija IL-8 dosegnuta nakon 2 do 4,5 dana. Dok se kod preživjelih pacijenata serumska koncentracija nakon tog razdoblja počela smanjivati, kod pacijenata koji su umrli uslijed posljedica sepse, nakon tjedan dana se zamijetio značajan porast koncentracije IL-8 (89).

Iste su godine (1997.) Guegniad i sur. kod desetero pacijenata s teškim opeklinama uspoređivali hemodinamske i oksimetrijske parametre sa serumskom koncentracijom IL-6. Istraživači su pokazali kako se maksimum serumske koncentracije kod preživjelih



pacijenata dosegao između 24 i 48 h te kako su u usporedbi s pacijentima s letalnim ishodom osim IL-6 kod preživjelih pacijenata i kardijalni i oksigenacijski indeks bili povišeni. Autori su na temelju tih podataka zaključili kako IL-6 ima važnu ulogu u sistemskom odgovoru na hemodinamski šok uzrokovan teškom opeklinom (90).

Prva studija kod koje su mjereni proupalni citokini kod dječjih pacijenata s teškim opeklinskim ozljedama je ona Finnertyja i sur. iz 2006. Istraživači su kod 19 pacijenata s teškim opeklinskim ozljedama mjerili serumske koncentracije za 17 različitih citokina te su utvrdili kako se kod pacijenata koji nisu razvili inhalacijsku ozljedu ili sepsu razvijao sličan obrazac ekspresije citokina. IL-6 i IL-8 su se uz MCP 1 mogli detektirati u najvišoj koncentraciji s vrškom koncentracije polovinom prvog tjedna nakon ozljede (91).

Abdel-Hafez i sur. su 2007. godine potvrdili kako se ono što je poznato o serumskim koncentracijama IL-6 kod odraslih pacijenata s teškim opeklinama ipak može primijeniti i na populaciju dječjih pacijenata. U studiji 42 dječja pacijenta s teškim opeklinskim ozljedama (UPT > 32%) je utvrđeno kako je na drugi dan po ozljedi serumska koncentracija IL-6 bila značajno povišena u usporedbi s kontrolnom skupinom te kako se u kasnijem tijeku ova vrijednost povećavala kod septičnih pacijenata dok se smanjivala kod neseptičnih pacijenata (92).

Istraživačka grupa iz Shriners dječje bolnice u Galvestonu je 2007. analizirajući metabolički odgovor kod pacijenata s opeklinama na UPT-u > 40%, između 40 i 60%, između 60 i 80% te iznad 80% utvrdila kako je serumska koncentracija proupalnih citokina proporcionalna s UPT-om (93).

Csontos i sur. su 2010. godine proveli još jednu studiju na 39 pacijenata s teškim opeklinskim ozljedama kako bi utvrdili obrasce serumskih koncentracije proupalnih citokina. I u ovoj je studiji potvrđeno kako se vršak serumske koncentracije IL-6 i IL-8 dosegao u prvom tjednu bolesti (treći dan)(94).

Dvije godine kasnije su Kim i sur. proveli studiju u kojoj su na 60 odraslih pacijenata s teškim opeklinskim ozljedama mjerili serumske koncentracije velikog broja proupalnih citokina. Prema rezultatima njihove studije, vršci serumskih koncentracija IL-6 i IL-8 su dosegnuti već prvi dan bolesti te su se nakon toga počeli smanjivati. Istraživači nisu donijeli nikakve zaključke o prognostičkoj vrijednosti (95).

Još jedna studija u kojoj se mjerila serumska koncentracija velikog broja proupalnih citokina je provedena 2015. pod vodstvom Hur i sur.. U ovoj je pak studiji IL-8 maksimalnu serumsku koncentraciju dosegnoo prvi dan po ozljedi, a IL-6 treći dan po ozljedi. Na temelju rezultata ove studije istraživači su zaključili kako je značajno povišena serumska koncentracija IL-6 nepovoljan prognostički čimbenik kod pacijenata s teškim opeklinama (96).

Vrlo produktivna grupa iz Shriners dječje bolnice u Galvestonu, SAD je 2015. donijela opsežnu studiju o prognostičkoj vrijednosti IL-8 za pojavu septičkih epizoda i teških infekcija kod 468 djece s teškim opeklinama. Rezultati ove studije upućuju na to da bi IL-8 mogao biti primjeren biomarker za pojavu sepse, infekcije i mortaliteta kod pacijenata s opeklinskim ozljedama (97).

Zhang i sur. su 2017. godine proveli studiju na mišjim modelima sa svrhom utvrđivanja obrazaca sekrecije upalnih stanica i proupalnih citokina. I u ovoj se studiji pokazalo kako se je serumska koncentracija IL-6 svoj maksimum dosegla u prvom danu po ozljedi (98).

Hager i sur. su 2017. objavili rezultate još jedne studije u kojoj su, između ostalog, utvrđivali serumske koncentracije IL-6 kod pacijenata s teškim opeklinama te utvrdili kako postoji pozitivna korelacija između serumske koncentracije IL-6 i UPT-a te kako su kod pacijenata s letalnim ishodom utvrđene značajno više koncentracije IL-6 (99).

Bergquist i sur. su 2018. analizirali serumske koncentracije 20 različitih citokina kako bi utvrdili njihovu prognostičku vrijednost za letalni ishod. Njihova je studija pokazala kako su serumske koncentracije IL-6 i IL-8 u razdoblju između 24 i 48 h pozitivno korelirale s UPT-om te kako je IL-8 imao značajnu prognostičku vrijednost za letalni ishod (100).

Matsuura i sur. su 2019. u analizi serumskih koncentracije citokina koji čine mrežu koja potiče nastanak hipermetaboličkog odgovora na 38 pacijenata s teškim opeklinama još jednom potvrdili kako IL-6 i IL-8 imaju ključnu ulogu u progresiji teških opeklinama. Ova su dva citokina pokazali prognostičku vrijednost za mortalitet nakon 28. dana bolesti (101).

Soubouti i sur. su 2020. donijeli rezultate studije na skupini od 92 dječja pacijenta koji su imali i blaže i teže opeklinske ozljede. Autori su mjerili serumske koncentracije IL-6, IL-8, IL-10 i TNF-alfa 48 h od ozljede te došli do zaključka kako se mogla izmjeriti statistički značajno viša koncentracija ovih citokina u serumu te kako je koncentracija IL-8 bila u pozitivnoj korelaciji s dubinom opeklinske ozljede (102).

## **2. HIPOTEZA**

Relativni pad serumskih koncentracija IL- 6 i IL- 8 između trećeg i osmog dana od ozljede je u negativnoj korelaciji s trajanjem epitelizacije dermalnih opekline (II. stupnja) kod djece.

### **3. CILJEVI RADA**

Opći cilj istraživanja je

- odrediti povezanost između dinamike serumskih koncentracija IL-6 i IL-8 između trećeg i osmog dana od ozljede s duljinom trajanja epitelizacije dermalnih opeklinoskih ozljeda kod djece

Specifični ciljevi istraživanja su:

1. odrediti dinamiku serumske koncentracije IL-6 i IL-8 u slučaju opeklinoskih ozljeda kod kojih je na temelju kliničke procjene postavljena indikacija za tangencijalnu eksciziju i transplantaciju kože
2. odrediti povezanost serumske koncentracije IL-6 i IL-8 treći dan od ozljede s veličinom ukupne površine tijela zahvaćene opeklinom
3. utvrditi utjecaj postojanja lokalne infekcije opeklinoske rane na dinamiku serumskih koncentracija IL-6 i IL-8.

## 4. MATERIJALI I METODE

### 4.1. Kriteriji za uključenje u studiju

U studiju će biti uključeni dječji (od 0 g. do 18 g. života) pacijenti Klinike za dječju kirurgiju Klinike za dječje bolesti Zagreb s akutnim dermalnim (II. stupanj prema kliničkoj procjeni) opeklinskim ozljedama koja zahvaćaju do 20% tjelesne površine a odgovaraju kriterijima za hospitalizaciju u dječjem opeklinskom centru prema preporukama Američkog kirurškog društva (103) (tablica 3). Za procjenu površine tijela zahvaćene opeklinom smo kod djece do 14 godina koristili Lund i Browder-ovu tablicu (104) (tablica 4) a kod djece starije od 14 godina „pravilo devetki“ po Wallace-u (105) (tablica 4).

*Tablica 3. Kriteriji za hospitalizaciju opeklinskih ozljeda na Klinici za dječju kirurgiju Klinike za dječje bolesti Zagreb*

Stupanj IIA	Stupanj IIB i III	Lokalizacija	Okolnosti ozljede
Djeca < 3 g. ako je zahvaćeno više od 5% UPT-a	Bez obzira na dob djeteta	Lice, anogenitalna regija, cirkularne opekline	Električne i kemijske opekline Sumnja na zlostavljanje
Djeca 3 g. do 18 g. ako je zahvaćeno više od 10% UPT-a		Zglobovi, šake, stopala → prema procjeni	Dodatna trauma ili teška bolest

*Tablica 4. Lund i Browderova tablica za procjenu površine tijela zahvaćenog opeklinom*

Regija	Dijete <=1 g.	Dijete <=5g.	Dijete <=14g.	Odrasli
<b>Glava</b>	20%	16%	14%	9%
<b>Gornji ekstremiteti</b> (desni i lijevi gornji ekstremitet)	19% (2x9,5%)	19% (2x9,5%)	19%(2x9,5%)	18 (2x9%)
<b>Trup</b> (gornji i donji dio leđa, stijenka prsišta ventralno, stijenka trbuha ventralno)	32% (4x8%)	32% (4x8%)	32% (4x8%)	36% (4x9%)
<b>Donji ekstremiteti</b> (ventralna i dorzalna površina desnog i lijevog donjeg ekstremiteta)	28% (4x7%)	32% (4x8%)	34% (4x8,5%)	36% (4x9%)
<b>Genitalna regija</b>	1%	1%	1%	1%

## **4.2. Kriteriji za isključenje iz studije**

Kriteriji za isključenje iz studije su: opekлина na površini većoj od 20% tjelesne površine, prisutnost areala koji su evidentno trećeg stupnja prema kliničkoj procjeni, prisutnost infekcije čije žarište nije opeklinска rana, prisutnost drugog akutnog kirurškog stanja koje nije vezano s opeklinском ozljedom te postojanje sistemskih bolesti koje dovode do povišenja serumske razine IL-6 i IL-8 (tablica 5).

U obrascu DR.SC. O1B je lokalna infekcija rane je isto tako navedena kao kriterij za isključenje iz studije što je nenamjerna pogreška.

Tablica 5. Popis sistemskih bolesti s povišenjem serumske koncentracije IL-6 i IL-8

Bolesti s povišenim IL-6		Bolesti s povišenim IL-8
Castlemanova bolest	Dermatomiozitis	Karcinom želuca
Reumatoidni artritis	GVHD	Karcinom kolona
Juvenilni idiopatski artritis	Autoimuna hemolitička anemija	Karcinom jajnika
Hepatocelularni karcinom	Reaktivni artritis	Karcinom dojke
Gigantocelularni arteritis	Autoimuni encefalitis	Karcinom prostate
Takayasu-ov arteritis	Myastenia gravis	Melanom
Sindrom oslobađanja citokina	Sy. Blau	Psorijaza
Amiloid A amiloidoza	Akvirirana hemofilija A	Reumatoidni artritis
Neuromyelitis optica	Organizirajuća pneumonija	KOPB
Behcetova bolest	Karcinomska kaheksija	Akutna plućna ozljeda
Neinfektivni uveitis	Reumatoidni vaskulitis	Cistična fibroza
SLE	Poliarteritis nodosa	Bronhalna astma
Relapsirajući polihondritis	Mikroskopski poliangitis	Upalne bolesti crijeva
Polimiozitis	Krioglobulinemijski vaskulitis	Infekcija EBV i nazofaringealni karcinom
Polymyalgia reumatica	Infarkt miokarda	Endometrioza
Sistemska skleroza	Teški depresivni poremećaj	Kompresija n. ischiadicusa
Gravesova oftalmopatija	Upalne bolesti crijeva	Kronični pankreatitis
Kompresija n. ischiadicusa		Karcinom pankreasa

### 4.3. Algoritam liječenja

U liječenju pacijenata koji su zadovoljili kriterije za uključenje u studiju smo se vodili slijedećim algoritmom - po prezentaciji na OHBP-u je učinjena primarna obrada koja je uključivala debridement opekline. Kod pacijenata koji su hospitalizirani, primarna se obrada provela u općoj anesteziji dok je kod pacijenata koji nisu primljeni u bolnicu provedena bez anestezije. S obzirom na to da su svi pacijenti koji su uključeni u studiju imali opekline koje su zadovoljavale kriterije za hospitalizaciju, svima je ista i preporučena. Kod sedmero pacijenata smo se u dogovoru s roditeljima odlučili za ambulantno liječenje. Kod svih pacijenata je proveden isti algoritam liječenja, neovisno o tome da li su liječeni ambulantno ili bolnički. Sve procedure vezane uz zbrinjavanje opekline su provođene u Klinici za dječje bolesti Zagreb.

Po primarnoj obradi je na opeklinu postavljena spužvasta obloga koja ima sposobnost upijanja velike količine eksudata. U pojedinim situacijama spužvaste obloge nisu bile dostupne te smo stoga u takvim iznimnim situacijama bili primorani koristiti ili celulozne obloge ili gaze natopljene antibiotikom (gentamicinom) koji je razrijeđen fiziološkom otopinom. Oblozi s antibiotikom bi se mijenjali svakodnevno sve do trećeg dana od ozljede pri čemu bi ambulantno liječeni pacijenti tijekom prvih 3 dana svakodnevno dolazili na kontrole u ambulantu na prevoj i zamjenu obloga, dok bi kod bolnički liječenih pacijenata previjanja bila u općoj anesteziji.

Na dan primarne obrade smo često uzimali bris za mikrobiološku analizu. U tim je situacijama indikacija za uzimanje brisa bila velika količina eksudata na rani. Iako opsežan eksudat može označavati prisutnost infekcije, na dan ozljede je velika količina eksudata normalan nalaz zato što uslijed aktivacije upalne kaskade kao odgovora na traumu dolazi do oslobađanja velike količine transudata.

Treći dan od ozljede je provođena primarna procjena. Svrha primarne procjene je bila utvrditi postoje li areali opekline III. stupnja. Ukoliko bi se isto potvrdilo, ti su pacijenti morali biti isključeni iz studije te je indiciran operacijski zahvat.

Ako bi se, na temelju kliničke procjene, potvrdilo da nisu prisutni areali III. stupnja, a opeklina je na površini manjoj od 20% UPT-a, raspravili bi s roditeljima ili samim pacijentom/pacijenticom o uključivanju u studiju. Djeca starija od 8 godina su samostalno potpisivala informirani pristanak dok su roditelji davali potpisani pristanak za djecu mlađu od te dobi.



Po dobivanju potvrdnog odgovora, pacijent/ica bi bio/bila uključen u studiju. Ukoliko bi tijekom primarne procjene utvrdili kako su prisutni areali tzv. fiksiranog eritema, tj. ne bi bila prisutna rekapilarizacija na pritisak, na opeklinu bi se ranu postavila obloga koja ima sposobnost otpuštanja nanokristala srebra u ranu (Acticoat® (Smith&Nephew, London, Velika Britanija)). Za ovaj pristup smo se odlučili zato što prisutnost fiksiranog eritema govori u prilog toga da se radi o dermalnoj opeklini nedeterminirane dubine (IIA ili IIB) tj. da je moguće da se radi o opeklini koja će zahtijevati više od tri tjedna do potpune epitelizacije. Ukoliko bi pak na cijeloj površini opeklina bila prisutna rekapilarizacija, na opeklinu bi ranu postavili celuloznu (alginat ili hidrofiber) oblogu (Aquacel Ag®(Convatec, Reading, Velika Britanije) ili Durafiber Ag® (Smith&Nephew, London, Velika Britanija)). U pojedinim je slučajevima na opeklina poslije primarne procjene postavljena spužvasta obloga sa srebrom (Allevyne Ag®(Convatec, Reading, Velika Britanije)).

Uključivanje u studiju bi uključivalo uzimanje uzorka venske ili kapilarne krvi (oko 150 µl). Uzorke krvi je uzimao voditelj istraživanja, a uzorci su nakon centrifugiranja pohranjeni na -20 °C u hladnjači biokemijskog laboratorija Klinike za dječje bolesti Zagreb. U kasnijem tijeku su se u transportnom hladnjaku uzorci transportirali u laboratorij tvrtke Fidelta u Zagrebu gdje se serumska koncentracija IL-6 i IL-8 određivala ELISA metodom.

Iako je inicijalno bio plan svakom pacijentu uzeti bris za mikrobiološku analizu, zbog strogih uputa o uzimanju briseva isključivo za potrebe liječenja od strane uprave Klinike za dječje bolesti Zagreb, brisevi za mikrobiološku analizu su se uzimali samo ukoliko bismo imali čvrsto utemeljenu sumnju u postojanje infekcije opekline rane. Peti dan po ozljedi smo provodili kontrolni pregled kada bismo radili inspekciju opekline rane. Tada bi uzeli drugi uzorak za mjerenje serumske koncentracije IL-6 i IL-8. Kod opeklina kod kojih je treći dan postavljena celulozna obloga, u pravilu oblogu nismo uklanjali ukoliko bi ista bila adherirana uz podlogu. Ukoliko to ne bi bio slučaj, oblogu bismo uklonili te učinili inspekciju rane kako bismo utvrdili ima li kliničkih znakova infekcije rane.

Ako bismo postavili sumnju na infekciju, uzeli bismo bris za mikrobiološku obradu. Ako bi na rani koja je klinički djelovala inficirano (snažna eksudacija, neugodan miris, patološka promjena boje ili dubine) bris u kasnijem tijeku potvrdio prisutnost patogenih bakterija u rani, smatrali bi kako se radi o infekciji opekline rane. Ukoliko ne bi bilo evidentnih znakova infekcija rane, postavili bismo istu vrstu obloge te bi pacijenta naručili za prematanje 8. dan od ozljede. U slučajevima kada bi rana bila edematozna ali bez jasnih znakova infekcije, na ranu bismo stavili oblog s nanokristalima srebra te bi uzeli bris za mikrobiološku analizu.

Osmi ili deveti dan od ozljede bismo proveli sekundarnu procjenu. Svrha sekundarne procjene je bila utvrditi koja će od opekline koje su primarnom procjenom utvrđene kao dermalne opeklina nedeterminirane dubine epitelizirati unutar tri tjedna a koje ne.

U tu svrhu su također svoje mišljenje dali prim. Zoran Barčot i doc. dr. Rado Žic, na temelju inspekcije u operacijskoj sali (prim. Barčot) ili na temelju pregledavanja fotografije opeklina (doc. Žic) koja je učinjena u trenutku sekundarne procjene. Prilikom komunikacije o indikaciji za tangencijalnu eksciziju je navedeno i da li je kod ispitanika bio prisutan fiksirani eritem te opći podaci vezani za pacijenta (dob, UPT, mehanizam ozljede) . Procjena se provodila unutar 24h od trenutka nastanka fotografije, povremeno i za vrijeme samog prevoja. Eksperti su informacije dobivali odvojeno te nisu imali uvid u mišljenje drugog eksperta uključenog u studiju. Indikacija za kirurško liječenje je donesena ukoliko bi dva od tri stručnjaka smatrala da se radi o opeklini koja neće zacijeliti unutar tri tjedna. U 64% slučajeva (23/36) je odluka donesena konsenzualno a u 36% (13/36) slučajeva je odluka donesena dvotrećinskom većinom. Ako bismo sekundarnom procjenom utvrdili da se radi o opeklini koja neće epitelizirati unutar tri tjedna, tangencijalnu eksciziju i transplantaciju kože bismo napravili u istom zahvatu ili bismo ga planirali unutar idućih nekoliko dana. Ukoliko bismo procijenili da se radi o opeklini koja će epitelizirati unutar tri tjedna, postavili bismo celuloznu antibakterijsku oblogu te bi dijete liječili konzervativno. Osmi dan od ozljede se uzimao treći uzorak krvi za mjerenje serumske koncentracije IL-6 i IL-8. Kod pacijenata s opeklinama u području lica i šaka bi treći uzorak za mjerenje serumske koncentracije IL-6 i IL-8 također bio uzet 8. dan od ozljede, ali u tim situacijama ne bismo osmog ili devetog dana donosili odluku o kirurškom liječenju već bi istu odgodili za, najranije, četrnaesti dan od ozljede. Algoritam za liječenje opekline je prikazan na slici 7.



#### **4.4. Mjerenje trajanja epitelizacije**

Potpuno epiteliziranima smo smatrali opekline rane koje nisu pokazale nikakvu sukrvavu sekreciju, mogle su se dalje njegovati kremom ili mašću te nisu zahtijevale nikakvu oblogu. Ukoliko su bili prisutni minimalni areali na kojima se stvorila krusta, smatrali bismo kako je epitelizacija dovršena. Pacijenti kod kojih smo se odlučili za konzervativno liječenje su po otpustu iz bolnice bili naručivani svaki treći dan kako bi se utvrdio datum kada je došlo do potpune epitelizacije. Kod djece kod koje bi bila donesena indikacija za kirurško liječenje smo trajanje epitelizacije odredili prema danu kada je transplantat bio potpuno stabilan.

#### **4.5. Obrada rezultata**

Svakom ispitaniku koji je uključen u studiju je pridružena šifra pod kojom su unošeni njegovi podaci u Microsoft Excel 365™ tablicu (Microsoft Corporation Inc. Redmond, VA, USA). Imena ispitanika su pisana u posebnom dokumentu gdje je uz svako ime zabilježena i odgovarajuća šifra. U tablici su za svakog ispitanika navedeni demografski podaci (datum rođenja, dob na dan prijema i spol), trajanje hospitalizacije (trajanje boravka u jedinici intenzivnog liječenja (JIL-u) i ukupno trajanje hospitalizacije), mehanizam ozljede (podijeljeno u tri kategorije – opekline tekućinom, opekline plamenom i kontaktna opekline), ukupna površina tijela zahvaćena opeklinom ozljedom te zahvaćenost dijela tijela koje je ozlijeđeno (četiri kategorije – glava, trup, gornji ekstremitet i donji ekstremitet). Isto smo tako vodili evidenciju i o tome koje su obloge korištene u liječenju pa su tako u tablici navedene obloge koje su korištene za primarnu obradu, za primarnu procjenu treći dan od ozljede, na 5. dan od ozljede te za sekundarnu procjenu (8. ili 9. dan od ozljede). Rezultati mikrobiološke analize su navedeni za svakog ispitanika te je zabilježen dan od ozljede kada je uzet bris za mikrobiološku analizu. Nadalje, za svakog je ispitanika i zabilježen dan kada je potvrđena potpuna epitelizacija. Pacijenti isključeni iz studije su se vodili u posebnoj tablici (tablica 5).

#### 4.6. Statistička analiza

Analizom snage testa za korelacijsku analizu, pri kojoj su se iz dosadašnjih istraživanja i pilot istraživanja uzeli sljedeći parametri: pretpostavljena apsolutna vrijednost koeficijenta korelacije relativnog (postotnog) pada vrijednosti IL6 i IL8 s vremenom epitelizacije dermalnih opeklinških ozljeda  $r = 0,450$ , razina značajnosti  $\alpha = 0,05$  te snaga testa od 80% utvrđeno je kako se u istraživanje treba uključiti najmanje 36 ispitanika. Analiza snage testa načinjena je pomoću MedCalc® Statistical Software version 19.5.3 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020).

Klinički i socio-demografski podaci su uneseni u Excel tablicu a kontinuirane vrijednosti su analizirane na normalnost raspodjele (Kolmogorov-Smirnovljevi test). Shodno dobivenim rezultatima u daljnjoj analizi primijenjeni su odgovarajući statistički testovi. Vrijednosti IL-6 i IL-8 su analizirani ANOVA testom za ponavljana mjerenja u slučaju parametrijske raspodjele, odnosno Friedmanovim testom u slučaju neparametrijske raspodjele. Očekivani pad razine interleukina je izražen kao relativna vrijednost (u obliku postotka od početne vrijednosti) te je odgovarajućim koeficijentima korelacije (Pearsonovi  $r$  ili Spearmanovi  $\rho$ ) određena razina povezanosti relativnog pada s vremenom epitelizacije dermalnih opeklinških ozljeda. Izračunata je i pozitivna i negativna prediktivna vrijednost te dijagnostički omjer vjerojatnosti relativnog pada razine IL-6 i IL-8 u predikciji loše epitelizacije dermalnih opeklinških ozljeda tijekom promatranog vremena. Odgovarajućim regresijskim modelom je procijenjen multivarijatan utjecaj na pripadnost skupini pacijenata koja je imala lošu epitelizaciju dermalnih opeklinških ozljeda. Sve P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane statistički značajnima.

## 5. REZULTATI

U razdoblju od 01. veljače 2021. do 31. prosinca 2022. smo u studiju uključili 42 pacijenta koji su se s opekliniskim ozljedama koje su odgovarale kriterijima za uključenje u studiju prezentirali na objedinjeni hitni bolnički prijem (OHBP) Klinike za dječje bolesti Zagreb.

Troje pacijenata je isključeno iz studije zato što su tijekom razdoblja u kojem su se uzimali uzorci krvi razvili simptome infekcije na drugom sijelu (upale gornjih dišnih puteva). Dvoje pacijenata je isključeno zato što je inicijalno podcijenjena ukupna površina tijela zahvaćena opeklinom.. Tablica 6 prikazuje pacijente isključene iz studije.

*Tablica 6. Karakteristike pacijenata koji su isključeni iz studije*

Redni broj pacijenta	Dob prijemu (godine)	Mehanizam ozljede	UPT (%)	Razlog isključenja iz studije
1.	5,5	Vruća tekućina	35	UPT > 20%
2.	6,2	Vruća tekućina	32	UPT >20%
3.	0,3	Vruća tekućina	8	Infekcija na drugom sijelu
4.	0,4	Vruća tekućina	17	Infekcija na drugom sijelu
5.	1,4	Vruća tekućina	10	Infekcija na drugom sijelu

U konačnici je u studiju uključeno 37 pacijenata koji su zadovoljili kriterije za hospitalizaciju a time i uključenje u studiju. Kod jedne pacijentice je potvrđena lokalna infekcija rane. Kako je samo jedna pacijentica činila premali uzorak kako bi se procjenjivao učinak infekcije na dinamiku serumske koncentracije IL-6 i IL-8, nju smo isključili iz studije.

U konačnici smo za statističku analizu koristili podatke kod 36-ero pacijenata.

U dogovoru s roditeljima smo se kod sedmero djece odlučili da ćemo liječenje provoditi isključivo ambulantno, prema algoritmu navedenom na slici 7. Tim je roditeljima rečeno kako će se djeca morati hospitalizirati u slučaju da se u daljnjem tijeku liječenja pokaže da je za previjanje nužna opća anestezija ili ukoliko se donese indikacija za kirurško liječenje.

## 5.1. Demografske karakteristike ispitanika

Demografske karakteristike ispitanika su navedene u tablici 7. U kohorti ispitanika je bilo 19-ero dječaka i 17-ero djevojčica. Najmlađa pacijentica je imala 9 mjeseci dok je najstariji ispitanik imao 16 godina i 10 mjeseci.

Tablica 7. Demografske karakteristike ispitanika

	Prosječna dob (god.)	Min (god.)	Max (god.)
Svi ispitanici	4,3	0,75	16,8
<b>Muški (N = 19 (52,8%))</b>	6,5	0,75	16,8
<b>Ženski (N = 17 (47,2%))</b>	4,2	0,9	11,8

## 5.2. Karakteristike opeklinskih ozljeda kod ispitanika

U našoj kohorti ispitanika je kod najvećeg broja ispitanika opekline bila uzrokovana izlivanjem vruće tekućine, rjeđe uslijed kontakta s plamenom ili zagrijanom površinom (slika 8). Opeklinom su najčešće bili zahvaćeni donji ekstremiteti (61,1%) i trup (58,3%). Rjeđe su opeklinom bili zahvaćeni gornji ekstremiteti (44,4%) i glava (30,6%). Prosječna ukupna površina tijela zahvaćena opeklinom je iznosila 7,6%. Pacijent koji zadobio opeklinu dlana uslijed kontakta s vrućom površinom je imao najmanji UPT (1%). Pacijentica s najvećim UPT-om koja je uvedena u studiju je imala opeklinu na 20% UPT-a. Podaci su navedeni u tablici 8.

Slike 9.-12. prikazuju neke od pacijenata uključenih u studiju te tijekom njihovog liječenja kao i fotografije na temelju kojih su donošene odluke o liječenju.

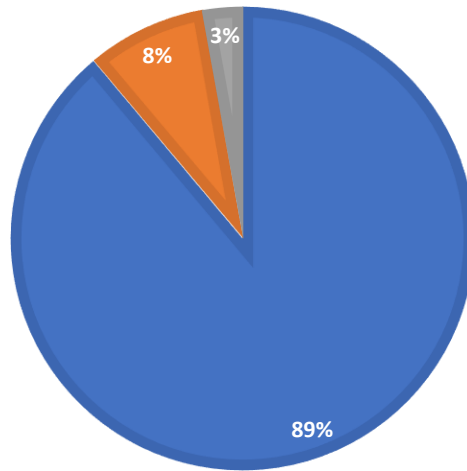
Tablica 8. Karakteristike opeklinskih ozljeda kod ispitanika

		N	%
<b>Mehanizam ozljede</b>	Vruća tekućina	32	88,9
	Plamen	3	8,3
	Kontaktna	1	2,8
<b>Zahvaćenost glave</b>	DA	11	30,6
	NE	25	69,4
<b>Zahvaćenost trupa</b>	DA	21	58,3
	NE	15	41,7
<b>Zahvaćenost gornjih ekstremiteta</b>	DA	16	44,4
	NE	20	55,6
<b>Zahvaćenost donjih ekstremiteta</b>	DA	22	61,1
	NE	14	38,9
<b>Ukupna površina tijela zahvaćena opeklinom (%)</b>			
Prosjek	Medijan	Min	Max
7,6	7	1	20



## RASPODJELA ISPITANIKA PO MEHANIZMU OZLJEDE

■ Vruća tekućina ■ Plamen ■ Kontaktna opekлина



*Slika 8. Raspodjela ispitanika po mehanizmu ozljede*



*Slika 9 (a. i b.) 12-godišnji dječak s opeklinom UPT 1% u području lica zadobivenom uslijed izlivanja vruće tekućine. Izgled opeklina na dan primarne procjene (slika lijevo) te na dan sekundarne procjene (slika desno) kada je opeklina već epitelizirana.*



*Slika 10 (a. i b.) 15-mjesečna djevojčica koja je zadobila opeklinu na 17% UPT uslijed izlivanja vruće tekućine. Izgled opeklina na dan primarne procjene (slika lijevo). Tijekom primarne procjene nije utvrđeno areala tzv. „fiksiranog eritema“. Na desnoj slici je izgled opeklina na dan sekundarne procjene. Procijenjeno je da će opeklina zarasti unutar tri tjedna od ozljede te smo se konsenzualno odlučili za konzervativno liječenje koje je rezultiralo cijeljenjem petnaestog dana od ozljede.*



*Slika 11. (a.-d.) Dvogodišnji dječak s opeklinama u području glave i toraksa koja zahvaća 16% UPT. Tijekom primarne procjene (slika gore lijevo) je u području gornjeg dijela toraksa prisutan areal tzv. „fiksiranog eritema“ koji se tijekom sekundarne procjene demarkirao kao nekroza (slika gore desno). Na temelju konzultacije je konsenzualno donesena indikacija za kirurško liječenje tangencijalnom ekscizijom i transplantacijom kože djelomične debljine (slika dolje lijevo) što je omogućilo cijeljenje 23. dana od ozljede. Dva mjeseca nakon zahvata je vidljivo adekvatno cijeljenje bez hipertrofičnog ožiljkavanja (slika dolje desno)*



*Slika 12 (a.-d.) Izgled opekline kod 2,5 godišnje djevojčice koja je uslijed izlivanja vruće tekućine zadobila opeklinu trupa koja je zahvaćala 16% UPT. Na slici gore lijevo je vidljiv izgled opekline na dan primarne procjene. U preponskoj regiji s lijeve strane je prisutan areal tzv. „fiksiranog eritema“ koji se na dan sekundarne procjene (slika gore desno) definitivno demarkirao kao nekrotičan. Provedena je tangencijalna ekscizija i transplantacija kože djelomične debljine (slika dolje lijevo) što je omogućilo cijeljenje 25. dana od ozljede. Godinu dana nakon ozljede je konačan rezultat estetski zadovoljavajući (slika dolje desno). Ova je pacijentica bila uključena u pilot studiju te njezini rezultati nisu navedeni u ovom istraživanju.*

### 5.3. Obloge korištene u liječenju

U algoritmu liječenja je navedeno koje su obloge korištene u liječenju pacijenata uključenih u studiju. Najčešća primarna obloga koja je aplicirana na dan prijema je bila spužva (Allevyne Ag®, Smith&Nephew, Watford, Velika Britanija), rjeđe celulozna (alginat ili hidrofiber) antibakterijska obloga (Durafiber Ag®, Smith&Nephew, Watford, Velika Britanija / Aquacel Ag®, Convatec, Paddington, Velika Britanija) i oblozi natopljeni gentamicinom razrijeđenim fiziološkom otopinom. Treći dan od ozljede smo osim spužvi i celuloznih antibakterijskih obloga koristili obloge s nanokristalnim srebrom (Acticoat®, Smith&Nephew, Watford, Velika Britanija) kod troje pacijenata. Peti dan od ozljede su pacijenti kod kojih nije bilo fiksiranog eritema na dan primarne procjene (3. dan od ozljede) imali apliciranu celuloznu antibakterijsku oblogu dok su pacijenti kod kojih je bio prisutan fiksirani eritem imali oblogu s nanokristalnim srebrom. Osmi dan po ozljedi je kod daljnjih četvero pacijenata postavljena celulozna antibakterijska obloga zato što smo se kod njih definitivno odlučili za konzervativno liječenje. Kod preostalih 7-ero pacijenata je aplicirana obloga s nanokristalnim srebrom zato što su i nakon sekundarne procjene (8. dan od ozljede) bili kandidati za operacijsko liječenje. Tablica 9. prikazuje koje su obloge korištene u liječenju.

Tablica 9. Obloge korištene u liječenju

		N	%
<b>Primarna obloga</b>	Celulozna antibakterijska obloga	11	30,6
	Oblog	12	33,3
	Spužva sa srebrom	13	36,1
	Ukupno	36	100,0
<b>Obloga na 3. dan od ozljede</b>	Celulozna antibakterijska obloga	22	61,1
	Obloga s nanokristalnim srebrom	3	8,3
	Spužva sa srebrom	11	30,6
	Ukupno	36	100,0
<b>Obloga na 5. dan od ozljede</b>	Celulozna antibakterijska obloga	25	69,4
	Obloga s nanokristalnim srebrom	11	30,6
	Ukupno	36	100,0
<b>Obloga na 8. dan od ozljede</b>	Celulozna antibakterijska obloga	29	80,6
	Obloga s nanokristalnim srebrom	7	19,4
	Ukupno	36	100,0

#### 5.4. Tijek hospitalizacije kod ispitanika

Prosječno trajanje boravka u bolnici kod 29-ero hospitaliziranih ispitanika je iznosilo 7,4 dana pri čemu je najdulje trajanje iznosilo 33 dana a najkraće 1 dan. Kod 7-ero ispitanika je provedeno isključivo ambulantno liječenje. Za 6-ero ispitanika je bio indiciran prijem u JIL, a prosječno trajanje boravka je iznosilo 5,3 dana. Najdulje trajanje boravka u JIL-u je bilo 13 dana, a najkraće 1 dan. Sveukupno je 31 bolesnik bio liječen konzervativno, a 5-ero je liječeno operativno. Tijek hospitalizacije je prikazan na tablici 10.

Tablica 10. Tijek hospitalizacije kod ispitanika

Hospitalizacija (broj ispitanika)	29
Prosječno trajanje hospitalizacije (dani)	7,4
Medijan trajanja hospitalizacije (dani)	6,5
Min (dani)	1
Max (dani)	33
Ambulantno liječenje (broj ispitanika)	7
Liječenje u jedinici intenzivnog liječenja (broj ispitanika)	6
Prosječno trajanje hospitalizacije u JIL-u (dani)	5,3
Min (dani)	1
Max (dani)	13
Konzervativno liječeni (broj ispitanika)	31
Operativno liječeni (broj ispitanika)	5

#### 5.5. Rezultati mjerenja serumske koncentracije interleukina

Rezultati mjerenja serumskih koncentracija IL-6 i IL-8 kod svih ispitanika su navedeni u tablici 11.

Tablica 11. Rezultati mjerenja apsolutne i relativne serumske koncentracije IL-6 i IL-8 kod svih ispitanika

	Dob	Spol	Mehanizam ozljede	UPT (%)	Treći dan od ozljede		Peti dan od ozljede				Osmi dan od ozljede				Dan potpune epitelizacije
					IL-6 3.dan (pg/ml)	IL-8 3.dan (pg/ml)	IL-6 5.dan (pg/ml)	Postotak vrijednosti SK 3. dana	IL-8 5.dan (pg/ml)	Postotak vrijednosti SK 3. dana	IL-6 8.dan (pg/ml)	Postotak vrijednosti SK 3. dana	IL-8 8.dan (pg/ml)	Postotak vrijednosti SK 3. dana	
1.	0,90	M	Tekućina	3	194,4	6,2	155,5	80%	12,2	197%	162,6	84%	12,6	203%	8
2.	8,13	M	Tekućina	3	12,1	1,8	11,9	98%	1,9	106%	10,8	89%	1,8	100%	8
3.	1,41	M	Tekućina	6	118,8	6,8	209,8	177%	19,7	290%	152,2	128%	18,6	274%	8
4.	0,90	Ž	Tekućina	3	3,3	1,2	2,9	88%	2	167%	3,2	97%	1,2	100%	9
5.	2,02	Ž	Kontaktna	1	3,4	8,6	1,9	56%	14,3	166%	1,9	56%	19,9	231%	10
6.	1,46	Ž	Tekućina	8	214,7	93,5	190,6	89%	65	70%	165,7	77%	54,5	58%	11
7.	1,51	Ž	Tekućina	5	8,6	4,6	3,4	40%	0,9	20%	4,3	50%	6,6	143%	11
8.	5,11	Ž	Tekućina	5	42,8	3,7	39,2	92%	4,6	124%	37	86%	2,7	73%	12
9.	2,06	M	Tekućina	9	25,8	23	41,1	159%	44	191%	53,6	208%	25	109%	12
10.	0,75	M	Tekućina	1	105,3	4	109,4	104%	3,9	98%	71,4	68%	3,5	88%	12
11.	15,11	M	Plamen	3	37,9	8,5	138,8	366%	14,1	166%	217,9	575%	3,8	45%	12
12.	11,76	Ž	Tekućina	2	1,5	22,6	1,7	113%	9,9	44%	2,2	147%	4,3	19%	13
13.	2,03	Ž	Tekućina	11	23,8	11,1	12,5	53%	6,5	59%	14,4	61%	6,5	59%	14
14.	1,25	M	Tekućina	7	27,8	26,3	19,5	70%	12,9	49%	11	40%	7,1	27%	14
15.	11,49	Ž	Tekućina	7	26,9	9,7	32,5	121%	5,3	55%	8,8	33%	11,1	114%	14
16.	11,53	Ž	Tekućina	4	842,4	483,6	768,8	91%	552,3	114%	770,6	91%	439,1	91%	14
17.	1,34	Ž	Tekućina	17	798,5	246,4	679	85%	219,5	89%	579,3	73%	147,4	60%	15



18.	1,19	M	Tekučina	4	9	5	4,1	46%	1,4	28%	5,4	60%	2,6	52%	15
19.	10,30	M	Tekučina	11	19,6	10,4	12,8	65%	15	144%	9,1	46%	10,2	98%	17
20.	1,64	M	Tekučina	12	30,8	25,5	39,5	128%	34,8	136%	31,4	102%	20,8	82%	17
21.	1,81	Ž	Kontaktna	2	104,6	6,8	105	100%	2,1	31%	106,1	101%	4,9	72%	17
22.	11,73	M	Tekučina	12	19,9	5,5	10,8	54%	4,5	82%	7,2	36%	4,4	70%	18
23.	1,28	M	Tekučina	5	12,9	9,8	5,3	41%	12,1	123%	5,7	44%	19,3	197%	21
24.	1,88	Ž	Tekučina	8	35,9	58,1	8,8	25%	21,5	37%	12,1	34%	12	21%	21
25.	2,39	M	Tekučina	16	196,6	291	193,7	99%	17,1	6%	100,9	51%	35,8	12%	23
26.	1,06	M	Tekučina	11	44,9	45	33,3	74%	30,5	68%	3,1	7%	5,1	11%	24
27.	1,39	Ž	Tekučina	8	65,3	25,8	79,3	121%	26,9	104%	93,9	144%	119,3	462%	25
28.	2,20	M	Tekučina	5	15,7	11,2	9,5	61%	24,4	218%	5,9	38%	33,6	300%	26
29.	0,81	M	Kontaktna	5	6,5	36,8	2,2	34%	8,1	22%	1,9	29%	16,4	45%	27
30.	1,36	Ž	Tekučina	6	36,2	14,9	17,3	48%	8,2	55%	24	66%	4	27%	28
31.	3,39	Ž	Tekučina	11	77,8	17,6	10,3	13%	2,6	15%	7,9	10%	8,7	49%	28
32.	1,30	M	Tekučina	12	37,3	11,6	18,4	49%	6,6	57%	13,7	37%	8,1	70%	31
33.	1,59	Ž	Tekučina	10	424,7	19,9	485,2	114%	43,6	219%	582,4	137%	25,7	129%	32
34.	10,52	Ž	Tekučina	8	28,4	6,3	209,3	737%	11	175%	322,2	1135%	21	333%	32
35.	16,83	M	Tekučina	20	362,8	188,8	239,2	66%	171,2	91%	286,4	79%	183,1	97%	32
36.	2,67	M	Tekučina	11	51,4	14,3	65,4	127%	14,2	99%	97,1	189%	7,4	52%	33

### 5.5.1 Testiranje normalnosti distribucije

Iz priloženih signifikantnosti u tablici 12. se može uočiti kako za sve promatrane kategorije razina signifikantnosti nije veća od 0,05. Sukladno tome se može konstatirati kako normalnost distribucije nije ustanovljena ni u jednom mjerenju te je analiza provedena putem neparametrijskih testova.

*Tablica 12. Testiranje normalnosti distribucije*

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
IL-6 (3. dan)	,294	36	,000	,564	36	,000
IL-8 (3. dan)	,368	36	,000	,499	36	,000
IL-6 (5. dan)	,275	36	,000	,625	36	,000
IL-8 (5. dan)	,373	36	,000	,395	36	,000
IL-6 (8. dan)	,278	36	,000	,636	36	,000
IL-8 (8. dan)	,364	36	,000	,444	36	,000

<sup>a</sup> Lilliefors Significance Correction

### 5.5.2. Usporedba dinamike serumskih koncentracija IL-6 i IL-8 na cjelokupnom uzorku pacijenata

Proveli smo statističku analizu svrha koje je bilo utvrditi postoje li statistički značajne razlike u serumskim koncentracijama IL-6 u cijeloj kohorti ispitanika između pojedinih mjerenja (3., 5. i 8. dan). Na temelju rezultata prikazanih u tablicama 13. – 15., koristeći Friedmanov test dobivamo rezultat kako je značajnost testa 0,016 na temelju čega zaključujemo kako je, s razinom pouzdanosti od 95%, zabilježena statistički značajna razlika vrijednosti IL-6 kod svih ispitanika s obzirom na pojedina mjerenja (slika 13.).

Tablica 13. Kretanje medijana i interkvartilnih raspona serumskih koncentracija IL-6 kod svih ispitanika za mjerenja 3., 5. i 8. dan

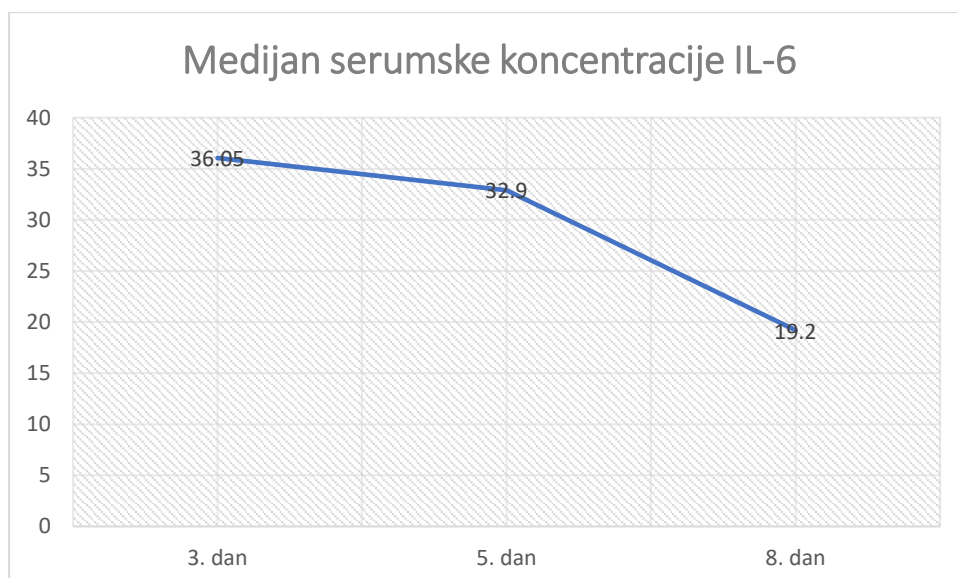
	N	Minimum	Maksimum	Percentila		
				25-ta	50-ta	75-ta
IL-6 (3. dan)	36	1,50	842,40	16,6750	36,0500	105,1250
IL-6 (5. dan)	36	1,70	768,80	9,7000	32,9000	151,3250
IL-6 (8. dan)	36	1,90	770,60	6,2250	19,2000	140,6750

Tablica 14. Rangovi za pojedina mjerenja

	Aritmetička sredina rangova
IL-6 (3. dan)	2,39
IL-6 (5. dan)	1,82
IL-6 (8. dan)	1,79

Tablica 15. Određivanje prisutnosti statistički značajne razlike između serumskih koncentracija IL-6 kod svih ispitanika za mjerenja 3., 5. i 8. dan

N	36
Chi-kvadrat	8,238
Df	2
Asymp. Sig.	0,016



Slika 13. Promjene medijana serumskih koncentracija IL-6 kod svih ispitanika između 3., 5. i 8. dana

Koristeći „Wilcoxon Signed Ranks Test“ smo utvrdili kako je u 26 slučajeva zabilježen negativan rang, odnosno vrijednost pokazatelja na kasnijem testiranju je manja od vrijednosti na inicijalnom testiranju, dok je u 10 slučajeva zabilježen pozitivan rang, odnosno vrijednost ocjena na post testiranju je veća od vrijednosti na inicijalnom testiranju (tablica 16.). Najzad, nije zabilježena jednaka vrijednost ocjena za inicijalno i za post testiranje.

Tablica 16. Testiranje rangova razlike između pojedinih mjerenja serumske koncentracije IL-6

		N	Aritmetička sredina rangova	Suma rangova
IL-6 (5. dan) - IL-6 (3. dan)	Negativni rangovi	24 <sup>a</sup>	17,83	428,00
	Pozitivni rangovi	12 <sup>b</sup>	19,83	238,00
	Jednako	0 <sup>c</sup>		
	Ukupno	36		
IL-6 (8. dan) - IL-6 (3. dan)	Negativni rangovi	26 <sup>a</sup>	17,63	458,50
	Pozitivni rangovi	10 <sup>b</sup>	20,75	207,50
	Jednako	0 <sup>c</sup>		
	Ukupno	36		
IL-6 (8. dan) - IL-6 (5. dan)	Negativni rangovi	17 <sup>a</sup>	19,59	333,00
	Pozitivni rangovi	18 <sup>b</sup>	16,50	297,00
	Jednako			
	Ukupno			

<sup>a</sup> Pokazatelj nakon < Pokazatelj prije

<sup>b</sup> Pokazatelj nakon > Pokazatelj prije

<sup>c</sup> Pokazatelj nakon = Pokazatelj prije

U svrhu toga da utvrdimo između kojih je mjerenja utvrđena statistički značajna razlika smo koristili „Wilcoxon Signed Ranks Test“. Signifikantnost testa p iznosi manje od 0,05 ( $p < 0,05$ ) za mjerenje razlike u serumskoj koncentraciji IL-6 između trećeg i osmog dana mjerenja što znači da odbacujemo nultu i prihvaćamo alternativnu hipotezu istraživanja, odnosno može se reći, s razinom pouzdanosti od 95%, kako je zabilježena statistički značajna razlika između prvog i trećeg mjerenja za promatrane pokazatelje (tablica 17.).

Tablica 17. Post-hoc analiza utvrđivanja razlika između pojedinih mjerenja serumske koncentracije IL-6

	IL-6 (5. dan) - IL-6 (3. dan)	IL-6 (8. dan) - IL-6 (3. dan)	IL-6 (8. dan) - IL-6 (5. dan)
Z	-1,493 <sup>b</sup>	-1,972 <sup>b</sup>	-,295 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-tailed)	,136	<b>,049</b>	,768

<sup>b</sup> Na temelju mjerenja pozitivnih rangova

Proveli smo statističku analizu svrha koje je bilo utvrditi postoje li statistički značajne razlike u serumskim koncentracijama IL-8 u cijeloj kohorti ispitanika između pojedinih mjerenja (3., 5. i 8. dan). Koristeći Friedmanov test dobivamo rezultat kako je značajnost testa 0,144 na temelju čega zaključujemo kako, sa razinom pouzdanosti od 95%, nije zabilježena statistički značajna razlika vrijednosti IL-8 kod svih ispitanika s obzirom na promatrana mjerenja (tablice 18.-20., slika 14.).

Tablica 18. Kretanje medijana i interkvartilnih raspona serumskih koncentracija IL-8 kod svih ispitanika za mjerenja 3., 5. i 8. dan

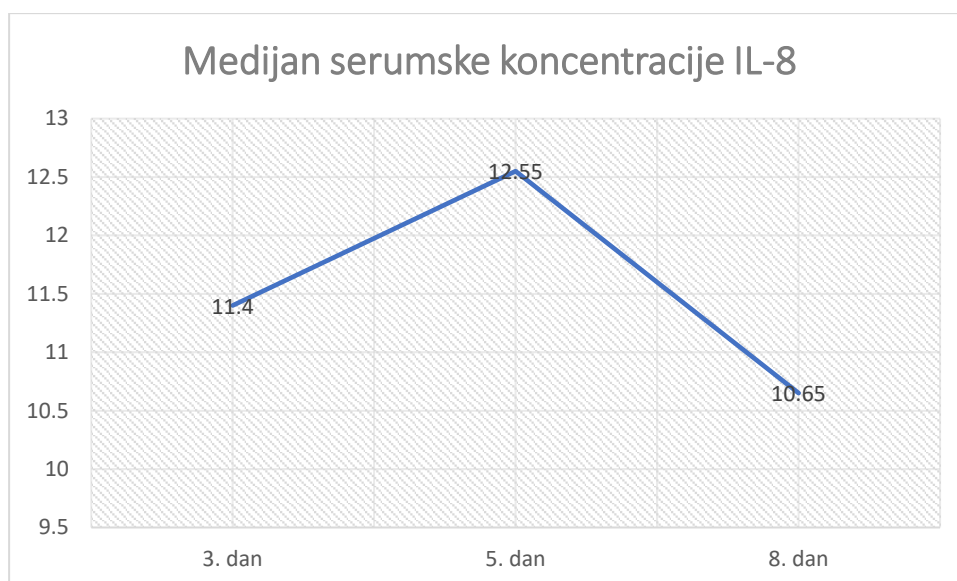
	N	Minimum	Maksimum	Percentila		
				25-ta	50-ta	75-ta
IL-8 (3. dan)	36	1,20	483,60	6,4250	11,4000	26,1750
IL-8 (5. dan)	36	,90	552,30	4,7750	12,5500	26,2750
IL-8 (8. dan)	36	1,20	439,10	4,5250	10,6500	24,0000

Tablica 19. Rangovi za pojedina mjerenja

	Aritmetička sredina rangova
IL-8 (3. dan)	2,22
IL-8 (5. dan)	2,01
IL-8 (8. dan)	1,76

Tablica 20. Određivanje prisutnosti statistički značajne razlike između serumskih koncentracija IL-8 kod svih ispitanika za mjerenja 3., 5. i 8. dan

N	36
Chi-kvadrat	3,872
Df	2
Asymp. Sig.	0,144



Slika 14. Promjene medijana serumskih koncentracija IL-8 kod svih ispitanika između 3., 5. i 8. dana

### 5.5.3. Određivanje povezanosti između dinamike serumskih koncentracija IL-6 i IL-8 s trajanjem epitelizacije (**opći cilj istraživanja**)

Kako bismo utvrdili povezanosti između dinamike, odnosno relativnog pada, serumskih koncentracija IL-6 i IL-8 između 8. i 3. dana mjerenja, prvo smo proveli testiranje normalnosti distribucije. Budući da za *IL-6 (8. - 3. dan)* i *IL-8 (8. - 3. dan)* razina signifikantnosti nije veća od 0,05, može se konstatirati kako normalnost distribucije nije ustanovljena te je analiza provedena putem neparametrijskih testova (tablica 21.).

Tablica 21. Testiranje normalnosti distribucije

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>		Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Statistic	df	Statistic	df
IL-6 apsolutno (8. - 3. dan)	,287	36	,000	,780	36	,000
IL-8 apsolutno (8. - 3. dan)	,272	36	,000	,606	36	,000

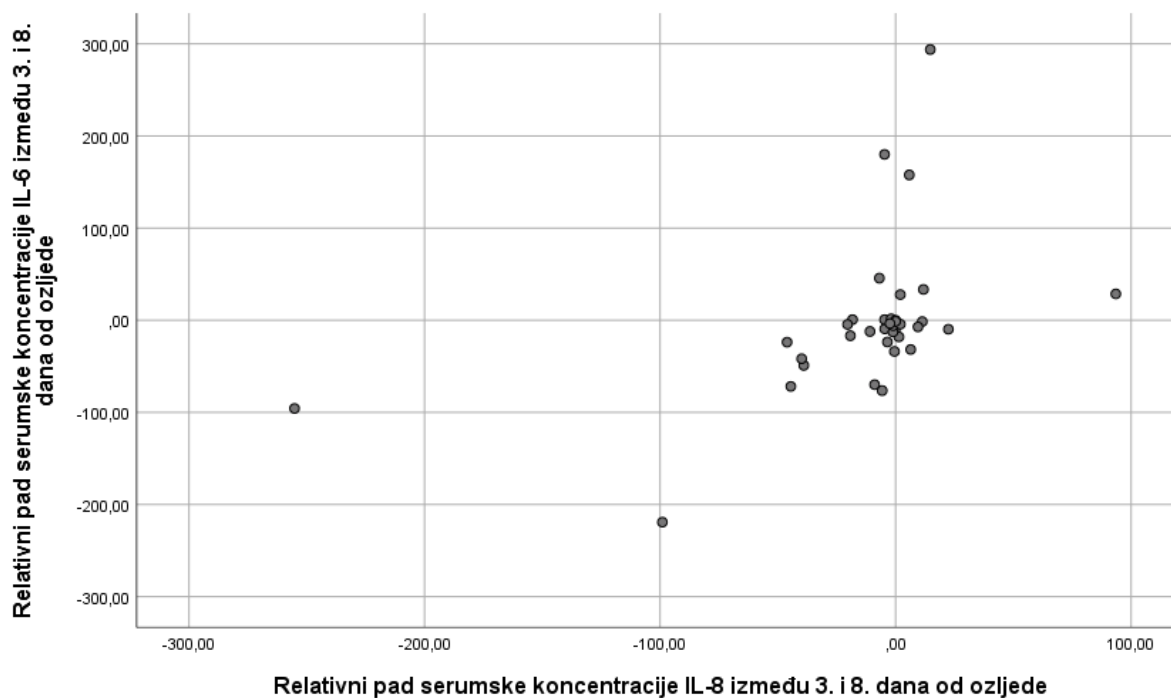
<sup>a</sup> Lilliefors Significance Correction

Na temelju mjerenja Spearmanovog koeficijenta korelacije smo utvrdili kako ne postoji značajna korelacija između relativnog pada serumske koncentracije IL-6 između 3. i 8. dana od ozljede i trajanja epitelizacije. Isto tako, nije utvrđena značajna korelacija između relativnog pada serumske koncentracije IL-8 između 3. i 8. dana od ozljede i trajanja epitelizacije. Ipak, utvrđena je značajna korelacija između relativnog pada serumske koncentracije IL-6 između 3. i 8. dana od ozljede i relativnog pada serumske koncentracije IL-8 između 3. i 8. dana od ozljede (tablica 22.). Slika 15. donosi grafički prikaz korelacije relativnog pada SK IL-6 između 3. i 8. dana i relativnog pada SK IL-8 između 3. i 8. dana.

*Tablica 22. Određivanje korelacije između trajanja epitelizacije i relativnog pada serumske koncentracije IL-6 i IL-8 između 3. i 8. dana od ozljede*

		Dan potpune epitelizacije	Relativni pad serumske koncentracije IL-6 (8. - 3. dan)	Relativni pad serumske koncentracije IL-8 (8. - 3. dan)
Dan potpune epitelizacije	r		-,064	-,190
	p		,713	,267
	N		36	36
Relativni pad serumske koncentracije IL-6 (8. - 3. dan)	r	-,064		<b>,545**</b>
	p	,713		,001
	N	36		36
Relativni pad serumske koncentracije IL-8 (8. - 3. dan)	r	-,190	<b>,545**</b>	
	p	,267	<b>,001</b>	
	N	36	36	

\*\*korelacija je značajna kod razine 0,01



Slika 15. Korelacija između relativnog pada serumske koncentracije IL-6 između 3. i 8. dana od ozljede i relativnog pada serumske koncentracije IL-8 između 3. i 8. dana od ozljede

#### 5.5.4. Analiza multivarijatnog utjecaja na lošu epitelizaciju regresijskim modelom

Proveli smo linearnu regresijsku analizu kod koje smo kao varijable uspoređivali „dob na dan prijema“ i „UPT“ sa zavisnom varijablom „dan potpune epitelizacije“. Na temelju naših rezultata dolazimo do zaključka kako je statistički značajno lošija (dulja) epitelizacija prisutna kod ispitanika s višom vrijednošću UPT-a dok se za varijablu „dob na dan prijema“ ne mogu formulirati zaključci (tablica 23.).

Tablica 23. Regresijska analiza varijabli „dob na dan prijema“ i „ukupna površina tijela“ s obzirom na zavisnu varijablu „dan potpune epitelizacije“

	$\beta$	$t$	$p$	Sažetak modela korigirani $R^2 =$ 0,221 $F(2,33) = 5,956$ $p = 0,006$
Dob na dan prijema	-,043	-,286	,776	
UPT (%)	<b>,519</b>	3,448	<b>,002</b>	

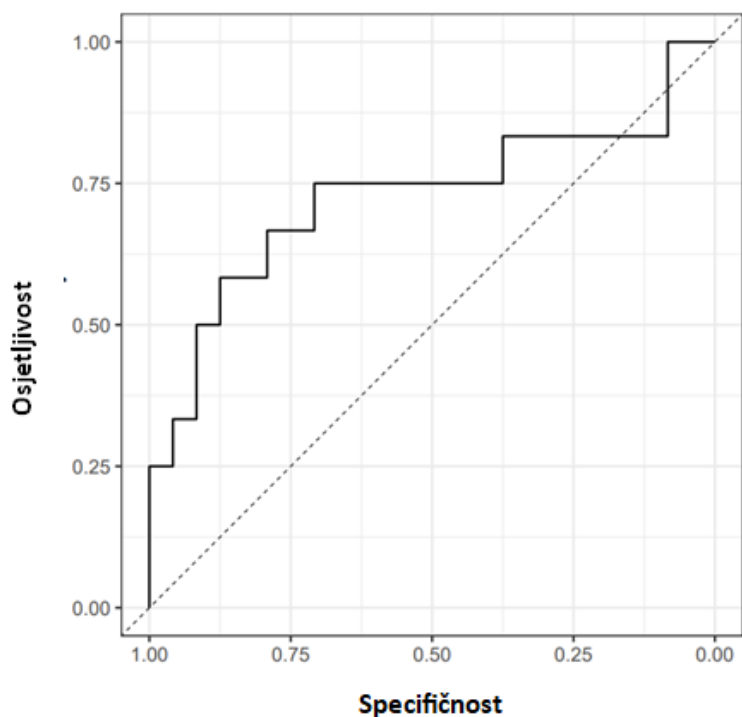


5.5.5. Pozitivna i negativna prediktivna vrijednost te dijagnostički omjer vjerojatnosti relativnog pada razine IL-6 i IL-8 u predikciji loše epitelizacije dermalnih opeklinških ozljeda tijekom promatranog vremena

U svrhu provedbe ove analize smo lošom epitelizacijom smatrali sve ishode kod kojih je epitelizacija trajala dulje od 21-og dana. Kao prediktori su korišteni omjeri serumskih koncentracije IL-6 i IL-8 između 3. i 8. dana mjerenja. Cilj je bio prilagoditi opći logistički model s omjerima 8. dan/3. dan kao prediktorima i duljinom trajanje epitelizacije kao zavisnom varijablom. Model je najbolju prediktivnost pokazao korištenjem logaritmiranih vrijednosti omjera serumskih koncentracija IL-6 i IL-8 8. dan/3. dan te interakcijom između njih. U konačnici se pokazalo kako niti jedan od prediktora nije predviđao ishod sa statističkom značajnošću (tablica 24. i slika 16.).

*Tablica 24. Testiranje predikcije logaritmiranih vrijednosti omjera serumskih koncentracija IL-6 i IL-8 između 3. i 8. dana*

	Procjena	Standardna pogreška	z vrijednost	p
Logaritmirana vrijednosti omjera SK IL-6 8. dan/ 3. dan	0,06971	0,61666	0,113	0,91
Logaritmirana vrijednosti omjera SK IL-8 8. dan/ 3. dan	-0,38461	0,56599	-0,680	0,4968
Omjer logaritmirane vrijednosti omjera SK IL-6 8. dan/ 3. dan i 8. dan i logaritmirane vrijednosti omjera SK IL-8 8. dan/ 3. dan	-1,19437	0,66492	-1,796	0,0725



*Slika 16. ROC krivulja testiranja predikcije logaritmiranih vrijednosti omjera serumskih koncentracija IL-6 i IL-8 između 3. i 8. dana*

5.5.6. Određivanje dinamike serumske koncentracije IL-6 i IL-8 u slučaju opeklinških ozljeda kod kojih je na temelju kliničke procjene postavljena indikacija za tangencijalnu eksciziju i transplantaciju kože (**prvi specifični cilj istraživanja**)

Analizirali smo podatke koristeći Mann-Whitneyjev test kako bismo istražili postoji li statistički značajna razlika u relativnom padu serumskih koncentracija IL-6 i IL-8 kod skupina konzervativno i operativno liječenih pacijenata. S obzirom na to da ni u jednom slučaju nije utvrđena statistički značajna razlika, možemo zaključiti da su obje skupine ispitanika usporedive (tablica 25.).

Tablica 25. Usporedba dinamike serumske koncentracije IL-6 i IL-8 kod skupina operativno i konzervativno liječenih ispitanika

		Operacija		p
		Da	Ne	
Relativni pad serumske koncentracije IL-6 (8. - 3. dan)	Medijan	-23,60	-7,20	0,567
	25-ta percentila	-76,40	-23,80	
	75-ta percentila	28,60	,60	
	N	5	31	
Relativni pad serumske koncentracije IL-8 (8. - 3. dan)	Medijan	-5,70	-1,10	0,537
	25-ta percentila	-6,90	-18,30	
	75-ta percentila	-3,50	2,00	
	N	5	31	

5.5.7. Određivanje povezanosti serumske koncentracije IL-6 i IL-8 treći dan od ozljede s veličinom ukupne površine tijela zahvaćenom opeklinom (**drugi specifični cilj istraživanja**)

Koristeći Spearmanov koeficijent korelacije smo utvrdili kako postoji pozitivna korelacija između vrijednosti serumske koncentracije IL-6 s UPT-om 3. dan od ozljede kao i između vrijednosti IL-8 s UPT-om 3. dan od ozljede. Viša pozitivna korelacija zabilježena je između pokazatelja UPT (%) i IL-8 (3. dan) ( $r = 0,532$ ;  $p < 0,01$ ) (tablica 26).

Tablica 26. Korelacija između serumske koncentracije IL-6 i IL-8 treći dan od ozljede s ukupnom površinom tijela zahvaćenom opeklinom

		UPT (%)	IL-6 (3. dan)	IL-8 (3. dan)
UPT (%)	r		0,348*	0,532**
	p		0,037	0,001
	N		36	36
IL-6 (3. dan)	r	0,348*		0,428**
	p	0,037		0,009
	N	36		36
IL-8 (3. dan)	r	0,532**	0,428**	
	p	0,001	0,009	
	N	36	36	

\* Korelacija je značajna kod razine od 0,05 (dvostrano)

\*\* Korelacija je značajna kod razine od 0,01 (dvostrano)

#### 5.5.8. Utjecaj prisutnosti lokalne infekcije na dinamiku serumske koncentracije IL-6 i IL-8 (treći specifični cilj istraživanja)

Zahvaljujući adekvatnim mjerama prevencije razvoja infekcije smo samo kod jedne pacijentice zabilježili infekciju opeklina. Budući da uzorak od samo jednog ispitanika nije dovoljan da bi se donosili zaključci vezano za utjecaj lokalne infekcije na dinamiku serumske koncentracije IL-6 i IL-8, rezultate ove ispitanice smo isključili iz studije. Slijedom toga, na temelju naših rezultata ne možemo donositi zaključke o utjecaju lokalne infekcije na razinu IL-6 i IL-8. U provedbi studije nismo mogli svim pacijentima uzeti briseve za mikrobiološku analizu kod svakog previjanja zato što je Klinika za dječje bolesti u razdoblju provedbe studije dala upute da se brisevi za mikrobiološku analizu mogu uzimati samo kod pacijenata kod kojih postoji klinički opravdani razlog. Stoga smo briseve za mikrobiološku analizu uzimali u slučajevima kada je rana bila edematozna ili kada je postojala klinička sumnja u infekciju rane - snažnija eksudacija, izraženije crvenilo rane, neugodan miris. Kod 30-ero pacijenata su uzeti brisevi za mikrobiološku analizu. Kod 6-ero pacijenata su brisevi bili sterilni a kod 14-ero je izoliran *Staphylococcus species* što smatramo saprofitnom florom kože. U preostalih 10 slučajeva su izolirane invazivne bakterije u brisu (tablica 27). U devetero od ovih ispitanika u daljnjem tijeku bolesti nije došlo do razvoja klinički manifestne lokalne infekcije te je stoga pozitivan bris bio interpretiran kao kolonizacija, a ne kao infekcija. Kod jedne se ispitanice razvila klinički manifestna lokalna infekcija a u brisu je bio izoliran *A. baumannii* isključili iz studije. Njezine smo rezultate isključili iz istraživanje zbog ranije navedenog razloga.

Tablica 27. Pacijenti kod kojih su izolirane invazivne bakterije u brisu

Pacijent 1.			Pacijent 2.			Pacijent 3.			Pacijent 4.			Pacijent 5.		
Dob		1,1	Dob		3,4	Dob		1,3	Dob		11,8	Dob		1,4
UPT (%)		11	UPT (%)		11	UPT (%)		12	UPT (%)		2	UPT (%)		8
1. dan	Obloga	Durafiber Ag	1. dan	Obloga	Oblog gentamicinom	1. dan	Obloga	Allevyne	1. dan	Obloga	Oblog s gentamicinom	1. dan	Obloga	Allevyne
	Bris	<b>Bacillus species S. aureus</b>		Bris	<b>E. coli</b>		Bris	<b>S. aureus</b>		Bris	/		Bris	/
	Lokalni nalaz	Obilno eksudata		Lokalni nalaz	Obilno eksudata		Lokalni nalaz	Obilno eksudata		Lokalni nalaz	Bez osobitosti		Lokalni nalaz	Bez osobitosti
3. dan	Obloga	Aquacel Ag	3. dan	Obloga	Aquacel Ag	3. dan	Obloga	Acticoat	3. dan	Obloga	Aquacel Ag	3. dan	Obloga	Acticoat
	Bris	/		Bris	/		Bris	<b>S. aureus</b>		Bris	/		Bris	/
	Lokalni nalaz	Bez osobitosti		Lokalni nalaz	Bez osobitosti		Lokalni nalaz	Edem u području rane		Lokalni nalaz	Bez osobitosti		Lokalni nalaz	Bez osobitosti
5. dan	Obloga	Acticoat	5. dan	Obloga	Aquacel Ag	5. dan	Obloga	Acticoat	5. dan	Obloga	Aquacel Ag	5. dan	Obloga	Acticoat
	Bris	<b>S. aureus</b>		Bris	/		Bris	/		Bris	<b>S. aureus</b>		Bris	/
	Lokalni nalaz	Edem u području rane		Lokalni nalaz	Bez osobitosti		Lokalni nalaz	Bez osobitosti		Lokalni nalaz	Bez osobitosti		Lokalni nalaz	Bez osobitosti
8. dan	Obloga	Aquacel Ag	8. dan	Obloga	Aquacel Ag	8. dan	Obloga	Acticoat	8. dan	Obloga	Aquacel Ag	8. dan	Obloga	Acticoat
	Bris	/		Bris	/		Bris	/		Bris	/		Bris	<b>S. aureus</b>
	Lokalni nalaz	Bez osobitosti		Lokalni nalaz	Bez osobitosti		Lokalni nalaz	Bez osobitosti		Lokalni nalaz	Bez osobitosti		Lokalni nalaz	Edem u području rane
Trajanje epitelizacije		24	Trajanje epitelizacije		28	Trajanje epitelizacije		31	Trajanje epitelizacije		13	Trajanje epitelizacije		27
Interpretacija nalaza brisa		Kolonizacija	Interpretacija nalaza brisa		Kolonizacija	Interpretacija nalaza brisa		Kolonizacija	Interpretacija nalaza brisa		Kolonizacija	Interpretacija nalaza brisa		Kolonizacija

Pacijent 6.			Pacijent 7.			Pacijent 8.			Pacijent 9.			Pacijent 10.		
Dob		0,8	Dob		1,4	Dob		1,9	Dob		2,2	Dob		9
UPT (%)		5	UPT (%)		6	UPT (%)		8	UPT (%)		5	UPT (%)		20
1. dan	Obloga	Allevyne	1. dan	Obloga	Allevyne	1. dan	Obloga	Aquacel Ag	1. dan	Obloga	Allevyne	1. dan	Obloga	Allevyne
	Bris	<b>S. Pneumoniae</b>		Bris	S. species		Bris	<b>S. pyogenes</b>		Bris	Sterilno		Bris	<b>E. faecalis Bacillus species</b>
	Lokalni nalaz	Opsežnija eksudacija		Lokalni nalaz	Opsežnija eksudacija		Lokalni nalaz	Opsežnija eksudacija		Lokalni nalaz	Opsežnija eksudacija		Lokalni nalaz	Opsežnija eksudacija
3. dan	Obloga	Allevyne	3. dan	Obloga	Aquacel Ag	3. dan	Obloga	Aquacel Ag	3. dan	Obloga	Allevyne	3. dan	Obloga	Acticoat
	Bris	<b>S. pneumoniae, S. aureus</b>		Bris	<b>E. faecalis K. pneumoniae</b>		Bris	/		Bris	/		Bris	<b>E. faecalis Bacillus species</b>
	Lokalni nalaz	Edem u području rane		Lokalni nalaz	Edem u području rane		Lokalni nalaz	Bez osobitosti		Lokalni nalaz	Bez osobitosti		Lokalni nalaz	Edem u području rane
5. dan	Obloga	Aquacel Ag	5. dan	Obloga	Aquacel Ag	5. dan	Obloga	Aquacel Ag	5. dan	Obloga	Aquacel Ag	5. dan	Obloga	Acticoat
	Bris	<b>S. aureus</b>		Bris	/		Bris	<b>S. pyogenes</b>		Bris	<b>S. aureus</b>		Bris	/
	Lokalni nalaz	Edem u području rane		Lokalni nalaz	Bez osobitosti		Lokalni nalaz	Edem u području rane		Lokalni nalaz	Edem u području rane		Lokalni nalaz	Bez osobitosti
8. dan	Obloga	Aquacel Ag	8. dan	Obloga	Aquacel Ag	8. dan	Obloga	Aquacel Ag	8. dan	Obloga	Aquacel Ag	8. dan	Obloga	Acticoat
	Bris	/		Bris	/		Bris	/		Bris	/		Bris	<b>A. baumannii</b>
	Lokalni nalaz	Bez osobitosti		Lokalni nalaz	Epitelizacija		Lokalni nalaz	Bez osobitosti		Lokalni nalaz	Bez osobitosti		Lokalni nalaz	Eksudacija, neugodan miris
Trajanje epitelizacije		27	Trajanje epitelizacije		8	Trajanje epitelizacije		21	Trajanje epitelizacije		26	Trajanje epitelizacije		40
Interpretacija nalaza brisa		Kolonizacija	Interpretacija nalaza brisa		Kolonizacija	Interpretacija nalaza brisa		Kolonizacija	Interpretacija nalaza brisa		Kolonizacija	Interpretacija nalaza brisa		Infekcija

Proveli smo i statističku analizu svrha koje je bila utvrditi postoji li statistički značajna razlika između ispitanika kod kojih su u brisu izolirane invazivne bakterije i preostale skupine ispitanika (tablica 28). Koristeći Mann-Whitneyjev test smo utvrdili kako ne postoji statistički značajna razlika između dinamika serumskih koncentracija IL-6 i IL-8 između trećeg i osmog dana između skupina ispitanika kod kojih su izolirane invazivne bakterije u brisu te skupine ispitanika kod kojih nisu izolirane invazivne bakterije u brisu.

*Tablica 28. Usporedba između skupine ispitanika koji su u brisu imali izolirane invazivne bakterije te skupine ispitanika kod kojih nisu izolirane invazivne bakterije u brisu*

		Invazivne bakterije u brisu		p
		Da	Ne	
IL-6 apsolutno (8. - 3. dan)	Medijan	-9,80	-7,20	0,869
	Percentile 25	-23,80	-31,80	
	Percentile 75	,70	,60	
	Count	9	27	
IL-8 apsolutno (8. - 3. dan)	Medijan	-8,90	-1,10	0,701
	Percentile 25	-20,40	-6,90	
	Percentile 75	11,80	2,00	
	Count	9	27	

## 6. RASPRAVA

Liječenje opeklinских ozljeda kod djece se može podijeliti u dvije kategorije – liječenje masivnih opeklinских ozljeda koje zahvaćaju velike površine tijela i na taj način pacijente vitalno ugrožavaju te liječenje opeklinских ozljeda koje zahvaćaju manje površine kada pacijenti nisu vitalno ugroženi. Ovu činjenicu možemo zahvaliti suvremenom intenzivnom liječenju, dostupnosti antibiotske terapije, topičkih antimikrobnih obloga, tehnika tangencijalne ekscizije, sintetskih supstituta za dermis i epidermis te metoda transplantacije kože. Dok prva kategorija pacijenata zahtijeva izuzetan angažman svih sudionika liječenja kako bi se spasio život, kod pacijenata koji spadaju u drugu kategoriju je primarno potrebno razmišljati o tome kako liječenje prilagoditi da se maksimalno smanji broj previjanja (u općoj anesteziji ili bez opće anestezije), trajanje hospitalizacije te optimizira konačni estetski i funkcionalni ishod. Kada se pacijenti s opeklinama na maloj površini tijela inicijalno prezentiraju s opeklinama pune debljine kože, nema dileme oko potrebe za kirurškim liječenjem. Ukoliko se radi o opeklinama nedeterminirane dubine, važno je donijeti pravilnu odluku o liječenju. Pacijenta bi trebalo sačuvati od nepotrebne operacije kada se radi o opeklinama koje imaju potencijal zarasti unutar tri tjedna. Ako se provodi konzervativno liječenje kod pacijenata čije opeklinске ozljede nemaju potencija zarasti unutar tri tjedna, raste rizik za nastanak lokalne infekcije koje produžuje trajanje epitelizacije, a posljedično rezultira i lošijim estetskim i funkcionalnim ishodom. Ukoliko se pak operacijskom liječenju pristupi prekasno te, unatoč provedenom zahvatu, opeklinска rana zacijeli nakon tri tjedna, ne smanjujemo rizik za razvoj hipertrofičnih ožiljaka. Kako je Cubison naveo u svom istraživanju iz 2006. (56), postoji prozor između 10. i 14. dana od ozljede kada je idealno provesti kirurško liječenje dubokih dermalnih opeklinских ozljeda kod djece. Ovakav pristup omogućava da ovakve ozljede zacijele između 15. i 21. dana od ozljede što rizik od hipertrofičnog ožiljkavanja spušta na najmanju moguću mjeru. Ukoliko se kirurško liječenje provede ranije, rizik za hipertrofično ožiljkavanje raste zato što će prije jasne demarkacije nekrotičnih areala koje nastupa oko 8. ili 9. dana beziznimno doći do uklanjanja vitalnog dermisa. Ukoliko se kirurško liječenje provede poslije tog „prozora“, već je nastupila dominacija miofibroblasta u cijeljenju te stvaranje nepravilno posloženog kolagena što isto tako dovodi do stvaranja hipertrofičnih ožiljaka. Stoga bi svaki liječnik koji se bavi ovom patologijom trebao razmišljati o tome kako da donese odluku o liječenju koje će svakom pacijentu donijeti optimalni rezultat. Ono što je u takvim situacijama neophodno jest iskustvo. Sposobnost prepoznati opeklinu koja nije pune debljine kože ali ipak nema potencijal



zarasti unutar tri tjedna se stječe s vremenom te velikim brojem liječenih pacijenata. U takvoj prosudbi pomaže i primjeren algoritam liječenja koji omogućava da se inspekcija opekline rane radi na točno određene dane od ozljede kako bi se, s jedne strane, moglo pravovremeno reagirati a, s druge strane, inspekcija opekline ne provodi prečesto jer se na taj način zamućuje sposobnost razlučivanja. Ono što nam u takvim slučajevima može olakšati procjenu su tehnološka pomagala koja su navedena u poglavlju 1.1.4. („Dijagnostika dubine opeklinih ozljeda“). Prema rezultatima sustavnog pregleda Jaspers i sur. iz 2019. (34), za lasersko dopplersko snimanje imamo nedvojbeno najpouzdanije rezultate o učinkovitosti. Claes i sur. u svom radu iz 2021. navode kako se, u opeklinim centrima koji s LDI-jem rade duže od 10 godina, 74% kirurga pri donošenju indikacije o kirurškom liječenju oslanja na kombinaciju kliničke procjene i rezultata LDI-ja (106). Meta-analiza Ru i sur. iz 2020. (36) govori u prilog toga da je LDI pouzdaniji u procjeni vremena potrebnog za epitelizaciju opekline rane od iskusnog kliničara. Unatoč tome, kao što navode Asif i sur. (37), penetracija ovog aparata je još uvijek niska pa su ga 2020. u svojoj kliničkoj praksi koristila tek 3 od 32 opekliniska centra u SAD-u. Kao najveći nedostaci ove tehnike se navode visoka cijene nabave i održavanja te činjenica kako pacijent za vrijeme ispitivanja mora biti potpuno miran što kod male djece iziskuje opću anesteziju. Istovremeno se na tržištu pojavljuju različite alternative. Primjerice, stara rješenja u modernim, praktičnim oblicima kao što je termokamera kod koje se odluke donose na temelju mjerenja gradijenta temperature između opečene i zdrave kože. Druge, slabije istražene varijante rade na različitim principima, od mjerenja kromofora u hemoglobinu, mikrocirkulacije, debljine tkiva pa sve do mjerenja spektara raspršenog tkiva (Tablica 2). Prema Jaspers i sur. (34), još uvijek ne postoji metoda koja je komparabilna s LDI-jem što se tiče pouzdanosti mjerenja niti su druge metode dostatno validirane u kliničkim istraživanjima kako bi se adekvatno mogla procijeniti njihova učinkovitost.

Uzevši u obzir sve navedeno, dolazimo do zaključka kako još uvijek ne postoji dovoljno pouzdana, a praktična metoda koja bi mogla unaprijediti našu kliničku praksu pri donošenju odluka kod liječenja opekline nedeterminirane dubine.

Znači li to da bismo trebali promijeniti pristup i način razmišljanja? Možda bi se, umjesto da se vodimo isključivo makro- ili mikroskopskim obilježjima, trebali spustiti na molekularnu razinu i analizirati ponašanje glavnih upalnih medijatora u cijeljenju opekline rane pri donošenju odluke o liječenju dermalnih opekline u djece.

U dosadašnjim istraživanjima citokinskog odgovora na opeklinu ozljedu, autori su se prvenstveno fokusirali na određivanje profila serumskih koncentracija citokina kod teških

opeklina i to u najvećem broju slučajeva kod odraslih pacijenata. Ovi su se parametri mjerili kako bi se utvrdila njihova prognostička vrijednost u smislu razvoja septičkih komplikacija i/ili preživljenja. Na temelju dostupnih rezultata možemo reći kako trajno visoke koncentracije ovih dvaju citokina imaju prognostičku vrijednost za predviđanje septičkih komplikacija i smrtnog ishoda kod pacijenata s teškim opeklinskim ozljedama. Prognostičku vrijednost visoke serumske koncentracije IL-8 za razvoj septičkih komplikacija i smrtni ishod kod teških opeklina su potvrdili Vindenes, Yeh, Kraft i Bergquist (88-89,97,100). Na temelju dosadašnjih rezultata utvrđivanja prognostičke vrijednosti IL-6 za smrtni ishod, ne mogu se donositi jednoznačni zaključci. Dok veliki broj autora potvrđuje da su trajno povišene vrijednosti serumske koncentracije IL-6 u pozitivnoj korelaciji sa septičkim komplikacijama i/ili smrtnim ishodom (83,92,96,99), Ueyama (82) navodi kako su bilježili slične serumske koncentracije kod preživjelih i pacijenata sa smrtnim ishodom, a Guegniaud (90) kako je serumska koncentracija IL-6 kod pacijenata s teškim opeklinama i smrtnim ishodom bila niža u odnosu na pacijente koji su preživjeli. Matsuura (101) potvrđuje kako su i IL-6 i IL-8 u njihovoj studiji imali prognostičku vrijednost za mortalitet kod teških opeklina.

Isto tako ne možemo dati jednoznačan odgovor na pitanje koji se dan od ozljede mogu izmjeriti najviše serumske koncentracije IL-6 i IL-8 kod teških opeklina. Ono što ipak možemo potvrditi je da je u većini istraživanja vršak serumske koncentracije dosegnut unutar prvog tjedna od ozljede (80, 82, 83, 85, 89-91, 94-96, 98). Dok su neki autori vršnu serumsku koncentraciju ovih citokina izmjerila i unutar prvog dana od ozljede (82, 95, 98), veći broj autora ipak navodi kako se vršak koncentracije doseže sredinom prvog tjedna (80, 83, 85, 89-91, 94, 96).

Na temelju podataka iz literature možemo jednako tako zaključiti da je kod teških opeklina serumska koncentracija IL-6 i IL-8 u pozitivnoj korelaciji s UPT zahvaćenom opeklinom (82, 85, 88, 93, 100).

Abdel Hafez i sur. (92) su na temelju rezultata studije na 42 dječja pacijenta s teškim opeklinama potvrdili kako je serumska koncentracija IL-6 drugi dan po ozljedi bila značajno viša u odnosu na kontrolnu skupinu te kako su više vrijednosti serumske koncentracije IL-6 imale prognostičku vrijednost za nastanak septičnih komplikacija. Najviše informacija o dinamici serumske koncentracije IL-6, IL-8 te većeg broja drugih citokina kod dječjih pacijenata s teškim opeklinama nalazimo u publikacijama istraživačke skupine iz dječje bolnice „Shriners“ u Galvestonu, SAD. U prvoj takvoj publikaciji iz 2006., autorice Finnerty i sur. (91), navode kako su se u serumu dječjih pacijenata s teškim opeklinama, između 17 promatranih citokina, u najvećoj koncentraciji mogli izmjeriti IL-6, IL-8, MCP 1 i to sredinom prvog tjedna

od ozljede. Jeschke godinu dana kasnije navodi kako je kod dječjih pacijenata s teškim opeklinama serumska koncentracija ovih citokina proporcionalna s UPT-om (93). Kraft i sur. su potom potvrdili i kako visoke serumske koncentracije IL-8 imaju prognostičku vrijednost za pojavu septičkih komplikacija i smrtnosti i kod dječjih pacijenata (97).

Kao što se može utvrditi na temelju ranije navedenih podataka, IL-6 i IL-8 se konzistentno pojavljuju kao najvažniji inicijatori upalne kaskade kojom se pokreću reparatorni procesi te odgovor metabolizma na masivnu opeklinску ozljedu, kako kod odraslih tako i kod dječjih pacijenata.

Ukoliko se pak spustimo na razinu opeklinске rane, IL-6 i IL-8 se ponovo nameću kao upalni medijatori koji se u opečenom tkivu, odnosno eksudatu opeklinских bula mogu izmjeriti u najvišoj koncentraciji.

Ono i sur. još 1995 mjere koncentracije više različitih citokina u eksudatu opeklinских bula te utvrđuju kako se IL-6 i IL-8 mogu detektirati u najvišoj koncentraciji. Rezultati ovog istraživanja su kasnije potvrđeni u studiji Mikhal'chik-a i sur.(107). Ova istraživanja su dala i potvrdu rezultata studije Rodrigueza i sur. iz 1993. (84) koji su na temelju činjenice da su 48 h nakon opeklinске ozljede detektirali povišenu regulaciju glasničke RNK (mRNK) za IL-6 i IL-8, zaključili da se ova dva citokina sintetiziraju u opečenom tkivu. Ista je istraživačka grupa godinu dana kasnije mjerila gradijent koncentracije IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$  između zdravog i opečenog tkiva. Kako se samo za IL-8 mogao izmjeriti gradijent, zaključili su kako se samo IL-8 sintetizira u tkivu opekline (86).

Vjerujemo kako podaci iz navedenih istraživanja opravdavaju provođenje ove studije koja daje odgovor na pitanje imaju li IL-6 i IL-8 prognostičku vrijednost kod dermalnih opeklinских ozljeda na maloj površini kod djece.

### **6.1. Osvrt na rezultate provedenog istraživanja**

Analiza dobi i spola ispitanika je pokazala kako je prosječna dob ispitanika 4,3 godine što je usporedivo s rezultatima naše studije u kojoj smo analizirali dob pacijenata koji su liječeni u našoj ustanovi između 2010. i 2019. zbog opeklinских ozljeda (15). Tada se pokazalo kako je prosječna dob djece s opeklinama tekućinom (mehanizam ozljede koji dominira u našoj studiji) 3 godine i 5 mjeseci.

U studiji smo uključili približno jednaki broj dječaka ( $n = 19$ ) i djevojčica ( $n = 17$ ).

Kao što je ranije navedeno, mehanizam ozljede koji je dominirao su opekline vrućom tekućinom (88,9%). Ovaj podatak ne iznenađuje s obzirom na to da opekline vrućom tekućinom najčešće rezultiraju dermalnim opeklinskim ozljedama, a tek rijetko s opeklinama pune debljine kože (23).

U ovoj studiji je kod najvećeg broja ispitanika opeklinom bilo zahvaćeno područje donjih ekstremiteta (61,1%), trup je bio zahvaćen u 58,3% ispitanika, gornji ekstremiteti kod 44,4% a glava kod 30,6% ispitanika. Ovu činjenicu možemo objasniti time da se opekline tekućinom kod djece mlađe životne dobi najčešće javljaju za kuhinjskim stolom kada znatiželjni mališani povuku lonce ili šalice s vrućom tekućinom. Uslijed takvih ozljeda se javlja tipična distribucija opeklinskih ozljeda koje tipično zahvaćaju gornji dio trupa te ventralnu površinu natkoljenica.

Prosječna UPT zahvaćena opeklinom je iznosila 7,6% pri čemu je medijan iznosio 7%. Ovaj podatak je posljedica toga što smo kao gornju granicu UPT-a za uključivanje u studiju postavili 20%. Minimalni UPT kod ispitanika koji su uključeni u studiju je bio 1%. Razlog zbog kojeg smo jednog ispitanika s UPT-om od 1% uvrstili u studiju, odnosno razlog zbog kojeg je zadovoljio kriterije za hospitalizaciju, je taj što je opekline zahvatila šake.

Pri provođenju studije smo pokušali biti što uniformniji što se tiče obloga koje su korištene u liječenju. Intencija je bila da se po primarnoj obradi najčešće koristi ili spužva ili celulozna antibakterijska obloga budući da one omogućavaju upijanje velike količine eksudata te se stoga naredno previjanje može planirati za treći dan od ozljede kada se provodi primarna procjena. S obzirom na to da te obloge nisu uvijek bile dostupne, kod 11-ero ispitanika smo nakon primarne obrade koristili oblog natopljen otopinom gentamicina razrijeđenog s fiziološkom otopinom. Pregledom literature nismo našli dokaza koji govore u prilog toga da topička primjena gentamicina razrijeđenog s fiziološkom otopinom utječe na serumsku koncentraciju IL-6 ili IL-8. U kasnijem tijeku smo u najvećoj mjeri koristili celulozne antibakterijske obloge dok smo obloge s nanokristalnim srebrom koristili u pacijenata kod kojih smo utvrdili prisutnost opekline nedeterminirane dubine, tj. opekline kod kojih na temelju kliničkog pregleda nije moguće ustvrditi hoće li zarasti unutar tri tjedna ili ne. Kod opeklinskih ozljeda kod kojih je bio izražen edem smo isto tako koristili obloge s nanokristalnim srebrom. Uzevši u obzir meta-analizu koju su proveli Nheera i sur. 2017. (108) u kojoj je navedeno kako korištenje obloga s nanokristalima srebra u usporedbi s drugim oblogama sa srebrom kod površnih i dubokih dermalnih opeklina, između ostalog, rezultiraju značajno manjim brojem infekcija rane, smatramo da je opravdan naš stav da, kod rana kod kojih nije isključena mogućnost infekcije rane ili potrebe za kirurškom intervencijom, koristimo obloge s nanokristalnim srebrom. U

literaturi se navodi kako obloge s nanokristalnim srebrom kod svinjskih modela s kontaktnim dermatitisom smanjuju tkivnu koncentraciju matriks-metalproteinaza-9 koje pak dovode do snižavanja serumske koncentracije IL-8 (109,110). Isto tako postoje podaci u literaturi da celulozne obloge smanjuju tkivnu koncentraciju IL-6 na kulturi fibroblasta glodavaca (111). S obzirom na navedeno možemo zaključiti kako je učinak snižavanja koncentracije upalnih medijatora prvenstveno uzrokovan srebrom u oblozi, a nije uvjetovan vrstom obloge. Kako je navedeno u tablici 8., nakon 3. dana su kod svih pacijenata korištene obloge sa srebrom tako da je učinak srebra u oblogama kod svih ispitanika trebao biti približno sličan. Osim toga, kako ne postoje podaci u literaturi o učinku obloga sa srebrom na serumske koncentracije IL-6 i IL-8 kod dječjih pacijenata s opeklinama, smatramo kako korištenje ovih obloga nije smanjilo pouzdanost istraživanja.

U studiju je uključeno 29 ispitanika koji su bili hospitalizirani te 7 pacijenata kod kojih je liječenje provedeno isključivo ambulantno. Kod pacijenata koji su liječeni ambulantno su previjanja provedena bez anestezije dok su kod hospitaliziranih pacijenata previjanja u najvećoj mjeri provedena u općoj anesteziji. Ukoliko bi hospitalizirani pacijenti bili otpušteni nakon primarne procjene trećeg dana, drugi i treći uzorak krvi bi bili uzet ambulantno. Postavlja se pitanje može li primjena anestetika i analgetika koji se najčešće koriste prilikom previjanje opekline imati utjecaj na serumsku koncentraciju IL-6 i IL-8. Proveli smo sustavni pregled literature kako bi razriješili tu dvojbu te utvrdili kako 7 radova problematizira ovu temu (112-118). Dokazano je kako primjena ketamina može imati učinak na serumsku koncentraciju IL-6 kod štakora s teškim opekliniskim ozljedama. Isto tako postoje radovi u literaturi koji pokazuju kako primjena ibuprofena od 800 mg ima utjecaja na tkivnu koncentraciju IL-6 kod pacijenata s opeklinama I. stupnja (112-118). Smatramo kako navedeno nije razlog za isključivanje iz studije pacijenata kod kojih su previjanja provedena bez anestezije s obzirom na to da ispitanici u našoj skupini nisu imali niti teške opekline niti opekline I. stupnja.

Prosječno trajanje hospitalizacije je iznosilo 7,4 dana. Budući da smo u analizi pacijenata koji su liječeni u našoj ustanovi između 2010. i 2019. ustvrdili kako je prosječni omjer ukupne površine tijela zahvaćene opeklinom i prosječnog trajanja hospitalizacije (omjer UPT/PTH) za pacijente s opeklinama tekućinom iznosio oko 1 (15), možemo reći kako je PTH/UPT od 1,04 u našoj studiji usporediv rezultat. Šestero pacijenata je inicijalno zahtijevalo liječenje u JIL-u. Prosječni UPT kod tih pacijenata je iznosio 14%. Najduže trajanje boravka u JIL-u je zabilježeno kod ispitanika koji je ujedno imao i najviši UPT, 20%.

Usporedba između serumskih koncentracija IL-6 i IL-8 na tri dana kada su provođena mjerenja je pokazala kako se samo za IL-6 moglo utvrditi postojanje statistički značajne razlike dok se isto nije moglo utvrditi za razlike između serumskih koncentracija IL-8. Post-hoc analiza je utvrdila kako se statistički značajna razlika mogla utvrditi samo za razliku mjerenja između trećeg dana od ozljede i osmog dana od ozljede.

Opći cilj istraživanja je bilo utvrditi postoji li značajna korelacija između dinamike serumskih koncentracija IL-6 i IL-8 i trajanja epitelizacije. Naša hipoteza glasi: „Relativni pad serumskih koncentracija IL-6 i IL-8 između trećeg i osmog dana od ozljede je u negativnoj korelaciji s trajanjem epitelizacije dermalnih opekline kod djece.“ Na temelju mjerenja Spearmanovog koeficijenta između relativnog pada serumske koncentracije IL-6 i IL-8 između trećeg i osmog dana od ozljede i trajanja epitelizacije nismo mogli utvrditi postojanje korelacije.

Mjerenje Spearmanovog koeficijenta je pokazalo kako su dinamike serumskih koncentracija IL-6 i IL-8 u korelaciji. Na temelju ovog rezultata možemo pretpostaviti da isti upalno reparatorni procesi u sklopu cijeljenja opekline rane dovode do povišenja serumske koncentracije i IL-6 i IL-8.

Provedbom modela regresijske analize smo utvrdili kako se za pacijente s višim UPT-om može očekivati i statistički značajno dulje trajanje epitelizacije. Ovaj rezultat je očekivan zato što iskustveno znamo da opeklina tekućinom (dominantni mehanizam u ovoj studiji) na većoj UPT češće rezultiraju arealima dublje opeklina nego opeklina tekućinom na manjoj UPT. Razlog leži u tome što je izloženost vrućem mediju kod opekline na većoj UPT najčešće dulja nego kod opekline tekućinom na manjoj UPT.

U ovu studiju su uključeni i ispitanici koji su konzervativno liječeni kao i oni koji su operativno liječeni. Indikacija za operativno liječenje je, sukladno pravilima struke, postavljena za pacijente kod kojih je na temelju inspekcije opekline rane procijenjeno da će epitelizacija trajati dulje od 21-og dana. Usporedba dinamike serumskih koncentracija IL-6 i IL-8 između tih dviju skupina pacijenata se nije pokazala statistički značajnom. Taj rezultat je najvjerojatnije uvjetovan činjenicom da je puno manji broj pacijenata liječen operativno (n=5) u odnosu na one koji su liječeni konzervativno (n=31).

Drugi specifični cilj istraživanja je bio utvrditi postoji li značajna korelacija između serumske koncentracije IL-6 i IL-8 na 3. dan od ozljede s UPT-om. Analiza je pokazala kako su i serumska koncentracija IL-6 i IL-8 u statistički značajnoj korelaciji s UPT-om zahvaćenim opeklinom. Pokazalo se kako je viša pozitivna korelacija zabilježena za IL-8 ( $p = 0,001$ ).

Ovaj rezultat je u suglasju sa rezultatima Garnera i sur. iz 1986. koji su da se IL-8 stvara u opečenom tkivu. Sukladno tome je i za očekivati da će serumska koncentracija IL-8 biti to veća što je veći UPT zahvaćen opeklinom.

Treći specifični cilj istraživanja je bilo utvrditi utjecaj postojanja lokalne infekcije opeklinske rane na dinamiku serumske koncentracije IL-6 i IL-8. Kod svakog previjanja smo provodili adekvatne mjere dezinfekcije te smo na najmanju moguću mjeru spustili učestalost infektivnih komplikacija te je lokalna infekcija kompromitirala liječenje kod samo jedne pacijentice. Budući da je uzorak od samo jednog ispitanika nedostatan da bi se utvrdio učinak lokalne infekcije rane na dinamiku serumske koncentracije IL-6 i IL-8, rezultate ove ispitanice smo isključili iz studije. Ipak, kod 9-ero pacijenata su u brisu opeklinske rane izolirane bakterije koje su na koži invazivne te mogu dovesti do infekcije opeklinske rane. Kod navedene skupine pacijenata je prisutnost ovih bakterija interpretirana kao kolonizacija zato što nisu razvili klinički manifestne znakove infekcije. Napravili smo analizu kojom smo htjeli utvrditi razlikuje li se značajno dinamika serumskih koncentracija između skupine pacijenata kod kojih su u brisu rane izolirane invazivne bakterije i skupine pacijenata kod koje to nije slučaj. Rezultati su pokazali kako između dviju skupina pacijenata ne postoji razlika. U ovom slučaju isto tako ne možemo tvrditi da je rezultat statistički značajan s obzirom na to da je broj ispitanika kod kojih su u brisu opeklinske rane izolirane invazivne bakterije nizak (n = 9).

## **6.2. Usporedba rezultata serumske koncentracije IL-6 i IL-8 kod dermalnih opeklinu kod djece u provedenom istraživanju i podataka iz literature**

Soubouti i sur. su 2020. (102) publicirali rad koji se u najvećoj mjeri može uspoređivati s našom studijom. U ovu studiju je bilo uključeno 92-oje pedijatrijskih pacijenata pri čemu su bili raspoređeni u tri skupine s obzirom na zahvaćenost UPT-a, 1 – 25%, 25 – 50% i > 50%. Cilj istraživanja je bilo utvrditi postoji li statistički značajna povezanost serumske koncentracije četiri vrste citokina (IL-6, IL-8, IL-10 i TNF- $\alpha$ ) unutar 48h od ozljede i dubine odnosno mehanizma opeklinske ozljede. Autori su na temelju svojih rezultata mogli zaključiti da postoji statistički značajna povezanost između serumske koncentracije IL-8 i dubine opeklina odnosno da je prosječna serumska koncentracija IL-8 kod pacijenata s opeklinama III. stupnja bila viša nego kod pacijenata s opeklinama II. stupnja. Isto su tako potvrdili da je kod pacijenata s opeklinama II. stupnja serumska koncentracija IL-8 viša nego kod pacijenata s opeklinama I. stupnja. Osim toga su pokazali i kako je serumska IL-8 u pozitivnoj korelaciji s UPT-om.

Naša je studija pokazala kako su serumske koncentracije IL-8 i IL-6 treći dan od ozljede u statistički značajnoj korelaciji s UPT-om.

### **6.3. Nedostaci provedenog istraživanja**

Kao glavni nedostatak ove studije možemo navesti određenu heterogenost u postupcima provođenja studije s obzirom na to da u tijeku liječenja nije bilo moguće kod svakog pacijenta uvijek u potpuno istom trenutku uzeti uzorak krvi, da nisu uvijek korištene iste obloge te kako su se kod jedne skupine ispitanika sva previjanja provodila bez anestezije dok su se kod druge skupine provodila u općoj anesteziji. Budući da se u dosadašnjim studijama pokazalo kako ketamin utječe na serumsku koncentraciju IL-6 kod štakora s opeklinama na velikoj površini tijela, ne možemo sasvim isključiti mogućnost da je primjena ketamina imala utjecaja i na rezultate u ovoj studiji (112-118). Nadalje, podaci iz literature govore kako primjena obloga sa srebrom snižava tkivnu koncentraciju IL-8 i IL-6 kod životinjskih modela (109-111). Slijedom navedenog, ne možemo isključiti mogućnost i da je korištenje različitih obloga imalo učinak na konačne rezultate studije. Nedostatak ove studije je i činjenica da nam u procjeni indikacije za operativno liječenje nisu bile dostupne objektivne metode kao što je LDI već smo se oslonili isključivo na kliničku procjenu. Nadalje, za adekvatno ispitivanje trećeg specifičnog cilja istraživanja nismo imali dostatan broj ispitanika. Treći specifični cilj istraživanja nije bilo moguće provesti na način planiran u prijavi teme iz razloga što je kod samo jedne ispitanice utvrđena klinički manifestna infekcija rane pri čemu je brisu izolirana bakterija invazivna na koži. Isto tako, nedostatkom ove studije se može smatrati činjenica da nije postojala kontrolna skupina ispitanika s obzirom na to da se u određenim dobnim skupinama kod zdrave djece mogu utvrditi povišene serumske koncentracije IL-6 (74).

### **6.4. Prednosti provedenog istraživanja**

Prednost ovog istraživanja je što je ovo prvo istraživanje u kojem se mjerila prognostička vrijednost serumske koncentracija IL-6 i IL-8 kod dermalnih opeklin na UPT-u manjem od 20% kod djece. Jednako tako, kao prednost ove studije se može navesti i činjenica da se radi o kliničkoj studiji koja je provedena prospektivno.



## 6.5. Predviđanje daljnjih istraživanja

Unatoč tome što je lasersko dopplersko snimanje kao vrlo pouzdana pomoćna metoda za procjenu potencijala cijeljenja kod opekline nedeterminirane dubine na tržištu prisutna već 20 godina, evidentno je da ova metoda nije našla širu primjenu u centrima gdje se provodi kirurško liječenje opekline. Ipak, sigurno je da bi u centrima koji imaju manji volumen pacijenata, posebice ukoliko zbrinjavaju i odrasle i dječje pacijente, bilo dobro imati dodatnu metodu pri donošenju indikacije za kirurško liječenje opekline nedeterminirane dubine. Predviđamo da bi se daljnja istraživanja trebala usredotočiti na sljedeće mogućnosti – daljnji razvoj software-a za kamere mobilnih uređaja koji bi funkcionirao kao termokamera ili pak identificiranje upalnih medijatora čija je serumska koncentracija u značajnoj korelaciji s trajanjem epitelizacije odnosno s dubinom opeklinoskih ozljeda.

Razvoj novih tehnoloških rješenja bi trebao ukloniti nedostatke koje aktualno imaju aplikacije koje funkcioniraju kao termokamere, npr. FLIR ONE. Trenutno su termokamere previše ovisne o okolišnim uvjetima te postoji problem s određivanjem referentnih točki za određivanje gradijenta temperature. Ukoliko bi daljnji tehnološki razvoj riješio ove probleme, termokamera koja se može koristiti s kamerom za mobilni uređaj bi zasigurno omogućila većem broju praktičara dostupnu dodatnu metodu pri donošenju indikacija za kirurško liječenje kod opekline nedeterminarne dubine.

Identifikacija upalnog medijatora koji se isključivo proizvodi u tkivu opeklina je jednako tako mogućnost koju bi trebalo dalje istraživati. Ukoliko se utvrdi postojanje molekula koje se isključivo sintetiziraju u tkivu opeklina, mjerenje njihove serumske koncentracije bi nam zasigurno dalo odgovore vezane uz potencijal cijeljenja areala kože zahvaćenog opeklinom.

## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata naše studije možemo utvrditi da kod djece s dermalnim opeklinim ozljedama na do 20% ukupne površine tijela

- ne postoji statistički značajna korelacija između relativnog pada serumske koncentracije IL-6 i IL-8 između trećeg i osmog dana od ozljede s trajanjem epitelizacije
- postoji statistički značajna korelacija između relativnog pada serumske koncentracije IL-6 između trećeg i osmog dana od ozljede i relativnog pada serumske koncentracije IL-8 između trećeg i osmog dana od ozljede
- postoji statistički značajna korelacija između serumske koncentracije IL-8 i IL-6 na 3. dan od ozljede s ukupnom površinom tijela zahvaćenom opeklinom. Ova je korelacija izraženija sa serumsku koncentraciju IL-8 na treći dan od ozljede.

Rezultati našeg istraživanja su pokazali kako nije utvrđena razlika serumskih koncentracija IL-6 i IL-8 pri usporedbi pacijenata koji su liječeni konzervativno sa skupinom pacijenata kod kojih je donesena indikacija za kirurško liječenje. Zbog nedovoljnog broja ispitanika ne možemo tvrditi da je ta razlika statistički značajna.

Rezultati našeg istraživanja su isto tako pokazali kako nije utvrđena razlika serumskih koncentracija IL-6 i IL-8 pri usporedbi pacijenata kod kojih su u brisu opekline rane izolirane invazivne bakterije sa skupinom pacijenata kod kojih nisu izolirane invazivne bakterije. Zbog nedovoljnog broja ispitanika ne možemo tvrditi da je ta razlika statistički značajna.

## 8. SAŽETAK

### Uvod

Kod dječjih pacijenata je inspekcija od strane kliničara najčešća metoda u procjeni dubine dermalnih opekline. Iako postoje etablirane objektivne metode kao što je lasersko dopplersko snimanje, nisu široko rasprostranjene u kliničkoj praksi. Mi smo proveli istraživanje kako bi utvrdili da li serumska koncentracija interleukina 6 i interleukina 8, dvaju citokina koji se najkonzistentnije javljaju u istraživanjima prognostičke vrijednosti kod masivnih opeklinskih ozljeda, imaju prognostičku vrijednost i kod dermalnih opekline na maloj površini tijela.

### Materijali i metode

U razdoblju od veljače 2021. godine do prosinca 2022. godine smo u studiju uključili 36-ero dječjih pacijenata koji su imali dermalnu opeklinu (II. stupnja) na ukupnoj površini tijela do 20% kod kojih je liječenje provedeno po univerzalnom algoritmu. Trećeg, petog i osmog dana od ozljede smo uzeli uzorak venske ili kapilarne krvi u kojima smo pomoću ELISA metode mjerili serumsku koncentraciju interleukina 6 i interleukina 8. Pacijenti su praćeni kako bi se utvrdio dan potpune epitelizacije. Opći cilj istraživanja je bio utvrditi postoji li značajna korelacija između relativnog pada (dinamike) serumske koncentracije IL-6 i IL-8 između trećeg i osmog dana od ozljede s trajanjem epitelizacije. Specifični ciljevi istraživanja su bili utvrditi postoji li značajna razlika dinamike serumske koncentracije IL-6 i IL-8 između pacijenata koji su operativno i konzervativno liječeni, postoji li značajna korelacija između serumske koncentracije IL-6 i IL-8 na treći dan od ozljede s ukupnom površinom tijela zahvaćenom opeklinom te utvrditi utjecaj lokalne infekcije na serumsku koncentraciju IL-6 i IL-8.

### Rezultati

Statističkom analizom smo utvrdili kako ne postoji značajna korelacija između relativnog pada serumske koncentracije IL-6 i IL-8 između trećeg i osmog dana od ozljede i ukupnog trajanja epitelizacije ( $p = 0,713$ ). Postoji statistički značajna korelacija između ukupne površine tijela zahvaćene opeklinom i serumske koncentracije IL-6 na treći dan od ozljede ( $p = 0,037$ ) i serumske koncentracije IL-8 na treći dan od ozljede ( $p = 0,001$ ). Nije utvrđena značajna razlika između dinamike serumskih koncentracija IL-6 i IL-8 između trećeg i osmog dana od ozljede pri usporedbi konzervativno i operativno liječenih pacijenata. Isto tako nije utvrđena razlika između dinamike serumskih koncentracija IL-6 i IL-8 između trećeg i osmog dana od ozljede

pri usporedbi pacijenata kod kojih su izolirane invazivne bakterije u brisu i kod kojih nisu izolirane invazivne bakterije u brisu.

#### Zaključak

Na temelju naših rezultata možemo zaključiti kako su serumska koncentracija IL-8 i IL-6 u pozitivnoj korelaciji s ukupnom površinom tijela zahvaćenom opeklinom.

Nije utvrđena statistički značajna korelacija između dinamike serumskih koncentracija IL-6 i IL-8 između trećeg i osmog dana od ozljede s trajanjem epitelizacije kod dermalnih opeklinskih ozljeda kod djece na do 20% ukupne površine tijela.

## 9. SUMMARY

*Prognostic value of serum levels of interleukin-6 and interleukin-8 in dermal burn injuries among pediatric patients, Rok Kralj, 2024*

We have performed a study in order to determine whether serum concentrations of interleukin 6 and interleukin 8 have a prognostic value in dermal burns on up to 20% total body surface area.

36 patients were enrolled in our study who were treated according to an universal algorithm. Blood samples were withdrawn on the 3<sup>rd</sup>, 5<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> day after injury in order to establish whether there was a significant correlation in the relative reduction (dynamics) of serum concentrations of IL-6 and IL-8 between the 3<sup>rd</sup> and the 8<sup>th</sup> day after injury and the duration of the epithelialization of the burn wounds.

Eventually, a statistically significant correlation could not have been established between the relative reduction (dynamics) of serum concentrations of IL-6 and IL-8 between the 3<sup>rd</sup> and the 8<sup>th</sup> day after injury and the duration of the epithelialization of the burn wounds. We have established a statistically significant correlation between the serum concentration of IL-8 on the 3<sup>rd</sup> after injury and the TBSA of the burn ( $p=0,001$ ) and between the serum concentration of IL-6 on the 3<sup>rd</sup> after injury and the TBSA of the burn ( $p=0,037$ ).

## 10. LITERATURA

1. World Health Organization. Burns. WHO 2018. [Internet] Dostupno na: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/burns> [Pristupljeno 04.03.2023].
2. Logsetty S, Shamlou A, Gawaziuk JP, March J, Doupe M, Chateau D i sur. Mental health outcomes of burn: a longitudinal population-based study of adults hospitalized for burns. *Burns* 2016;42 (4): 738–44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.03.006>
3. Stone J, Gawaziuk JP, Khan S, Chateau D, Bolton JM, Sareen J i sur. Outcomes in adult survivors of childhood burn injuries as compared with matched controls. *J Burn Care Res.*2016; 37(2):166–73. doi: <https://doi.org/10.1097/BCR.0000000000000323>
4. American Burn Association. National Burn Repository 2019 Update, Report of data from 2009–2018. [Internet] Dostupno na: [ameriburn.site-ym.comhttps://ameriburn.site-ym.com/store/ViewProduct.aspx?id=14191872](https://ameriburn.site-ym.com/store/ViewProduct.aspx?id=14191872). [Pristupljeno 04.03.2023].
5. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, Logsetty S. Burn injury. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6(11):1-25. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0145-5>
6. Gauglitz GG, Jeschke MG. Pathophysiology of burn injury. U: Jeschke M, ur. *Handbook of burns*. Beč: Springer; 2012, str. 131-49.
7. Gibran NS, Heimbach DM: Current status of burn wound pathophysiology. *Clin Plast Surg.* 2000;27(1):11-22. doi: [https://doi.org/10.1016/S0094-1298\(20\)32680-8](https://doi.org/10.1016/S0094-1298(20)32680-8)
8. Smolle C, Cambiaso-Daniel J, Forbes AA, Wurzer P, Hundeshagen G, Branski LK i sur. Recent trends in burn epidemiology worldwide: a systematic review. *Burns* 2017; 43(2): 249–57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.08.013>
9. Greenhalgh DG. Management of burns. *N Engl J Med.* 2019;380:2349–59. doi:10.1056/NEJMra1807442
10. Moehrlen T, Szucs T, Landolt MA, Meuli M, Schiestl C, Moehrlen U. Trauma mechanisms and injury patterns in pediatric burn patients. *Burns* 2018;44(2):326-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.07.012>
11. Vloemans AFPM, Dokter J, van Baar ME, Nijhuis I, Beerthuisen GIJM, Nieuwenhuis MK i sur. Epidemiology of children admitted to the Dutch burn centres. Changes in referral influence admittance rates in burn centres. *Burns.* 2011;37(7):1161-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2011.05.001>

12. Brewster CT, Coyle B, Varma S. Trends in hospital admissions for burns in England, 1991–2010: A descriptive population based study. *Burns* 2013;39(8):1526–34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2013.09.019>
13. Barčot Z, Kralj R, Kurtanjek M, Petračić I, Tadić K, Žic R i sur. The Association Between Improved Standard of Living and Paediatric Burns. *Burns* 2022; 48(3):683-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2021.05.015>
14. Center for Disease Control and Prevention: Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS) [Internet] Dostupno na: <http://www.cdc.gov/ncipc/wisqars>. [Pristupljeno 04.03.2023].
15. Kralj R, Barčot Z, Kurtanjek M, Petračić I, Tadić K, Bumči I i sur. Changing patterns in paediatric burns in Croatia – data from the national referral centre in the period from 2010-2019 – *Acta Clin Croat*, prihvaćeno za objavljivanje
16. Spinks A, Wasiak J, Cleland H, Beben N, MacPherson AK. Ten-year epidemiological study of pediatric burns in Canada. *J Burn Care Res* 2008;29(3):482–8. doi: <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3181776ed9>
17. Palmieri TL, Taylor S, Lawless M, Curri T, Sen S, Greenhalgh DG. Burn center volume makes a difference for burned children. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16(4):319–24. doi:10.1097/PCC.0000000000000366
18. Saeman MR, Hodgman EI, Burris A, Wolf SE, Arnoldo BD, Kowalske KJ i sur. Epidemiology and outcomes of pediatric burns over 35 years at Parkland Hospital Melody *Burns* 2016;42(1): 202-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2015.10.011>
19. Engrav LH, Heimbach DM, Rivara FP, Kerr KF, Osler T, Pham TN i sur. Harborview burns – 1974 to 2009. *PLOS ONE* [Internet] 2012 7: e40086. Dostupno na: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040086>. [pristupljeno 25.03.2023 ];
20. Shah A, Suresh S, Thomas R, Smith S. Epidemiology and Profile of Pediatric Burns in a Large Referral Center. *Clin Pediatr* 2011; 50(5): 391–5. doi: <https://doi.org/10.1177/0009922810390677>
21. Trop M, Herzog SA, Pfurtscheller K, Hoebenreich AM, Schintler MV, Stockenhuber A i sur. The past 25 years of pediatric burn treatment in Graz and important lessons been learned. An overview. *Burns* 2015;41(4):714–20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2014.10.001>

22. Tegtmeier LC, Herrnsstadt GR, Maier SL, Thamm OC, Klinke M, Reinshagen K i sur. Retrospective analysis on thermal injuries in children—demographic, etiological and clinical data of German and Austrian pediatric hospitals 2006–2015—approaching the new German burn registry. *Burns* 2018; 44:150–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.05.013>
23. Schiestl C, Cortes V, Mahrer L, Neuhaus K. Thermische Verletzungen U: Schiestl C, Stark GB, Lenz Y, Neuhaus K ur. *Plastische Chirurgie bei Kindern und Jugendlichen*. Berlin: Springer; 2017, str. 599 -696.
24. Kralj R, Barčot Z, Kurtanjek M, Petračić I, Tadić K, Bumči I i sur. Utjecaj mehanizma ozljede na trajanje hospitalizacije zbog opeklinjskih ozljeda u dječjoj dobi. *Paediatr Croat* 2021;65(3):107-11. doi: <https://doi.org/10.13112/PC.2021.18>
25. Dupuytren G, Brierre de Boismont A-J-F, Paillard ALM. *Leçons orales de Clinique chirurgicale, faites à l'Hôtel-Dieu de Paris*. 1839. Baillière Paris.
26. Tyack ZF, Pegg S, Ziviani J. Post-burn dyspigmentation: its assessment, management, and relationship to scarring – a review of the literature. *J Burn Care Rehabil*. 1997;18(5):435-40. doi: <https://doi.org/10.1097/00004630-199709000-00012>
27. de Chalain TMB, Tang C, Thomson HG. Burn area color changes after superficial burns in childhood: can they be predicted? *J Burn Care Rehabil*. 1998;19 (1):39-49. doi: <https://doi.org/10.1097/00004630-199801000-00010>
28. Hawkins HK, Finnerty CC. Pathophysiology of the burn scar. U: Herndon D, ur. *Total Burn Care, Fourth Edition*. Amsterdam: Elsevier;2012, str. 507-15.
29. Hop MJ, Hiddingh J, Stekelenburg C, Kuipers HC, Middelkoop E, Nieuwenhuis MK i sur. Cost-effectiveness of laser Doppler imaging in burn care in the Netherlands. *BMC Surgery* 2013;13(2):1-7. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2482-13-2>
30. Hlava P, Moserova J, Konigova R: Validity of clinical assessment of the depth of a thermal injury. *Acta Chir Plast*. 1983;25 (4):202-8 PMID:6199924
31. Niazi ZB, Essex TJ, Papini R, Scott D, McLean NR, Black MJM. New laser Doppler scanner, a valuable adjunct in burn depth assessment. *Burns* 1993;19(6):485-9. doi: [https://doi.org/10.1016/0305-4179\(93\)90004-R](https://doi.org/10.1016/0305-4179(93)90004-R)
32. Yeong EK, Mann R, Goldberg M, Engrav L, Heimbach D. Improved accuracy of burn wound assessment using laser Doppler. *J Trauma*. 1996;40 (6):956-61 PMID:8656483



33. Monstrey S, Hoeksema H, Verbelen J, Pirayesh A, Blondeel P: Assessment of burn depth and burn wound healing potential. *Burns* 2008, 34(6):761–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2008.01.009>
34. Jaspers MEH, van Haastrecht L, van Zuijlen PPM, Morkink LB. A systematic review on the quality of measurement techniques for the assessment of burn wound depth or healing potential. *Burns* 2019;45(2):261-81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.05.015>
35. Shin JY, Yi HS. Diagnostic accuracy of laser Doppler imaging in burn depth assessment: Systematic review and meta-analysis. *Burns*. 2016;42(7):1369-76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.03.012>
36. Ru W, Juan Z, Zhenyu Z, Chang C, Yange Z, Yu M. Diagnostic Accuracy of Laser Doppler Imaging for the Assessment of Burn Depth: A Meta-analysis and Systematic Review. *J Burn Care Res*. 2019; 41(3): 619-25. doi: <https://doi.org/10.1093/jbcr/irz203>
37. Asif M, Chin A, Lagziel T, Klifto KM, Modica AD, Duraes E i sur. The Added Benefit of Combining Laser Doppler Imaging With Clinical Evaluation in Determining the Need for Excision of Indeterminate-Depth Burn Wounds. *Cureus [Internet]*. 2020 12(6): e8774 10.7759/cureus.8774. [Pristupljeno 26.2.2023]
38. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). MoorLDI2-BI: A laser Doppler blood flow imager for burn wound assessment. Dostupno na: Overview | moorLDI2-BI: a laser doppler blood flow imager for burn wound assessment | Guidance | NICE. [Pristupljeno 04.03.2023].
39. Medina-Preciado JD, Kolosovas-Machuca ES, Velez-Gomez E, Miranda-Altamirano A, Gonzalez FJ. Noninvasive determination of burn depth in children by digital infrared thermal imaging. *J Biomed Opt. [Internet]*. 2013; 18(6):061204 [Pristupljeno 26.2.2023] doi: <https://doi.org/10.1117/1.JBO.18.6.061204>
40. Wearn C, Lee KC, Hardwicke J, Allouni A, Bamford A, Nightingale P i sur. Prospective comparative evaluation study of laser Doppler imaging and thermal imaging in the assessment of burn depth. *Burns*. 2018;44(1):124-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.08.004>
41. Carrière ME, de Haas LEM, Pijpe A, Meij-de Vries A, Gardien KLM, van Zuijlen PPM i sur. Validity of thermography for measuring burn wound healing potential. *Wound Rep Reg*. 2020; 28:347–54. doi:<https://doi.org/10.1111/wrr.12786>
42. Jaspers MEH, Maltha I, Klaessens JHGM, de Vet HCW, Verdaasdonk RM, van Zuijlen PPM. Insights into the use of thermography to assess burn wound healing potential: a reliable and valid technique when compared to laser Doppler imaging. *J. Biomed. Opt. [Internet]*. 2016; 21(9):096006. [Pristupljeno 26.2.2023]; doi: 10.1117/1.JBO.21.9.096006

43. Charuwila S, Singh M, Collins D, Jones I. A comparative evaluation of spectrophotometric intracutaneous analysis and laser doppler imaging in the assessment of adult and paediatric burn injuries. *J Plast Recon Aesth Surg* 2018; 71:1015-22.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.bjps.2018.03.014>
44. Goel J, Nizamoglu M, Tan A, Gerrish H, Cranmer K, El-Muttardi N i sur. A prospective study comparing the FLIR ONE with laser Doppler imaging in the assessment of burn depth by a tertiary burns unit in the United Kingdom. *Scars Burns Healing* 2020;6:1-7.  
doi: <https://doi.org/10.1177/205951312097>
45. Ponticorvo A, Rowland R, Baldado M, Burmeister DM, Christy RJ, Bernal NP i sur. Evaluating clinical observations versus spatial frequency domain imaging (SFDI), laser speckle imaging (LSI) and thermal imaging for the assessment of burn depth. *Burns* 2019; 45(2):450-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.09.026>
46. Mirdell R, Farnebo S, Sjöberg F, Tesselaar E. Accuracy of laser speckle contrast imaging in the assessment of pediatric scald wounds. *Burns* 2018;44(1):90-8.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.06.010>
47. Majno G. *The healing hand: Man and wound in the ancient world*. Harvard University Press Cambridge, Massachusetts, 1975.
48. Cope O, Langhor JL. Primary excision and grafting of large burns. *Ann Surg* 1947; 125:1-22.
49. Jackson D, Topley E, Cason JS, Lowbury E JL. Primary excision and grafting of large burns. *Ann Surg*. 1960; 152:167-89.
50. Janzekovic Z. A new concept in the early excision and immediate grafting of burns. *J Trauma*. 1974;14(5):389-95.
51. Engrav LH, Heimbach DM, Reus JL, Harnar TJ, Marvin J. Early excision and grafting vs. nonoperative treatment of burns of indeterminate depth: a randomized prospective study. *J Trauma*. 1983; 23(11):1001-4.
52. Burke JF, Bondoc CC, Quinby WC. Primary burn excision and immediate grafting: a method shortening illness. *J Trauma* 1974;14(5):389-95.
53. Tompkins RG, Remensnyder JP, Burke JF, Tompkins DM, Hilton JF, Schoenfeld DA i sur. Significant reductions in mortality for children with burn injuries through the use of prompt eschar excision. *Ann Surg*. 1988;208(5):577-85. doi:10.1097/00000658-198811000-00006

54. De Mey A, Deramaecker R, Dereere R, Deconinck P. Conservative treatment of 725 burned children hospitalized in 10 years. *Burns* 1986; 12:297-300.  
doi: [https://doi.org/10.1016/0305-4179\(86\)90137-3](https://doi.org/10.1016/0305-4179(86)90137-3)
55. Desai MH, Rutan RL, Herndon DN. Conservative treatment of scald burns is superior to early excision. *J Burn Care Rehab* 1991;12(5):482-4. doi: <https://doi.org/10.1097/00004630-199109000-00016>
56. Cubison TCS, Pape SA, Parkhouse N. Evidence for the link between healing time and the development of hypertrophic scars (HTS) in paediatric burns due to scald. *Burns* 2006;32:992-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2006.02.007>
57. Lewis GM, Heimbach DM, Gibran NS. Evaluation of the burn wound. Management decisions. U : Herndon D, ur. *Total Burn Care, Fourth Edition*. Amsterdam: Elsevier;2012, str.125-30.
58. Rowan MP, Cancio LC, Elster EA, Burmeister DM, Rose LF, Shanmugasundaram N. Burn wound healing and treatment: review and advancements. *Crit. Care* 2015;19:1-12.
59. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014;6:a016295. doi:10.1101/cshperspect.a016295
60. Kishimoto T, Ishizaka K. Regulation of antibody response in vitro: VII. Enhancing soluble factors for IgG and IgE antibody response. *J Immunol* 1973;111 (4): 1194–205. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.111.4.1194>
61. Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Matsuda T i sur. Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature* 1986;324: 73–6. doi: <https://doi.org/10.1038/324073a0>
62. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989;74:1 –10.
63. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265:621–36. doi:10.1042/bj2650621
64. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol* 2011;30: 16–34. doi: <https://doi.org/10.3109/08830185.2010.529976>
65. Nishimoto N, Yoshizaki K, Tagoh H, Monden M, Kishimoto S, Hirano T i sur. Elevation of serum interleukin 6 prior to acute phase proteins on the inflammation by surgical operation.

Clin Immunol Immunopathol 1989;50: 399–401. doi: [https://doi.org/10.1016/0090-1229\(89\)90147-5](https://doi.org/10.1016/0090-1229(89)90147-5)

66. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol* 2009;27: 485–517. doi: [10.1146/annurev.immunol.021908.132710](https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132710)

67. Okada M, Kitahara M, Kishimoto S, Matsuda T, Hirano T, Kishimoto T. IL-6/BSF-2 functions as a killer helper factor in the in vitro induction of cytotoxic T cells. *J Immunol* 1988;141:1543–9. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.141.5.1543>

68. Ma CS, Deenick EK, Batten M, Tangye SG. The origins, function, and regulation of T follicular helper cells. *J Exp Med* 2012;209: 1241–53. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20120994>

69. Poli V, Balena R, Fattori E, Markatos A, Yamamoto M, Tanaka H i sur. Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *EMBO J* 1994;13: 1189–96. doi: <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1994.tb06368.x>

70. Nakahara H, Song J, Sugimoto M, Hagihara K, Kishimoto T, Yoshizaki K i sur. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48: 1521–9. doi: <https://doi.org/10.1002/art.11143>

71. Hashizume M, Hayakawa N, Suzuki M, Mihara M. IL6/sIL-6R trans-signaling, but not TNF- $\alpha$  induced angiogenesis in a HUVEC and synovial cell co-culture system. *Rheumatol Int* 2009; 29:1449–54. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-009-0885-8>

72. Grossman RM, Krueger J, Yourish D, Granelli-Piperno A, Murphy DP, May LT i sur. Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci* 1989;86: 6367–71. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.86.16.6367>

73. Duncan MR, Berman B. Stimulation of collagen and glycosaminoglycan production in cultured human adult dermal fibroblasts by recombinant human interleukin 6. *J Invest Dermatol* 1991;97: 686–92. doi:<https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12483971>

74. Sack U, Burkhardt U, Borte M, Schädlich H, Berg K, Emmrich F. Age-dependent levels of select immunological mediators in sera of healthy children. *Clin Diag Lab Immun* 1998; 5(1): 28-32. doi: <https://doi.org/10.1128/CDLI.5.1.28-32.1998>

75. Baggiolini M, Walz A, Kunkel SL. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils. *J Clin Invest* 1989;84(4):1045-9.
76. Remick DG. Interleukin-8. *Crit Care Med* 2005;33(12):466-7.
77. Alfaro, C., Sanmamed, M. F., Rodríguez-Ruiz, M. E., Teijeira, Á., Oñate, C., González i sur. Interleukin-8 in cancer pathogenesis, treatment and follow-up. *Cancer Treatment Reviews*, 2017;60, 24–31. doi:10.1016/j.ctrv.2017.08.004
78. Konstantinova NV, Duong DMT, Remenyik E, Hazarika P, Chuang A, Duvic M. „Interleukin-8 is induced in skin equivalents and is highest in those derived from psoriatic fibroblasts“. *J Invest Dermatol* 1996; 107:615-21. doi: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12584215>
79. Liechty KW., Crombleholme TM, Cass DL, Martin B, M.S., Adzick S. Diminished Interleukin-8 (IL-8) Production in the fetal wound healing response. *J Surg Res* 1998; 77: 80–4. doi: <https://doi.org/10.1006/jsre.1998.5345>
80. Guo Y, Dickerson C, Chrest FJ, Adler WH, Munster AM, Winchurch RA. Increased levels of IL-6 in burn patients. *Clin Immun Immunopath* 1990; 54: 361-71. doi: [https://doi.org/10.1016/0090-1229\(90\)90050-Z](https://doi.org/10.1016/0090-1229(90)90050-Z)
81. Nijsten MWN, Hack CE, Helle HJ, ten Duis HJ, Klasen HJ, Aarden LA. Interleukin 6 and its relation to the humoral immune response and clinical parameters in burned patients. *Surgery* 1991; 109:761-7. doi: <https://doi.org/10.5555/uri:pii:003960609190423J>
82. Ueyama M, Maruyama I, Osame M, Sawada Y. Marked increase in plasma interleukin-6 in burn patients. *J Lab Clin Med* 1992; 120(5):693-8. doi: <https://doi.org/10.5555/uri:pii:002221439290075V>
83. Drost AC, Burlison DG, Cloffi WG, Jordan BS, Mason AD, Pruitt BA. Plasma cytokines following thermal injury and their relationship with patient mortality, burn size and time postburn. *J Trauma* 1993; 35(3):335-9.
84. Rodriguez JL, Miller CG, Garner WL, Till GO, Guerro P, Moore NP. Correlation of the local and systemic cytokine response with clinical outcome following thermal injury. *J Trauma* 1993;34(5):684-95.

85. De Bandt JP, Chollet-Martin S, Hervann A, Lioret N, Desroyes Du Roure L i sur. Cytokine response to burn injury: relationship with protein metabolism. *J Trauma* 1994; 36(5):624-8. doi: 10.1097/00005373-199405000-00004
86. Garner WL, Rodriguez JL, Miller CG, Till GO, Ress RS, Smith DJ i sur. Acute skin injury releases neutrophil chemoattractants. *Surgery* 1994 ;116(1): 42-8.
87. Ono I, Gunji H, Zhang JZ, Maruyama K, Kaneko K. A study of cytokines in burn blister fluid related to wound healing. *Burns* 1995; 21(5):352-5. doi: [https://doi.org/10.1016/0305-4179\(95\)00005-4](https://doi.org/10.1016/0305-4179(95)00005-4)
88. Vindenes H, Ulvestad E, Bjerkness R. Increased levels of circulating interleukin-8 in patients with large burns: relation to burn size and sepsis. *J Trauma Acut Care Surg* 1995;39(4):635-40.
89. Yeh FL, Lin WL, Shen HD, Fang RH. Changes in levels of serum IL-8 in burned patients. *Burns* 1997; 23(7/8):555-9. doi:[https://doi.org/10.1016/S0305-4179\(97\)00071-5](https://doi.org/10.1016/S0305-4179(97)00071-5)
90. Guegniaud PY, Bertin-Maghit M, Hirschauer C, Bouchard C, Vilasco B, Petit P. In the early stage of major burns, is there a correlation between survival, interleukin-6 levels and oxygen delivery and consumption. *Burns* 1997; 23 (5): 426-31. doi: [https://doi.org/10.1016/S0305-4179\(97\)00036-3](https://doi.org/10.1016/S0305-4179(97)00036-3)
91. Finnerty CC, Herndon DN, Przkora R, Pereira CT, Oliveira HM, Queiroz DMM i sur. Cytokine expression profile over time in severely burned pediatric patients. *Shock* 2006; 26(1): 13-9. doi: 10.1097/01.shk.0000223120.26394.7d
92. Abdel-Hafez NM, Saleh Hassan Y, El-Metwally TH. A study on biomarkers, cytokines and growth factors in children with burn injuries. *Ann Burns Fire Dis* 2007; 20(2):89-100. PMID: 21991076
93. Jeschke MG, Mlcak RP, Finnerty CC, Norbury WB, Gauglitz GG, Kulp GA i sur. Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response. *Crit Care* 2017; 11(4):1-11. doi:10.1186/cc6102
94. Csontos C, Foldi V, Palinkas L, Bogar L, Röth E, Weber G i sur. Time course of pro- and anti-inflammatory cytokine levels in patients with-burns prognostic value of interleukin 10. *Burns* 2010; 36:483-94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2009.10.009>

95. Kim HS, Kim JH, Yim H, Kim D. Changes in the levels of interleukins 6,8, and 10, tumor necrosis factor alpha and granulocyte colony stimulating factor in Korean burn patients: relation to burn size and postburn time. *Ann Lab Med* 2012; 32: 339-44. doi: <http://dx.doi.org/10.3343/alm.2012.32.5.339>
96. Hur J, Yang HT, Chun W, Kim J-H, Shin S-H, Kang HJ i sur. Inflammatory Cytokines and Their Prognostic Ability in Cases of Major Burn Injury. *Ann Lab Med* 2015;35:105-10. doi: <http://dx.doi.org/10.3343/alm.2015.35.1.105>
97. Kraft R, Herndon DN, Finnerty CC, Cox RA, Song J, Jeschke MG. Predictive value of IL-8 for sepsis and severe infections after burn injury – a clinical study. *Shock* 2015; 43 (3):222-7. doi: 10.1097/SHK.0000000000000294
98. Zhang F, Qiu XC, Wang JJ, Hong XD, Wang GJ, Xia ZF. Burn-related dysregulation of inflammation in experimental clinical studies. *J Burn Care Res* 2017; 38(6): 892-9. doi:10.1097/BCR.0000000000000511
99. Hager S, Foldenauer CA, Rennekampff HO, Deisz R, Kopp R, Tenenhaus M i sur. Interleukin-6 serum levels correlate with severity of burn injury but not with gender. *J Burn Care Res* 2018;39(3):379-86. doi:10.1097/BCR.0000000000000604
100. Bergquist M, Hästbacka J, Glaumann C, Freden F, Huss F, Lipscey M. The time course of the inflammatory response to major burn injury and its relation to organ failure and outcome. *Burns* 2019; 45 (2): 354-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.09.001>
101. Matsuura H, Matsumoto H, Osuka A, Ogura H, Shimizo K, Kang S i sur. Clinical importance of cytokine network in major burns. *Shock* 2019; 51(2):185-93. doi:10.1097/SHK.0000000000001152
102. Sobouti B, Ghavami Y, Asadifar B, Jafarzadeh M, Ghelman M, Vaghardoos R. Determination of Serum Levels of Interleukin-6, Interleukin -8, Interleukin -10 and Tumor Necrosis-Alpha and their Relationship with The Total Body Surface Area in Children *J Burn Care Res* 2020;41(3):539-43. doi: <https://doi.org/10.1093/jbcr/irz180>
103. American College of Surgeons Committee on Trauma. Burn center referral criteria from guidelines for the operation of burn centers. Resources for optimal care of the injured patient. Chicago, IL: American College of Surgeons. 2006:79-86.

104. Lund C, Browder N. The estimation of areas of burns. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1944;79: 352–8.
105. Wallace AB. The exposure treatment of burns. *Lancet* 1951;257: 501–4.
106. Claes KEY, Hoeksma H, Robbens C, Verbelen J, Dhooghe N, De Decker I. The LDI Enigma Part II: Indeterminate depth burns, man or machine? *Burns* 2021;47(8):1773-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2021.01.015>
107. Mikhal'chik EV, Piterskaya JA, Budkevich LY, Pen'kov LY, Facchiano A, De Luca GA i sur. Comparative Study of Cytokine Content in the Plasma and Wound Exudate from Children with Severe Burns. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2009; 148(5): 771–6. doi: 10.1007/s10517-010-0813-7
108. Nherera LM, Trueman P, Roberts CD, Berg L. A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes associated with nanocrystalline silver use compared to alternative silver delivery systems in the management of superficial and deep partial thickness burns. *Burns* 2017; 43(5): 939–48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.01.004>
109. Nadworny PL, Landry BK, Wang J, Tredget EE, Burrell RE Does nanocrystalline silver have a transferable effect? *Wound Rep Regen* 2010;18(2):254-65.
110. Nadworny PL, Wang J, Tredget EE, Burrell RE. Anti-inflammatory activity of nanocrystalline silver-derived solutions in porcine contact dermatitis. *J Inflamm* 2010 ;7(13):1-20.
111. Orłowska J, Kurczewska U, Derwinska K, Orłowski W, Orszulak-Michalak D. In vitro evaluation of immunogenic properties of active dressings. *Curr Iss Pharm Med Sci* 2014; 27(1):55-60.
112. Mostafa H, Ela AMA, El-Tweel N. S(+)-ketamine suppresses TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-8 production in blood in major abdominal surgery under combined epidural-general anesthesia. *J Med Sci* 2008; 8(2): 137-42.
113. Caldwell JFT, Graves DB, Wallace BH. The effect of indomethacin on the cytokine cascade and body temperature following burn injury in rats. *Burns* 1999; 25(4):283-94.
114. Al-Mousawi AM, Kulp GA, Branski LK, Kraft R, Mecott GA, Williams, FN i sur. Impact of anesthesia, analgesia, and euthanasia technique on the inflammatory cytokine profile in a rodent model of severe burn injury. *Shock* 2010; 34(3): 261-8.
115. Shaked GA, Grinberg GB, Sufaro YC, Douvdevani, AC, Shapira YD, Artru AE i sur.



Ketamine delays mortality in an experimental model of hemorrhagic shock and subsequent sepsis. *Resuscitation* 2009;80(8):935-9.

116. Gurfinkel RA, Czeiger DB, Douvdevani AC, Shapira YD, Artru, AAE, Sufaro YC i sur. Ketamine improves survival in burn injury followed by sepsis in rats *Anesthes and Analg* 2006;103(2): 396-402.

117. Xia JG, Peng J, Xiao H, Zhang J, Sun JB. Effect of intravenous patient-controlled intravenous analgesia with small dose of ketamine during shock stage on cytokine balance in patients with severe burn. *Chin Crit Car Med* 2006;18(1):32-5.

118. Angst MS, Clark JD, Carvalho B, Tingle M, Schmelz M, Yeomans DC. Cytokine profile in human skin in response to experimental inflammation, noxious stimulation, and administration of a COX-inhibitor: a microdialysis study. *Pain* 2008; 139(1):15-27.

## 11. ŽIVOTOPIS

Rok Kralj je rođen u Zagrebu 17. kolovoza 1984. godine. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta 2008. godine. 2009. započinje specijalizaciju iz dječje kirurgije na Klinici za dječje bolesti Zagreb. Od siječnja 2015. je zaposlen kao specijalist dječje kirurgije na Zavodu za traumatologiju, opeklina i plastično-rekonstrukcijsku kirurgiju Klinike za dječju kirurgiju Klinike za dječje bolesti Zagreb. Razdoblje od listopada 2017. do ožujka 2019. provodi na edukaciji kao „clinical fellow“ na Odjelu za plastičnu kirurgiju Klinike za dječju kirurgiju Sveučilišne bolnice u Zürichu, Švicarska pod mentorstvom prof. dr. Clemensa Schiestla.

Od 2014. je rizičar te urednik mrežne stranice Hrvatskog društva za dječju kirurgiju Hrvatskog liječničkog zbora. Član je Hrvatske liječničke komore

Kao član organizacijskog odbora je sudjelovao u organizaciji 7., 8. i 9. Hrvatskog kongresa dječje kirurgije s međunarodnim sudjelovanjem.

Autor je 22 znanstvenog i stručnog rada od kojih kod dvanaest kao prvi autor. Dvanaest radova je objavljeno u časopisima četvrte kvartile, šest u časopisima treće kvartile, dva u časopisima druge kvartile i dva u časopisima prve kvartile.

Autorova područja interesa su kirurgija opeklina, kirurgija prirođenih anomalija gornjeg ekstremiteta, dječja traumatologija s posebnim zanimanjem za traumatske ozljede šake.

Aktivno se služi engleskim, njemačkim i talijanskim jezikom u govoru i pismu.

Oženjen je i otac triju kćeri.

# PRILOZI

## Prilog 1.

KLINIKA ZA DJEČJE BOLESTI ZAGREB

### Informirani pristanak na sudjelovanje u istraživanju

**„Prognostička vrijednost serumskih koncentracija interleukina-6 i interleukina-8 kod dermalnih opeklinških ozljeda u djece“**

Klinika za dječju kirurgiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb

Voditelj istraživanja: Rok Kralj dr. med.

Poštovani/poštovana,

Pozivamo Vas da odobrite da Vaše dijete/štićenik \_\_\_\_\_ bude uključeno u istraživanje pod nazivom **„Prognostička vrijednost serumске razine interleukina-6 i interleukina-8 kod dermalnih opeklinških ozljeda u djece“** čiji je glavni cilj procijeniti prognostičku vrijednost u naslovu navedenih upalnih medijatora kod djece sa opeklinškim ozljedama djelomične debljine kože. Radi se o otvorenoj prospektivnoj studiji, a ispitanicima se neće isplaćivati naknada za sudjelovanje u istraživanju.

Istraživanje će se provesti na Klinici za dječju kirurgiju Klinike za dječje bolesti Zagreb, a provodi se u svrhu izrade doktorske disertacije voditelja istraživanja.

Vaše sudjelovanje u istraživanju treba se temeljiti na jasnem razumijevanju ciljeva, načina i postupaka istraživanja te mogućih koristi ili rizika za Vaše dijete kao ispitanika. Stoga Vas molimo da, prije donošenja odluke, pažljivo pročitate i proučite ovu obavijest, a u slučaju nejasnoća molimo Vas da pitate istraživače i liječnike, sudionike istraživanja, koji su spremni i dužni Vam odgovoriti na svako pitanje.

Sudjelovanje Vašeg djeteta / šticećenika u ovom ispitivanju je dobrovoljno i može se u bilo kojem trenutku povući iz istraživanja. Ukoliko odlučite dati pristanak za sudjelovanje u ovom istraživanju, od Vas će se tražiti da potpišete Informirani pristanak uz naznaku datuma. Informirani pristanak potpisuje i istraživač, a potpisanu presliku Informiranog pristanka dobit ćete osobno prije početka navedenog istraživanja. Original Informiranog pristanka nalazi se kod istraživača ovog ispitivanja.

Liječnik - istraživač koji provodi ovo istraživanje neće primiti nikakvu financijsku naknadu

## **Opis ključnog problema i hipoteze istraživanja**

Opekline su jedna od najčešćih traumatskih ozljeda u dječjoj dobi. U području srednje Europe opekline uzrokovane vrućim tekućinama su najčešća vrsta takvih ozljeda te čine gotovo 2/3 svih opeklini kod djece. U najvećem broju slučajeva takve ozljede ne zahtijevaju kirurško liječenje zato što ne dovode do takozvanih dubokih dermalnih i opeklini pune debljine kože. Najvažniji prognostički čimbenik u procjeni dubine opekline kod djece je procjena nadležnog kirurga koji najranije 3. ili 4. dan po ozljedi donosi procjenu o kojem stupnju opekline se radi. Ukoliko nadležni kirurg pogriješi te precijeni dubinu opekline, za dijete to znači suvišnu operaciju zato što opekline koje imaju potencijal zarasti unutar 3 tjedna ne zahtijevaju kirurško liječenje, odnosno neoperativno liječenje ima superiorne rezultate operacijskom liječenju. Kako je inspekcija nadležnog kirurga, neovisno o tome koliko iskustva imao, subjektivna metoda, neizbježno je da pri takvoj procjeni može doći do pogrešaka koje mogu dovesti ili do prekomjerno konzervativnog pristupa kada su duboke opekline liječene neoperativnim metodama što pak dovodi do infekcija i produljenog tijeka bolesti ili pak, kako je ranije navedeno, suvišnih operacijskih zahvata.

S obzirom na to da je još prije 27 godina dokazano kako se u opečenom tkivu lokalno stvaraju upalni medijatori interleukin-6 i interleukin – 8, naša je pretpostavka da bi njihova razina u krvi trebala ovisiti o vrsti opekline. Drugim riječima, ukoliko se radi o dubljoj opeklini, razina ovih dvaju upalnih medijatora bi trebala biti konstantnija, a kada se radi o površnoj opeklini, njihova bi se razina trebala brže smanjivati. Time bismo dobili jedan objektivni pokazatelj koji bi nam pomogao u procjeni dubine opekline.

## **Cilj i svrha istraživanja**

Primarni cilj istraživanja je odrediti dinamiku serumske koncentracije upalnih medijatora IL-6 i IL-8 kod djece s opeklinama.

## **Uloga vas kao ispitanika u istraživanju**

Sudjelovanje Vašeg djeteta u projektu uključivat će sljedeće postupke:

- Uzimanje uzorka krvi u tri navrata – između 48 i 72 h od ozljede, 5. dan od ozljede i 8. dan od ozljede
- Uzimanje brisa opekline za mikrobiološku analizu pri previjanjima na prethodno navedene dane od ozljede – ovaj postupak spada u standardne postupke liječenja kod opeklini
- Fotodokumentacija izgleda opekline na prethodno navedene dane od ozljede

## **Koje su za vas moguće prednosti i koristi od sudjelovanja?**

Otkrivanje objektivnih kriterija za procjenu dubine opekline bi unaprijedilo liječenje opeklinskih ozljeda kod djece. Vjerujemo da bi se na taj način smanjio broj nepotrebnih kirurških zahvata i preciznije donijele odluke kada je uistinu potrebno kirurško liječenje.

Roditelji ispitanika i ispitanici će dobiti potrebne informacije o tijeku, liječenju i aktivnosti bolesti. Sudjelovanjem Vašeg djeteta u ispitivanju unapređujete skrb za djecu s opeklinskim ozljedama.

U slučaju da rezultati istraživanja ukažu na čimbenike koji uzrokuju ili značajno doprinose riziku za nastanak bolesti, ispitanik će o tome biti obaviješten. Ispitanik također može biti obaviješten o rezultatima istraživanja na vlastiti zahtjev.

### **Rizici istraživanja za ispitanika**

Prilikom uzimanja krvi za analizu ispitanik može osjetiti neugodnost radi uboda. Taj je rizik značajnije izražen za manju nego za stariju djecu.

### **Dobrovoljno sudjelovanje**

Sudjelovanje u ovome istraživanju je u potpunosti dobrovoljno. Vaša odluka o tome želite li ili ne želite uključiti člana Vaše djetete / šticećenika u ovo istraživanje ni na koji način neće utjecati na način, postupke i tijek njegovog liječenja. Ukoliko se odlučite da član Vaše djetete / šticećenik sudjeluje u istraživanju u bilo kojem trenutku možete prekinuti njegovo sudjelovanje u njemu. Odluka o prekidanju sudjelovanja u istraživanju ni na koji način neće utjecati na način, postupke i tijek liječenja. Ukoliko želite prekinuti sudjelovanje u ovom istraživanju dovoljno je samo to reći liječniku / istraživaču.

### **Povjerljivost i zaštita osobnih podataka**

Svi osobni podaci bit će pohranjeni i obrađivani u elektroničkom obliku, a voditelj projekta i njegovi suradnici su dužni u potpunosti poštivati propisane postupke za zaštitu osobnih podataka. Biološki materijal (uzorci krvi) će se iskoristiti isključivo u svrhu istraživanja te će se uništiti po završetku istraživanja i neće biti poslani/prodani trećoj strani za daljnja istraživanja. U naše baze podataka Vaše će djetete / šticećenik biti uneseno prema inicijalima imena i prezimena i pomoću posebnog koda. Medicinsku dokumentaciju će pregledavati samo istraživači, a ime Vašeg djeteta nikada neće biti otkriveno trećim osobama. Pristup dokumentaciji Vašeg djeteta mogu imati i predstavnici Etičkog povjerenstva Klinike za dječje bolesti i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Prema zakonu o zaštiti podataka Europske unije ( Direktiva o zaštiti podataka, koja je 25. svibnja 2018. zamijenjena općom uredbom o zaštiti podataka), istraživač donosi važne odluke u korištenju i otkrivanju vaših osobnih podataka te će kao „kontrolor“ biti zajednički odgovoran za poštivanje tog zakona.

Putem istraživača imate pravo pristupiti svim podacima prikupljenim o Vašem djetetu/šticećeniku te tražiti njihove ispravke ako se netočni tijekom provođenja istraživanja/po završetku aktivnog sudjelovanja u istraživanju.

Imate pravo na pritužbu na način kako se postupa s podacima Vašeg djeteta/šticećenika, a možete je uputiti nadležnom odgovornom tijelu za provođenje zakona o zaštiti osobnih podataka.

Popis nadležnih tijela u Europskoj uniji dostupan je na ovoj poveznici: [http://ec.europa.eu/justice/data-protection/article29/structure/data-protection-authorities/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/justice/data-protection/article29/structure/data-protection-authorities/index_en.htm). Za Republiku Hrvatsku nadležno tijelo kojem možete uputiti pritužbu je Agencija za zaštitu osobnih podataka, Selska cesta 136, HR - 10 000 Zagreb.

Imate pravo tražiti da se unište svi prethodno prikupljeni uzroci.

Ovo se istraživanje može provesti samo prikupljanjem i korištenjem osobnih podataka ispitanika na način opisan u ovom informiranom pristanku te u njemu možete sudjelovati samo ako na to pristanete. Ako imate bilo kakvih pitanja, komentara ili pritužbi u vezi s načinom na koji se postupa s podacima Vašeg djeteta/šticećenika, prvo trebate kontaktirati istraživača, a on će Vaš zahtjev proslijediti osoblju odgovornom za zaštitu podataka.“

### **Za što će se koristiti podaci dobiveni u ovom znanstvenom istraživanju?**

Podaci dobiveni u ovom znanstvenom istraživanju bit će primjenjivi u kliničkoj praksi te se očekuje njihovo objavljivanje u odgovarajućim znanstvenim časopisima i publikacijama. Pri tome će identitet Vašeg djeteta ostati u potpunosti anoniman i zaštićen.

### **Tko organizira i tko je odobrio ovo istraživanje?**

Ovo se istraživanje provodi u sklopu doktorsku disertacije voditelja studije, dr. Roka Kralja, specijalista dječje kirurgije zaposlenog na Odjelu za traumatologiju, opekline i plastično-rekonstrukcijsku kirurgiju Klinike za dječje bolesti Zagreb. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Klinike za dječje bolesti Zagreb te Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Istraživanje se provodi u skladu sa svim primjenjivim smjernicama čiji je cilj osigurati pravilno provođenje istraživanja te sigurnost osoba koje u njemu sudjeluju, uključujući «Osnove dobre kliničke prakse», «Helsinšku deklaraciju» i načela o medicinskim istraživanjima na ljudima (Medical Research involving Human Subject Act, WMO).

### **Koga možete kontaktirati za dodatne obavijesti i upite?**

Sve dodatne informacije možete dobiti na:

Rok Kralj dr. med

Odjelu za traumatologiju, opekline i plastično-rekonstrukcijsku kirurgiju

Klinika za dječje bolesti Zagreb

Klaićeva 16, 10 000 Zagreb

Tel: 099/621-6446

[Rok.Kralj@kdb.hr](mailto:Rok.Kralj@kdb.hr)

### **O vašoj pisanoj suglasnosti za sudjelovanje u ovom istraživanju?**

Preslik dokumenta (potpisne stranice) koji trebate potpisati ako pristajete da Vaše dijete sudjeluje u ovom istraživanju dobit ćete Vi i voditelj istraživanja. Izvorni primjerak dokumenta će zadržati i čuvati voditelj istraživanja. Hvala Vam što ste pročitali ovaj dokument i razmotrili mogućnost sudjelovanja Vašeg djeteta u ovom znanstvenom

istraživanju. Ova obavijest je sastavljena u skladu s odredbama Zakona o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03) i Zakona o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04).

Ovaj tekst pročitajte zajedno s istraživačem.

Svojim potpisom potvrđujem da sam informiran (a) o ciljevima, prednostima i rizicima ovoga istraživanja i pristajem da moje dijete / štíćenik \_\_\_\_\_ sudjeluje u ovome istraživanju.

U Zagrebu, \_\_\_\_\_ (datum).

\_\_\_\_\_  
Potpis roditelja / skrbnika

\_\_\_\_\_  
Potpis voditelja istraživanja

## **Prilog 2.**

Informirani pristanak na sudjelovanje u istraživanju

„Prognostička vrijednost serumskih koncentracija interleukina-6 i interleukina-8 kod dermalnih opeklinskih ozljeda u djece“

Klinika za dječju kirurgiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb

Voditelj istraživanja: Rok Kralj dr. med.

Pročitaj ovaj tekst s mamom ili tatom!

Provodimo istraživanje kojim bismo htjeli doći do odgovora na pitanje o tome kada je opeklinske ozljede kod djece bolje liječiti operacijom, a kada ne. Naime, one opekline koje zarastaju u cijelosti unutar tri tjedna ne treba operirati, a za one koje zarastaju dulje od tri tjedna bi bilo bolje operirati. Uzimajući uzorke tvoje krvi u točno određenom razdoblju bi nam ti mogla/ao pomoći u tome da donesemo pravilan zaključak o tome kada je opekline bolje operirati a kada nije.

Kao dio naše studije, molimo te da pristaneš na to da u tri navrata (treći, peti i osmi dan od ozljede) izvadimo uzorak tvoje krvi iz vene ili iz vrška prsta.

Istraživanje će se provesti u Klinici za dječje bolesti Zagreb.

Istraživanje se provodi u svrhu izrade doktorske disertacije voditelja studije, dr. Roka Kralja.

Tvoje sudjelovanje u istraživanju je dobrovoljno i možeš ga u bilo kojem trenutku povući.

Liječnik - istraživač koji provodi ovo istraživanje neće primiti nikakav novac za istraživanje.

### **PODACI O ISTRAŽIVANJU**

Opekline su jedna od najčešćih traumatskih ozljeda kod djece. U području srednje Europe opekline uzrokovane vrućim tekućinama su najčešća vrsta takvih ozljeda te čine gotovo 2/3 svih opekline kod djece. U najvećem broju slučajeva takve ozljede ne zahtijevaju kirurško liječenje zato što ne dovode do takozvanih dubokih dermalnih i opekline pune debljine kože. Najvažniji prognostički čimbenik u procjeni dubine opekline kod djece je procjena nadležnog kirurga koji najranije 3. ili 4. dan po ozljedi donosi procjenu o kojem stupnju opekline se radi. Ukoliko nadležni kirurg pogriješi te precijeni dubinu opekline, za dijete to znači suvišnu operaciju zato što opekline koje imaju potencijal zarasti unutar 3 tjedna ne zahtijevaju kirurško liječenje, odnosno neoperativno liječenje ima bolje rezultate nego operacijsko liječenje. Kako je inspekcija nadležnog



kirurga, neovisno o tome koliko iskustva imao, nepotpuno pouzdana metoda, neizbježno je da pri takvoj procjeni može doći do pogrešaka koje mogu dovesti ili do prekomjerno konzervativnog pristupa kada su duboke opekline liječene neoperativnim metodama što pak dovodi do infekcija i produljenog tijeka bolesti ili pak, kako je ranije navedeno, suvišnih operacijskih zahvata.

S obzirom na to da je još prije 27 godina dokazano kako se u opečenom tkivu stvaraju prenositelji upale interleukin-6 i interleukin – 8, mislimo da bi njihova razina u krvi trebala ovisiti o vrsti opekline. Drugim riječima, ukoliko se radi o dubljoj opeklini, razina ovih dvaju prenositelja upale bi trebala biti

konstantnija, a kada se radi o površnoj opeklini, njihova bi se razina trebala brže smanjivati. Time bi dobili jedan objektivni pokazatelj koji bi nam pomogao u procjeni dubine opekline.

## RIZICI I KORISTI

Sudjelovanje u ovoj studiji neće tebi donijeti nikakvu štetu, osim lagane neugode prilikom uboda za uzimanje uzorka krvi. S druge strane, to ti neće pomoći na bilo koji način. Nadamo se da će nama pomoći da saznamo više o tome kako na najbolji način pomoći djeci s opeklinama.

Tvoji odgovori na naša pitanja i uzorci krvi koje smo prikupili tijekom ove studije bit će zadržani u tajnosti. Tvoje ime neće biti korišteno i držat će se u tajnosti, a nitko tko čita o našem istraživanju neće znati da si to ti. Čuvamo stvari zatvorene pa ih samo obučeni laboratorijski radnici vide.

Putem istraživača imaš pravo pristupiti svim podacima prikupljenim o tebi. Možeš tražiti njihove ispravke ako su netočni tijekom provođenja istraživanja/po završetku aktivnog sudjelovanja u istraživanju

Imaš pravo na pritužbu na način kako se postupa s tvojim podacima.

Ne moraš sudjelovati u ovoj studiji.

U svakom trenutku možeš prestati sudjelovati u ovome istraživanju.

Ako želiš prestati raditi istraživanje, reci to onome koji te ispituje (ime osobe). Ako se odlučiš zaustaviti prije nego što završimo, svi odgovori koje si već dao/la bit će uništeni. Nema kazne za zaustavljanje.

Ako imaš pitanja ovom istraživanju pitaj:

Rok Kralj, 099/621-6446

Slažem se da sudjelujem u gore opisanom istraživačkom istraživanju.

Potpis: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

Primit ćeš jedan ovakav potpisani obrazac za sebe na čuvanje.

## **Prilog 3.**

Informirani pristanak na sudjelovanje u istraživanju

„Prognostička vrijednost serumskih koncentracija interleukina-6 i interleukina-8 kod dermalnih opeklinških ozljeda u djece“

Klinika za dječju kirurgiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb

Voditelj istraživanja: Rok Kralj dr. med.

Poštovani,

molimo pročitajte ovaj tekst zajedno sa svojim roditeljima ili skrbnicima prije nego što odlučite sudjelovati u istraživanju. Vaš roditelj ili skrbnik dat će dopuštenje za Vaše sudjelovanje u ovome istraživanju, ali je nužno i da Vi za ovo istraživanje date svoju privolu i razumijete o kakvom se istraživanju radi.

Provodimo istraživanje kojim bismo htjeli doći do odgovora na pitanje o tome kada je opeklinške ozljede kod djece bolje liječiti operacijom, a kada ne. Naime, one opekline koje zarastaju u cijelosti unutar tri tjedna ne treba operirati, a za one koje zarastaju dulje od tri tjedna bi bilo bolje operirati. Uzimajući uzorke tvoje krvi u točno određenom razdoblju bi nam ti mogla/ao pomoći u tome da donesemo pravilan zaključak o tome kada je opekline bolje operirati a kada nije.

Kao dio naše studije, molimo Vas da pristanete na to da u tri navrata (treći, peti i osmi dan od ozljede) izvadimo uzorak Vaše krvi iz vene ili iz vrška prsta.

Za ovo se istraživanje neće isplaćivati naknada.

Istraživanje će se provesti u Klinici za dječje bolesti Zagreb a provodi se u svrhu izrade doktorske disertacije voditelja studije, dr. Roka Kralja.

Vaše sudjelovanje u istraživanju je dobrovoljno i možete ga u bilo kojem trenutku povući.

Liječnik - istraživač koji provodi ovo istraživanje neće primiti nikakva novac za istraživanje.

### **PODACI O ISTRAŽIVANJU**

Opekline su jedna od najčešćih traumatskih ozljeda kod djece. U području srednje Europe opekline uzrokovane vrućim tekućinama su najčešća vrsta takvih ozljeda te čine gotovo 2/3 svih opekline kod djece. U najvećem broju slučajeva takve ozljede ne zahtijevaju kirurško liječenje zato što ne dovode do takozvanih dubokih dermalnih i opekline pune debljine kože. Najvažniji prognostički čimbenik u procjeni dubine opekline kod djece je procjena nadležnog kirurga koji najranije 3. ili 4. dan po ozljedi

donosi procjenu o kojem stupnju opekline se radi. Ukoliko nadležni kirurg pogriješi te precijeni dubinu opekline, za dijete to znači suvišnu operaciju zato što opekline koje imaju potencijal zarasti unutar 3 tjedna ne zahtijevaju kirurško liječenje, odnosno neoperativno liječenje ima bolje rezultate nego operacijsko liječenje. Kako je inspekcija nadležnog kirurga, neovisno o tome koliko iskustva imao, subjektivna metoda, neizbježno je da pri takvoj procjeni može doći do pogrešaka koje mogu dovesti ili do prekomjerno konzervativnog pristupa kada su duboke opekline liječene neoperativnim metodama

što pak dovodi do infekcija i produljenog tijeka bolesti ili pak, kako je ranije navedeno, suvišnih operacijskih zahvata.

S obzirom na to da je još prije 27 godina dokazano kako se u opečenom tkivu stvaraju prenositelji upale interleukin-6 i interleukin – 8, mi mislimo da bi njihova razina u krvi trebala ovisiti o vrsti opekline. Drugim riječima, ukoliko se radi o dubljjoj opeklini, razina ovih dvaju prenositelja upale bi trebala biti konstantnija, a kada se radi o površnoj opeklini, njihova bi se razina trebala brže smanjivati. Time bi dobili jedan objektivni pokazatelj koji bi nam pomogao u procjeni dubine opekline.

## RIZICI I KORISTI

Sudjelovanje u ovoj studiji neće Vam donijeti nikakvu štetu, osim što ćete tri puta morati istrpjeti vađenje krvi. S druge strane, Vama neće pomoći na bilo koji način. Nadamo se da će nama pomoći da saznamo više o tome kako na najbolji način pomoći djeci s opeklinama.

Informacije koje nam date tijekom ove studije neće biti javno dostupne. Vaše ime neće biti korišteno, a popis koji povezuje naziv koda dodijeljen Vašem pravom imenu uništiti će se nakon što se svi podaci prikupljaju, nitko tko čita o našoj studiji neće znati da ste to Vi. Čuvamo stvari zatvorene kako bi ih samo istraživači vidjeli.

Putem istraživača imate pravo pristupiti svim podacima prikupljenima o Vama. Možete tražiti njihove ispravke ako su netočni tijekom provođenja istraživanja/po završetku aktivnog sudjelovanja u istraživanju

Imate pravo na pritužbu na način kako se postupa s Vašim podacima, a možete je uputiti nadležnom odgovornom tijelu za provođenje zakona o zaštiti osobnih podataka.

Ne morate sudjelovati u ovoj studiji.

U svakom trenutku možete prestati sudjelovati u ovome istraživanju.

Ako želite prestati sudjelovati u istraživanju, recite to istraživaču. Ako se odlučite zaustaviti prije nego što završimo, svi odgovori koje ste već dali i svi materijali koji su od Vas prikupljeni (krv i slično) bit će uništeni. Nema kazne za zaustavljanje i odbijanje sudjelovanja u istraživanju.

Tko je odobrio ovo istraživanje?

Ovo se istraživanje provodi u sklopu doktorsku disertacije voditelja studije, dr. Roka Kralja, specijalista dječje kirurgije zaposlenog na Odjelu za traumatologiju, opekline i plastično-rekonstrukcijsku kirurgiju Klinike za dječje bolesti Zagreb. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Klinike za dječje bolesti Zagreb te Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Istraživanje se provodi u skladu sa svim primjenjivim smjernicama čiji je cilj osigurati pravilno provođenje istraživanja te sigurnost osoba koje u njemu sudjeluju, uključujući «Osnove dobre kliničke

prakse», «Helsinšku deklaraciju» i načela o medicinskim istraživanjima na ljudima (Medical Research involving Human Subject Act, WMO).

Ako imate pitanja ovom istraživanju slobodno kontaktirajte:

Rok Kralj

Odjel za traumatologiju, opekline i plastično-rekonstruktivnu kirurgiju

Klinika za dječju kirurgiju

Klinika za dječje bolesti Zagreb

099/621-6446

Rok.Kralj@kdb.hr

Slazem se da sudjelujem u gore opisanom istraživačkom istraživanju.

Potpis: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

Primit ćete kopiju ovog obrasca za svoju evidenciju.

