

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

Doktorský studijní program
Chirurgie

Operační léčba hlubokých popálenin kombinací dermoepidermální autotransplantace a lokální
transplantace koncentráту autologních trombocytů

**Surgical therapy of deep burns – dermoepidermal autotransplantation combined with
local transplantation of autologous platelet concentrate**

MUDr. Hana Klosová

Školitel: **Doc. MUDr. Leo Klein, CSc.**

Hradec Králové, 29. 1. 2014

Obhajoba dne:

PROHLÁŠENÍ AUTORA

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Tato práce Tato práce vznikla za podpory grantu Moravskoslezského kraje (Grant FNO-99-OVZ-09-024-Dot).

V Hradci Králové 29. 1. 2014

MUDr. Hana Klosová

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych chtěla s úctou poděkovat mému školiteli Doc. MUDr. Leo Kleinovi, CSc. za dlouhodobou spolupráci, odborné a metodické vedení a veškerou pomoc, kterou mi v průběhu studia a při vzniku této práce věnoval. Velmi chci poděkovat svým kolegům z Popáleninového centra Fakultní nemocnice Ostrava MUDr. Jiřímu Štětinskému a MUDr. Monice Adámkové, kteří mi pomáhali v dlouhodobém sledování pacientů. Rovněž bych chtěla poděkovat RNDr. Stanislavu Hledíkovi, Ph.D. vedoucímu Ústavu fyziky Filozoficko-přírodovědecké fakulty Slezské univerzity v Opavě za rady a pomoc při studiu statistických metod a vytvoření koncepce statistického zpracování této práce. Velmi děkuji Ing. Ivetě Bryjové z Katedry kybernetiky a biomedicínského inženýrství VŠB–TU Ostrava za obětavou spolupráci a pomoc při komplikované a časově náročné extrakci kutometrických dat. Mnohokrát děkuji svému kolegovi MUDr. Ladislavu Petrášovi za odborné připomínky a jazykové korektury a paní Táně Malé za pečlivou a rozsáhlou fotodokumentaci celé práce. Velký dík patří mé rodině za trpělivou a chápající podporu v průběhu celého mého studia.

OBSAH

POUŽITÉ ZKRATKY	6
1. ÚVOD DO PROBLEMATIKY	8
1.1 POUŽITÍ DESTIČKOVÉHO KONCENTRÁTU V LÉČBĚ POPÁLENIN.....	9
1.2 SLOŽENÍ DESTIČKOVÉHO KONCENTRÁTU.....	10
1.3 ÚČINKY TROMBOCYTÁRNÍCH RŮSTOVÝCH FAKTORŮ.....	16
1.4 ÚČINKY DESTIČKOVÉHO KONCENTRÁTU.....	16
1.5 BEZPEČNOST DESTIČKOVÉHO KONCENTRÁTU.....	17
2. CÍLE A HYPOTÉZA DISERTAČNÍ PRÁCE	18
3. SOUBOR NEMOCNÝCH	18
3.1 SOUBOR NEMOCNÝCH A TYP STUDIE.....	18
3.2 ZAŘAZOVACÍ A VYLUČOVACÍ KRITÉRIA.....	18
3.3 STATISTICKÉ METODY ZPRACOVÁNÍ DAT.....	19
4. METODY STUDIE	20
4.1 INDIKACE OPERAČNÍ LÉČBY.....	20
4.2 ČASOVÁNÍ OPERAČNÍ LÉČBY.....	22
4.3 PRŮBĚH OPERACE.....	22
4.4 PŘÍPRAVA A APLIKACE APC.....	24
4.5 LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ.....	27
4.6 HISTOPATOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ.....	28
4.7 HODNOCENÍ KVALITY, PRŮBĚHU A RYCHLOSTI HOJENÍ.....	30
4.8 HODNOCENÍ INTENZITY BOLESTI.....	32
4.9 NUTRIČNÍ STAV PACIENTŮ.....	33
4.10 LASERDOPPLER PERFUSION IMAGING (LDPI).....	35
4.11 HODNOCENÍ STAVU A VÝVOJE JIZVENÍ.....	36
4.12 DIGITÁLNÍ FOTODOKUMENTACE.....	45
5. VÝSLEDKY	46
5.1 POPISNÉ CHARAKTERISTIKY OBOU SKUPIN PACIENTŮ.....	46
5.2 LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ.....	60
5.3 HISTOPATOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ.....	86
5.4 KVALITA HOJENÍ TRANSPLANTOVANÝCH PLOCH.....	88
5.5 RYCHLOST POSTUPU HOJENÍ TRANSPLANTOVANÝCH PLOCH.....	104
5.6 HOJENÍ ODBĚROVÝCH PLOCH.....	124
5.7 BOLEST V OBLASTI TRANSPLANTOVANÝCH PLOCH A LÉČBA ANALGETIKY.....	134
5.8 NUTRIČNÍ SKRÍNING.....	147
5.9 LASERDOPPLER PERFUSION IMAGING (LDPI) MONITORING PERFUZE TRANSPLANTOVANÝCH PLOCH A JIZEV.....	153
5.10 HODNOCENÍ VÝVOJE A STAVU JIZVENÍ DLE VANCOUVER SCAR SCALE (VSS) SKÓRE.....	174
5.11 KUTOMETRICKÝ MONITORING VISKOELASTICITY JIZEV.....	194
6. DISKUZE	200
7. ZÁVĚRY	209
7.1 DEMOGRAFICKÉ CHARAKTERISTIKY OBOU SLEDOVANÝCH SOUBORŮ PACIENTŮ	209
7.2 LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ.....	209
7.3 HISTOPATOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ.....	210
7.4 KVALITA HOJENÍ TRANSPLANTOVANÝCH PLOCH.....	211
7.5 RYCHLOST A PRŮBĚH HOJENÍ TRANSPLANTOVANÝCH PLOCH.....	213
7.6 HOJENÍ ODBĚROVÝCH PLOCH.....	214
7.7 INTENZITA A LÉČBA BOLESTI V PRŮBĚHU HOJENÍ TRANSPLANTOVANÝCH PLOCH.....	214
7.8 STAV A VÝVOJ JIZVENÍ.....	214
7.9 LDPI PERFUZE TRANSPLANTOVANÝCH PLOCH A JIZEV U PACIENTŮ LÉČENÝCH DEATR V KOMBINACI S APC.....	215

7.10 KUTOMETRIE.....	217
7.11 CELKOVÉ SHRnutí A VÝSTUPY PRO KLINICKOU PRAXI	217
8. POUŽITÁ LITERATURA	219

POUŽITÉ ZKRATKY

ACD-A – Acid Citrate Dextrose A

ADP – adenosindifosfát

ATP – adenosintrifosfát

APC – koncentrát autologních trombocytů (Autologous Platelet Concentrate)

APC+DEATR – dermoepidermální autotransplantace kombinovaná s topickou transplantací koncentrátu autologních krevních destiček

APTT – aktivovaný parciální trombinový čas

ARK – Anesteziologicko-resuscitační klinika

AST – aspartátaminotransferáza

BMI – index tělesné hmotnosti (Body Mass Index)

CRP – C-reaktivní protein

ČLS JEP – Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně

DEATR – dermoepidermální autotransplantace

DEAT – dermoepidermální autotransplantáty

EGF – epidermální růstový faktor (Epidermal Growth Factor)

ELISA – enzymová imunoanalýza (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)

ESPEN – Evropská společnost klinické výživy a metabolismu (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism)

FGF – fibroblastový růstový faktor (Fibroblast Growth Factor)

bFGF – bazický fibroblastový růstový faktor

FN – fakultní nemocnice

GDP – guanosindifosfát

GMT – gama-glutamyltransferáza

GTP – guanosintrifosfát

IGF – inzulínu podobný růstový faktor (Insulin Like Growth Factor)

IL-8 – interleukin 8

INR – mezinárodní normalizovaný poměr (International Normalised Ratio)

KV onemocnění – kardiovaskulární onemocnění

LDPI – laserdopplerometrické zobrazení perfuze (Laser Doppler Perfusion Imaging)

Max – maximum

Min – minimum

MMP – metaloproteázy
MPV – střední objem trombocytů (Mean Platelet Volume)
NRS 2002 – Nutritional Risk Screening 2002
PAI – inhibitor aktivátoru plazminogenu (Plasminogen Activator Inhibitor)
PAR – receptory aktivovatelné proteinázami (Protease-activated receptors)
PC FNO – Popáleninové centrum Fakultní nemocnice Ostrava
PF4 – destičkový faktor 4 (Platelet factor 4)
PDGF – destičkový růstový faktor (Platelet Derived Growth Factor)
PDW – distribuční šířka trombocytů (Platelet Distribution Width)
POD – pooperační den
POM1 – první pooperační měsíc
POM3 – třetí pooperační měsíc
POM6 – šestý pooperační měsíc
POM12 – dvanáctý pooperační měsíc
PPP – plazma chudá na krevní destičky (Platelet Poor Plasma)
PRP – plazma s vysokou koncentrací krevních destiček (Platelet Rich Plasma)
PU – perfuzní jednotky (Perfusion Units, PU)
SD – směrodatná odchylka (Standard Deviation)
SDF – stromální buněčný faktor (stromal cell-derived factor)
sIL2R – solubilní receptor interleukinu 2
SSLB – Společnost pro studium a léčbu bolesti
TBSA – celkový tělesný povrch (Total Body Surface Area)
TČ – trombinový čas
Test.krit. – testové kritérium
TGF- β – transformující růstový faktor beta (Transforming Growth Factor β)
TFPI – inhibitor tkáňového faktoru (Tissue Factor Pathway Inhibitor)
TXA2 – tromboxan A2
VAS – Vizuální analogová stupnice
VEGF – cévní endotelový růstový faktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VSS – Vancouver Scar Scale
WB – plná žilní krev (Whole Blood)
WHO – Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)
vWF – von Willebrandův faktor

1. ÚVOD DO PROBLEMATIKY

Jedinou kauzální léčbou popálení hloubky stupně III a nehojícího se popálení hlubokého stupně IIb je autotransplantace kůže. Cílem chirurgické léčby hlubokých popálenin je co nejrychlejší a nejkvalitnější zhojení transplantovaných ploch. Tato léčba má svoje limity zejména u rozsáhlých popáleninových úrazů, kde je z pohledu chirurgické léčby hlavním problémem nedostatek odběrových ploch. Tento problém nám pomáhá částečně řešit tzv. „mesh grafting“ neboli síťování dermoepidermálních autotransplantátů. Žádoucí je co největší bezpečná expanze autotransplantátů při jejich meshování, aniž by tím došlo ke ztrátě jejich vitality a následnému odloučení. Dalšími léčebnými metodami při nedostatku odběrových ploch jsou smíšená transplantace s použitím biologických acelulárních xenotransplantátů ke stimulaci hojení široce meshovaných kožních štěpů, mikrografting tzv. meek technikou, aplikace polosyntetických prefabrikovaných dermálních náhrad či jejich kombinace s aplikací keratinocytů, a to zejména při absolutním nedostatku vhodných odběrových ploch. Použití těchto metod je mnohdy provázáno komplikacemi při hojení a jejich použití je rovněž limitováno i jejich vysokou cenou. Proto jsou dlouhodobě hledány nové možnosti a způsoby terapie. Jednou ze slibných metod se jeví využití autologního destičkového koncentrátu k podpoře a urychlení hojení kožních autotransplantátů.

Historie využití krve k přípravě produktů pro podporu hojení ran je stará přibližně 40 let, kdy bylo poprvé použito fibrinové lepidlo z koncentrovaného fibrinogenu, jehož polymerace je indukována účinkem trombinu a kalcia^[78].

Destičkové koncentráty jsou v klinické praxi používány ke zlepšení průběhu hojení různých typů ran přibližně 14 let. Poprvé byl autologní destičkový koncentrát v klinické praxi použit ke zlepšení hojení zlomenin dolní a horní čelisti u deseti pacientů ve stomatochirurgii. Výsledky studie publikované v roce 1999 uváděly rychlejší hojení u pacientů léčených pomocí destičkového koncentrátu oproti kontrolní skupině^[1]. Dřívější studie a publikace se týkaly použití autologního fibrinového gelu či fibrinového lepidla^[42,78]. Nejvíce zkušeností je v oboru hojení chronických nehojících se ran^[17], ve stomatochirurgii^[57,70,97], plastické chirurgii^[9], v kardiochirurgii^[59,114], sportovní medicíně^[82], traumatologii a ortopedii^[2]. V posledních letech stále narůstá frekvence použití destičkových koncentrátů v léčbě akutních ran^[51].

1.1 POUŽITÍ DESTIČKOVÉHO KONCENTRÁTU V LÉČBĚ POPÁLENIN

V popáleninové medicíně, na rozdíl od ostatních chirurgických oborů, proběhlo pouze několik studií zabývajících se účinností autologního destičkového koncentrátu. V roce 2004 byly publikovány kazuistiky hojení odběrových ploch u dvou pacientů. U každého z nich byly vždy ve vzájemné blízkosti dvě odběrové plochy, které byly odděleny pruhem zdravé kůže. Jedna odběrová plocha byla léčena pomocí lokální aplikace destičkového koncentrátu, druhá odběrová plocha byla léčena zvyklým způsobem. Šest dní po operaci bylo klinicky zjevné rychlejší hojení odběrových ploch léčených pomocí destičkového koncentrátu; tyto plochy byly šestý pooperační den z 95 % přeepitelizovány nově vytvořeným epitelem a bez periferního erytému. Naproti tomu odběrové plochy léčené obvyklým způsobem byly po okraji se zřetelným lemem erytému a přeepitelizovány pouze z 5 % či méně. Histologické vyšetření vzorků odebraných tento šestý pooperační den ukázalo u prvního z pacientů v oblastech s destičkovým koncentrátem probíhající epitelizaci se zralou dermis. V oblastech léčených zvyklým způsobem nebyla histologicky detekována probíhající epitelizace, nalezena byla granulační tkáň s dominancí makrofágů a bujícími mladými fibroblasty. S odstupem šesti měsíců po operaci byla jizva v oblasti aplikace destičkového koncentrátu méně patrná a s normální pigmentací oproti výraznější a hypopigmentované jizvě v oblasti odběrové plochy léčené zvyklým způsobem. U jiného pacienta po odběru dermoepidermálních autotransplantátů byly jizvy v oblastech léčených s využitím destičkového koncentrátu v odstupu 45 dní po operaci popisovány s menší vaskularitou a silnější vrstvou epitelu^[75].

Destičkový koncentrát je možno aplikovat též injekčně, jak bylo popsáno v roce 2007 ve studii, která se zabývala účinností subkonjunktiválně injikovaného destičkového koncentrátu v léčbě popálenin očí s postižením rohovky. Výsledky studie prokázaly rychlejší průběh hojení u pacientů léčených kombinací zvyklé léčby se subkonjunktivální aplikací destičkového koncentrátu^[77].

V roce 2008 byly publikovány výsledky randomizované studie léčby končetinových ulcerací, kdy byly odběrové plochy léčeny pomocí destičkového koncentrátu. Léčbu podstoupilo celkem 20 pacientů, z nichž u každého byly dvě oddělené odběrové plochy. Randomizací byla vybrána plocha pro léčbu pomocí destičkového koncentrátu. Výsledky studie neprokázaly účinnost destičkového koncentrátu na rychlejší hojení odběrových ploch, rozdíly v rychlosti epitelizace odběrových ploch mezi oběma skupinami pacientů nebyly signifikantní. Jako možný faktor neúčinnosti destičkového koncentrátu v této studii byla diskutována jeho pouze jednorázová peroperační aplikace bez dalších aplikací v pooperačním průběhu^[19].

V roce 2008 byly publikovány výsledky randomizované studie u 59 pacientů, která byla

zaměřena na léčbu akutních ran a popálenin vzniklých v důsledku tření pomocí lokální aplikace autologního destičkového gelu. Výsledky ukázaly signifikantně rychlejší hojení u ran léčených pomocí aplikace destičkového gelu oproti skupině pacientů, která byla léčena tradičním způsobem^[58].

V roce 2011 byla publikována kazuistika léčby odběrové plochy po odběru dermo-epidermálních autotransplantátů na stehně u 67letého muže, kdy část odběrové plochy byla léčena s využitím destičkového koncentrátu, zbylá část plochy sloužila jako kontrolní oblast. Destičkový koncentrát byl aplikován na odběrovou plochu ve formě spreje, a to jednak peroperačně, jednak opakovaně pooperačně v průběhu převazů. Výsledky studie ukázaly v oblasti odběrové plochy s aplikací destičkového koncentrátu rychlejší průběh hojení a menší bolestivost při převazech. Histologicky byla prokázána signifikantně hustší dermální cévní síť v oblasti aplikace destičkového koncentrátu v odstupu 13 dní po operaci^[56].

S ohledem na výsledky výše uvedených studií se možnost terapeutického využití destičkového koncentrátu v léčbě popálenin jeví velmi slibnou a současně doposud jen nedostatečně probádanou oblastí klinického výzkumu. Další studie stran účinnosti destičkového koncentrátu k urychlení hojení jsou nezbytné jak v oblasti chirurgické léčby popálenin v celém jejím spektru, tak v oblasti léčby popálenin smíšené hloubky, kde je předpoklad spontánního zhojení bez nutnosti operace.

1.2 SLOŽENÍ DESTIČKOVÉHO KONCENTRÁTU

Autologní destičkový koncentrát (APC, Autologous Platelet Concentrate), široce známý taktéž jako plazma s vysokou koncentrací krevních destiček (PRP, Platelet Rich Plasma) je bioaktivní suspenze, která obsahuje nejenom vysokou koncentraci krevních destiček, ale i leukocyty, plazmu s vysokým obsahem fibrinu, reziduální erytrocyty, růstové faktory, cytokiny a zánětlivé mediátory^[122]. Pro přípravu destičkového koncentrátu je k dispozici celá řada komerčně dostupných zařízení, které se vzájemně liší svými technickými parametry. V závislosti na použitém typu zařízení se svojí kvalitou a kvantitou liší i výsledné destičkové koncentráty. Důsledkem této skutečnosti jsou obtížně srovnatelné výsledky jednotlivých klinických studií, které se zabývaly a zabývají účinností destičkového koncentrátu v klinické praxi. Jednotná metodika přípravy destičkových koncentrátů doposud nebyla stanovena a proto se děje vždy dle pokynů výrobce používaného systému. Vzhledem k širokému spektru zařízení a metod, které jsou používány pro přípravu destičkových koncentrátů, nebylo doposud striktně postulováno nezbytné navýšení koncentrace trombocytů. Často je používaná definice destičkového koncentrátu, která říká, že jde o plazmu bohatou na krevní destičky,

jejichž koncentrace je oproti výchozímu vzorku plné krve signifikantně vyšší^[90]. Nejčastěji je uváděno navýšení koncentrace trombocytů oproti výchozí krvi 3–5x^[93]. Jsou i studie, které uvádějí až osminásobné navýšení koncentrace trombocytů oproti původní krvi^[32]. V in vitro studii, publikované v roce 2006, byly nejlepší výsledky z hlediska proliferace buněk dosaženy při koncentraci trombocytů v destičkovém koncentrátu 2,5x vyšší oproti původní plné krvi^[44]. V destičkovém koncentrátu v důsledku interindividuální variability v množství uvolněných aktivních růstových faktorů není korelace mezi koncentrací trombocytů a hladinami růstových faktorů^[32].

1.2.1 TROMBOCYTY A JEJICH ÚLOHA V DESTIČKOVÉM KONCENTRÁTU

Krevní destičky neboli trombocyty jsou bezjaderné diskoidní elementy, které vznikají v kostní dřeni jako úlomky periferních částí megakaryocytů. Vzhledem k tomu, že neobsahují buněčné jádro, jsou řazeny, podobně jako erytrocyty, mezi tzv. neúplné buňky^[91]. Prekurzorem trombocytů jsou megakaryocyty, které vznikají v průběhu megakaryocytopoézy z pluripotentní kmenové buňky. Prvním článkem megakaryocytopoézy je přeměna pluripotentní kmenové buňky na buňku unipotentní, která se nazývá megakaryoblast a je výchozím článkem megakaryocytární vývojové řady. Megakaryoblast je buňka s průměrem kolem 20 μm s kulatým nebo ledvinovitým jádrem. Megakaryoblast prodělává opakované atypické mitózy, tzv. endomitózy, jejichž podstatou je množení jaderného materiálu bez rozdělení buňky. Současně dochází ke zrání cytoplazmy s tvorbou membránových glykoproteinů, specifických granulí a cytoplazmatické membrány^[91]. Megakaryocytopoéza trvá přibližně 8 dní, je ukončena vznikem megakaryocytu a následována trombocytopoézou, která trvá přibližně 5 hodin a probíhá buď v kostní dřeni, nebo v plicní tkáni.

Z jednoho zralého megakaryocytu může vzniknout až několik tisíc trombocytů, a to buď přímým rozpadem megakaryocytu, nebo tvorbou pseudopodií s jejich následnou fragmentací^[6].

Krevní destičky jsou nejmenší krevní elementy. Jejich průměr je 1,5–3,5 μm a tloušťka se pohybuje v rozpětí 1–1,5 μm . Tvar mají nepravidelný, miskovitý, v podobě bikonvexních disků a mění se podle stupně aktivace trombocytů^[66]. Počet trombocytů se za normálních okolností pohybuje v rozmezí 150–300x10⁹/l. Životnost humánních trombocytů je 8–10 dní^[81]. Většina trombocytů (asi 2/3) je obsažena v cirkulující krvi, zbylá část krevních destiček představuje reverzibilní slezinný pool, z něhož jsou trombocyty průběžně vyplavovány za současné destrukce starých trombocytů. Destrukce trombocytů se děje fagocytózou makrofágy ve slezině, játrech, kostní dřeni a v plicích^[67]. Z hlediska morfologie rozlišujeme

čtyři hlavní části trombocytů:

- 1) **periferní oblast** sestávající z plazmatického obalu, glykokalyxu a membrány,
- 2) **oblast solubilního gelu** sestávající převážně z fibrilových proteinů a tvořící základní jednotku kontraktálního systému trombocytů,
- 3) **oblast organel**, ke které patří delta granula (denzní granula, skladovací), lambda granula – zahrnují hlavně lysozomy s lysozomálními enzymy, alfa granula, peroxizomy, mitochondrie, ribozomy a Golgiho aparát,
- 4) **membrána trombocytů**, která je tvořena otevřeným kanálkovým a denzním tubulárním systémem^[91].

Trombocyty hrají zásadní a centrální roli v procesu hemostázy^[81]. Hemostáza zahrnuje mnohočetné pochody, které vedou k zástavě krvácení vznikem nejprve primárního a poté definitivního trombu s jeho následným rozpuštěním v procesu fibrinolýzy^[110]. Ihned po poranění nebo poškození cévní stěny dochází v průběhu sekund k vazokonstrikci, k obnažení subendotelového kolagenu, z endotelových buněk je uvolňován von Willebrandův faktor, dochází ke shlukování trombocytů v místě poranění a k jejich adhezi k subendoteliálním strukturám. **Adheze trombocytů** k cévní stěně je prvním článkem tvorby **primární hemostatické zátky**, tzv. bílého trombu. Pro normální průběh adheze je nezbytná přítomnost glykoproteinového receptoru (GPIb) v membráně trombocytů a přítomnost plazmatického kofaktoru, kterým je část komplexní molekuly faktoru VIII (von Willebrandův faktor). Trombocyty se adhezí aktivují. Při aktivaci trombocyty činností kontraktálních bílkovin a cytoskeletu mění tvar, stávají se kulovitými a vysílají výběžky, tzv. filopodie. Trombocyty secernují:

- 1) látky, které podporují adhezi dalších destiček (vWF),
- 2) látky, které působí vazokonstrikci (serotonin, PDGF, tromboxan A₂); tím zpomalují tok krve (usnadnění adheze),
- 3) mediátory zesilující aktivitu trombocytů, adhezi a aktivaci dalších destiček (ADP, tromboxan A₂, PAF).

Další fází tvorby bílého trombu je tzv. **reverzibilní agregace trombocytů**, v jejímž průběhu se dále shlukují destičky z krevního proudu k destičkám již adherovaným. Agregaci destiček podporuje adenosindifosfát (ADP), který je uvolňovaný z adherovaných trombocytů, trombin vznikající v malém množství na povrchu trombocytů a TXA₂, který vzniká v kaskádě kyseliny arachidonové, jež je zahájena aktivací destičkové fosfolipázy. Mediátorem agregace je fibrinogen, který se váže na receptory exponované na povrchu trombocytů. Poslední fází tvorby bílého trombu je tzv. **ireverzibilní agregace krevních destiček**, během níž dochází

k uvolnění trombospondinu z destičkových α -granul. Trombospondin stabilizuje vazbu fibrinogenu na destičky a zpevňuje tak mezideštičkové spojení^[86]. Molekuly fibrinogenu vytvářejí můstky mezi jednotlivými destičkami, což je podkladem agregace destiček^[46]. Účinkem trombinu dochází k přeměně fibrinogenu na fibrin a ke tvorbě fibrinových vláken. Vzniklá fibrinová síť zpevňuje výsledný destičkový trombus. Zpevněné fibrinové koagulum se působením kontraktilního aparátu destiček retrahuje, čímž se jeho objem zmenšuje a rána se ještě těsněji uzavírá^[18]. Jako bílý se tento trombus označuje z důvodu, že obsahuje pouze ojedinelé erythrocyty. Bílý trombus neboli primární hemostatická zátka dostačuje sama o sobě k zástavě krvácení pouze při poranění drobných arteriol, venul či kapilár. Při poranění větší cévy vede k zástavě krvácení až definitivní neboli červený trombus. Agregace trombocytů a vytvoření primární fibrinové zátky trvá sekundy až minuty^[110]. Červený trombus sestává z fibrinové sítě, do níž jsou zavzaty erythrocyty. Vzniku fibrinové sítě se účastní faktory plazmatického hemokoagulačního systému. Konečnou fází procesu hemostázy je fibrinolýza, při níž dochází v průběhu hodin až desítek hodin k rozpuštění fibrinového koagula^[110].

Z pohledu účinků destičkového koncentrátu je nejvýznamnější oblast organel s trombocytárními granuly, v nichž jsou skladovány četné bioaktivní faktory, které jsou uvolňovány v průběhu aktivace trombocytů. V cytoplazmě trombocytů existuje několik typů sekrečních a skladovacích granul ohraničených membránou: denzní granula, α -granula, lysozomy a peroxizomy^[91]. **Denzní delta granula** trombocytů obsahují zejména malé molekuly (ADP, ATP, GTP, GDP, histamin, serotonin, polyfosfáty a Ca^{2+})^[124], **α -granula** obsahují hemostatické faktory (faktor V, f.VII, f.XI, f.XIII, vWF, fibrinogen, plazminogen, protein S), angiogenní faktory (angiogenin, VEGF), antiangiogenní faktory (angiostatin, PF4), růstové faktory (PDGF, bFGF, SDF1a, EGF, TGF- β , EGF, IGF), mitogenní faktory (PDGF, VEGF, TGF- β), proteázy (MMP2, MMP9), inhibitory proteáz (C1 inhibitor, PAI-1-Plasminogen activator inhibitor 1, TFPI – Tissue factor pathway inhibitor) a další cytokiny^[121,124]. Některé z těchto faktorů jsou tvořeny megakaryocyty a v trombocytárních granulích skladovány, jiné (fibrinogen, faktor V) jsou vychytávány cirkulujícími trombocyty endocytózou a poté transportovány do α -granul^[121]. Po aktivaci trombocytů dochází k degranulaci a uvolnění výše uvedených faktorů s mnohočetnými, mnohdy vzájemně protichůdnými účinky. Kinetika uvolnění bioaktivních působků z trombocytárních α -granul a mechanismy jejich regulace jsou předmětem intenzivního vědeckého bádání a zdrojem mnoha názorových střetů. Na základě současných poznatků se zdá, že proces uvolnění bioaktivních látek trombocytárních α -granul je fázovitý, část působků je uvolněna bezprostředně po aktivaci trombocytů a zprostředkovává okamžité účinky, část faktorů je uvolněna v pozdějších fázích po aktivaci a zprostředkovává

účinky prolongované. Toto fázovité uvolňování je umožněno heterogenitou, tedy vzájemně odlišným obsahem jednotlivých α -granul^[54]. Fázová kinetika uvolnění jednotlivých bioaktivních působků α -granul zřejmě úzce souvisí s tzv. PAR (Proteinase Activated Receptors) receptory, které jsou exprimovány na povrchu trombocytů. Tyto PAR receptory se významně uplatňují v průběhu agregace trombocytů a zprostředkovávají uvolnění proangiogenetických (VEGF) a antiangiogenetických (endostatin) faktorů^[74]. PAR receptory na povrchu trombocytů jsou dvojího typu, PAR1 a PAR4. Po navázání trombinu na PAR1 nebo PAR4 receptory dochází k aktivaci trombocytů s jejich degranulací a sekrecí bioaktivních působků. Po aktivaci PAR1 receptorů účinkem trombinu dochází k uvolnění proangiogeneticky účinného VEGF z trombocytárních α -granul, po aktivaci PAR4 receptorů je uvolňován antiangiogeneticky působící endostatin. Aktivace PAR1 receptorů probíhá velmi rychle v rozpětí 10–20 s a stejně tak i rychle ustupuje. Aktivace PAR4 receptorů je 20–70x pomalejší a přetrvává déle^[74]. PAR receptory tak hrají velmi významnou roli v procesu angiogeneze a v souvislosti s tím nepřímo ovlivňují i procesy hojení.

1.2.2 ÚLOHA LEUKOCYTŮ V DESTIČKOVÉM KONCENTRÁTU

Velmi důležitou roli v destičkovém koncentrátu hrají **leukocyty**, které jsou nositeli protiinfekčních vlastností^[15] a účastní se i regulací v rámci imunitního systému^[23,29]. Leukocyty též vytvářejí značné množství VEGF^[118].

Jak stimulatory (VEGF, bFGF), tak inhibitory (endostatin, trombospondin) angiogeneze jsou skladovány v α -granulích trombocytů a po aktivaci trombocytů uvolňovány ve vzájemně ekvivalentním množství^[54]. „Přidatné“ VEGF, tvořené leukocyty obsaženými v destičkovém koncentrátu, tak může hrát v procesu angiogeneze poměrně významnou roli. Účinky leukocytů obsažených v destičkovém koncentrátu dosud nebyly blíže zkoumány a objasněny. Možný synergický efekt leukocytů a trombocytů destičkového koncentrátu je zvažován a intenzivně diskutován^[29,33].

1.2.3 ÚLOHA FIBRINU V DESTIČKOVÉM KONCENTRÁTU

Díky obsahu fibrinu působí destičkový koncentrát mimo jiné i jako fibrinové lepidlo a prostřednictvím formace fibrinového koagula výrazně zlepšuje proces hemostázy. Polymerizací fibrinu vzniká fibrinová síť, která je matricí a oporou jednak pro trombocyty a leukocyty destičkového koncentrátu v oblastech jeho aplikace a jednak pro buňky účastnící se procesů hojení^[21]. Hustota fibrinové sítě je ponejvíce závislá na koncentraci fibrinogenu v destičkovém koncentrátu a zásadním způsobem určuje jeho biomechanické vlastnosti^[21].

1.2.4 AKTIVACE DESTIČKOVÉHO KONCENTRÁTU

Za účelem aktivace trombocytů koncentrátu je nejčastěji používán trombin. Lze použít i chlorid vápenatý. Trombin se uplatňuje nejen jako mediátor aktivace trombocytů, nýbrž i jako účinné hemostatické agens. Topická aplikace trombinu za účelem hemostázy je využívána v mnoha chirurgických oborech, zejména v kardiochirurgii a neurochirurgii^[72]. Efektivita hemostázy takto aplikovaného trombinu byla prokázána v několika klinických studiích^[8,36,45,103]. V současnosti je na trhu jako hemostatické agens komerčně dostupný trombin bovinní, který je v chirurgických oborech používán za účelem dosažení hemostázy více než 60 let^[8]. Dále je k dispozici humánní plazmatický trombin a humánní rekombinantní trombin. Používání bovinního trombinu je spojeno s vyšším rizikem imunogenicity v podobě formace protilátek proti bovinnímu trombinu a koagulačním faktorům s incidencí udávanou ve výši cca 21,5 % s potenciálním rizikem rozvoje koagulopatie^[52]. Při použití rekombinantního humánního trombinu je incidence tvorby protilátek výrazně nižší (1,5 %)^[52,103]. Ačkoli je s určitým rizikem imunogenicity či alergické reakce spojena aplikace bovinního i humánního trombinu, neexistují objektivní vědecky podložené důkazy, že tyto protilátky mají signifikantní vliv na konečné výsledky léčby^[72]. Současně je prokázáno, že tyto protilátky neovlivňují účinky humánního trombinu přirozeně se vyskytujícího v krvi pacientů ve smyslu jejich neutralizace. Při aplikaci humánního trombinu nelze zcela vyloučit, i když naprosto minimální, riziko přenosu infekcí (viry, priony)^[72]. Výše uvedená rizika zcela odpadají při použití humánního autologního trombinu, což ho staví jednoznačně stále více do popředí zájmu^[37,104].

1.2.5 ZPŮSOBY APLIKACE DESTIČKOVÉHO KONCENTRÁTU

Destičkový koncentrát může být aplikován zevně, čili topicky nebo injekčně, přímo do cílové terapeutické oblasti, kde slouží jako matrice pro regenerační pochody. Jako přídatný bioaktivní materiál při implantaci bývá destičkový koncentrát často aplikován v ortopedii nebo stomatochirurgii^[30].

1.2.6 BIODYNAMIKA DESTIČKOVÉHO KONCENTRÁTU

Připravený destičkový koncentrát je stabilní po dobu cca 8 hodin^[75]. Po aktivaci destičkového koncentrátu dochází k degranulaci trombocytárních α -granul s uvolněním jejich obsahu, zejména růstových faktorů a cytokinů^[32]. Aktivací destičkového koncentrátu dochází k jeho gelifikaci za vzniku trombocytárního gelu. V průběhu první hodiny po aplikaci destičkového koncentrátu dochází, dle některých publikací, k uvolnění až 95 % trombocytárních růstových

faktorů^[76]. V průběhu dalších 7 dní, tedy po dobu viability trombocytů, tyto syntetizují a uvolňují další růstové faktory^[90].

1.3 ÚČINKY TROMBOCYTÁRNÍCH RŮSTOVÝCH FAKTORŮ

Degranulací α -granul při aktivaci trombocytů dochází k uvolnění bioaktivních růstových faktorů a dalších cytokinů účastnících se hojení. Růstové faktory jsou specifické bílkovinné induktory buněčné proliferace, které se na povrchu buněk specificky váží na receptory buněčných membrán^[38]. Po navázání růstových faktorů na příslušné receptory buněčné membrány dochází k fosforylaci cytoplazmatické domény receptorů růstových faktorů a následně intracelulární aktivaci proliferace a proteosyntézy (angiogeneze, migrace fibroblastů, syntéza kolagenu)^[38]. Růstové faktory hrají velmi významnou roli v regulaci buněčné proliferace a diferenciaci. Některé růstové faktory jsou zcela zásadní pro koordinaci procesů hojení^[113].

Většina růstových faktorů je účinná už v pikomolárních koncentracích^[73], jejich působení může být apokrinní, parakrinní i endokrinní^[43]. Zahájení buněčné proliferace indukované trombocytárními růstovými faktory není závislé na množství krevních destiček a vyplavených růstových faktorů, neboť poměrné zastoupení jednotlivých antagonisticky působících růstových faktorů (indukce proliferace – PDGF / inhibice – TGF- β -1) je konstantní (2,5–3/1). Rozsah a rychlost proliferace je v přímé úměře s množstvím aktivních růstových faktorů^[11].

Mezi nejvýznamnější trombocytární růstové faktory, které ovlivňují procesy hojení patří PDGF, VEGF, TGF- β , EGF a IGF.

1.4 ÚČINKY DESTIČKOVÉHO KONCENTRÁTU

Účinnost destičkového koncentrátu ve vztahu k rychlejšímu hojení ran a dalších typů úrazů je intenzivně zkoumána, zejména v chirurgických oborech medicíny, přibližně 20 let. V průběhu této doby byly publikovány výsledky studií, které dokladují účinnost destičkového koncentrátu. Na druhé straně existují i studie, které tyto pozitivní účinky nepotvrdily^[100].

Podle dosud publikovaných poznatků destičkový koncentrát zlepšuje regeneraci tkání, redukuje riziko infekce, snižuje krevní ztráty a mírní bolest^[116].

Aktivovaný destičkový koncentrát neboli destičkový gel zlepšuje hojení ran na jedné straně prostřednictvím uvolnění trombocytárních růstových faktorů, které působí migraci a diferenciaci buněk účastnících se hojení a expresi proteinů nezbytných pro angiogenezi a reparaci tkání^[6,99], na straně druhé pak svými antimikrobiálními účinky^[10]. Bakteriální infekce je komplikací, která zhoršuje hojení ran^[34,107,112]. Naopak kontrola infekce je jedním

ze základních předpokladů nekomplikovaného hojení^[11,28,98]. V in vitro studii byly prokázány bakteriostatické účinky jak nativního, tak aktivovaného destičkového koncentrátu^[14]. Antimikrobiální účinky destičkového koncentrátu nejvíce souvisí s obsahem komplementového systému a proteinů vázajících komplement v α -granulích trombocytů^[12]. Významný podíl na antimikrobiální účinnosti destičkových koncentrátů mají i trombocytární proteiny a peptidy vrozené imunity^[23,65,69,95,111]. Rovněž je diskutováno i nepřímé zabíjení bakterií leukocyty destičkového koncentrátu^[83].

Destičkové koncentráty se při hojení uplatňují jednak jako biologicky aktivní materiál, který je zdrojem účinných mitogenních a chemotakticky působících růstových faktorů, jednak se svými biomechanickými vlastnostmi velmi podobají tkáňovému lepidlu^[6]. Tato vlastnost destičkového koncentrátu, působit jako adhezívum, je z pohledu chirurgické léčby hlubokých popálenin vysoce žádoucí, neboť zajistí pevnou fixaci dermoepidermálních transplantátů v ranném lůžku a účinně zabrání jejich dislokaci a traumatizaci posuny vůči spodině. Současně je tak zajištěna i kvalitní retence aplikovaného destičkového koncentrátu. Autologní trombin, který je aplikován pro aktivaci trombocytů, svými hemostatickými účinky snižuje krvácení z ploch po nekrektomii. Kombinací těchto účinků jsou při dermoepidermální autotransplantaci již od počátku vytvořeny příznivé podmínky pro nekomplikovaný průběh hojení.

1.5 BEZPEČNOST DESTIČKOVÉHO KONCENTRÁTU

Léčebné použití destičkového koncentrátu se na základě všech dosud známých skutečností jeví jako bezpečné a prokázané^[68]. Bezpečnost je dána zejména faktem, že jde o materiál autologní, čímž je eliminována možnost alergie i možnost kontaminace viry či priony^[37]. V žádné z dosud provedených četných experimentálních a klinických studiích nebyl prokázán vliv léčebně použitých růstových faktorů na vznik a růst nádorů. Lokální použití růstových faktorů v hojení ran se tak jeví zcela bezpečné^[53]. Na bezpečnost použití destičkového koncentrátu odkazují četné klinické studie^[39,96,105,122]. Další klinické studie pro potvrzení bezpečnosti lokální léčby pomocí destičkového koncentrátu v současnosti probíhají^[123,125].

2. CÍLE A HYPOTÉZA DISERTAČNÍ PRÁCE

Hlavním cílem dizertační práce (DP) byla analýza kvality a rychlosti hojení ploch transplantovaných dermoepidermálními kožními štěpy v kombinaci s lokální transplantací koncentrátu autologních trombocytů (APC, Autologous Platelet Concentrate) v chirurgické léčbě hlubokého popálení (tj. popálení hloubky stupně III a nehojícího se popálení hlubokého stupně IIb) a srovnání s hojením ploch po prosté dermoepidermální autotransplantaci. Vedlejším cílem práce bylo sledování průběhu a vývoje jizvení v oblastech výše uvedené léčby a zjištění přítomnosti eventuální systémové odezvy organismu v souvislosti s lokální aplikací destičkového koncentrátu.

Na základě cílů DP byla formulována vstupní hypotéza, že destičkový koncentrát má díky obsahu trombocytárních růstových faktorů, leukocytů, fibrinu a dalších složek bioaktivní účinky, které působí urychlení hojení a zlepšení jeho kvality v podobě nekomplikovaného přihojení kožních štěpů.

3. SOUBOR NEMOCNÝCH

3.1 SOUBOR NEMOCNÝCH A TYP STUDIE

Sledování podstoupily celkem dvě skupiny pacientů s hlubokým popálením. Skupina chirurgicky léčená dermoepidermální autotransplantací (DEATR) v kombinaci s lokální transplantací APC a skupina kontrolní, léčená prostou DEATR. Sledování probíhalo jako otevřená nerandomizovaná monocentrická prospektivní klinická studie. Studie byla dne 30. 8. 2008 řádně schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice Ostrava. Chirurgickou léčbu DEATR v kombinaci s APC podstoupilo celkem 30 pacientů, jeden pacient byl pro trvalé nedodržování stanoveného léčebného režimu ze studie vyřazen; hodnocení průběhu hojení tak bylo provedeno u 29 pacientů. Chirurgickou léčbu prostou DEATR a hodnocení průběhu hojení podstoupilo 23 pacientů.

3.2 ZAŘAZOVACÍ A VYLUČOVACÍ KRITÉRIA

Jako **zařazovací kritéria** byla stanovena:

- dospělí pacienti starší 18 let s popálením hloubky III. stupně a/nebo nehojícím se popálením hlubokého IIb stupně
- podepsaný informovaný souhlas s nekrektomií, DEATR a lokální transplantací koncentrátu autologních krevních destiček

Jako **vylučovací kritéria** byla stanovena:

- vrozená trombocytopenie
- hematologické malignity
- chronické renální selhání
- nepodepsaný informovaný souhlas

3.3 STATISTICKÉ METODY ZPRACOVÁNÍ DAT

V naší studii byla analyzována data 29 pacientů, kteří podstoupili DEATR v kombinaci s topickou transplantací APC a data 23 pacientů, kteří podstoupili prostou DEATR.

Pro účely deskriptivní statistiky byly využity krabicové grafy se všemi výhodami, které přinášejí – přehledné zobrazení, možnost posouzení centrální tendence dat a jejich rozptýlení, bohatost údajů a synoptický přehled o výsledcích. Pro možnost posouzení symetrie a lokální koncentrace dat byly sestrojeny histogramy četností. Výsledky analýz byly zobrazovány pomocí standardních 2D grafů. Pro analýzu nominálních binárních dat (pohlaví pacientů, prevalence kouření) byl použit Pearsonův χ^2 -test porovnávající daná data s binomickým rozdělením. Nominální data vícestupňové škály (etiologie popálení) byla analyzována pomocí relativních četností.

Obecně je známo, že většina medicínských dat nepochází z normálního rozdělení^[79]. Testování normality dat bylo provedeno Shapirovým–Wilkovým testem. U většiny testovaných dat byla normalita zamítnuta, proto byla inferenční statistická analýza provedena robustními neparametrickými metodami, které jsou vhodné pro analýzu dat nepocházejících z normálního rozdělení.

Pro testování odlišnosti míry centrální tendence byly v případě dvouvýběrových komparací použity Mannův–Whitneyův test, v případě tří- a vícevýběrových komparací jeho zobecnění v podobě Kruskalova–Wallisova testu pro vícepárové srovnávání. Testovanou mírou centrální tendence byl tedy medián. Post-hoc analýza byla uskutečněna pomocí Mannova–Whitneyova testu s Bonferroniho korekcí. Pro korelační analýzu byly použity Spearmanův test a Kendallův τ -test. U několika analýz byla v návaznosti na korelační analýzu provedena i lineární regrese pro určení číselných parametrů závislosti. Sledované parametry byly analyzovány jednak v časových intervalech (pooperační dny, operační měsíce) uvnitř obou sledovaných souborů (dynamická analýza) a jednak bylo provedeno srovnání jednotlivých hodnocených ukazatelů mezi oběma soubory pacientů. Statistické analýzy byly prováděny pomocí programu *Mathematica*® firmy Wolfram Research, Inc.^[126], jehož jednoruživatelská licence byla na Popáleninové centrum FN Ostrava zakoupena v rámci řešení grantového

výzkumného projektu institucionální podpory Ministerstva zdravotnictví České republiky. Jedinou výjimkou byla analýza závislosti nominální proměnné, pigmentace jizev dle VSS, na pooperačním měsíci a typu léčby. Zde byly využity 3D kontingenční tabulky pomocí online utility na VassarStats: Website for Statistical Computation^[127]. Statistické nástroje programu Mathematica jsou podrobně popsány na stránce Wolfram Mathematica 9 Documentation Center^[128], a to v sekci Data Manipulation/Statistical Data Analysis^[129].

4. METODY STUDIE

4.1 INDIKACE OPERAČNÍ LÉČBY

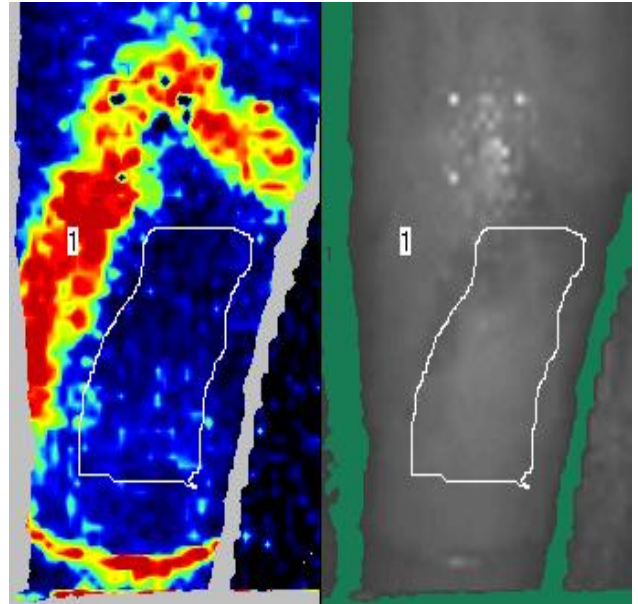
K chirurgické léčbě byly indikováni i nemocní s popáleninami hloubky stupně III a nehojícími se popáleniny hlubokého stupně IIb. Operační řešení je u těchto hlubokých popálenin jedinou kauzální terapií^[64]. Hloubka popálení byla stanovena na základě **klinického hodnocení stavu a vývoje lokálního nálezu** v průběhu převazů, které probíhaly s frekvencí denně až obden po úrazu. Jako kritérium sekundární a pomocné sloužilo **opakované laserdopplerometrické (LDPI) měření stavu a vývoje perfuze popálenin**, které rovněž probíhalo v průběhu převazů v poúrazovém období. Popáleniny hloubky stupně III a nehojící se popáleniny stupně IIb vykazují při LDPI měření velmi nízké hodnoty perfuze s počtem perfuzních jednotek nižším než 150 (Obr. 4.1.1.) a dynamika perfuze během následujících měření vykazuje žádný nebo jen minimální nárůst perfuze ploch^[108].

Obr. 4.1.1.: Popálení hloubky stupně III – a/, c/ – digitální foto 5. a 8. den po úrazu; b/, d/ – LDPI měření perfuze 5. a 8. den po úrazu - tmavě modrá barva reprezentuje oblast popálené plochy s nejnižší perfuzí a odpovídá popálení v celé tloušťce kůže (perfuze do 80 PU). Nárůst perfuze koreluje s dalšími barvami v tomto pořadí: světle modrá, žlutá, oranžová a červená, která reprezentuje nejvyšší perfuzi.

a/ digitální foto 5. den po úrazu
(foto: Táňa Malá, PC FNO)



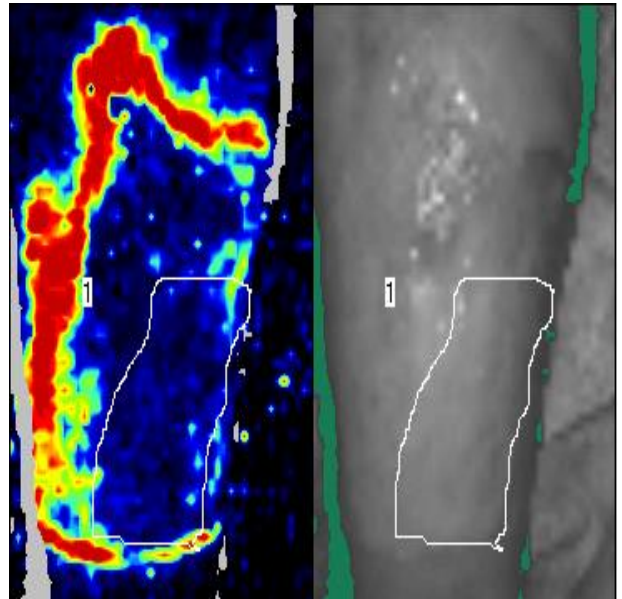
b/ LDPI měření perfuze 5. den po úrazu – vlevo je LDPI barevná mapa perfuze, vpravo originální foto z LDPI přístroje



c/ digitální foto 8. den po úrazu
(foto: Táňa Malá, PC FNO)



d/ LDPI měření perfuze 8. den po úrazu – vlevo je LDPI barevná mapa perfuze, vpravo originální foto z LDPI přístroje



4.2 ČASOVÁNÍ OPERAČNÍ LÉČBY

Časování operační léčby bylo dáno stavem a vývojem lokálního nálezu, výsledky mikrobiologického vyšetření otisků z ploch a celkovým stavem pacienta.

4.3 PRŮBĚH OPERACE

Na začátku operace byly vždy nejprve elektrodermatomem (Dermatome DTM 3000, NOVAG, Goldach, Switzerland) odebrány dermoepidermální autotransplantáty, které poté byly u drtivé většiny pacientů meshovány (rozsít'ovány) v poměru 1:1,5 nebo 1:2 (Obr. 4.3.1).



Obr. 4.3.1: Odběr dermoepidermálních autotransplantátů pomocí elektrodermatomu (foto: Táňa Malá, PC FNO)

Pouze ojediněle byly kožní štěpy jen manuálně perforovány, a to tehdy, pokud byly transplantovány oblasti, funkčně a esteticky vysoce rizikové z pohledu možnosti rozvoje hypertrofického jizvení. Mesh grafting neboli rozsít'ování dermoepidermálních kožních štěpů je proces, kdy je transplantát na nosné folii protažen speciálním přístrojem – tzv. mesh-dermatomem, čímž v něm vznikne síť s různě velkými okénky podle nastavení přístroje (Obr. 4.3.2). Význam mesh-graftingu spočívá nejen v expanzi kožního štěpu, nýbrž i v prevenci hematomů (drenáž okénky), které by zabránily přihojení štěpů, v prevenci rozpuštění transplantátů infekcí a je-li v důsledku infekce přítomna sekrece, pak okénka umožňují její stálou drenáž. Mesh-grafting znamená i možnost neopitelizace souběžně na větší ploše, neboť můstky meshovaného DEAT představují oblast, z níž začíná neopitelizace, která poté postupuje směrem do centra ok similtánně po celé síti DEAT^[61]. Sekundární novotvořený epitel uvnitř ok meshovaných kožních štěpů sice není rovnocenným krytem jako původní síť (můstky) autotransplantátů, neboť postrádá dermis, je však podstatně odolnější vůči infekci (zejména vůči grampozitivní infekci) než epitel vyrůstající z perzistujících kožních adnex a kryjící postižené plochy stupně IIb při jejich spontánním zhojení.

Nekrektomie byla provedena podle hloubky termické destrukce a charakteru nekrotů jako tangenciální nebo fasciální s pečlivou zástavou krvácení z nekrektomovaných ploch.



Obr. 4.3.2: Meshovaný dermoepidermální auto-transplantát, mesh-expanze 1:2

(foto: Táňa Malá, PC FNO)

Dalším krokem bylo přiložení meshovaných DEAT na plochy po nekrektomii následované topickou transplantací APC, kdy na oblasti s přiloženými DEAT byl speciálním

injektorem (SmartJet aplikátor, Harvest Technologies, Plymouth, MA, USA) pomalu a postupně aplikován destičkový koncentrát v podobě hustší tekutiny (Obr.4.3.3). Poté bylo nutno vyčkat asi 40 s, během nichž došlo ke gelifikaci APC. Gelifikací APC je zajištěna jeho retence v transplantovaných oblastech. Tato gelifikace současně velmi významně podporuje i retenci DEAT v ranném lůžku, brání dislokaci koncentrátu a je zárukou pevné adheze DEAT ke spodině (při použití běžného tlaku prstu nelze po skončení gelifikace kožní štěpy dislokovat). Tímto je na minimum redukována eventuální mikrotraumatizace DEAT v důsledku jejich mikroposunů vůči spodině. Jsou tak vytvořeny, mimo jiné i z mechanického hlediska, optimální podmínky pro přihojení DEAT a nekomplikovaný průběh hojení.



Obr 4.3.3:

Speciální SmartJet aplikátor pro topickou transplantaci destičkového koncentrátu

(foto: Táňa Malá, PC FNO)

Pro ochranu a fixaci přiložených DEAT a aplikovaného APC byly transplantované plochy kryty fixační folií Surfsoft® (TAUREON BV, Rijswijk, Nizozemsko), která byla po okrajích připevněna kovovými staplery Visistat® (WECK, Teleflex Medical, USA) (Obr 4.3.4.).



Obr. 4.3.4:

***Krytí transplantovaných ploch
fixační folií Surfsoft***

(foto: Táňa Malá, PC FNO)

V další vrstvě byly přiloženy obklady s fyziologickým roztokem pro zvlhčení a poté vrstva mulu. Na končetinách bylo toto krytí fixováno bandáží elastickým obinadlem (PANEP s.r.o., Rosice, ČR), na trupu bylo k fixaci obvazů použito elastické fixační obinadlo Peha-crepp (Hartmann-Rico a.s., Veverská Bítýška, ČR). Odběrové plochy byly kryty nejčastěji mastným tylem, což je hydrofobní obvazová textilie SANATYL 20 vyrobená ze 100% polyesterových vláken (Tylex Letovice a.s., Letovice, ČR) naložená v Xeroform balzámu (VAKOS XT a.s., Praha 1, ČR). Další vrstvou bylo gázové krytí (PANEP s.r.o., Rosice, ČR) a poté bandáž elastickým obinadlem (PANEP s.r.o., Rosice, ČR) k fixaci krytí a ke kompresi pro zástavu krvácení.

4.4 PŘÍPRAVA A APLIKACE APC

K přípravě APC byl použit Harvest SmartPREP Platelet Concentrate System (Harvest Technologies, Plymouth, MA, USA). Jedná o tzv. „point of care“ systém, čili systém používaný na místě operace. Celý proces přípravy destičkového koncentrátu tak probíhá přímo na operačním sále. Příprava APC začíná bezprostředně po zahájení operace a děje se za přísně sterilních kautel (Obr 4.3.5). Na začátku je standardní venepunkční technikou zavedena periferní žilní kanylka a poté je ve dvou krocích s odstupem 30 minut odebrána periferní žilní krev pacienta. Nejprve je odebráno **9 ml žilní krve pro přípravu autologního trombinu**. Krev je odebrána do stříkačky, která je v předchozím kroku sterilně jehlou z lahvičky s Acid

Citrat Dextrose-A (ACD-A) předplněna 1ml ACD-A, jež slouží jako antikoagulans a brání tak zahájení koagulační kaskády v odebrané krvi. Tato krev je ponechána po dobu 45 minut k odstátí. Obsah stříkačky je po 45minutovém odstátí vyprázdněn do separační vaničky, která je vložena do centrifugy. Za 30 minut po prvním odběru probíhá druhý odběr, při němž je odebráno **60 ml žilní krve pro přípravu APC**.



Obr 4.3.5.: Sterilní set Harvest SmartPREP pro přípravu destičkového koncentrátu (foto: Táňa Malá, PC FNO)



Obr 4.3.6: Obsah centrifugy před zahájením centrifugace (foto: Táňa Malá, PC FNO)

Krev je odebrána do stříkačky, která je v předchozím kroku sterilně jehlou z lahvičky s ACD-A předplněna 6 ml ACD-A a poté je obsah stříkačky vyprázdněn do dvoukomorové separační vaničky, která je vložena do centrifugy (Obr 4.3.6).

Následuje čtrnáctiminutová gradientní denzitní centrifugace ve SmartPREP Platelet Concentrate System separátoru (Harvest Technologies, Plymouth, MA, USA – Obr. 4.3.8) při 2400 otáčkách za minutu, přičemž jsou odděleny elementy bílé řady a krevní destičky od erytrocytů. Po skončení centrifugace a vytažení separačních vaniček z centrifugy jsou ve dvoukomorové vaničce sloužící pro přípravu destičkového koncentrátu patrný v menší komoře dvě vrstvy. V horních 2/3 je světle žlutá lehce zkalená tekutina – je to plazma chudá

na trombocyty, tzv. Platelet Poor Plasma (PPP), která vzniká při centrifugaci jako vedlejší a dále nevyužívaný produkt separace. V dolní 1/3 se nachází tekutina barvy tmavě červené žilní krve – jde o vlastní destičkový koncentrát, který obsahuje nejen trombocyty, ale též leukocyty, fibrinogen a zbytkové erytrocyty^[21] (Obr 4.3.7).



Obr 4.3.7: Příprava destičkového koncentrátu - stav po dokončení centrifugace

(foto: Táňa Malá, PC FNO)

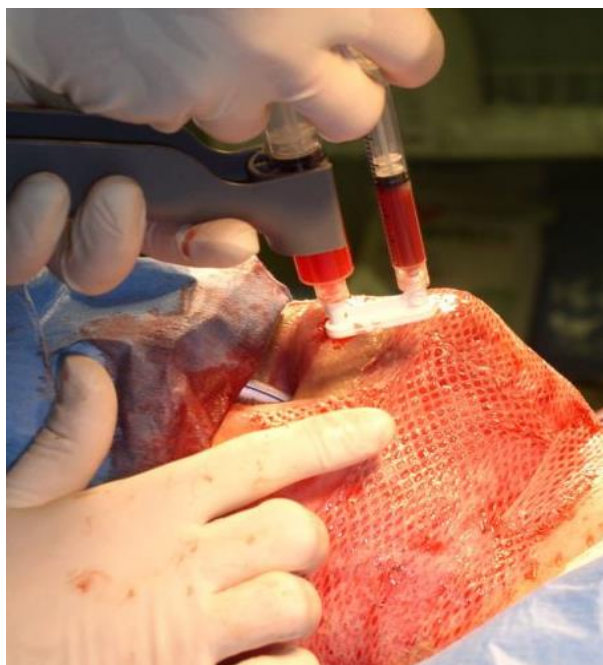


Obr 4.3.8: SmartPREP Platelet Concentrate System přístroj pro centrifugaci

(foto: Táňa Malá, PC FNO)

Destičkový koncentrát (APC) je odtud nasát do stříkačky, která je poté vložena do zvláštního aplikátoru. Ve druhé komoře jsou separované erytrocyty. Po skončení centrifugace následuje i filtrace trombinu z druhé separační vaničky a jeho vyprázdnění do bílého kelímku, odkud je nasát do aplikační stříkačky. Ve finále jsou tak k dispozici **3 ml autologního trombinu a 10 ml APC**. Destičky by měly být, podle údajů výrobce, oproti vstupní žilní krvi koncentrovány v průměru 4,6x efektivita koncentrace leukocytů se pohybuje v rozpětí od 40 do 80 %, zbytkové erytrocyty jsou ředěny na hematokrit cca 5 %^[21, 106]. Zesílený angiogenetický efekt Harvest koncentrátu je dán vyšší koncentrací destiček a nukleodovaných buněk bílé řady^[59].

Při odběru 60 ml pacientovy žilní krve lze výše uvedeným způsobem připravit 10 ml trombocytárního koncentrátu, kterým jsme, jak víme na základě naší klinické zkušenosti, schopni pokrýt transplantované plochy o rozsahu přibližně 4 % tělesného povrchu. Stříkačka s autologním trombinem a stříkačka s APC jsou vloženy do SmartJet aplikátoru (Harvest Technologies, Plymouth, MA, USA) a následuje simultánní aplikace destičkového koncentrátu a autologního trombinu, která je zajištěna stiskem jediného pístu aplikátoru (Obr 4.3.9). APC s autologním trombinem jsou aplikovány na plochy s kožními autotransplantáty pomalu a postupně po větších kapkách. Účinkem trombinu dochází k aktivaci trombocytárních α -granul a jejich degranulaci s uvolněním trombocytárních růstových faktorů^[90].



Obr 4.3.9.: Aplikace destičkového koncentrátu a autologního trombinu na plochy s dermoepidermálními autotransplantáty (foto: Táňa Malá, PC FNO)

APC je hustší tekutina, která na plochách s DEAT během 30–40 sekund gelifikuje. Gelifikací a rovněž obsahem fibrinogenu, který polymeruje za tvorby fibrinové sítě^[22], je zajištěna dobrá retence APC v transplantovaných oblastech a současně je zajištěna i pevná adheze DEAT ke spodině^[120]. Pevná adheze kožních graftů ke spodině brání traumatizaci DEAT v důsledku jejich

posunů vůči spodině a tak jsou již vstupně vytvořeny mimo jiné i příznivé „mechanické“ podmínky pro nekomplikované připojení DEAT.

4.5 LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ

Pro monitoring eventuální systémové odezvy u pacientů po DEATR v kombinaci s lokální transplantací APC byla provedena laboratorní vyšetření krevního obrazu, hemokoagulace a biochemické vyšetření krve. Pro verifikaci správnosti přípravy destičkového koncentrátu byla provedena analýza vzorků APC a PPP. Krevní obraz s diferenciálním rozpočtem byly vyšetřovány předoperačně, sedmý a čtrnáctý den po operaci pomocí automatického analyzátoru krevního obrazu SYSMEX XE 5000. Hemokoagulační testy byly vyšetřovány

předoperačně, sedmý a čtrnáctý den po operaci prostřednictvím automatického analyzátoru SYSMEX CA 7000 a za použití k tomu určených reagensí: protrombinový čas – Innovin SIEMENS, APTT – Actin FS SIEMENS, TČ – Thromboclotin, SIEMENS, fibrinogen-Thrombin reagent, SIEMENS. Biochemické krevní testy byly prováděny předoperačně, sedmý a čtrnáctý den po operaci, a to pomocí přístroje Olympus 5400 nebo Olympus 2700 (Beckman Coulter, USA). Vyšetřovány byly hodnoty jaterních enzymů (ALT, AST, GMT) a CRP jako zánětlivý marker pro detekci přítomnosti a charakteru eventuální systémové odezvy organismu v souvislosti s hojením po kožní autotransplantaci v kombinaci s lokální transplantací koncentrátu autologních trombocytů. Analýza vzorků APC a PPP, které byly odebrány peroperačně na operačním sále, byla provedena pomocí automatického analyzátoru SYSMEX XE 5000, přičemž byly vyšetřovány: koncentrace trombocytů, MPV, PDW, koncentrace leukocytů, koncentrace erytrocytů, fibrinogen, hemoglobin a hematokrit. Ve vzorcích APC byly pomocí metody ELISA stanoveny i koncentrace růstových faktorů, a to PDGF a VEGF (BioVendor, Laboratorní medicína, Česká Republika).

4.6 HISTOPATOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ

U pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC bylo provedeno histopatologické vyšetření.

4.6.1 EXCIZE VZORKŮ PRO HISTOPATOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ

Peroperačně byly excidovány celkem tři vzorky pro následnou histopatologické vyšetření:

- vzorek 1 – termicky destruovaná kůže s tenkou vrstvou podkoží,
- vzorek 2 – dermoepidermální autotransplantát,
- vzorek 3 – dermoepidermální autotransplantát s destičkovým koncentrátem.



Obr. 4.6.1: Vzorky odebrané pro histopatologické vyšetření (foto: Táňa Malá, PC FNO)

Vzorek termicky destruované kůže a vzorek dermoepidermálního kožního štěpu byly bezprostředně po jejich odběru vloženy do separátních zkumavek a kompletně zality 10% formalínem (poměr objemu fixované tkáně k objemu fixačního roztoku 1:10) pro jejich fixaci vzorek DEAT s APC a autologním

trombinem, byl na gáze zvlhčené fyziologickým roztokem F1/1 vložen do sterilní Petriho misky bez půdy (Obr. 4.6.1). Všechny vzorky byly ihned poté odeslány do Ústavu patologie FN Ostrava k vyšetření.

4.6.2 PŘÍPRAVA HISTOLOGICKÉHO PREPARÁTU

V Ústavu patologie FN Ostrava byly u všech pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC připraveny histologické preparáty. Vzorky dermoepidermálních autotransplantátů s APC byly vyšetřovány s cílem verifikace přítomnosti viabilních trombocytů a trombocytárních růstových faktorů PDGF a VEGF uvolněných z trombocytárních α -granul po aktivaci destičkového koncentrátu autologním trombinem. Vzorky dermoepidermálních autotransplantátů bez přítomnosti APC sloužily jako kontrolní vzorek. Vzorky termicky destruované tkáně byly vyšetřovány pro ověření hloubky termické destrukce. Příprava preparátů probíhala zvyklým způsobem. Nejprve byl proveden odběr části z nativní tkáně vzorku do kepu s jeho uložením do hlubokomrazícího boxu ($-80\text{ }^{\circ}\text{C}$). Zbytek nativní tkáně byl zalit formolem a takto fixován do druhého dne. Všechny vzorky byly vloženy do autotechnikonu, kde během následujících dvanácti hodin probíhal automaticky proces odvodňování vysoce koncentrovaným etanolem a poté prosycení vzorků xylenem (intermedium mísitelné s parafinem), čímž byl etanol odstraněn. Nakonec automaticky proběhla infiltrace vzorků parafinem zalitím v přístroji. Takto vznikly parafinové bločky, které byly zchlazeny na mrazící plotně a několik minut ponechány ke ztuhnutí, aby byla zajištěna jejich správná tvrdost. Dalším krokem bylo vertikální prokrájení vzorků použitím mikrotomu, že vznikla série tkáňových řezů o síle 2–4 mikrometry. Řezy byly napnuty v teplé vodní lázni na podložní skla a poté sušeny asi 5 minut na vyhřívací plotně a následně 10 minut v termostatu. Všechny preparáty byly poté nabarveny hematoxylinem a eozinem v barvicím automatu. Po barvení a odvodnění byly řezy pokryty mediem a krycím sklem, čímž byl dokončen proces přípravy histologického preparátu. Celý proces trval přibližně 24 hodin.

4.6.3 IMUNOHISTOCHEMICKÉ VYŠETŘENÍ

Vzorky dermoepidermálních autotransplantátů s APC a autologním trombinem byly navíc podrobeny imunohistochemickému vyšetření, kdy bylo provedeno imunologické značení parafinových řezů z nativní tkáně pomocí speciálních protilátek (BioGenex, San Ramon, USA) pro PDGF (PDGF specifické polyklonální protilátky Rabbit) a pro VEGF (VEGF specifické polyklonální protilátky Mouse) s následnou vizualizací komplexů antigen-

protílátka. Následně byly dobarveny preparáty hematoxylinem a eozinem pro vizualizaci buněčných jader. Po zhotovení všech preparátů bylo patologem provedeno vyšetření světelnou mikroskopií (mikroskop Olympus, dotSlide) při zvětšení 200x a 400x. Současně byla zhotovena i fotodokumentace pro možnost digitální archivace preparátů.

4.7 HODNOCENÍ KVALITY, PRŮBĚHU A RYCHLOSTI HOJENÍ

Pro monitoraci kvality a rychlosti hojení byly v mém autorství na Popáleninovém centru FN Ostrava vytvořeny zvláštní protokoly. Monitoring kvality hojení probíhal během pooperačních převazů, které byly prováděny pooperačně s frekvencí obden, eventuálně dle aktuální klinické potřeby v souladu s vývojem lokálního nálezu.

4.7.1 HODNOCENÍ KVALITY HOJENÍ

Kvalita hojení byla sledována 2., 4., 6., 8., 10., 12. a 14. den po operaci (dále POD2, POD4, POD6, POD8, POD10, POD12, POD14).

Pro možnost hodnocení kvality hojení byla sledována vitalita DEAT. Jako **indikátory vitality DEAT** byly hodnoceny: **barva DEAT**, přítomnost či nepřítomnost ranné **sekrece** a její charakter a dále **adheze DEAT** ke spodině. Jednotlivým kvalitám byly v protokolu přiřazeny numerické hodnoty skórovací škály, jejichž součet byl výsledkem konečného hodnocení vitality DEAT.

Barva DEAT byla klasifikována pomocí čtyřstupňové skórovací škály:

- 0 – růžový,
- 1 – bledý,
- 2 – lividní,
- 3 – nekrotický.

Adheze DEAT byla hodnocena ve třech stupních skórovací škály. Pokud byla klinicky zjevná adheze DEAT v celém rozsahu transplantované oblasti, byla konstatována „kompletní adheze DEAT“ a přiřazeno skóre 0. Byla-li klinicky zřejmá adheze DEAT ke spodině v necelém rozsahu příjmové oblasti, tzn. část DEAT byla posunlivá vůči spodině – skóre 1. Pro případ, kdy by DEAT v celém rozsahu volně ležel („plaval“) na spodině, byl stav definován jako nonadheze DEAT – skóre 2. Míra adheze DEAT ke spodině byla vyšetřována během převazů šetrně pomocí doteku prstu se snahou o posun štěpu vůči ploše spodiny směrem do stran. Jsou-li štěpy adherované, nelze je tímto způsobem posunout. Neaderují-li DEAT ke spodině, jsou i velmi lehkým dotykem prstu vůči spodině snadno posunlivé. Klinické hodnocení adheze DEAT ke spodině v příjmové oblasti je takto časově nenáročné a velmi přesné.

Sekrece mezi oky DEAT byla hodnocena čtyřstupňovou skórovací škálou:

- 0 – žádná,
- 1 – serosní,
- 2 – seropurulentní,
- 3 – purulentní.

Sumární skóre kvality hojení rovno nule bylo při zcela nekomplikovaném hojení a plné vitalitě DEAT. **Skóre 1–3** odpovídalo obrazu lehce komplikovaného hojení s částečně spornou vitalitou DEAT nebo sekrecí mezi oky DEAT. Pokud bylo skóre 1 na vrub otiskové nebo velmi mírné serózní sekrece mezi oky DEAT, nelze ho v časném pooperačním průběhu hodnotit jako komplikaci hojení v pravém slova smyslu, neboť jde o průvodní jev v časných fázích hojení. **Skóre 4–5** odpovídalo výrazně komplikovanému hojení se spornou vitalitou DEAT v jeho celém rozsahu. **Skóre 6–8** znamenalo avitální DEAT a jeho nepřihojení.

4.7.2 HODNOCENÍ RYCHLOSTI A PRŮBĚHU HOJENÍ

Během pooperačních převazů byla také pomocí numerické škály hodnocena i **rychlost postupu hojení transplantovaných ploch**. Byla sledována v POD4, POD6, POD8, POD10, POD12, POD14, POD16 a v POD18 a dále až do úplného zhojení transplantovaných ploch. V POD2 nebyla míra zhojení transplantované oblasti posuzována, neboť v této velmi časně fázi hojení je adekvátní klinický odhad u většiny pacientů nemožný. Jako nástroj pro hodnocení byl vytvořen sedmistupňový skórovací systém, v němž jednotlivé stupně kvantifikují míru zhojení transplantované plochy v daný pooperační den. Kvantifikace míry zhojení byla stanovena zvykle klinickým hodnocením, neboť objektivní metoda pro přesné stanovení rozsahu zhojení transplantovaných ploch doposud není k dispozici. Celý rozsah transplantované plochy byl považován za 100 %. Rozestupy mezi jednotlivými hodnotami skóre přitom byly voleny v nestejném rozsahu. Pro počáteční fáze hojení, kdy je zhojena pouze menšina transplantované plochy a kvantifikace hojení je obtížnější, byly stanoveny širší intervaly s cílem minimalizovat riziko chybného odhadu při hodnocení klinikem.

V průběhu převazů se klinické hodnocení opíralo o následující skórovací stupnici:

- 6 – zhojeno < 60 % transplantované plochy,
- 5 – zhojeno > 60 % a ≤ 80 % transplantované plochy ,
- 4 – zhojeno > 80 % a ≤ 90 % transplantované plochy,
- 3 – zhojeno > 90 % a ≤ 95 % transplantované plochy,
- 2 – zhojeno > 95 % a ≤ 99 % transplantované plochy,
- 1 – zhojeno > 99 % transplantované plochy (téměř kompletně zhojeno)
- 0 – zhojeno 100 % transplantované plochy (plně zhojeno).

Desátý pooperační den bylo vyhodnoceno, jaká poměrná část kožních štěpů (%) z celkového rozsahu transplantované plochy (100 %) se nepříhojila.

V rámci hodnocení průběhu hojení probíhalo při převazech samostatně i klinické hodnocení **postupu hojení odběrových ploch**, a to na čtyřstupňové hodnotící škále:

- 3 – odběrová plocha v celém rozsahu mokvá,
- 2 – počínající epitelizace v oblasti odběrové plochy,
- 1 – pokračující epitelizace odběrové plochy,
- 0 – kompletní epitelizace v celém rozsahu odběrové plochy.

Hojení odběrové plochy bylo hodnoceno pro možnost provedení korelační analýzy mezi rychlostí hojení transplantovaných ploch a rychlostí hojení ploch po odběru DEAT. **Cílem korelační analýzy bylo zjistit, zda u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC existuje statisticky signifikantní korelace mezi aplikací APC a hojením odběrových ploch pro detekci eventuálního celkového působení lokálně aplikovaného destičkového koncentrátu.**

4.8 HODNOCENÍ INTENZITY BOLESTI

Intenzita bolesti v oblasti DEAT byla sebehodnocena pacienty pomocí Vizuelní analogové stupnice (VAS), která je široce akceptována jako validní metoda pro hodnocení bolesti u popálených pacientů^[102]. Dle VAS je intenzita bolesti hodnocena na stupnici od 1 do 10.

U pacientů, kteří bolesti negují, je VAS rovno nule. Bolest je v souladu s třístupňovým žebříčkem WHO hodnocena jako mírná při VAS 1 až < 4, středně silná při VAS ≥ 4 až < 7 a silná při VAS ≥ 7 až 10^[24,47]. Léčba analgetiky byla u pacientů, v souladu s doporučenými postupy SSLB, indikována při VAS větší rovno 3 s cílem dosažení VAS menší než 3. Hodnocení intenzity bolesti a analgetická léčba je nedílnou součástí terapie popáleninových úrazů. U všech hospitalizovaných pacientů je bolest hodnocena lékařem v rámci vizity minimálně 1x denně a dokumentuje se zápisem do dekurzu. Pooperačně je bolest u každého pacienta sledována ihned po příjezdu z operačního sálu a následující 2 hodiny každých 30 minut. Následně je bolest sledována s frekvencí minimálně 4x denně. Jsou-li podána analgetika, následuje v odstupu 30–60 minut po podání analgetické medikace přehodnocení intenzity bolesti sestrou s provedením záznamu do zdravotnické dokumentace. Neklesne-li intenzita bolesti po podání analgetizace pod VAS 3, je neprodleně informován ošetřující lékař pro rozšíření analgetické terapie.

U našich pacientů bylo analýze podrobena VAS skóre bolesti udávané pacienty den před operací, pooperačně v POD2, 4, 6, 8, 10, 12, 14. Pokud pacient subjektivně vnímal intenzitu

bolesti jako VAS 3 a vyšší, byla indikována analgetická léčba a pokud pacient vyslovil souhlas, byla mu podána analgetika. Vnímání bolesti je velmi subjektivní a vždy se odvíjí od individuality konkrétního pacienta. Mnohdy je subjektivní intenzita bolestí pacientem udána ve výši VAS 3–4 a současně pacient odmítá podání analgetika. Odmítne-li pacient léčbu analgetiky, navzdory VAS rovnému nebo vyššímu než stupni 3, jsme povinni toto jeho rozhodnutí respektovat. Intenzita bolestí v oblasti DEAT dle sebehodnocení pacienty pomocí VAS byla následně objektivizována pomocí analýzy skutečně podané analgetické terapie.

4.9 NUTRIČNÍ STAV PACIENTŮ

Nedílnou součástí komplexní péče na našem pracovišti je i péče nutriční, jejímž cílem je identifikovat při vstupním vyšetření pacienty s malnutricí nebo v riziku malnutrice a minimalizovat její negativní dopady včasným zajištěním adekvátní nutriční podpory. Nutriční skrínig probíhá u všech pacientů vždy při jejich přijetí k hospitalizaci a dle vývoje nutričního stavu i v průběhu hospitalizace a léčby. Podkladem hodnocení nutričního stavu je protokol vycházející z guidelines ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) z roku 2003 zvaný **Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002)**^[63].

Nejprve provádí při příjmu pacienta sestra tzv. **předběžný nutriční skrínig**, jehož součástí jsou čtyři otázky:

- 1) Je BMI < 20,5?
(hodnocení: ne – 0 bodů, ano – 1 bod)
- 2) Došlo k nechtěnému úbytku tělesné hmotnosti v posledních 3 měsících?
(hodnocení: ne – 0 bodů, ano – 1 bod)
- 3) Došlo ke snížení příjmu potravy v posledním týdnu před přijetím?
(hodnocení: ne – 0 bodů, ano – 1 bod)
- 4) Má pacient závažné onemocnění / je přijímán na JIP?
(hodnocení: ne – 0 bodů, ano – 1 bod)

Je-li celkové skóre předběžného nutričního skrínigu 1 a více bodů, pak je považován za pozitivní a v tom případě sestra provádí tzv. **podrobný nutriční skrínig**. U pacienta, kterého nelze zvážit, je předběžný nutriční skrínig pozitivní z důvodu nemoci, která vede k nemožnosti pacienta zvážit. Protokol podrobného nutričního skrínigu je uveden v tabulce (Tab 4.9.1). U pacientů přijímaných na JIP anebo ARK se nutriční skrínigy neprovádějí, jsou považovány automaticky za pozitivní s indikací nutriční péče v rámci komplexní intenzivní terapie. **Konečná výše skóre podrobného nutričního skrínigu** je dána součtem skóre nutričního stavu a skóre závažnosti.

Tab. 4.9.1: Podrobný nutriční skríníng ve FN Ostrava dle NRS 2002

Nutriční stav	Body	Riziko vyplývající ze základního onemocnění – skóre závažnosti	Body
Normální stav výživy	0	<ul style="list-style-type: none"> - bez metabolického stresu - nádor v remisi, technická hospitalizace 	0
Úbytek tělesné hmotnosti >5% za 3 měsíce nebo příjem stravy 50-75% běžného příjmu	1	<ul style="list-style-type: none"> - úrazy - chroničtí pacienti (plicní, srdeční, jaterní, ledvinné onemocnění) - onkologická onemocnění 	1
Úbytek tělesné hmotnosti >5% za 2 měsíce nebo příjem stravy 25-50% běžného příjmu nebo BMI 18,5-20,5 + zhoršení celkového stavu	2	<ul style="list-style-type: none"> - větší chirurgický výkon - akutní komplikace chronických chorob - těžká zánětlivá onemocnění - hematoonkologická onemocnění - nádory v oblasti krku a horního gastrointestinálního traktu - onkologická léčba 	2
Úbytek tělesné hmotnosti >5% za 1 měsíc nebo příjem stravy 0-25% běžného příjmu nebo BMI ≤18,5 + zhoršení celkového stavu	3	<ul style="list-style-type: none"> - závažná poranění hlavy, polytraumata - transplantace kostní dřevě - kriticky nemocný na lůžku intenzivní péče 	3
Součet bodů :		Součet bodů:	

Podle výše celkového skóre jsou pak pacienti zařazeni do **kategorie 1–3 rizika malnutrice** a jsou přijata potřebná opatření pro zlepšení nutričního stavu:

Kategorie 1: 0 bodů

Nulová výše celkového skóre znamená, že pacient není malnutriční a není ani ve zvýšeném riziku malnutrice. Intervence nutričního terapeuta není indikována, pacient dostává dietu dle ordinace lékaře.

Kategorie 2: 1–2 body = zvýšené riziko malnutrice

Při dosažení 1–2 bodů celkového skóre je pacient zařazen do kategorie 2 odpovídající zvýšenému riziku malnutrice. Sestra informuje ošetřujícího lékaře, je indikována bilance příjmu potravy a zvýšený dohled nad perorálním příjmem dle protokolu „Záznam příjmu potravy“, doplňková enterální nutrice, sipping. Ke konziliu je přizván nutriční terapeut a jsou provedena základní vyšetření ukazatelů nutričního stavu (albumin, prealbumin, transferin, cholinesteráza).

Kategorie 3: ≥ 3 body = malnutrice, významné riziko podvýživy

V případě, že celkové skóre podrobného nutričního skrínungu je ≥ 3 , jsou provedena stejná opatření jako u kategorie 2 a navíc je realizován intenzivní dohled nad příjmem potravy s aplikací umělé výživy a adekvátním klinickým i laboratorním sledováním. Jsou provedena rozšířená nutriční vyšetření (lymfocyty v periferní krvi, cholesterol, dusíková bilance, event. kreatinin výškový index, prognostický nutriční index) a ke konziliu je přizván nutriční konziliář.

Předběžný nutriční skrínung je prováděn při přijetí a je-li negativní, opakuje se po 7–10 dnech hospitalizace. **Podrobný nutriční skrínung** je prováděn nejdéle v odstupu 14 dní od posledního provedeného podrobného nutričního skrínungu.

4.10 LASERDOPPLER PERFUSION IMAGING (LDPI)

Pro vyšetření ranné perfuze a následně prokrvení jizev byl použit Laserdoppler imager (LDI) PIM III (Perimed AB company, Jarfalla, Švédsko) s integrovaným fotoaparátem (Obr. 4.10.1).



Obr. 4.10.1: Laserdoppler imager (LDI) PIM III (Perimed AB company, Jarfalla, Švédsko)

(foto Táňa Malá, PC FNO)

Laserdoppler imager (LDI) je bezkontaktní skener, umožňující měření perfuze v dermálních kapilárních plexech. Vyšetření průchodnosti kapilár v ráně se využívá k diagnostice hloubky popálení, v rehabilitačním období objektivizuje prokrvení, tedy aktivitu jizvy. Přesnost LDI při diagnostice hloubky popálení se uvádí 95 % [50, 55]. LDI využívá dobře známého Dopplerova jevu při analýze zpětně odražených paprsků. Velikost fázového posunu a počet těchto zpětně odražených paprsků koresponduje s rychlostí proudění a počtem krevních elementů^[117]. Syntézu těchto dvou kvalit vyjadřuje počet tzv. perfuzních jednotek (Perfusion Units – PU) barevně kódovaných do dvourozměrné barevné mapy. LDI barevný scan obsahuje 6 základních barev s možností rozdělení na 254 odstínů. Tato barevná škála kóduje předem zvolený rozsah perfuzních jednotek. V naší praxi pracujeme s rozsahem 480 perfuzních jednotek. Tmavě modrá barva reprezentuje nejnižší

perfuzi. Zde je zastoupena zdravá zánětlivě nezměněná kůže, ale také popálení v celém rozsahu kůže – tj. popálení hloubky stupně III (do 80 PU). Nárůst perfuze koreluje s dalšími barvami v tomto pořadí: světle modrá, žlutá, oranžová a červená, která reprezentuje nejvyšší intenzitu perfuze.

LDI PIM III využívá diodového laseru o vlnové délce 640 nm, výkonu 1 mW a průměru laserového paprsku 1mm. Hloubka penetrace laserového paprsku je 0,5–1 mm, dle optických vlastností tkáně. PIM III umožňuje skenování oblasti o velikosti až 2500 cm² a se vzdáleností jednotlivých bodů 1–3 mm dle vzdálenosti hlavičky skeneru. Během vyšetření byla poloha hlavičky téměř kolmo na vyšetřovanou oblast. Menší úhel má vliv na úbytek intenzity signálu^[27]. Vzdálenost mezi hlavicí skeneru a ranou se pohybovala v rozmezí 15–20 cm. Vzhledem k výkonu laseru není potřeba speciálních ochranných pomůcek. Nekontaktní skenování také eliminuje riziko kontaminace rány.

Hodnota perfuze rány je obrazem průměrné hodnoty prokrvení všech měřených bodů, jak je automaticky generoval ovládací software LDPwin 3 po označení oblasti zájmu s průměrným počtem 400 měřených bodů.

LDPI vyšetření bylo prováděno vždy během převazu, předoperačně a následně 2., 4., 6., 8., 10., 12. a 14. pooperační den. Jizvy byly laser-dopplerometricky vyšetřovány 1., 3., 6. a 12. pooperační měsíc. Pacienti byli vyšetřováni v místnosti s konstantní teplotou 22 °C a relativní vlhkostí 30–50 %, za běžného denního světla. Délka doby vyšetření byla průměrně 2 minuty (1–3 minuty), v průběhu kterých pacient setrval v klidu.

4.11 HODNOCENÍ STAVU A VÝVOJE JIZVENÍ

4.11.1 VANCOUVER SCAR SCALE

Pro klinické hodnocení průběhu a vývoje jizvení během měsíců následujících po zhojení je v popáleninové medicíně k dispozici více skórovacích systémů, například Vancouver Scar Scale (VSS), Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS), Visual Analog Scale (VAS), Manchester Scar Scale (MSS), Hamilton Scar Scale (HSS) nebo Seattle Scar Scale (SSS). Všeobecně akceptované a nejčastěji používané je Vancouver Scar Scale (VSS)^[35,89]. VSS sestává z klinického hodnocení pigmentace, cévnatosti, poddajnosti a výšky jizev. Každá z těchto kvalit jizvy je přitom hodnocena pomocí zvláštní skórovací škály, výsledné VSS je součtem hodnot jednotlivých skórovacích kategorií. VSS bylo uvedeno do klinické praxe v roce 1990^[7].

Pigmentace je hodnocena ve čtyřstupňové škále:

- 0 – pigmentace normální, srovnatelná s okolní zdravou kůží;
- 1 – jizva hypopigmentovaná;
- 2 – jizva se smíšenou pigmentací;
- 3 – jizva hyperpigmentovaná.

Stejně tak je ve čtyřstupňové barevné škále hodnocena i **cévnatost** jizev:

- 0 – cévnatost normální, srovnatelná s okolní zdravou kůží;
- 1 – jizva růžová;
- 2 – jizva červená;
- 3 – jizva purpurová.

Pliabilita neboli poddajnost jizev je hodnocena v šestistupňové škále:

- 0 – pliabilita normální, srovnatelná se zdravým okolím;
- 1 – jizva pružná, ohebná s minimálním odporem;
- 2 – jizva poddajná, ohebná pod tlakem;
- 3 – jizva pevná, neohebná, odolná tlaku ruky, nepohyblivá;
- 4 – jizevnaté provazce v podobě pruhů jizevnaté tkáně v oblasti jizvy, které zbledají při extenzi jizvy;
- 5 – jizevnatá kontraktura neboli permanentní zkrácení jizvy způsobující deformitu.

Výška jizev je hodnocena v čtyřstupňové skórovací škále:

- 0 – výška jizvy normální, jizva v úrovni okolní zdravé kůže;
- 1 – výška jizvy ≤ 2 mm nad nivó zdravého okolí;
- 2 – výška jizvy 2 – 5 mm nad nivó zdravého okolí;
- 3 – výška jizvy > 5 mm nad nivó okolní zdravé kůže.

Celkové VSS skóre je dáno součtem dílčích skóre, varíruje v rozpětí od 0 do 14 a nulové hodnoty dosahuje pouze u zdravé kůže^[25]. Vancouverský skórovací systém je rutinně používán pro hodnocení jizvení na našem pracovišti a byl použit i pro hodnocení vývoje jizvení u obou skupin našich pacientů.

Jako hypertrofické byly v odstupu 6 měsíců od operace hodnoceny jizvy, jejichž výška byla vyšší než 2 mm nad nivó okolí a odpovídající hodnotě VSS skóre výšky > 1 ^[13].

Kontroly stavu a vývoje jizvení probíhaly v odstupu 1, 3, 6 a 12 měsíců po operaci. Dle klinického nálezu v kontextu časového odstupu od operace pak byla stanovena strategie další léčby a péče o jizvy.

4.11.2 LASERDOPPLEROMETRIE JIZEV

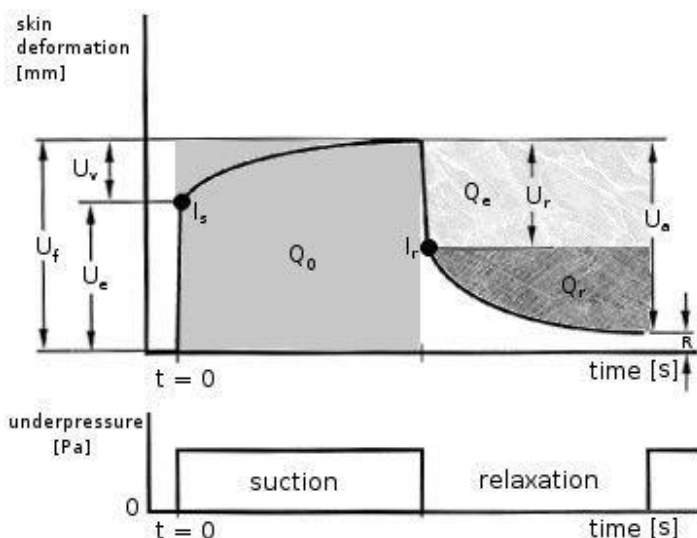
Jizvy byly laserdopplerometricky vyšetřovány 1., 3., 6. a 12. pooperační měsíc.

4.11.3 KUTOMETRIE JIZEV

Kutometrie je neinvazivní kontaktní sukční metoda, díky které je možno objektivně měřit viskoelasticitu jizev a tak monitorovat stav a vývoj jizvení^[26]. Měření je nebolestivé. Přístroj sestává ze sondy válcového tvaru, která se přikládá na kůži a na jejímž konci je centrálně otvor velikosti 2 mm. Uvnitř sondy je vakuovou pumpou generován kontrolovaný podtlak, díky kterému je během tzv. **sukční fáze** kůže nasávána do otvoru sondy. Doba trvání vakua je nastavitelná, v našem případě činila 2 s. Po skončení sukce dochází k ukončení vakua a nastává tzv. **fáze relaxace**, během které se kůže díky své schopnosti retrakce navrácí k nivó do své původní polohy. Fáze relaxace má stejné trvání jako sukční fáze, tj. v našem případě 2 s.

Obr 4.11.1: Zdravá kůže – typický tvar kutometrické křivky měřené v módu 1 – tzv. „time-strain mode“

(zdroj: Courage+Khazaka electronic GmbH, Cologne, Germany. Information and Operating Instructions for the Cutometer® MPA 580 and the software Cutometer® MPA Q. 2010. URL <http://www.courage-khazaka.de>)



Výstupy kutometrického měření jsou numerické nebo grafické v podobě křivek. Numerické výstupy kutometrie jsou v podobě absolutních nebo relativních parametrů, které jsou buď přímo změřeny anebo odvozeny výpočtem softwarem kutometru z parametrů změřených.

Typický tvar kutometrické křivky s jejími parametry je na obrázku 4.11.1. První segment vzestupné části křivky je odrazem **elastické** komponenty kožní distenzibility. Průběh křivky je v této části velmi strmý až do dosažení **inflexního bodu sukční fáze** (I_s – Obr. 4.11.1), což nastává v odstupe 0,1 s od zahájení sukce. Maximum deformace dosažené v tomto bodě křivky a měřené na ose y je tzv. U_e [mm]. Sklon křivky se v tomto bodě mění – její další nárůst je odrazem **viskoelastické** komponenty kůže a až do ukončení sukce je jen pozvolný. Parametr měřený na ose y a odrážející velikost distenze jako její rozdíl na konci sukce

a v inflexním bodě je nazýván U_v [mm]. **Maximální extenze** U_f [mm] dosažená v průběhu sukční fáze je součtem U_e a U_v : $U_f = U_e + U_v$.

Po skončení sukce v souladu s poklesem podtlaku na nulu dochází k **retrakci kůže**. Kutometrická křivka nejprve strmě klesá jako odraz retrakce dané **elastickou** kožní komponentou a v odstupu 0,1 s je dosaženo **inflexního bodu retrakční části křivky** (I_r – Obr.4.11.1); parametr měřený v tomto bodě na ose y se nazývá U_r [mm]. V další části retrakční fáze je křivka odrazem **viskoelastické** kožní komponenty a klesá jen velmi zvolna. Maximální retrakce dosahovaná na konci relaxační fáze a měřená na ose y se nazývá U_a [mm]. Maximální retrakce zdravé kůže dosahovaná na konci relaxační fáze se sice blíží maximální extenzi na konci sukce, ale jejích hodnot nedosahuje. Rozdíl mezi maximální extenzí U_f a maximální retrakcí U_a se nazývá **reziduální napětí** R [mm]; $R = U_f - U_a$. Hodnota U_e a hodnota U_r shodně odrážejí **funkci elastinových vláken kůže**^[5,87]. Numerickými výstupy kutometrie jsou parametry absolutní nebo relativní.

1/ parametry absolutní

Jde o parametry přímo měřené v milimetrech anebo parametry z těchto vypočítané. Absolutní parametry závisí na tloušťce kůže a tudíž i na lokalizaci měřené oblasti a věku pacienta, proto nejsou vhodné k interindividuálnímu, nýbrž pouze k intraindividuálnímu hodnocení stavu a vývoje jizvení^[20].

Mezi absolutní parametry patří: **U_e , U_v , U_f neboli R_0 , U_r , U_a neboli R_8 a parametr R_9 .**

Parametr R_0 neboli U_f je **maximum kožní distenze** na konci sukční fáze **první amplitudy** kutometrické křivky. Je odrazem pevnosti kůže a chování kůže vůči působení síly. Žádoucí je nárůst parametru R_0 po aplikaci léčby. Parametr R_0 je součtem parametrů U_e a U_v :

$$R_0 = U_f = U_e + U_v.$$

Parametr R_1 je dán výpočtem z rozdílu $U_f - U_a$ a odráží tzv. **reziduální napětí kůže** při její redeformaci. Čím lepší jsou viskoelastické vlastnosti kůže, tím nižší je reziduální napětí.

Parametr R_3 je **maximální kožní distenze** měřená **v průběhu poslední sukce**. $R_3 < R_0$ znamená, že v důsledku opakovaných sukčně-relaxačních cyklů dochází k únavě kůže a snížení její distenzibility.

Parametr R_4 je **maximální kožní retrakce poslední amplitudy** tedy na konci posledního sukčně-relaxačního cyklu. Čím lepší jsou viskoelastické vlastnosti kůže, tím vyšší schopnost redeformace je zjevná i po opakovaných sukčně-relaxačních cyklech a tím více se minimum poslední amplitudy kutometrické křivky na konci relaxace blíží minimu první amplitudy.

Parametr R_8 neboli U_a je hodnota **totální retrakce kůže na konci první amplitudy**. Odráží schopnost kožní retrakce (redeformace) po skončení vakua do její výchozí polohy. Tento

parametr je automaticky počítán softwarem kutometru a dle publikovaných dat poskytuje rovněž informace o stavu hydratace vyšetřované kožní oblasti^[20].

Parametr R9 udává **rozdíl mezi maximální distenzí první a poslední amplitudy** kutometrické křivky a je odrazem „únavy“ kůže a změny její schopnosti dosáhnout stejné maximální distenze po opakovaných sukčích a relaxacích ve srovnání se situací na začátku měření; **R9 = R0 – R3**. Čím vyšší je R9, tím větší je unavitelnost vyšetřované kožní oblasti při opakovaných sukčně-relaxačních cyklech a její menší distenzibilita.

2/ parametry relativní

Mezi relativní parametry patří: **R2, R5, R6, R7, Q1, Q2, Q3**

Relativní parametry jsou robustní, neboť jsou v podobě poměru čili **bezrozměrné a nezávislé na tloušťce kůže**. Díky tomu je možné tyto parametry použít k **interindividuálnímu** hodnocení stavu a vývoje jizvení, k hodnocení viskoelasticity jizev či zdravé kůže v různých tělesných lokalizacích a v různých časových odstupech. Bezrozměrnost parametrů R2, R5, R6, R7 je dána jednoduchou matematickou operací:

$$R2 = \frac{U_f[\text{mm}]}{U_a[\text{mm}]} = \frac{U_f}{U_a} \qquad R5 = \frac{U_r[\text{mm}]}{U_e[\text{mm}]} = \frac{U_r}{U_e}$$
$$R6 = \frac{U_v[\text{mm}]}{U_e[\text{mm}]} = \frac{U_v}{U_e} \qquad R7 = \frac{U_r[\text{mm}]}{U_f[\text{mm}]} = \frac{U_r}{U_f}$$

Parametr R2, tzv. **gross-elasticity**, odráží schopnost totální redeformace kůže. **Parametr R5**, tzv. **net-elasticity**, je podílem bezprostřední retrakce a bezprostřední distenze a odráží čistě elastickou komponentu kůže bez její viskózní složky. **Parametr R6** je podílem viskózní a elastické deformace distenze kůže. Čím vyšší je elasticita kůže, tím nižší je hodnota parametru R6. **Parametr R7**, tzv. **biologická elasticita**, je podílem bezprostřední retrakce a totální distenze kůže. Čím vyšší je elasticita kůže, tím více se hodnota parametru R7 blíží jedné.

Mezi bezrozměrné parametry patří i a skupina tzv. **Q-parametrů** (Q0–Q3). Q1, Q2 a Q3 parametry jsou vysoce robustní, a to zejména parametr Q1, který je nejen bezrozměrný, nýbrž i zcela **nezávislý na poloze inflexního bodu**, ve kterém nastává přechod křivky z její elastické části do oblasti viskoelastické komponenty vyšetřované kožní oblasti.

Parametr Q0 odpovídá oblasti pod křivkou v průběhu sukční fáze kutometrie. **Parametr Qe** odráží podíl elastické kožní komponenty na schopnosti kožní redeformace. Softwarem kutometru je počítán jako plocha nad retrakční částí křivky, která se nachází mezi zahájením relaxace a dosažením inflexního bodu. **Parametr Qr** odráží podíl viskoelastické kožní

komponenty na schopnosti kožní redeformace. Softwarem kutometru je počítán jako plocha nad retrakční částí křivky, která se nachází mezi dosažením inflexního bodu redeformace a totální redeformací. Platí:

$$Q1 = Q2 + Q3$$

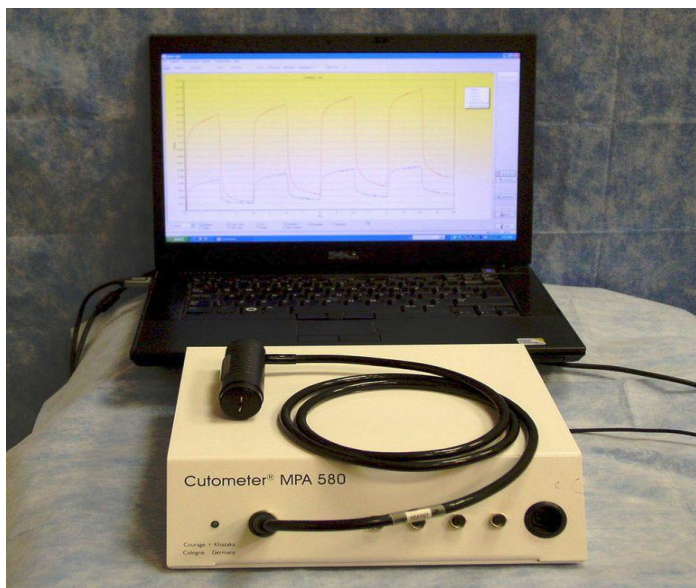
$$Q2 = Q_e / Q_0$$

$$Q3 = Q_r / Q_0$$

Nejvíce robustní, z výše uvedených parametrů, jsou **parametry R2 a Q1**, neboť nejsou závislé na poloze inflexního bodu, což je bod, ve kterém se prudce rostoucí nebo naopak prudce klesající křivka v úvodní fázi sukce nebo v úvodní fázi relaxace začne zvolna sklánět směrem k dosažení maximální extenze nebo naopak maximální retrakce. Inflexní bod je „in vivo“ silně závislý na individuální viskoelasticitě zdravé kůže či jizvy v souvislosti s tloušťkou kůže, lokalizací měřené oblasti a věkem pacienta. Bez ohledu na tento fakt je v softwaru kutometru předem pevně nastavena délka časového intervalu od zahájení sukce do dosažení inflexního bodu anebo analogicky intervalu od ukončení vakua do dosažení inflexního bodu na retrakční části křivky, a to v trvání 0,1 s. Tato fixně přednastavená poloha inflexního bodu tak oslabuje výpovědní hodnotu těch parametrů, které s ním kalkulují (U_e , U_v , U_r , O_e , O_r).

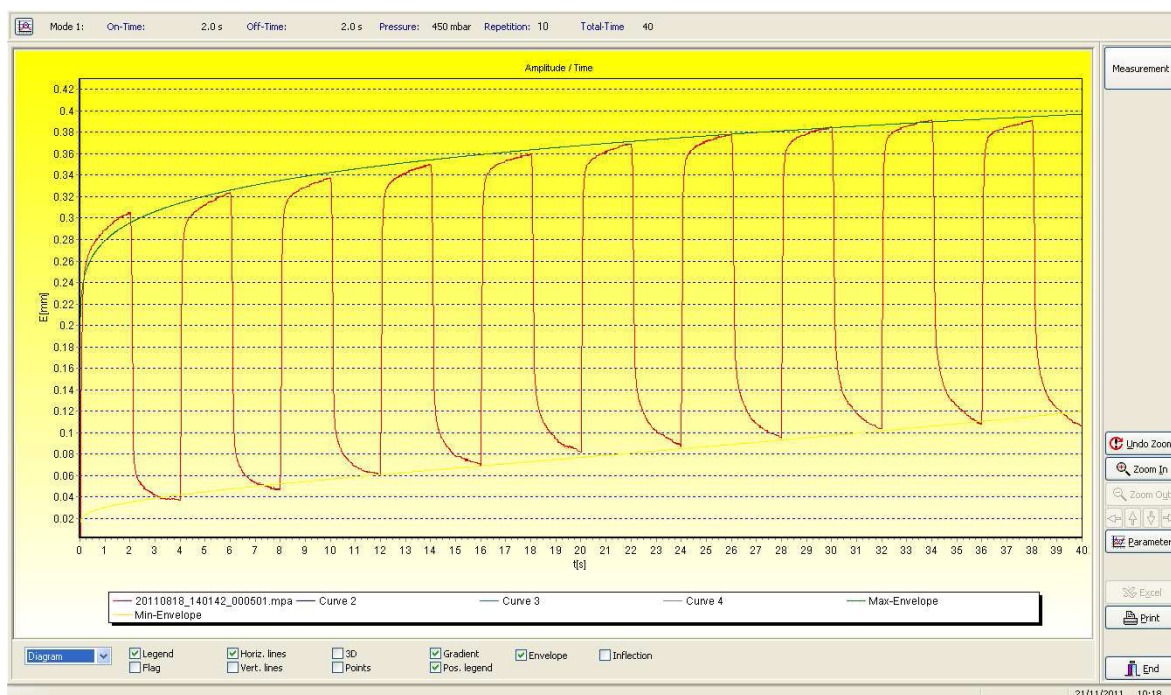
Kutometrická měření byla u našich pacientů prováděna pomocí **kutometru MPA 580** (Courage & Khazaka Electronic GmbH, Germany) (Obr. 4.11.2).

Kutometrické měření je dle všeobecně akceptovaných zvyklostí v drtivé většině případů prováděno v tzv. **time-strain módu** neboli **módu 1**. Pro tento mód je po celou dobu sukční fáze přístrojem generována **konstantní úroveň vakua uvnitř sondy** s jeho prudkým poklesem na konci sukční fáze k hodnotě podtlaku 0 mbar pro možnost retrakce kůže do její výchozí polohy. Každá kutometrická křivka sestává ze dvou částí, rostoucí části v průběhu sukce a klesající části v průběhu relaxace po skončení vakua. Obě tyto části kutometrické křivky pak sestávají ze dvou segmentů. **První segmenty**, které jsou typické pro **elastickou** komponentu kůže a jsou odrazem funkce elastinových vláken, rostou v průběhu sukce anebo klesají v průběhu relaxace velice strmě. **Druhé segmenty** obou částí kutometrické křivky jsou typické pro **viskoelastickou** komponentu kůže. Ve druhém segmentu sukce či relaxace křivka jen zvolna roste až do dosažení maximální extenze, anebo zvolna klesá až do dosažení kompletní retrakce.



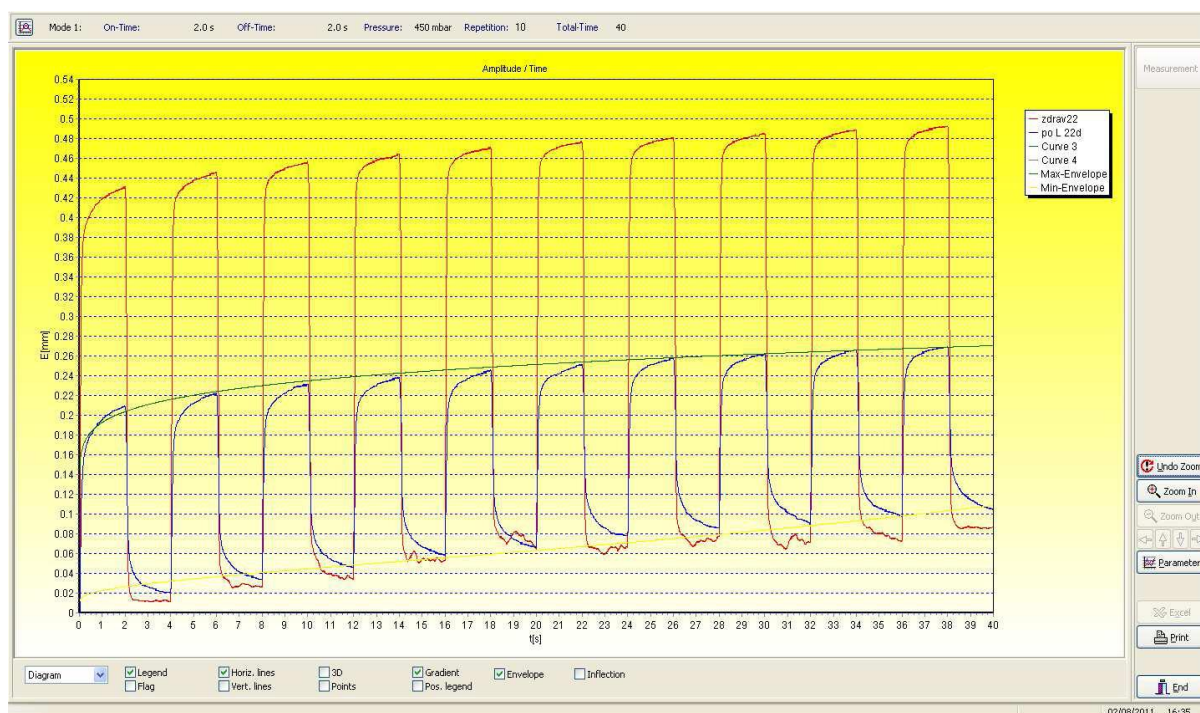
Obr. 4.11.2: Kutometr MPA 580 (Courage & Khazaka Electronic GmbH, Germany),
(foto Těňa Malá PC FNO)

Obr. 4.11.3: Zdravá kůže – grafický výstup kutometrie (zdroj – Kutometr MPA 580, měření na PC FNO, MUDr. Klosová Hana)



U vysoce elastických materiálů je maximální extenze téměř shodná s kompletní retrakcí. U zdravé kůže je maximální extenze blízká, nikoli však shodná s kompletní retrakcí. Rozdílem mezi mezi maximální extenzí a kompletní retrakcí je zbytkové napětí R (Obr. 4.11.3). U jizev po popálení, hypertrofických i nehypertrofických, je v souvislosti s fází maturace jizev dle časového odstavu od zhojení popálení, kutometricky evidentní nižší extenzibilita a vyšší viskoelasticita jizev oproti zdravé kůži (Obr. 4.11.4). Tyto rozdíly jsou více vyznačeny u jizev hypertrofických.

Obr. 4.11.4: Srovnání viskoelasticity hypertrofické jizvy (modrá křivka) a zdravé kůže (červená křivka) – grafický výstup kutometrie (zdroj: Kutometr MPA 580, měření na PC FNO, MUDr. Klosová Hana)



Kutometrické měření jizev a zdravé kůže (Obr.4.11.5) bylo prováděno v obou skupinách pacientů u těch z nich, kteří podepsali informovaný souhlas s kutometrickým měřením. Měřeny byli tři druhy oblastí kůže:

- 1/ jizvy po chirurgické léčbě hlubokých popálenin pomocí DEATR v kombinaci s APC,
- 2/ jizvy po chirurgické léčbě hlubokých popálenin pouze pomocí DEATR,
- 3/ oblasti zdravé kůže lokalizované kontralaterálně k měřeným jizvám anebo k nim přiléhající.

Obr 4.11.5: Kutometrie – měření viskoelasticity jizev a zdravé kůže (foto Táňa Malá, PC FNO)



Kutometrické měření bylo u našich pacientů prováděno v módu 1, což je tzv. „time-strain mode“. Pro měření byla použita kutometrická sonda s otvorem apertury o průměru 2 mm,

sukce probíhala za konstantního podtlaku o velikosti 450 mbar, délka sukce i relace činila 2 s. V každém měřeném bodě bylo měřeno celkem 10 opakování sukčně-relaxačních cyklů, měření v jednom bodě tak trvalo vždy 40 s. Jednotlivé hodnocené oblasti kůže byly měřeny ve 4 bodech, měření jedné oblasti tedy trvalo 160 s. Délka kutometrického vyšetření tak byla u každého pacienta časově poměrně náročná a pohybovala se kolem 20 minut. Měření probíhala za standardizovaných podmínek, a to vždy ve stejné místnosti s kontrolovanou teplotou o výši 22–24 °C a relativní vlhkosti vzduchu 50 % ± 10 %. Měřené oblasti s ochlupením byli před měřením oholeny, aby chloupky nevníkly do otvoru apertury a tím ovlivnily správnost měření. Patnáct minut před měřením byli pacienti ponecháni v klidu a bez fyzické námahy. Kutometr byl podle pokynů výrobce pravidelně kalibrován pro zajištění správnosti měření, stejně tak byla podle pokynů výrobce čištěna i kutometrická sonda.

Jako první krok před zahájením měření byla vždy zhotovena tzv. **mapa měření**. Průhledná fólie byla přiložena na oblast jizvy nebo měřenou oblast zdravé kůže a poté byly hranice jizvy nebo hranice měřené zdravé kožní oblasti označeny nesmazatelným kožním fixem. Poté byla mapa měření kolmicemi rozdělena na 4 stejné kvadranty a v centru každého kvadrantu byl vyznačen jeden bod, v němž vždy probíhalo měření. Tyto mapy měření byly uchovány a použity při všech následujících měřeních pacienta pro zaručení jejich reproduktibility (Obr. 4.11.6).

Obr. 4.11.6: Mapa kutometrie (foto Táňa Malá, PC FNO)



Výsledky měření byly z notebooku kutometru exportovány v podobě DBF a XLS souborů do druhého počítače, ve kterém byla prováděna analýza výsledků měření. Hodnoceny byly **parametry R2 a Q1**, které jsou ze všech výsledných parametrů nejvíce robustní, neboť jsou bezrozměrné a současně nezávislé na poloze inflexního bodu. Tyto parametry jsou díky tomu

nezávislé na tloušťce kůže, věku pacientů a lokalizaci měřené oblasti. Jsou proto vhodné pro **interindividuální hodnocení** vývoje jizvení ve zvolených časových odstupech. Tímto způsobem lze hodnotit stav a vývoj jizvení **po různých typech léčby** a tak objektivizovat efektivitu dané terapie z hlediska viskoelastivity jizev.

Parametry R2 a Q1 byly analyzovány pomocí **vícepárových srovnávacích neparametrických testů**. Testována byla nulová hypotéza o nulovém rozdílu mediánů výše uvedených parametrů v odstupu 1, 3, 6 a 12 měsíců po operaci. Analyzovány a porovnány byly obě skupiny pacientů z hlediska změn viskoelastivity jizev v průběhu času vůči sobě navzájem a rovněž vůči zdravé kůži. Pro testování rozdílů byl použit Kruskalův–Wallisův test s následnou post-hoc analýzou pomocí Kruskalova–Wallisova testu s Bonferoniho korekcí pro přesnou detekci párů se statisticky signifikantními rozdíly.

4.12 DIGITÁLNÍ FOTODOKUMENTACE

Digitální fotodokumentace byla prováděna fotoaparátem Canon EOS 60D (Canon Inc., Japonsko) předoperačně, peroperačně i pooperačně. V pooperačním průběhu hojení byly transplantované plochy foceny v průběhu převazů 2., 4., 6., 8., 10., 12. a 14. den po operaci, event. i v dalších dnech až do úplného zhojení. Jizvy byly v průběhu zrání foceny v odstupu jednoho, tří, šesti a dvanácti měsíců po operaci při ambulantních kontrolách stavu a vývoje jizvení.

5. VÝSLEDKY

5.1 POPISNÉ CHARAKTERISTIKY OBOU SKUPIN PACIENTŮ

5.1.1 VĚK PACIENTŮ

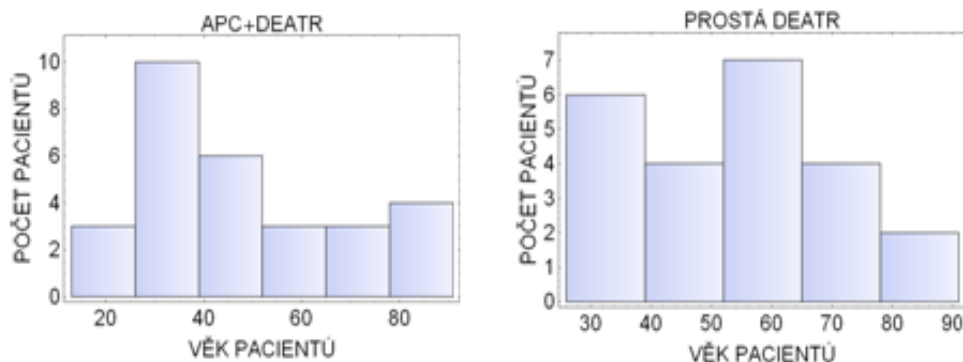
V obou skupinách pacientů byla nejprve provedena deskriptivní statistika dat věku (Tab. 5.1.1.). Medián věku v počtu let byl u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC 41 let, v rozpětí od 21 let do 83 let. Ve skupině pacientů léčených prostou DEATR byl medián věku 56 let, v rozpětí od 29 let do 80 let.

Tab. 5.1.1.: Věk pacientů – deskriptivní statistika

Věk pacientů [počet let]	Max	Horní kvartil	Medián	Modus	Dolní kvartil	Min	Interkvartilové rozpětí
APC+DEATR	83	58	41	41	33	21	25
Prostá DEATR	80	66	56	35	38	29	28

Pro možnost posouzení symetrie a lokální koncentrace dat byly v obou skupinách pacientů sestrojeny histogramy četností (Graf 5.1.1). Ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC byli nejčetnější věkovou kategorií pacienti od 26 do 39 let (34 % pacientů), druhou nejčetnější věkovou kategorií byli pacienti od 39 do 52 let (21 % pacientů). Ve skupině pacientů léčených prostou DEATR byli nejčetnější věkovou kategorií pacienti o rozpětí věku od 52 do 63 let (30 % pacientů), druhá nejčetnější věková kategorie byla od 26 do 39 let (26 % pacientů).

Graf 5.1.1: Věk pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC (a) a pacientů léčených prostou DEATR (b) – histogram četností

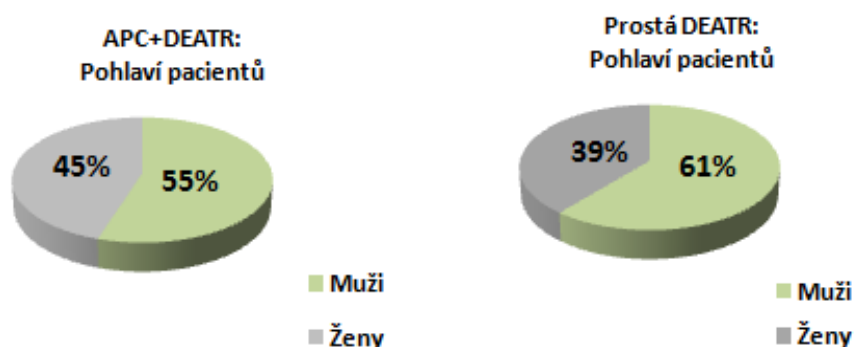


Data věku pacientů nepocházejí z normálního rozdělení (Shapiro–Wilkův test: APC+DEATR, p -value = $p = 0.0090994$; prostá DEATR, $p = 0.138707$). Pro zjištění, zda jsou věkové rozdíly mezi oběma skupinami statisticky signifikantní byla provedena robustní neparametrická statistická analýza. V souladu s výsledky Kruskalova–Wallisova testu ($p = 0.172025$) a Mannova–Whitneyova testu ($p = 0.166828$) konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α **neexistuje statisticky signifikantní rozdíl ve věkovém složení** mezi oběma skupinami pacientů.

5.1.2 POHLAVÍ PACIENTŮ

Nejprve byla provedena deskriptivní statistika dat pohlaví pacientů ve tvaru skóre. Mužskému pohlaví bylo přiřazeno skóre 1, ženskému pohlaví bylo přiřazeno skóre 0. V obou skupinách pacientů převažovali muži, a to s mírnou nadpoloviční většinou (Graf 5.1.2, Tab. 5.1.2).

Graf 5.1.2: Pohlaví u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC (a) a u pacientů léčených prostou DEATR (b)



Tab. 5.1.2: Pohlaví pacientů ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC a ve skupině pacientů léčených prostou DEATR

Pohlaví	Počet pacientů		Relativní četnost [%]	
	Muži	Ženy	Muži	Ženy
APC+DEATR	16	13	55	45
Prostá DEATR	14	9	61	39

Vzhledem k tomu, že údaje pohlaví pacientů jsou data **nominální binární**, bylo v dalším kroku pomocí **testu alternativního rozdělení Pearsonův χ^2** zkoumáno, zda obě sledované skupiny pocházejí z binomického rozdělení (Tab. 5.1.3.).

Tab. 5.1.3: Pohlaví pacientů – test alternativního rozdělení

Pohlaví pacientů	Pearsonův χ^2 test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	
APC+DEATR	0.310345	0.577469	Nezamítnuta
Prostá DEATR	1.08696	0.297147	Nezamítnuta

V souladu s výsledky Pearsonova χ^2 testu konstatujeme, že v obou skupinách pacientů byl zkoumaný vzorek vybrán z populace s vyváženým počtem mužů a žen.

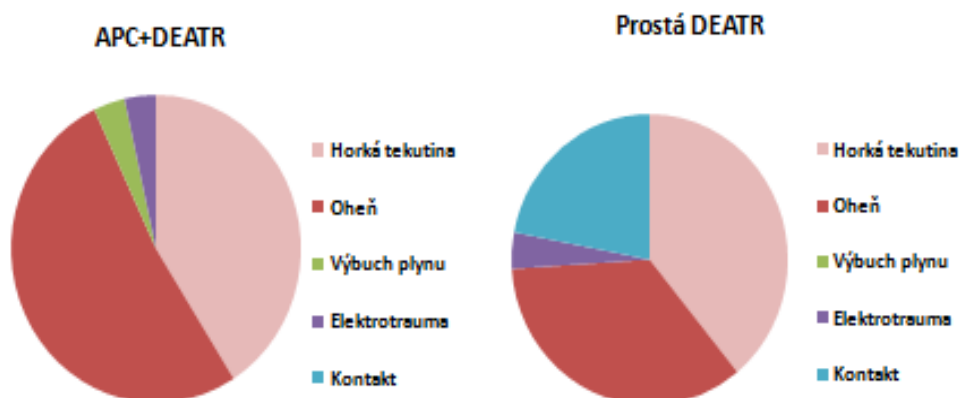
5.1.3 ETIOLOGIE POPÁLENÍ

Pro možnost provedení deskriptivní analýzy etiologie popálení byly jednotlivým mechanismům úrazu přiřazeny hodnoty skóre: horká tekutina – skóre 4, oheň – skóre 3, výbuch plynu – skóre 2, elektrotrauma – skóre 1, kontakt – skóre 0 (Tab. 5.1.4). Ve skupině pacientů léčených kombinovanou metodou byly nejčastějšími příčinami termického traumatu oheň (52 %) a horká tekutina (41 %). Ve skupině pacientů léčených prostou DEATR byla situace velmi podobná, nejčastěji byly popáleniny způsobeny horkou tekutinou (39 %), druhou nejčastější příčinou popálení byl oheň (35 %) (Graf 5.1.3).

Tab. 5.1.4: Etiologie termického traumatu – deskriptivní statistika

Etiologie [%] (skóre)	Horká tekutina (4)	Oheň (3)	Výbuch plynu (2)	Elektrotrauma (1)	Kontakt (0)
APC+DEATR	41	52	3,5	3,5	0
Prostá DEATR	39	35	0	4	22

Graf 5.1.3: Etiologie termického traumatu – srovnání obou skupin pacientů



Data etiologie termického traumatu nepocházejí z normálního rozdělení (Shapiro-Wilkův test: APC+DEATR: $p = 8.8282 \cdot 10^{-6}$, prostá DEATR: $p = 0.00280324$).

Pro zjištění, zda jsou výše uvedené rozdíly v etiologii termického úrazu mezi oběma

skupinami statisticky významné bylo provedeno testování signifikance rozdílů pomocí robustních neparametrických testů.

V souladu s výsledky statistické analýzy (Kruskalův–Wallisův test: $p = 0.0563444$, Mannův–Whitneyův test: $p = 0.0558917$) konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α **neexistuje statisticky signifikantní rozdíl v etiologii termického traumatu** mezi skupinou pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC a skupinou pacientů léčených prostou DEATR.

5.1.4 ROZSAH POPÁLENÍ

Nejprve byla provedena deskriptivní statistika rozsahu popálení v procentech celkového povrchu tělního (TBSA). Medián rozsahu popálení činil u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC 6 % TBSA oproti 7 % TBSA ve skupině léčené prostou DEATR (Tab. 5.1.5).

Data rozsahu popálení u obou skupin pacientů nepocházejí z normálního rozdělení (Shapiroův–Wilkův test: APC+DEATR, $p = 0.00373144$; prostá DEATR, $p = 0.0648804$). Pro zjištění, zda jsou výše uvedené rozdíly v rozsahu popálení mezi oběma skupinami statisticky signifikantní, bylo provedeno testování signifikance rozdílů pomocí robustních neparametrických testů.

Tab. 5.1.5: Chirurgická léčba popálení - deskriptivní statistika

	Rozsah popálení [% TBSA]		Časování operace [dny po úrazu]		Rozsah nekrektomie [% TBSA]		Rozsah DEATR [% TBSA]	
	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR
Maximum	18	21	45	40	15,5	7	10	7
Horní kvartil	12,5	11,25	12	18	4,5	6	4	6
Medián	6	7	10	12	3,5	3	3	3
Dolní kvartil	3,5	2	7	10	1,5	1,75	1,5	1,75
Minimum	1,5	1,25	6	6	1,0	0,25	1,0	0,25
Interkvartilové rozpětí	11	10	5	8	3,0	4,25	2,5	4,25

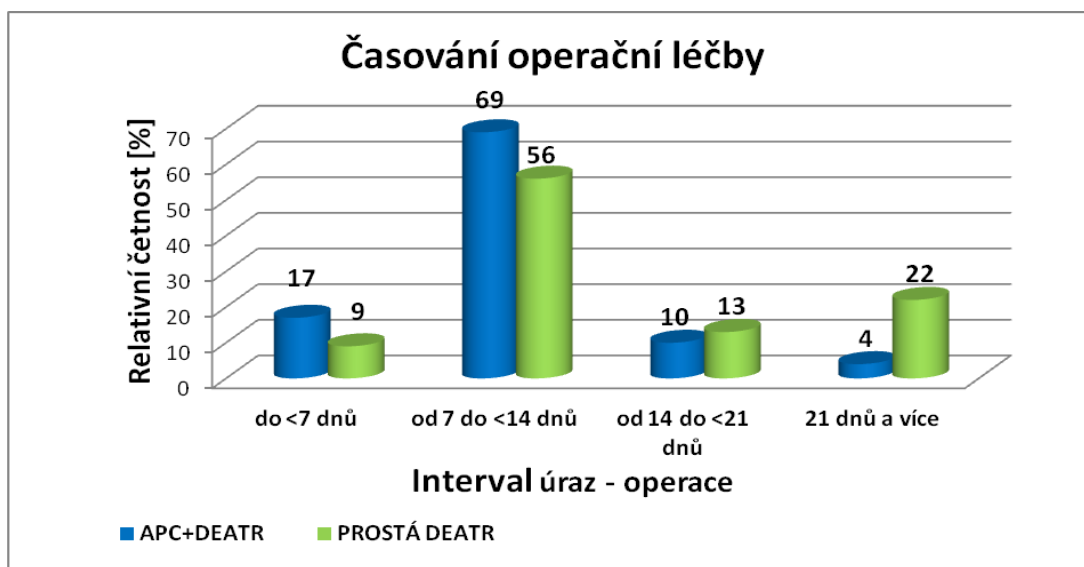
V souladu s výsledky Kruskalova–Wallisova testu ($p = 0.970985$) a Mannova–Whitneyova testu ($p = 0.963192$) konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α **neexistuje statisticky signifikantní rozdíl v rozsahu popálení** mezi skupinou pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC a skupinou pacientů léčených prostou DEATR.

5.1.5 ČASOVÁNÍ OPERACE

V obou skupinách pacientů byla nejprve provedena deskriptivní statistika (Tab. 5.1.5). Medián časování operace v počtu dní činil u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC 10 dní oproti 12 dnům u pacientů léčených prostou DEATR. Majoritní část pacientů léčených kombinovanou metodou podstoupila operaci dříve než za 14 dnů od úrazu (69 % pacientů), druhou nejčetnější kategorií časování operační léčby byl interval do méně než 7 dnů po úrazu (17 % pacientů) (Graf 5.1.4). Pouze 10 % pacientů bylo operováno v průběhu třetího týdne po úrazu, tj. v intervalu od 14. do 21. dne po úrazu. U jediného pacienta bylo k operační léčbě přistoupeno po více než 21 dnech po úrazu, a to z důvodu sekundárního rozpadu spontánně již téměř zhojených ploch.

Největší část pacientů léčených prostou DEATR podstoupila operaci dříve než za 14 dnů od úrazu, i když s poněkud nižší četností (56 % pacientů) než ve skupině léčené kombinovanou metodou (Graf 5.1.4). Druhou nejčetnější kategorií časování operační léčby byl, na rozdíl od pacientů léčených kombinovanou metodou, interval 21 a více dnů od úrazu (22 % pacientů).

Graf 5.1.4: Časování operační léčby dle relativních četností – srovnání pacientů léčených APC+DEATR s pacienty léčenými prostou DEATR



Pozdní timing operace v průběhu třetího týdne po úrazu byl u obou skupin pacientů dán klinicky nejasnou skutečnou hloubkou dermální destrukce u koriových ploch, tj. popálenin hloubky stupně IIb, u nichž byly iniciálně patrné známky hojení s předpokladem možnosti spontánního zhojení. Následně však byly tyto plochy bez známek postupu epitelizace či došlo k jejich prohloubení ve stupeň III s nutností operační léčby.

Data u obou skupin pacientů nepocházejí z normálního rozdělení (Shapiro–Wilkův test: APC+DEATR: $p = 2.06763 \cdot 10^{-8}$, prostá DEATR: $p = 0.000581731$). Pro zjištění, zda jsou výše uvedené rozdíly v časování operace mezi oběma skupinami statisticky významné, bylo provedeno testování signifikance rozdílů pomocí Kruskalova–Wallisova a Mannova–Whitneyova testů.

V souladu s výsledky Kruskalova–Wallisova testu ($p = 0.024878$) a Mannova–Whitneyova testu ($p = 0.0257828$) konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α **existuje statisticky signifikantní rozdíl v časování operační léčby** mezi skupinou pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC a skupinou pacientů léčených prostou DEATR, přičemž mediány obou souborů se vzájemně liší o dva dny. **Časněji byla indikována operace u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC.**

Z důvodu detekce statisticky významného rozdílu v časování operační léčby mezi oběma skupinami byla provedena neparametrická korelační analýza s cílem zjistit, zda mělo časování chirurgické léčby vliv na rychlost hojení transplantovaných ploch.

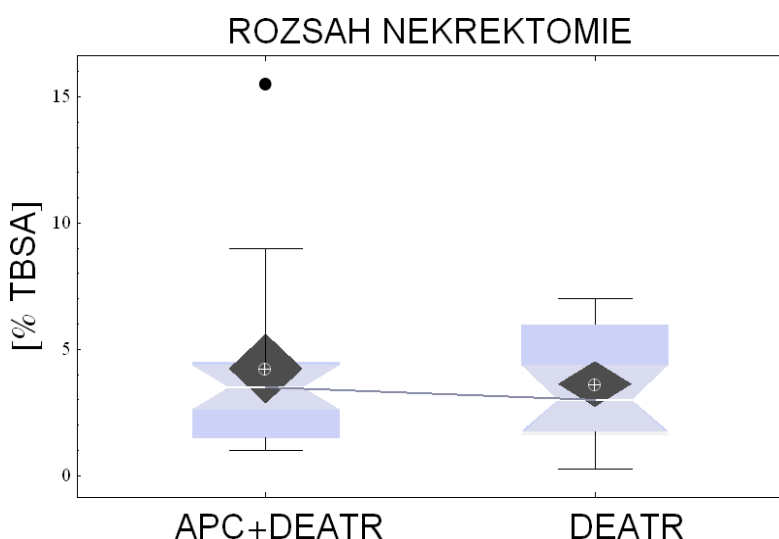
Ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC **nebyla** na 5% hladině významnosti α **detekována statisticky signifikantní korelace mezi časováním operace a průběhem hojení.**

Ve skupině pacientů léčených prostou DEATR byla nalezena ojedinělá statisticky signifikantní korelace mezi časováním operace a pokročilostí hojení v POD8, která se v ostatních sledovaných POD nevyskytovala. Vzhledem k ojedinělému odlišnému výsledku v POD8 bylo provedeno ověření výsledku korelace pomocí lineární regresní analýzy. Dle výsledku lineární regrese byl v POD8 regresní koeficient $\rho = -0.0866441$, konfidenční interval byl $\{-0.179818, 0.00653013\}$. Protože regresní koeficient v POD8 náleží do konfidenčního intervalu, který obsahuje nulu, není korelace mezi časováním operační léčby a pokročilostí hojení v POD8 u pacientů léčených prostou DEATR na 5% hladině významnosti α statisticky signifikantní.

Závěrem lze shrnout, že mezi oběma skupinami pacientů byly na 5% hladině významnosti α zjištěny **statisticky signifikantní rozdíly v časování operační léčby** s rozdílem mediánů 2 dny. **Časněji byla prováděna operace ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC.** Toto časování operace nemělo dle výsledků korelační a regresní analýzy statisticky signifikantní vliv na průběh hojení, a proto již dále nebylo bráno v potaz.

5.1.6 ROZSAH NEKREKTOMIE

V obou skupinách pacientů byla nejprve provedena deskriptivní statistika dat rozsahu nekrektomie v procentech TBSA (Tab. 5.1.5). Medián rozsahu nekrektomie činil u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC 3,5 % TBSA oproti 3 % TBSA ve skupině léčené prostou DEATR. Pro možnost posouzení centrální tendence dat, jejich rozptýlení a k detekci přítomnosti odlehlých hodnot byly sestrojeny krabicové grafy (Graf 5.1.5).



Graf 5.1.5: Rozsah nekrektomie – srovnání pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC a pacientů léčených prostou DEATR

Data rozsahu nekrektomie u obou skupin pacientů nepocházejí z normálního rozdělení (Shapirův–Wilkův test: APC+DEATR: $p = 5.51235 \cdot 10^{-6}$, prostá DEATR: $p = 0.0340348$). Pro testování signifikance rozdílů rozsahu nekrektomie mezi oběma skupinami byla provedena neparametrická statistická analýza.

V souladu s výsledky Kruskalova–Wallisova testu ($p = 0.970895$) a Mannova–Whitneyova testu ($p = 0.977841$) konstatujeme, že na 5% hladině významnosti **neexistuje statisticky signifikantní rozdíl v rozsahu nekrektomie** mezi skupinou pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC a skupinou pacientů léčených prostou DEATR.

5.1.7 ROZSAH DERMOEPIDERMÁLNÍ AUTOTRANSPLANTACE

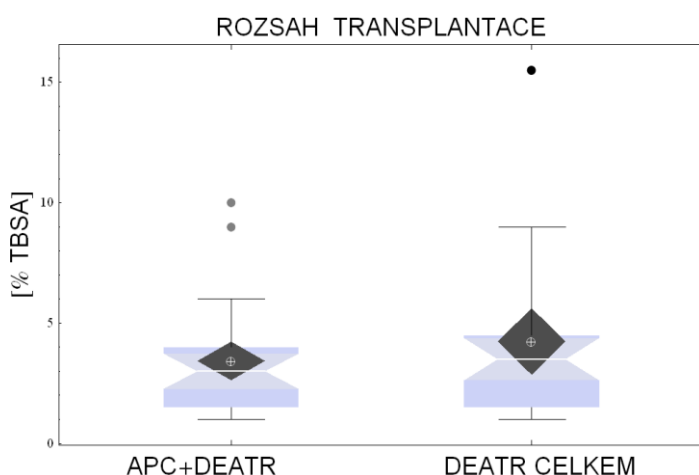
Ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC byl celkový rozsah transplantace mírně vyšší než rozsah plochy transplantované s použitím topické aplikace APC, a to z důvodu množství destičkového koncentrátu, který byl u každého z pacientů k dispozici. Z 60 ml žilní krve pacienta lze připravit celkem 10 ml destičkového koncentrátu. Tímto objemem je možno pokrýt plochu o rozsahu asi 4 % TBSA. Podle velikosti rozsahu plochy po nekrektomii byl aplikován destičkový koncentrát připravený z 60 ml nebo ze 120 ml žilní

krve pacienta. Pokud objem destičkového koncentrátu nebyl dostatečný k pokrytí celé plochy po nekrektomii, byla zbylá část DEATR ponechána k hojení bez aplikace APC. Rozsah těchto zbytkových ploch byl naprosto minoritní (Tab. 5.1.6).

Tab. 5.1.6: Rozsah DEATR u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC – deskriptivní statistika

Rozsah DEATR [% TBSA]	Max	Horní kvartil	Medián	Dolní kvartil	Min	Interkvartilové rozpětí
DEATR+APC	10	4	3	1,5	1	2,5
Celkový rozsah DEATR	15,5	4,5	3,5	1,5	1	3

Pro názorné srovnání celkového rozsahu transplantace oproti rozsahu ploch transplantovaných s využitím APC, **zobrazení centrální tendence dat a jejich rozptýlení** byly ve skupině pacientů léčených kombinovanou metodou sestrojeny krabicové grafy (Graf 5.1.6).



Graf 5.1.6:

Celkový rozsah DEATR ve srovnání s rozsahem ploch transplantovaných s využitím APC ve skupině pacientů léčených kombinovanou metodou

Pro zjištění statistické významnosti rozdílů v celkovém rozsahu transplantované plochy oproti rozsahu, na který byl aplikován destičkový koncentrát, bylo provedeno testování signifikance rozdílů pomocí neparametrických testů.

V souladu s výsledky Kruskalova–Wallisova testu ($p = 0.591909$) a Mannova–Whitneyova testu ($p = 0.582034$) konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α ve skupině pacientů léčených kombinovanou metodou **neexistuje statisticky signifikantní rozdíl v celkovém rozsahu transplantované plochy** oproti rozsahu, na který byl aplikován destičkový koncentrát. **Veškeré další sledování průběhu hojení a následné analýzy u pacientů léčených kombinovanou metodou se týkaly pouze plochy léčené DEATR v kombinaci s APC.**

Ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC i ve skupině pacientů léčených prostou DEATR byla nejprve provedena deskriptivní statistika dat rozsahu transplantace (Tab. 5.1.5). **Medián rozsahu transplantované plochy byl shodný v obou skupinách pacientů a činil 3 % TBSA.** Nejčetnější kategorií u pacientů léčených kombinovanou metodou byl rozsah transplantace ve výši 4 % TBSA, u pacientů léčených prostou DEATR byl modus o 1 % TBSA nižší. Data rozsahu transplantované plochy v obou skupinách pacientů shodně nepocházejí z normálního rozdělení (Shapiro-Wilkův test: APC+DEATR, $p = 0.00022642$; prostá DEATR, $p = 0.0340348$). Pro zjištění, zda jsou rozdíly v rozsahu transplantované plochy mezi oběma skupinami statisticky signifikantní byly provedeny neparametrické robustní testy.

V souladu s výsledky Kruskalova-Wallisova testu ($p = 0.687218$) a Mannova-Whitneyova testu ($p = 0.676223$) konstatujeme, že na 5% hladině významnosti **neexistuje statisticky signifikantní rozdíl v rozsahu transplantované plochy** mezi skupinou pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC a skupinou pacientů léčených prostou DEATR.

5.1.8 MESH EXPANZE KOŽNÍCH GRAFTŮ

U všech pacientů byla použita velikost mesh expanze neboli rozšířování DEAT buď 1:1,5 nebo 1:2. U jednoho pacienta léčeného kombinovanou metodou nebyly kožní štěpy meshovány z důvodu transplantace v obličeji, kde se z estetických důvodů meshované DEAT nepoužívají. U tohoto pacienta byla provedena pro zajištění drenáže kožního graftu jeho manuální perforace hrotem skalpelu v podobě nepravidelně rozmístěných drobných perforací. U pacientů léčených prostou DEAT nebylo provedeno meshování graftu taktéž u jednoho pacienta, a to z důvodu lokalizace transplantace na dorzu nohy. Dorzum nohy patří mezi rizikové lokalizace vzhledem k možnosti rozvoje hypertrofického jizvení s funkčními trvalými následky, proto se v této lokalizaci meshované kožní grafty standardně nepoužívají. Pro zajištění drenáže graftu byla i u tohoto pacienta provedena manuální perforace štěpu hrotem skalpelu.

Pro možnost statistické analýzy byly jednotlivým velikostem mesh expanze přiřazeny hodnoty ve tvaru skóre:

- 0 – expanze 1:1,5
- 1 – expanze 1:2
- 3 – bez expanze

Data velikosti mesh expanze mají nominální charakter, tudíž byly jako charakteristiky vhodné pro jejich popis použity relativní četnosti jednotlivých skórovacích kategorií. V obou

skupinách pacientů byly v naprosté většině případů použity meshované kožní štěpy, přičemž v mírné nadpoloviční většině byla použita velikost mesh expanze 1:2 (Tab. 5.1.7).

Data velikosti mesh expanze shodně nepocházejí z normálního rozdělení (Shapirův–Wilkův test: APC+DEATR, $p = 1.35674 \cdot 10^{-6}$; prostá DEATR, $p = 0.0000134518$). Pro zjištění, zda jsou rozdíly ve velikosti mesh expanze kožních štěpů mezi oběma skupinami statisticky signifikantní byly provedeny neparametrické robustní testy.

Tab. 5.1.7: Velikost mesh expanze kožních štěpů – deskriptivní statistika

Mesh expanze DEAT dle relativní četností [%]	APC+DEATR	Prostá DEATR
1 : 1,5	38	44
1 : 2	59	52
Nemeshované DEAT	3	4

V souladu s výsledky Kruskalova–Wallisova testu ($p = 0.739035$) a Mannova–Whitneyova testu ($p = 0.743378$) konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α **neexistuje statisticky signifikantní rozdíl ve velikosti mesh expanze kožních štěpů** použité u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC oproti pacientům léčeným prostou DEATR.

5.1.9 DÉLKA DOBY OPERACE

Nejprve byla provedena deskriptivní statistika dat délky doby operace (Tab. 5.1.8). Medián doby operace v počtu minut činil u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC 130 minut a byl o 50 minut delší než ve skupině léčené prostou DEATR.

Tab. 5.1.8.: Délka doby operace – deskriptivní statistika

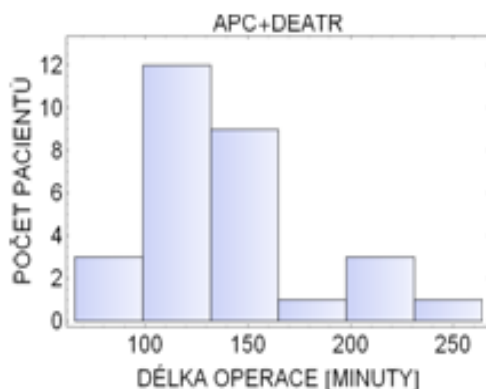
Délka operace [minuty]	Max	Horní kvartil	Medián	Dolní kvartil	Min	Interkvartilové rozpětí
APC+DEATR	240	150	130	105	80	45
Prostá DEATR	160	120	80	80	40	40

S nejvyšší relativní četností se délka doby operace u pacientů léčených kombinovanou metodou pohybovala v rozpětí od 100 do méně než 130 minut (59 % pacientů) (Graf 5.1.7.a), u pacientů léčených prostou DEATR byla nejčetnější délka doby operace v rozpětí od 60 do méně než 90 minut (57 % pacientů) (Graf 5.1.7.b). Data délky doby operace nepocházejí z normálního rozdělení (Shapirův–Wilkův test: APC+DEATR, $p = 0.00463637$; prostá DEATR, $p = 0.0325408$). Pro testování signifikance rozdílů mezi oběma skupinami pacientů byla provedena neparametrická statistická analýza.

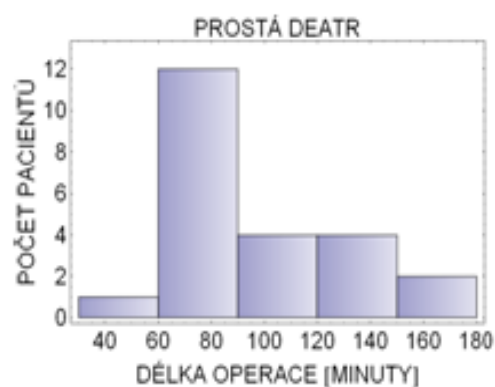
V souladu s výsledky neparametrického Kruskalova–Wallisova testu ($p = 0.000116972$) a Mannova–Whitneyova testu ($p = 0.000288969$) konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α **existuje statisticky signifikantní rozdíl v délce doby operace** mezi skupinou pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC a skupinou pacientů léčených prostou DEATR.

Graf 5.1.7: Délka doby operace – a/ u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC, b/ u pacientů léčených prostou DEATR

a/



b/



Dermoepidermální autotransplantace kombinovaná s aplikací APC byla z pohledu doby trvání operace statisticky signifikantně delší, přičemž rozdíl v hodnotách mediánů činil 50 minut.

Pro zjištění, zda délka doby operace koreluje s velikostí transplantované plochy, byla v obou skupinách pacientů provedena neparametrická korelační analýza (Tab 5.1.9).

Tab 5.1.9: Velikost transplantované plochy ve vztahu k délce doby operace – korelační analýza

Rozsah DEATR [%TBSA] vs. Doba operace [minuty]	Spearmanův test		Kendallův τ -test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	Testové kritérium	p-value	
APC+DEATR -rozsah s APC	0.599554	0.000587619	0.483275	0.00062168	Zamítnuta
APC+DEATR- celkový rozsah	0.707191	0.0000179256	0.575615	0.0000353558	Zamítnuta
Prostá DEATR	0.492215	0.0170394	0.417751	0.0103047	Zamítnuta

V souladu s výsledky Spearmanova testu a Kendallova τ -testu konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α **existuje statisticky signifikantní kladná korelace mezi velikostí transplantované plochy a délkou doby operace, a to v obou skupinách pacientů.**

Čím vyšší byl rozsah transplantace, tím déle trvala operace. Mezi oběma skupinami pacientů přitom **nebyl zjištěn statisticky signifikantní rozdíl v rozsahu transplantované plochy** (viz kapitola 5.1.7). **Delší trvání operace u pacientů léčených kombinovanou metodou tak přímo souviselo s topickou aplikací destičkového koncentrátu.**

5.1.10 DÉLKA DOBY HOSPITALIZACE

Nejprve byla provedena deskriptivní statistika dat délky doby hospitalizace (Tab. 5.1.10). Medián v počtu dní činil u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC 22 dní a byl o tři dny kratší než ve skupině léčené prostou DEATR.

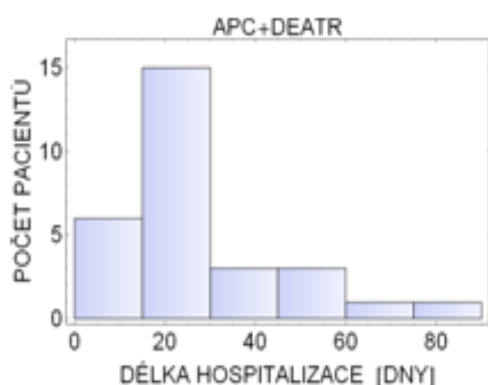
Tab. 5.1.10: Délka doby hospitalizace – deskriptivní statistika

Doba hospitalizace [dny]	Max	Horní kvartil	Medián	Dolní kvartil	Min	Interkvartilové rozpětí
APC+ DEATR	78	34	22	17	10	17
Prostá DEATR	46	36	25	17	5	19

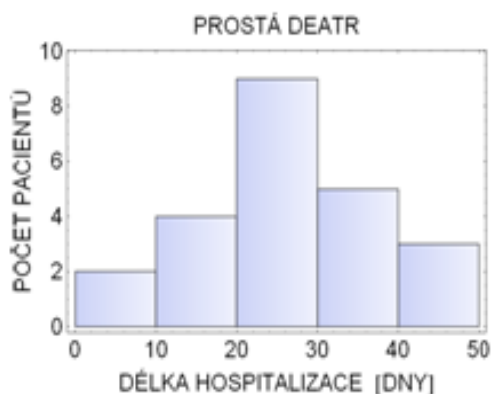
Pro možnost posouzení symetrie a lokální koncentrace dat byly sestrojeny histogramy četností (Graf 5.1.8). **Nejčetnější** byla v obou skupinách pacientů **délka doby hospitalizace** v rozpětí **od 20 do méně než 30 dní** (APC+DEATR: 34 % pacientů; prostá DEATR: 39 % pacientů).

Graf 5.1.8: Délka doby hospitalizace – a/ u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC, b/ u pacientů léčených prostou DEATR

a/



b/



Data délky doby hospitalizace pacientů ve skupině léčené kombinovanou metodou nepocházejí z normálního rozdělení (Shapirův–Wilkův test: $p = 0.000271994$). Pro testování signifikance rozdílů mezi oběma skupinami pacientů byla provedena neparametrická statistická analýza.

V souladu s výsledky Kruskalova–Wallisova testu ($p = 0.689148$) a Mannova–Whitneyova testu ($p = 0.678209$) konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α **neexistuje statisticky signifikantní rozdíl v délce doby hospitalizace** mezi skupinou pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC a skupinou pacientů léčených prostou DEATR.

5.1.11 FINANČNÍ NÁKLADY HOSPITALIZACE

Nejprve byla provedena deskriptivní statistika dat finanční nákladnosti hospitalizace (Tab. 5.1.11). Medián ceny hospitalizace v Kč činil u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC 51 540 Kč a byl o 2 936 Kč menší než u pacientů léčených prostou DEATR.

Tab. 5.1.11: Finanční náklady na hospitalizaci – deskriptivní statistika

Cena hospitalizace [Kč]	Max	Horní kvartil	Medián	Dolní kvartil	Min	Interkvartilové rozpětí
APC+DEATR	1 499 374	81 205	51 540	39 599	23 525	42 026
Prostá DEATR	262 350	72 553	54 476	38 258	14 411	33 022

Data ceny hospitalizace nepocházejí shodně v obou skupinách pacientů z normálního rozdělení (Shapiro–Wilkův test: APC+DEATR, $p = 1.76493 \cdot 10^{-10}$; prostá DEATR, $p = 0.0000239365$). Pro testování signifikance rozdílů finanční nákladnosti hospitalizace byly použity neparametrické testy.

V souladu s výsledky Kruskalova–Wallisova testu ($p = 0.891702$) a Mannova–Whitneyova testu ($p = 0.897382$) konstatujeme, že na 5% hladině významnosti **neexistuje statisticky signifikantní rozdíl v ceně hospitalizace** mezi skupinou pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC a skupinou pacientů léčených prostou DEATR.

5.1.12 ABUSUS NIKOTINU – PREVALENCE KOUŘENÍ

Nejprve byla provedena deskriptivní statistika prevalence kouření. Kuřákům bylo přiřazeno skóre 1, nekuřákům bylo přiřazeno skóre 0. V obou skupinách převažovali nekuřáci s vyšší relativní četností nekuřáků ve skupině léčené prostou DEATR (Tab. 5.1.12).

Tab. 5.1.12: Prevalence kouření u obou skupin pacientů

Prevalence kouření [%]	Kuřáci	Nekuřáci
APC+DEATR	45	55
Prostá DEATR	30	70

Vzhledem k tomu, že data kouření pacientů mají charakter dat **nominálních binárních**, bylo v dalším kroku pomocí **testu alternativního rozdělení Pearsonův χ^2** zkoumáno, zda obě sledované skupiny pocházejí z binomického rozdělení.

V souladu s výsledky Pearsonova χ^2 testu (APC+DEATR: $p = 0.577469$; prostá DEATR: $p = 0.0605689$) konstatujeme, že v obou skupinách byl zkoumaný vzorek pacientů vybrán z populace s vyváženým počtem kuřáků a nekuřáků. Pro testování signifikance rozdílů mezi oběma skupinami byla provedena neparametrická analýza, na základě které **nebyly shledány statisticky signifikantní rozdíly mezi oběma skupinami z hlediska zastoupení kuřáků** (Kruskalův–Wallisův test: $p = 0,298598$).

5.1.13 PREVALENCE KOMORBIDIT

V obou skupinách pacientů byla provedena analýza prevalence komorbidit (Tab. 5.1.13) a srovnání mezi oběma skupinami, přičemž byla sledována prevalence diabetu, hyperlipidémie, kardiovaskulárních onemocnění, kožních onemocnění, renálního onemocnění a malignit.

Tab. 5.1.13: Prevalence komorbidit

Komorbidity - Relativní četnost [%]	Diabetes	Hyperlipidémie	KV onem.	Renální onem.	Kožní onem.	Malignity
APC + DEATR	7	7	31	0	0	0
Prostá DEATR	13	9	30	0	0	0

Prevalence diabetu ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC byla 7 %, u pacientů léčených prostou DEATR 13 %. Na základě výsledků neparametrické statistické analýzy nebyl tento rozdíl mezi oběma skupinami shledán statisticky signifikantní (Kruskalův–Wallisův test: $p = 0,465031$).

Prevalence výskytu hyperlipidémie u pacientů léčených kombinovanou metodou byla 7 %, u pacientů léčených prostou DEATR 9 %. Na základě výsledků neparametrické analýzy nebyl tento rozdíl mezi oběma skupinami shledán statisticky signifikantní (Kruskalův–Wallisův test: $p = 0,813436$).

Prevalence výskytu kardiovaskulárních (KV) onemocnění u pacientů léčených kombinovanou metodou byla 31 %, u pacientů léčených prostou DEATR 30 %. Na základě výsledků neparametrické analýzy nebyl tento rozdíl mezi oběma skupinami shledán statisticky signifikantní (Kruskalův–Wallisův test: $p = 0,963784$).

Prevalence výskytu kožních onemocnění byla u pacientů léčených kombinovanou metodou nulová, u pacientů léčených prostou DEATR 4 %. Na základě výsledků neparametrické

analýzy nebyl tento rozdíl mezi oběma skupinami sledován statisticky signifikantní (Kruskalův–Wallisův test: $p = 0,265614$).

Prevalence výskytu renálního onemocnění a malignit byla u obou skupin pacientů shodně nulová. **Z pohledu prevalence komorbidit nebyly na 5% hladině významnosti α mezi oběma skupinami pacientů sledovány statisticky signifikantní rozdíly.**

5.2 LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ

5.2.1 LABORATORNÍ ANALÝZA VZORKŮ PLNÉ KRVE, DESTIČKOVÉHO KONCENTRÁTU A PLAZMY CHUDÉ NA KREVNÍ DESTIČKY U PACIENTŮ LÉČENÝCH DEATR V KOMBINACI S APC

Ve vzorcích peroperačně připraveného destičkového koncentrátu (Autologous Platelet Concentrate, APC), plazmy chudé na krevní destičky (Platelet Poor Plasma, PPP) a ve vzorcích periferní tedy plné žilní krve (Whole Blood, WB) odebrané u jednotlivých pacientů předoperačně byly analyzovány hodnoty koncentrace trombocytů, leukocytů, erytrocytů, hemoglobinu, hematokritu a střední objem trombocytů pro zjištění, zda došlo v průběhu přípravy destičkového koncentrátu k signifikantním změnám koncentrace sledovaných parametrů oproti vstupní plné žilní krvi.

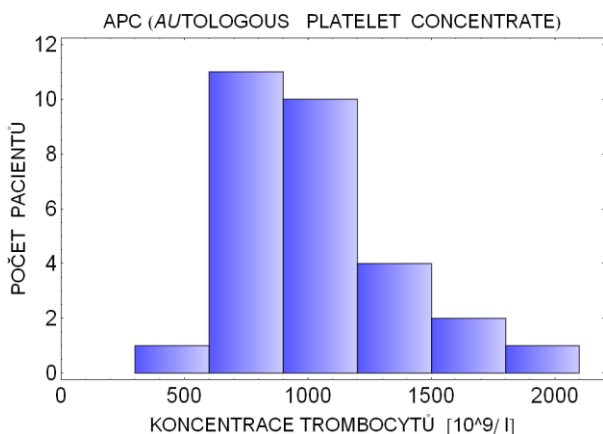
5.2.1.1 KONCENTRACE TROMBOCYTŮ

Nejprve byla provedena deskriptivní statistika dat koncentrace trombocytů ve výše uvedených vzorcích (Tab. 5.2.1). **Referenční meze koncentrace trombocytů** jsou v akreditované laboratoři FN Ostrava v rozpětí **od 130 do 400 [$\cdot 10^9 / l$]**.

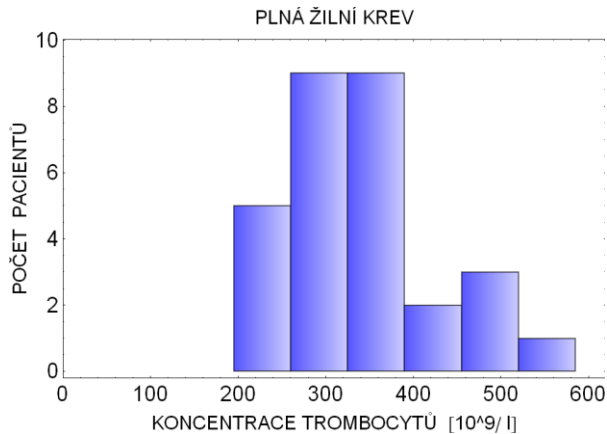
Tab. 5.2.1: Koncentrace trombocytů v plné žilní krvi, destičkovém koncentrátu a v plazmě chudé na trombocyty ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC – deskriptivní statistika

Koncentrace trombocytů [$\cdot 10^9 / l$]	WB	APC	PPP
Maximum	549	1904	114
Horní kvartil	359	1178	63
Medián	331	1000	51
MAD	48	143	18
Dolní kvartil	283	867	32
Minimum	206	357	20
Modus	357	809	59; 37; 23
Interkvartilové rozpětí	84,75	335	32,75
97.5-tý percentil	549	1904	114
2.5-tý percentil	206	357	20

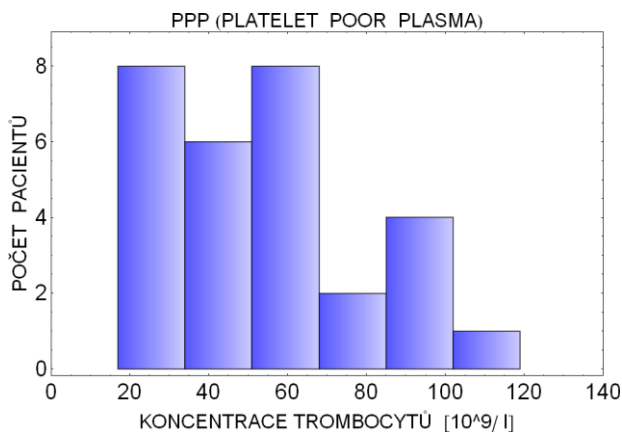
Pro možnost posouzení symetrie a lokální koncentrace dat koncentrace trombocytů ve výše uvedených vzorcích byl sestrojen histogram rozdělení četností podle intervalů hodnot (Graf 5.2.1, Graf 5.2.2, Graf 5.2.3).



Graf 5.2.1: Koncentrace trombocytů v APC – histogram četností

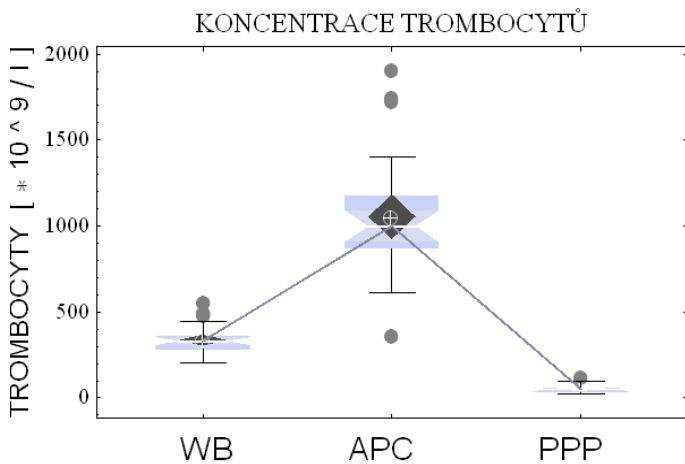


Graf 5.2.2: Koncentrace trombocytů v žilní krvi – histogram četností



Graf 5.2.3: Koncentrace trombocytů v PPP – histogram četností

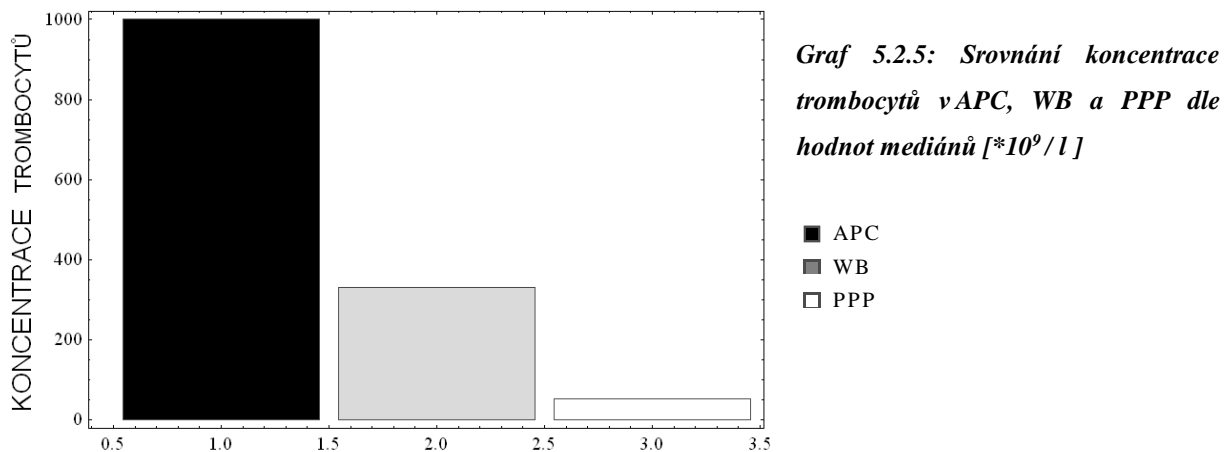
Pro názorné zobrazení koncentrace trombocytů ve všech třech vyšetřovaných vzorcích krve (WB, APC, PPP), zobrazení centrální tendence dat a jejich rozptýlení byly sestrojeny krabicové grafy (Graf 5.2.4).



Graf 5.2.4: Koncentrace trombocytů v periferní žilní krvi, destičkovém koncentrátu a v plazmě chudé na trombocyty ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC

Srovnáme-li data koncentrace trombocytů mezi WB, APC a PPP prostřednictvím jejich mediánu, což je velmi vhodný robustní parametr (50% kvantil), jsou rozdíly mezi jednotlivými soubory dat opět jednoznačně patrné. Numerickým

podílem hodnot mediánů bylo zjištěno, že v APC došlo k nárůstu koncentrace trombocytů oproti WB 3x, pokles koncentrace trombocytů v PPP oproti WB byl 6,5násobný (Graf 5.2.5).



Data koncentrace trombocytů v žilní krvi, destičkovém koncentrátu a plazmě chudé na trombocyty mohou pocházet z normálního rozdělení (Shapirův–Wilkův test: žilní krev, $p = 0,0893456$; APC, $p = 0,0678603$; PPP, $p = 0,0519659$). Pro zjištění, zda jsou rozdíly v koncentraci trombocytů mezi žilní krví, APC a PPP statisticky signifikantní byla nejprve pomocí Kruskalova–Wallisova testu na 5% hladině významnosti α testována nulová hypotéza o rovnosti mediánů koncentrace trombocytů v periferní žilní krvi (WB), destičkovém koncentrátu (APC) a plazmě chudé na trombocyty (PPP).

V souladu s výsledkem Kruskalova–Wallisova testu byla nulová hypotéza na 5% hladině významnosti α zamítnuta ($p = 2,00671 \cdot 10^{-39}$). K analýze, pro které páry těchto tří výběrů (WB versus APC, PPP versus WB, PPP versus APC) jsou rozdíly statisticky signifikantní, byla provedena post-hoc analýza pomocí Kruskalova–Wallisova testu s Bonferroniho korekcí (Tab. 5.2.2), jejíž podstatou je, že signifikance mezi jednotlivými páry je dělena počtem párů. Závěry post-hoc analýzy Kruskalova–Wallisova testu jsou tedy v případě výše uvedených tří testovaných výběrů (WB, APC, PPP) platné na hladině signifikance $\alpha = 1,66667 \%$:

Tab. 5.2.2: Koncentrace trombocytů – signifikance rozdílů mezi WB, APC a PPP – post-hoc analýza

Koncentrace trombocytů	Kruskalův–Wallisův test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	
WB versus APC	41,0539	$4,01917 \cdot 10^{-17}$	Zamítnuta
PPP versus WB	42,7667	$1,63655 \cdot 10^{-18}$	Zamítnuta
PPP versus APC	42,768	$1,6323 \cdot 10^{-18}$	Zamítnuta

V souladu s výsledky post-hoc analýzy konstatujeme, že **existuje statisticky signifikantní rozdíl v koncentraci trombocytů:**

- **mezi destičkovým koncentrátem a plnou žilní krví: v APC** byla koncentrace trombocytů oproti WB **3x vyšší**
- **mezi PPP a plnou žilní krví: v PPP** byla koncentrace trombocytů oproti plné žilní krvi **6x nižší**
- **mezi destičkovým koncentrátem a PPP: v PPP** byla koncentrace trombocytů oproti APC **19,6x nižší**

Korelační analýzou byla detekována **statisticky signifikantní kladná korelace mezi koncentrací trombocytů v periferní žilní krvi odebrané předoperačně a koncentrací trombocytů v APC** (Spearmanův test: $p = 0,00968488$, $\rho = 0,472284$; Kendallův τ -test: $p = 0,00770842$, $\rho = 0,350617$). **Čím vyšší byla koncentrace trombocytů v periferní žilní krvi použité pro přípravu destičkového koncentrátu, tím vyšší koncentrace trombocytů byla dosažena ve výsledném APC.**

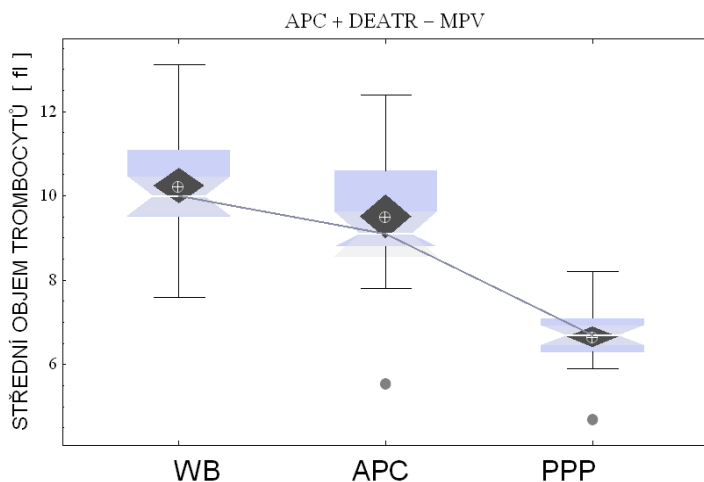
5.2.1.2 STŘEDNÍ OBJEM TROMBOCYTŮ

Nejprve byla provedena deskriptivní statistika dat středního objemu trombocytů ve výše uvedených vzorcích (Tab. 5.2.3). **Referenční meze středního objemu trombocytů** jsou v akreditované laboratoři FN Ostrava v rozpětí **od 7,8 do 11 fl.**

Pro názorné zobrazení středního objemu trombocytů ve všech tří vyšetřovaných vzorcích krve (WB, APC, PPP), zobrazení centrální tendence dat a jejich rozptýlení byly sestrojeny krabicové grafy (Graf 5.2.6).

Tab. 5.2.3: Střední objem trombocytů (MPV) – deskriptivní statistika

MPV [fl]	WB	APC	PPP	MPV [fl]	WB	APC	PPP
Maximum	13,1	12,4	8,2	Minimum	7,6	5,5	4,7
Horní kvartil	11,1	10,6	7,1	Modus	9,1	9,1	6,5
medián	10,0	9,1	6,7	Interkvartilové rozpětí	1,625	1,85	0,825
MAD	0,8	0,75	0,4	97.5-tý percentil	13,1	12,4	8,2
Dolní kvartil	9,5	8,8	6,3	2.5-tý percentil	7,6	5,544	4,7



Graf 5.2.6: Střední objem trombocytů v periferní žilní krvi, destičkovém koncentrátu a v plazmě chudé na trombocyty ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC

Srovnáme-li data středního objemu trombocytů mezi WB, APC a PPP prostřednictvím jejich mediánu, jsou rozdíly mezi jednotlivými soubory zřetelně patrné. Největší hodnota mediánu MPV byla zaznamenána v žilní krvi (10,0 fl), nižší hodnota mediánu MPV byla evidentní v APC (9,1 fl) a nejnižší medián MPV byl v PPP (6,7 fl) (Graf 5.2.6).

Pro zjištění, zda jsou rozdíly v MPV mezi žilní krví, APC a PPP statisticky významné byla nejprve pomocí Kruskalova–Wallisova testu na 5% hladině významnosti α testována nulová hypotéza o rovnosti mediánů středního objemu trombocytů v periferní žilní krvi, APC a PPP. Nulová hypotéza byla na 5% hladině významnosti α zamítnuta ($p = 4,13426 \cdot 10^{-20}$).

Tab. 5.2.4: Střední objem trombocytů – signifikance rozdílů mezi WB, APC a PPP - post-hoc analýza

Střední objem trombocytů	Kruskalův–Wallisův test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	
WB versus APC	5,93701	0,0134527	Zamítnuta
PPP versus WB	42.6107	$2.22444 \cdot 10^{-18}$	Zamítnuta
PPP versus APC	36.0797	$5.97846 \cdot 10^{-14}$	Zamítnuta

Ke zjištění, pro které páry těchto tří analyzovaných souborů jsou rozdíly statisticky významné, byla provedena post-hoc analýza pomocí Kruskalova–Wallisova testu s Bonferroniho korekcí (Tab. 5.2.4).

V souladu s výsledky post-hoc analýzy konstatujeme, že **existuje statisticky významný rozdíl:**

- mezi středním objemem trombocytů v APC oproti WB; **střední objem trombocytů v APC oproti WB klesl na 91 %**. Destičkový koncentrát se tedy oproti žilní krvi, z níž je připravován, významně lišil jak vyšší koncentrací trombocytů, tak jejich menším středním objemem.

- mezi středním objemem trombocytů v PPP oproti WB; **střední objem trombocytů v PPP oproti WB klesl na 67 %**.
- mezi středním objemem trombocytů v PPP oproti APC; **střední objem trombocytů v PPP činil 74 % středního objemu trombocytů v APC**. Výsledný destičkový koncentrát se tedy oproti PPP signifikantně lišil jak vyšší koncentrací trombocytů (19,6x), tak vyšším středním objemem trombocytů (o 26 %), v něm obsažených.

5.2.1.3 KONCENTRACE LEUKOCYTŮ

Nejprve byla provedena deskriptivní statistická analýza dat koncentrace leukocytů ve výše uvedených vzorcích (Tab. 5.2.5). **Referenční meze koncentrace leukocytů** jsou v akreditované laboratoři FN Ostrava v rozpětí **od 3,5 do 9,0** [$10^9/l$].

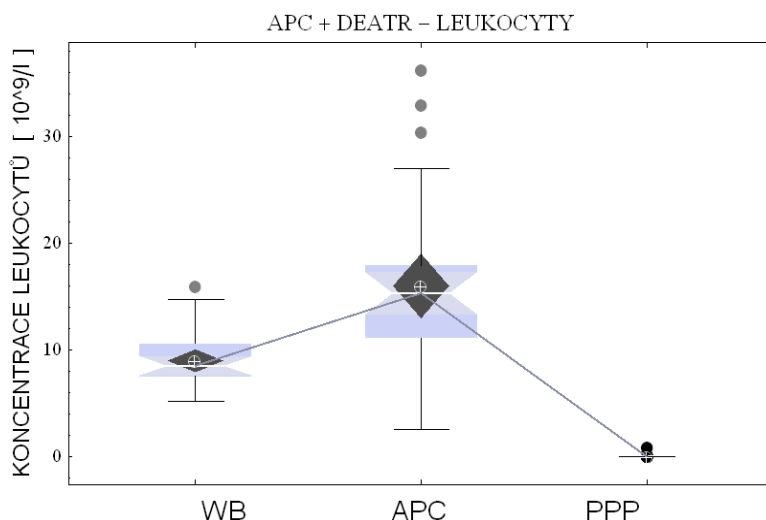
Tab. 5.2.5: Koncentrace leukocytů – deskriptivní statistika

Koncentrace leukocytů [$10^9/l$]	WB	APC	PPP
Maximum	15,9	36,1	0,8
Horní kvartil	10,6	17,9	0
Medián	8,5	15,3	0
MAD	1,9	4,1	0
Dolní kvartil	7,5	11,1	0

Koncentrace leukocytů [$10^9/l$]	WB	APC	PPP
Minimum	5,2	2,5	0
Modus	5,9	17,3	0
Interkvartilové rozpětí	3,375	7,3	0
97.5-tý percentil	15,9	36,1	0,8
2.5-tý percentil	5,2	2,5	0

Pro názorné srovnání výsledků koncentrace leukocytů ve všech tří vyšetřovaných vzorcích krve (WB, APC, PPP), zobrazení centrální tendence a jejich rozptýlení byly sestrojeny krabicové grafy (Graf 5.2.7).

Srovnáme-li data koncentrace leukocytů mezi WB, APC a PPP prostřednictvím jejich mediánu, jsou mezi jednotlivými soubory zřetelně patrné rozdíly. Největší hodnota mediánu koncentrace leukocytů byla zaznamenána v APC ($15,3 \cdot 10^9/l$), nižší hodnota byla evidentní v žilní krvi ($8,5 \cdot 10^9/l$). Nulový medián koncentrace leukocytů byl detekován v PPP ($0 \cdot 10^9/l$) (Graf 5.2.7).



Graf 5.2.7: Koncentrace leukocytů v periferní žilní krvi, destičkovém koncentrátu a v plazmě chudé na trombocyty ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC

Pro zjištění, zda jsou rozdíly v koncentraci leukocytů mezi WB, APC a PPP statisticky **signifikantní** byla nejprve pomocí Kruskalova–Wallisova testu testována nulová hypotéza o rovnosti mediánů koncentrace leukocytů v APC, WB a PPP. V souladu s výsledkem Kruskalova–Wallisova testu byla výše uvedená nulová hypotéza na 5% hladině významnosti α zamítnuta ($p = 4,43425 \cdot 10^{-28}$). Pro detekci, mezi kterými páry těchto tří analyzovaných souborů jsou rozdíly statisticky **signifikantní**, byla provedena post-hoc analýza pomocí Kruskalova–Wallisova testu s Bonferroniho korekcí (Tab. 5.2.6).

Tab. 5.2.6: Koncentrace leukocytů - signifikance rozdílů mezi WB, APC a PPP - post-hoc analýza

Koncentrace leukocytů [10 ⁹ /l]	Kruskalův-Wallisův test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	
WB versus APC	17.1794	$8,10828 \cdot 10^{-6}$	Zamítnuta
PPP versus WB	46.9955	$8.07696 \cdot 10^{-23}$	Zamítnuta
PPP versus APC	46.9955	$8.07696 \cdot 10^{-23}$	Zamítnuta

V souladu s výsledky statistické analýzy konstatujeme, že **existuje statisticky signifikantní rozdíl**:

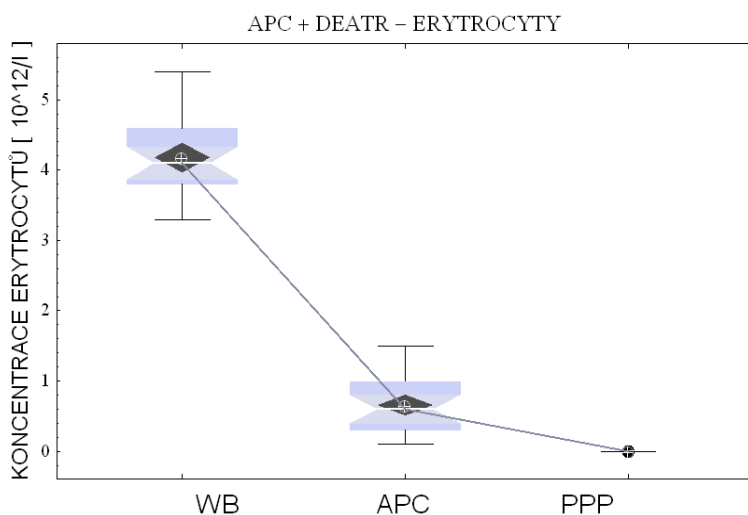
- koncentrace leukocytů v APC oproti WB; **koncentrace leukocytů v APC oproti původní žilní krvi narostla 1,8x**
- koncentrace leukocytů v PPP oproti WB i oproti APC; **koncentrace leukocytů v PPP klesla z pohledu mediánu na nulovou hodnotu, přičemž této nulové hodnoty bylo dosaženo na úrovni 80. percentilu. U naprosté většiny pacientů nebyly v PPP přítomny leukocyty, a to v souladu s odpovídajícím nárůstem jejich koncentrace v APC.**

5.2.1.4 KONCENTRACE ERYTROCYTŮ

Nejprve byla provedena deskriptivní statistická analýza dat koncentrace erytrocytů ve výše uvedených vzorcích (Tab. 5.2.7). **Referenční meze koncentrace erytrocytů** jsou v akreditované laboratoři FN Ostrava v rozpětí **od 4,3 do 5,7 [$10^{12}/l$]**.

Tab. 5.2.7: Koncentrace erytrocytů – deskriptivní statistika

Koncentrace erytrocytů [$10^{12}/l$]	WB	APC	PPP	Koncentrace erytrocytů [$10^{12}/l$]	WB	APC	PPP
Maximum	5,4	1,5	0	Minimum	3,3	0,1	0
Horní kvartil	4,6	1,0	0	Modus	4,6	0,3	0
medián	4,1	0,6	0	Interkvartilové rozpětí	0,8	0,7	0
MAD	0,4	0,3	0	97.5-tý percentil	5,4	1,5	0
Dolní kvartil	3,8	0,3	0	2.5-tý percentil	3,3	0,1	0



Graf 5.2.8: Koncentrace erytrocytů v periferní žilní krvi, destičkovém koncentrátu a v plazmě chudé na trombocyty ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC

Pro názorné srovnání koncentrace erytrocytů ve všech třech vyšetřovaných vzorcích krve (WB, APC, PPP), zobrazení centrální tendence dat a jejich rozptýlení byly sestaveny krabicové grafy (Graf 5.2.8).

Srovnáme-li data koncentrace erytrocytů mezi WB, APC a PPP prostřednictvím jejich mediánu, jsou mezi jednotlivými soubory zřetelně patrné rozdíly. Největší hodnota mediánu koncentrace erytrocytů byla zaznamenána v žilní krvi ($4,1 \cdot 10^{12}/l$), nižší hodnota mediánu koncentrace erytrocytů byla evidentní v APC ($0,6 \cdot 10^{12}/l$). Nejnižší, a to nulový medián koncentrace erytrocytů byl zjištěn v PPP ($0 \cdot 10^{12}/l$) (Graf 5.2.8).

Pro zjištění, zda jsou rozdíly v koncentraci erytrocytů mezi žilní krví, APC a PPP statisticky signifikantní byla nejprve pomocí Kruskalova–Wallisova testu testována nulová hypotéza o rovnosti mediánů koncentrace erytrocytů v APC, WB a PPP. V souladu s výsledkem Kruskalova–Wallisova testu byla nulová hypotéza na 5% hladině významnosti

α zamítnuta ($p = 1.18469 \cdot 10^{-47}$). Pro detekci, mezi kterými páry těchto tří analyzovaných souborů jsou rozdíly statisticky signifikantní, byla provedena post-hoc analýza pomocí Kruskalova–Wallisova testu s Bonferroniho korekcí (Tab. 5.2.8).

Tab. 5.2.8: Koncentrace erytrocytů - signifikance rozdílů mezi WB, APC a PPP - post-hoc analýza

Koncentrace erytrocytů [$10^{12}/l$]	Kruskalův–Wallisův test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	
WB versus APC	42.8391	$1.41741 \cdot 10^{-18}$	Zamítnuta
PPP versus WB	48.9084	$2.0814 \cdot 10^{-25}$	Zamítnuta
PPP versus APC	48.9222	$1.98421 \cdot 10^{-25}$	Zamítnuta

V souladu s výsledky post-hoc analýzy konstatujeme, že existuje statisticky signifikantní rozdíl:

- koncentrace erytrocytů v APC oproti WB; **koncentrace erytrocytů v destičkovém koncentrátu oproti původní žilní krvi klesla 6,8x**
- koncentrace erytrocytů PPP oproti WB i oproti APC; **koncentrace erytrocytů v PPP klesla v celém rozsahu zkoumaného souboru na nulovou hodnotu. U žádného pacientů nebyly v PPP přítomny erytrocyty.**

5.2.1.5 KONCENTRACE HEMOGLOBINU

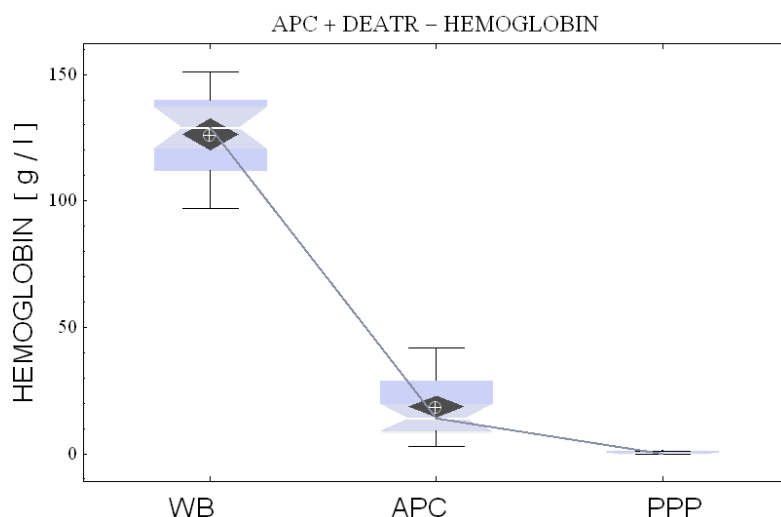
Nejprve byla provedena deskriptivní statistika dat koncentrace hemoglobinu ve výše uvedených vzorcích (Tab. 5.2.9). **Referenční meze hemoglobinu** jsou v akreditované laboratoři FN Ostrava v rozpětí **od 135 do 172 g/l**.

Tab. 5.2.9: Koncentrace hemoglobinu – deskriptivní statistika

Koncentrace hemoglobinu [g / l]	WB	APC	PPP
Maximum	151	42	1
Horní kvartil (75%)	140	29	1
medián	129	14	0
MAD	13	9	0
Dolní kvartil (25%)	112	9	0

Koncentrace hemoglobinu [g / l]	WB	APC	PPP
Minimum	97	3	0
Modus	97	8	0
Interkvartilové rozpětí	28,75	20,5	1
97.5-tý percentil	151	42	1
2.5-tý percentil	97	3	0

Pro názorné zobrazení koncentrace hemoglobinu ve všech tří vyšetřovaných vzorcích krve (WB, APC, PPP), zobrazení centrální tendence dat a jejich rozptýlení byly sestrojeny krabicové grafy (Graf 5.2.9). Největší hodnota mediánu byla zaznamenána v žilní krvi (129 g/l), výrazně nižší hodnota mediánu byla evidentní v APC (14 g/l). Nejnižší, a to nulový medián koncentrace hemoglobinu byl zjištěn v PPP (0 g/l) (Graf 5.2.9).



Graf 5.2.9.: *Koncentrace hemoglobinu v periferní žilní krvi, destičkovém koncentrátu a v plazmě chudé na trombocyty ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC*

Pro zjištění, zda jsou rozdíly v koncentraci hemoglobinu mezi WB, APC a PPP statisticky signifikantní byla nejprve pomocí Kruskalova–Wallisova testu testována nulová hypotéza o rovnosti mediánů koncentrace hemoglobinu v APC, WB a PPP. V souladu s výsledkem Kruskalova–Wallisova testu byla nulová hypotéza na 5% hladině významnosti α zamítnuta ($p = 1.05529 \cdot 10^{-42}$). Pro detekci, mezi kterými páry těchto tří analyzovaných souborů jsou rozdíly statisticky signifikantní, byla provedena post-hoc analýza pomocí Kruskalova–Wallisova testu s Bonferroniho korekcí (Tab. 5.2.10).

Tab. 5.2.10: *Koncentrace hemoglobinu - signifikance rozdílů mezi WB, APC a PPP - post-hoc analýza*

Koncentrace hemoglobinu [g / l]	Kruskalův–Wallisův test		Nulová Hypotéza
	Testové kritérium	p-value	
WB versus APC	42.789	$1.56563 \cdot 10^{-18}$	Zamítnuta
PPP versus WB	44.5554	$3.73507 \cdot 10^{-20}$	Zamítnuta
PPP versus APC	44.5754	$3.56981 \cdot 10^{-20}$	Zamítnuta

V souladu s výsledky post-hoc analýzy konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α **byl detekován statisticky signifikantní rozdíl:**

- koncentrace hemoglobinu v APC oproti WB; **koncentrace hemoglobinu v APC oproti původní žilní krvi klesla 9,2x**
- koncentrace hemoglobinu v PPP oproti WB i oproti APC; **koncentrace hemoglobinu v PPP klesla na nulovou hodnotu mediánu, přičemž této nulové hodnoty bylo dosaženo poprvé na úrovni 65.percentilu. U nadpoloviční většiny pacientů tedy byla koncentrace hemoglobinu v PPP nulová.**

5.2.1.6 HEMATOKRIT

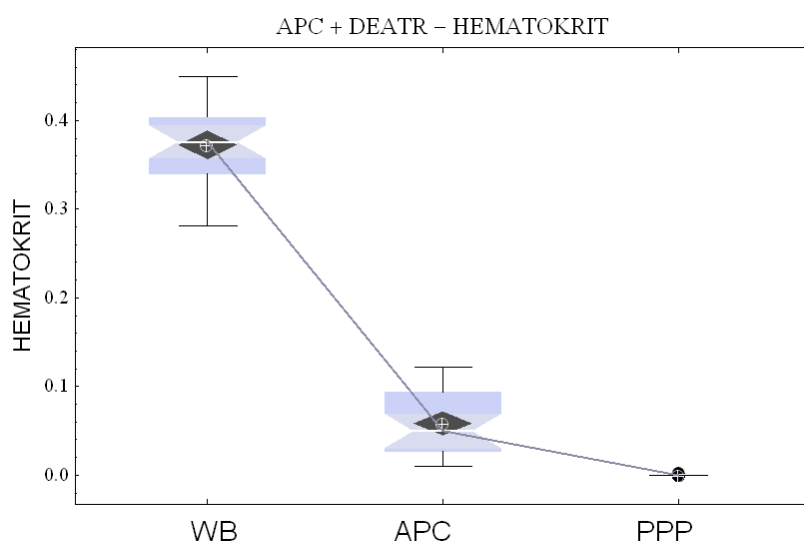
Nejprve byla provedena deskriptivní statistika dat hematokritu ve výše uvedených vzorcích (Tab. 5.2.11). **Referenční meze hematokritu** jsou v akreditované laboratoři FN Ostrava v rozpětí od **0,42 do 0,52**.

Tab. 5.2.11: Hodnoty hematokritu – deskriptivní statistika

Hematokrit	WB	APC	PPP
Maximum	0,449	0,122	0,0002
Horní kvartil (75%)	0,404	0,094	0
medián	0,376	0,05	0
MAD	0,028	0,027	0
Dolní kvartil (25%)	0,34	0,027	0

Hematokrit	WB	APC	PPP
Minimum	0,281	0,01	0
Modus	0,322	0,057	0
Interkvartilové rozpětí	0,06475	0,0675	0
97.5-tý percentil	0,449	0,122	0,002
2.5-tý percentil	0,281	0,01	0

Největší hodnota mediánu hematokritu byla zaznamenána v žilní krvi (129 g/l), výrazně nižší hodnota mediánu byla evidentní v APC (14 g/l). Nejmenší, a to nulový, medián hematokritu byl zjištěn v PPP (0 g/l). Pro názorné srovnání výsledků hodnot hematokritu ve všech třech vyšetřovaných vzorcích krve (WB, APC, PPP), zobrazení centrální tendence dat a jejich rozptýlení byly sestaveny krabicové grafy (Graf 5.2.10).



Graf 5.2.10: Hematokrit v periferní žilní krvi, destičkovém koncentrátu a v plazmě chudé na trombocyty ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC

Pro zjištění, zda jsou rozdíly v hematokritu mezi WB, APC a PPP statisticky **signifikantní** byla nejprve pomocí Kruskalova–Wallisova testu na 5% hladině významnosti α testována nulová hypotéza o rovnosti mediánů hodnot hematokritu v APC, WB a PPP (Tab. 5.2.12).

V souladu s výsledkem Kruskalova–Wallisova testu ($p = 1.01044 \cdot 10^{-46}$) byla nulová hypotéza na 5% hladině významnosti α zamítnuta. Pro detekci, mezi kterými páry těchto tří analyzovaných souborů byly rozdíly statisticky signifikantní, byla provedena post-hoc analýza pomocí Kruskalova–Wallisova testu s Bonferroniho korekcí (Tab. 5.2.12).

Tab. 5.2.12.: Hematokrit v žilní krvi, APC a PPP – post-hoc analýza

Hematokrit	Kruskalův–Wallisův test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	
WB versus APC	42.7693	$1.62805 \cdot 10^{-18}$	Zamítnuta
PPP versus WB	48.1812	$2.33333 \cdot 10^{-24}$	Zamítnuta
PPP versus APC	48.1829	$2.32095 \cdot 10^{-24}$	Zamítnuta

V souladu s výsledky post-hoc analýzy konstatujeme, že **existuje statisticky signifikantní rozdíl:**

- hematokritu v APC oproti WB; **koncentrace hematokritu v APC oproti původní žilní krvi klesla na 13,3 %, tedy 7,5x**
- hematokritu v PPP oproti WB i APC; **hematokrit v PPP klesl na nulovou hodnotu mediánu, přičemž této nulové hodnoty bylo dosaženo poprvé na úrovni 96. percentilu. U drtivé většiny pacientů tedy byly hodnoty hematokritu v PPP nulové.**

5.2.1.7 KONCENTRACE RŮSTOVÝCH FAKTORŮ V DESTIČKOVÉM KONCENTRÁTU

Nejprve byla provedena deskriptivní statistika dat koncentrace růstových faktorů (PDGF, VEGF) v destičkovém koncentrátu (Tab. 5.2.13).

Tab. 5.2.13: Koncentrace růstových faktorů v destičkovém koncentrátu

APC	Maximum	Horní kvartil	Medián	Dolní kvartil	Minimum
PDGF [pg/l]	260,456	190,567	172,32	167,32	103,464
VEGF [pg/l]	284,53	237,48	180,318	163,49	140,129

Medián koncentrace PDGF v destičkovém koncentrátu byl roven 190,567 pg/l, medián koncentrace VEGF činil 180,318 pg/l (Tab 5.2.13).

Pro zjištění, zda spolu koncentrace růstových faktorů a koncentrace trombocytů v destičkovém koncentrátu vzájemně souvisí, byla provedena korelační analýza (Tab. 5.2.14).

Tab. 5.2.14: Koncentrace trombocytů a koncentrace růstových faktorů v destičkovém koncentrátu – korelační analýza

APC: Koncentrace Trombocytů [$\cdot 10^9 / l$]	Spearmanův test		Kendallův τ - test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	Testové kritérium	p-value	
PDGF [pg/l]	0.092049	0.64793	0.060521	0.660805	Nezamítnuta
VEGF [pg/l]	0.157838	0.431696	0.119829	0.38116	Nezamítnuta

V souladu s výsledky korelační analýzy konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α neexistuje statisticky signifikantní korelace mezi koncentrací trombocytů a koncentrací růstových faktorů v destičkovém koncentrátu.

Pro zjištění, zda existuje souvislost mezi koncentrací růstových faktorů v destičkovém koncentrátu a rychlostí hojení byla rovněž provedena korelační analýza (Tab. 5.2.15, Tab. 5.2.16).

Tab. 5.2.15.: Koncentrace PDGF v destičkovém koncentrátu vzhledem k rychlosti hojení transplantovaných ploch – korelační analýza

APC: PDGF [pg/l] versus Rychlost hojení	Spearmanův test		Kendallův τ - test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	Testové kritérium	p-value	
POD4	0.0366402	0.856022	0.0317155	0.830025	Nezamítnuta
POD6	0.0833183	0.679483	0.0656249	0.66086	Nezamítnuta
POD8	0.0864589	0.668069	0.0698172	0.645078	Nezamítnuta
POD10	0.226465	0.256	0.187611	0.216675	Nezamítnuta
POD12	0.169468	0.398083	0.110227	0.47105	Nezamítnuta
POD14	0.263125	0.184822	0.179759	0.245503	Nezamítnuta
POD16	0.291753	0.139782	0.226956	0.146435	Nezamítnuta
POD18	0.346169	0.0769302	0.293364	0.0651239	Nezamítnuta

Tab. 5.2.16.: Koncentrace VEGF v destičkovém koncentrátu vzhledem k rychlosti hojení transplantovaných ploch – korelační analýza

APC: VEGF [pg/l] versus Rychlost hojení	Spearmanův test		Kendallův τ - test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	Testové kritérium	p-value	
POD4	0.229476	0.24956	0.185246	0.206185	Nezamítnuta
POD6	0.143047	0.47659	0.0779607	0.599251	Nezamítnuta
POD8	0.291009	0.140841	0.220518	0.142419	Nezamítnuta
POD10	0.26668	0.178742	0.208947	0.165359	Nezamítnuta
POD12	0.217825	0.275067	0.167093	0.270611	Nezamítnuta
POD14	0.266645	0.1788	0.20338	0.185221	Nezamítnuta
POD16	0.275005	0.165049	0.213631	0.168095	Nezamítnuta
POD18	0.394013	0.041994	0.318273	0.0436191	Zamítnuta

V souladu s výsledky korelační analýzy konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α neexistuje statisticky signifikantní korelace mezi koncentrací PDGF v destičkovém koncentrátu a rychlostí hojení v celém sledovaném pooperačním průběhu.

Stejně tak nebyla zjištěna statisticky signifikantní korelace mezi koncentrací VEGF v destičkovém koncentrátu a rychlostí hojení mezi POD4 až POD16. Naproti tomu byla detekována ojedinělá signifikantní korelace mezi koncentrací VEGF a pokročilostí hojení v POD18. Vzhledem k tomu, že ve sledovaném pooperačním průběhu nebyla zjištěna žádná další statisticky signifikantní korelace, byla provedena lineární regresní analýza pro ověření výsledků korelační analýzy mezi koncentrací VEGF a pokročilostí hojení v POD18 (Tab 5.2.17).

Tab. 5.2.17: Koncentrace VEGF v destičkovém koncentrátu ve vztahu k rychlosti hojení transplantovaných ploch – lineární regrese

VEGF vůči Hojení	Ukazatelé lineární Regrese	Výsledky	Směrodatná odchylka průměru	Konfidenční interval
POD4	Prostý člen	0.971046	1.50872	{-2.13622,4.07831}
	Regresní koef.	0.0104055	0.00754795	{-0.0051398,0.0259508}
POD6	Prostý člen	0.510755	1.35601	{-2.282,3.30351}
	Regresní koef.	0.00706777	0.00678397	{-0.00690408,0.0210396}
POD8	Prostý člen	0.329184	1.02544	{-1.78274,2.44111}
	Regresní koef.	0.00495984	0.00513014	{-0.00560589,0.0155256}
POD10	Prostý člen	0.0802836	1.06731	{-2.11788,2.27845}
	Regresní koef.	0.0052866	0.00533963	{-0.00571057,0.0162838}
POD12	Prostý člen	-0.0285999	1.07311	{-2.23871,2.18151}
	Regresní koef.	0.00508523	0.00536864	{-0.00597168,0.0161421}
POD14	Prostý člen	-0.602477	0.92672	{-2.51109,1.30614}
	Regresní koef.	0.00707864	0.00463627	{-0.00246994,0.0166272}
POD16	Prostý člen	-0.591981	0.747437	{-2.13136,0.947395}
	Regresní koef.	0.00626503	0.00373934	{-0.00143628,0.0139664}
POD18	Prostý člen	-0.830956	0.565179	{-1.99497,0.333052}
	Regresní koef.	0.0065409	0.00282753	{0.000717498,0.0123643}

Zjištěná korelace mezi koncentrací VEGF a pokročilostí hojení v POD18 byla lineární regresí potvrzena rovněž jako signifikantní. Lze tedy konstatovat, že hladiny VEGF v destičkovém koncentrátu na 5% hladině významnosti α signifikantně korelovaly s pokročilostí hojení v POD18.

5.2.2 HEMOKOAGULACE

Hemokoagulační parametry byly u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC analyzovány předoperačně, sedmý a čtrnáctý den po operaci.

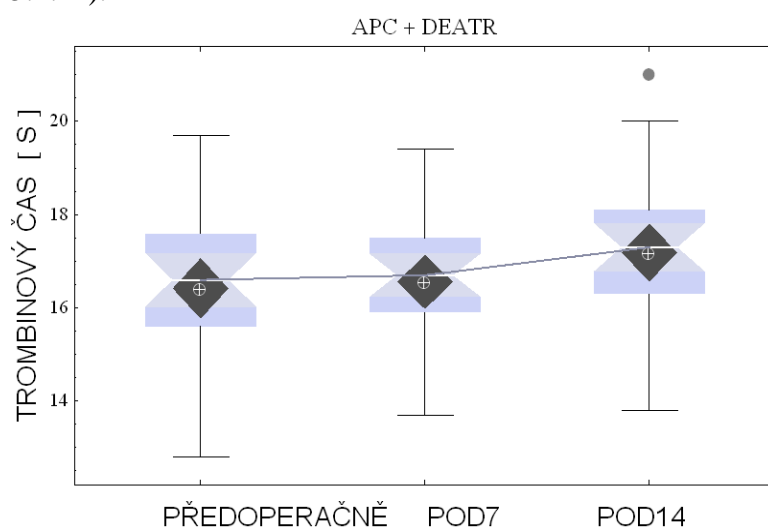
5.2.2.1 TROMBINOVÝ ČAS

Nejprve byla provedena deskriptivní statistika dat trombinového času (TČ) (Tab. 5.2.18) a jejich grafické zobrazení (Graf 5.2.11.). **Referenční meze TČ** v žilní krvi jsou v akreditované laboratoři FN Ostrava v rozpětí **od 14 do 18 s.** Předoperačně, v POD7 i v POD14 byl medián hladiny TČ uvnitř referenčních mezí normy. Předoperačně byla u 10 % pacientů zjištěna elevace hodnot TČ. Sedmý pooperační den byla elevace hladiny TČ zjištěna u 14 % pacientů, v POD14 byla elevace hladiny TČ zjištěna u 31 % pacientů. Úroveň elevace Quickova testu v POD14 byla u většiny z těchto pacientů velmi těsně nad horní hranicí referenčních mezí. Většina pacientů měla ve sledovaných termínech hodnoty TČ v normě.

Tab. 5.2.18: Trombinový čas předoperačně a v pooperačním průběhu u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC – deskriptivní statistika

APC+DEATR: Trombinový čas [s]	Maximum	Horní kvartil	Medián	Dolní kvartil	Minimum
Předoperačně	19,7	17,6	16,6	15,6	12,8
POD7	19,4	17,5	16,7	15,9	13,7
POD14	21,0	18,1	17,3	16,3	13,8

Z krabicového grafu je zjevné, že hladina TČ v žilní krvi pacientů ve sledovaném období kolísala jen minimálně, trend spojnice mediánů je mezi hodnotami zjištěnými předoperačně a v POD7 téměř rovnoběžný s osou x, mezi POD7 a POD14 je trend mírně rostoucí (Graf 5.2.11).



Graf 5.2.11: Trombinový čas v žilní krvi u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC

V dalším kroku bylo analyzováno, zda jsou rozdíly mezi hodnotami TČ zjištěné předoperačně, v POD7 a v POD14 statisticky signifikantní. Data TČ dle výsledku testování mohou pocházet z normálního rozdělení (Shapirův–Wilkův test: TČ předoperační, $p = 0,495587$). Vzhledem k tomu, že u většiny ostatních analyzovaných dat tomu tak není a tudíž byly veškeré analýzy prováděny pomocí neparametrických testů, bylo obdobně postupováno i při analýze hodnot TČ. V souladu s výsledky Kruskalova–Wallisova testu ($p = 0.21586$) konstatujeme, že u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC na 5% hladině významnosti α **neexistuje statisticky signifikantní rozdíl mezi mediány hodnot trombinového času v období před operací, v POD7 a v POD14.**

Lokální aplikace destičkového koncentrátu nebyla spojena se statisticky signifikantními rozdíly hodnot trombinového času v pooperačním průběhu mezi POD7 a POD14 ani oproti hodnotám před operací.

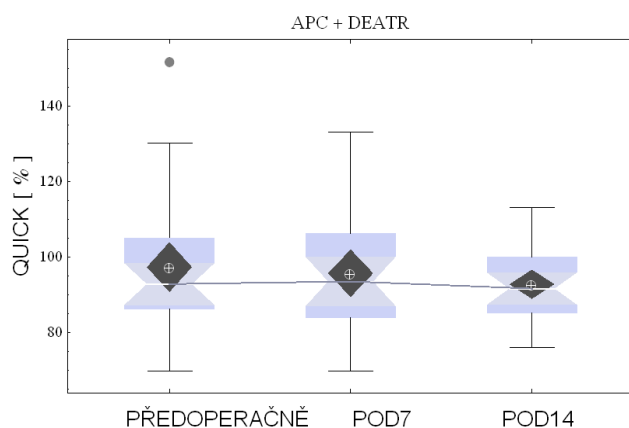
5.2.2.2 QUICKŮV TEST

Nejprve byla provedena deskriptivní statistika dat Quickova testu (Tab. 5.2.19) a jejich grafické zobrazení (Graf 5.2.12). **Referenční meze Quickova testu** v žilní krvi jsou v akreditované laboratoři FN Ostrava v rozpětí **od 70 do 130 %**. Předoperačně, v POD7 i v POD14 byl medián hladiny Quickova testu uvnitř referenčních mezí normy. Předoperačně byla u 7 % pacientů zjištěna elevace hladiny Quickova testu. Sedmý pooperační den byla těsná elevace hladiny Quickova testu zjištěna u 3 % pacientů, v POD14 nebyla elevace hladiny Quickova testu přítomna u žádného z pacientů. Naprostá většina pacientů měla ve sledovaných termínech hodnoty Quickova testu v normě.

Tab. 5.2.19: Quickův test předoperačně a v pooperačním průběhu u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC – deskriptivní statistika

APC+DEATR: Quickův test [%]	Maximum	Horní Kvartil	Medián	Dolní kvartil	Minimum
Předoperačně	151,6	105,1	92,8	86,1	69,8
POD7	133,0	106,3	93,5	83,8	69,8
POD14	113,1	100,0	91,6	85,1	76,0

Z krabicového grafu je zjevné, že hladina Quickova testu v žilní krvi pacientů ve sledovaném období kolísala jen minimálně, trend spojnice mediánů je mezi hodnotami zjištěnými předoperačně, v POD7 a v POD14 téměř rovnoběžný s osou x (Graf 5.2.12).



Graf 5.2.12: Quickův test [%] – hodnoty v žilní krvi u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC

Data hodnot Quickova testu na 5% hladině významnosti α nepocházejí z normálního rozdělení (Shapirův–Wilkův test: Quick předoperační, $p = 0,0231979$). Pro zjištění, zda jsou rozdíly mezi hodnotami Quickova testu zjištěné předoperačně, v POD7 a v POD14 statisticky významné bylo provedeno testování signifikance rozdílů.

V souladu s výsledky Kruskalova–Wallisova testu ($p = 0.791439$) konstatujeme, že u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC na 5% hladině významnosti α **neexistuje statisticky signifikantní rozdíl mezi mediány hodnot Quickova testu v období před operací, v POD7 a v POD14.**

Lokální aplikace destičkového koncentrátu nebyla spojena se statisticky signifikantními rozdíly hodnot Quickova testu v pooperačním průběhu mezi POD7 a POD14 ani oproti hodnotám před operací.

5.2.2.3 MEZINÁRODNÍ NORMALIZOVANÝ POMĚR INR

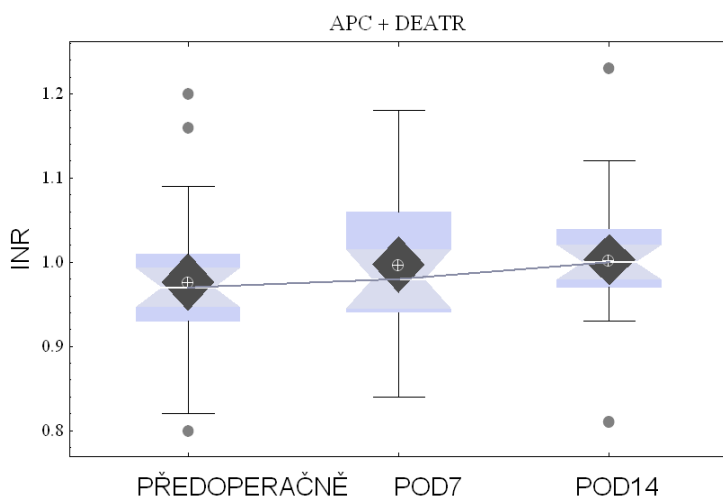
Nejprve byla provedena deskriptivní statistika dat INR (Tab. 5.2.20) a jejich grafické zobrazení (Graf 5.2.13).

Tab. 5.2.20: Hladiny INR - deskriptivní statistika u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC

APC+DEATR: INR	Maximum	Horní Kvantil	Medián	Dolní kvartil	Minimum
Předoperačně	8,0	1,03	0,97	0,94	0,82
POD7	1,18	1,06	0,98	0,94	0,84
POD14	1,23	1,04	1,0	1,0	0,81

Referenční meze INR v žilní krvi jsou v akreditované laboratoři FN Ostrava v rozpětí **od 0,9 do 1,2**. Předoperačně, v POD7 i v POD14 byl medián hladiny INR uvnitř referenčních mezí normy. Předoperačně i v POD7 byla hodnota INR v normě u všech pacientů sledovaného

souboru. V POD14 byla zjištěna diskrétní elevace hladiny INR u jednoho z pacientů (3 %). Naprostá většina pacientů měla ve všech sledovaných termínech hodnoty INR v normě. Z krabicového grafu je zjevné, že hladina INR v žilní krvi pacientů ve sledovaném období kolísala jen minimálně, trend spojnice mediánů mezi hodnotami zjištěnými předoperačně, v POD7 a v POD14 je rovnoběžný s osou x (Graf 5.2.13).



Graf 5.2.13: INR – hodnoty v žilní krvi u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC

Data hodnot INR na 5% hladině významnosti α nepocházejí z normálního rozdělení (Shapiro–Wilkův test: INR předoperační, $p = 3.1815 \cdot 10^{-11}$). Pro zjištění, zda jsou rozdíly mezi hodnotami INR předoperačně, v POD7 a v POD14 statisticky významné, bylo provedeno testování signifikance rozdílů pomocí Kruskalova–Wallisova testu.

V souladu s výsledky statistické analýzy konstatujeme, že u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC na 5% hladině významnosti α **neexistuje statisticky významný rozdíl mezi mediány hodnot INR v období před operací, v POD7 a v POD14** (Kruskalův–Wallisův test: $p = 0.541231$).

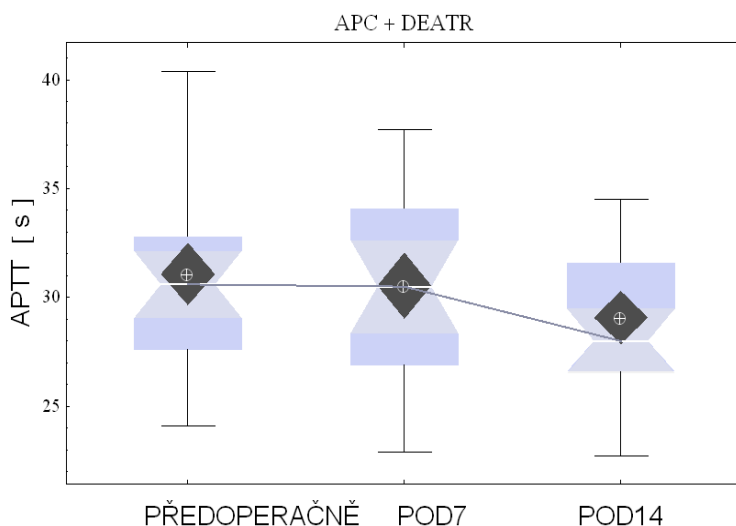
Lokální aplikace destičkového koncentrátu nebyla spojena se statisticky významnými rozdíly hodnot INR v pooperačním průběhu mezi POD7 a POD14 ani oproti hodnotám před operací.

5.2.2.4 APTT

Nejprve byla provedena deskriptivní statistika dat APTT (Tab. 5.2.21) a jejich grafické zobrazení (Graf 5.2.14). **Referenční meze APTT** v žilní krvi jsou v akreditované laboratoři FN Ostrava v rozpětí **od 25,0 do 39,0 s**. Předoperačně, v POD7 i v POD14 byl medián hodnot APTT uvnitř referenčních mezí normy. Předoperačně byla u 4 % pacientů zjištěna elevace hodnot APTT. V POD7 i v POD14 byly hodnoty APTT u všech pacientů v normě.

Tab. 5.2.21: APTT předoperačně a v pooperačním průběhu u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC – deskriptivní statistika

APC+DEATR: APTT	Maximum	Horní Kvartil	Medián	Dolní kvartil	Minimum
Předoperačně	40,4	32,8	30,6	27,6	24,1
POD7	37,7	34,1	30,5	26,9	22,9
POD14	34,5	31,6	28,0	26,6	22,7



Graf 5.2.14: APTT – hodnoty v žilní krvi u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC

Z krabicového grafu je zjevné, že hladina APTT ve sledovaném období kolísala jen minimálně, trend spojnice mediánů je mezi hodnotami zjištěnými předoperačně a v POD7 je prakticky rovnoběžný s osou x, mezi POD7 a POD14 byl zaznamenán trend lehce klesající (Graf 5.2.14).

Data hodnot APTT na 5% hladině významnosti α mohou pocházet z normálního rozdělení (Shapiro-Wilkův test: APTT předoperační, $p = 0.655867$). Pro zjištění, zda jsou rozdíly mezi hodnotami APTT předoperačně, v POD7 a v POD14 statisticky významné bylo provedeno, testování signifikance rozdílů pomocí Kruskalova-Wallisova testu.

V souladu s výsledky statistické analýzy konstatujeme, že u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC na 5% hladině významnosti α **neexistuje statisticky signifikantní rozdíl mezi mediány hodnot APTT v období před operací, v POD7 a v POD14** (Kruskalův-Wallisův test: $p = 0.163433$).

Lokální aplikace destičkového koncentrátu nebyla spojena se statisticky signifikantními rozdíly hodnot APTT v pooperačním průběhu mezi POD7 a POD14 ani oproti hodnotám před operací.

5.2.3 JATERNÍ ENZYMY

Hodnoty jaterních enzymů (ALT, AST, GMT) v žilní krvi byly u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC analyzovány předoperačně, sedmý a čtrnáctý den po operaci pro detekci přítomnosti a charakteru eventuální systémové odezvy organismu v souvislosti s hojením po kožní autotransplantaci v kombinaci s lokální transplantací koncentrátu autologních trombocytů. Nejběžnějšími příčinami elevace jaterních aminotransferáz jsou nealkoholová steatóza jater, alkoholové postižení jater, poškození jater související s medikací, virové hepatitidy a hemochromatóza. Méně často se vyskytují deficit α 1-antitrypsinu, autoimunitní hepatitida a Wilsonova nemoc. Zvýšení koncentrací jaterních aminotransferáz mohou být vyvolána také extrahepatálními chorobami jako jsou poruchy funkce štítné žlázy, celiakie, hemolýza či svalová onemocnění^[88]. Mírné zvýšení je definováno jako zvýšení do pětinasobku horního limitu normální aktivity. Střední zvýšení aktivity je pak v rozmezí 5–10 x převyšující horní limit normy a vysoké zvýšení je definováno jako zvýšení překračující alespoň 10x horní hranici normy. Kolem 75 % vysokých elevací ALT/AST je dáno toxickými vlivy (alkoholová hepatitida, lékové poškození) či ischemií (hypoxická hepatitida při srdečním selhání, po kardiopulmonální resuscitaci apod.)^[115]. U lézí hepatocelulárních dominuje elevace ALT/AST, u lézí cholestatických dominuje zvýšení bilirubinu, alkalické fosfatázy, γ -glutamyltransferázy. Častou příčinou cholestatických lézí bývá poléková jaterní léze, naproti tomu cholestatické jaterní choroby (např. primární biliární cirhóza, primární sklerotizující cholangitida či vrozené cholestatické syndromy) jsou vzácnými onemocněními. GMT je citlivým, avšak nepřiliš specifickým markerem jaterního onemocnění. Více než desetinásobné zvýšení obvykle provází cholestázu, obstrukční ikterus a primární i metastatické nádory jater. U ostatních onemocnění jater bez cholestázy bývá elevace GMT menší. Ke zvýšení koncentrace GMT dochází i při akutní pankreatitidě a přechodná elevace GMT může provázet léčbu fenobarbitalem nebo paracetamolem^[101].

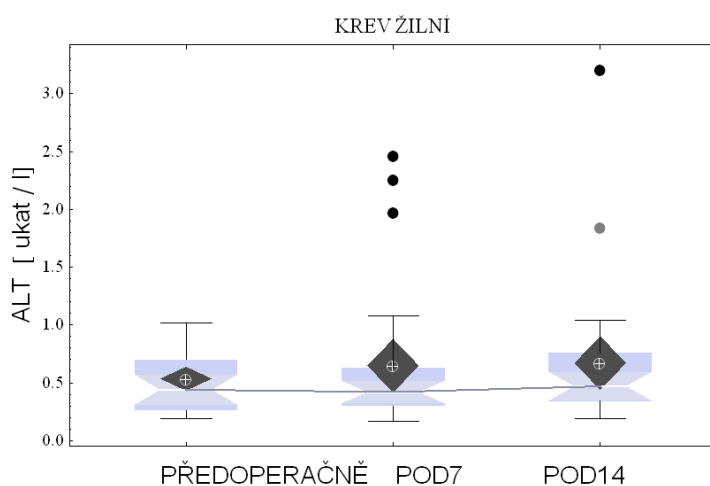
5.2.3.1 ANALÝZA DAT HLADIN ALANINAMINOTRASFERÁZY (ALT)

Nejprve byla provedena deskriptivní statistika dat hladin ALT (Tab. 5.2.22) a jejich grafické zobrazení (Graf 5.2.15). Alaninaminotrasferáza je enzym, jehož **zvýšená hladina** v krvi ukazuje na poškození jater, žlučových cest či pravostranné srdeční selhání^[62]. **Referenční meze hladiny ALT** v krevním séru jsou v akreditované laboratoři FN Ostrava v rozpětí od 0,15 do 0,75 μ kat/l. Předoperačně, v POD7 i v POD14 byl medián hladiny ALT uvnitř referenčních mezí normy. Předoperačně byla u 25 % pacientů zjištěna elevace hladiny ALT. V POD7 i v POD14 byla elevace hladiny ALT zjištěna opět u 25 % pacientů. Většina pacientů měla ve sledovaných termínech hladinu ALT v normě.

Tab. 5.2.22: Koncentrace ALT [$\mu\text{kat/l}$] předoperačně a v pooperačním průběhu u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC – deskriptivní statistika

APC+DEATR: ALT [$\mu\text{kat/l}$]	Maximum	Horní kvartil	Medián	Dolní kvartil	Minimum
Předoperačně	1,02	0,7	0,44	0,26	0,19
POD7	2,46	0,63	0,42	0,3	0,17
POD14	3,2	0,76	0,47	0,34	0,19

Z krabicového grafu je zjevné, že hladina ALT v žilní krvi pacientů ve sledovaném období kolísala jen minimálně, trend spojnice mediánů je téměř rovnoběžný s osou x (Graf 5.2.15).



Graf 5.2.15: Koncentrace ALT [$\mu\text{kat/l}$] v krevním séru u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC

Data koncentrace ALT nepocházejí z normálního rozdělení (Shapiro–Wilkův test: ALT předoperační, $p = 0,0231979$). Pro zjištění, zda jsou rozdíly mezi hladinami ALT předoperačně, v POD7 a v POD14 statisticky významné bylo provedeno testování signifikance rozdílů pomocí Kruskalova–Wallisova testu. Na základě provedení a v souladu s výsledky statistické analýzy konstatujeme, že u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC na 5% hladině významnosti α **neexistuje statisticky významný rozdíl** mezi mediány hladin ALT v období před operací, v POD7 a v POD14 (Kruskalův–Wallisův test: $p = 0,808248$).

Lokální aplikace destičkového koncentrátu nebyla spojena se statisticky významnými rozdíly hladin ALT předoperačně a v pooperačním průběhu.

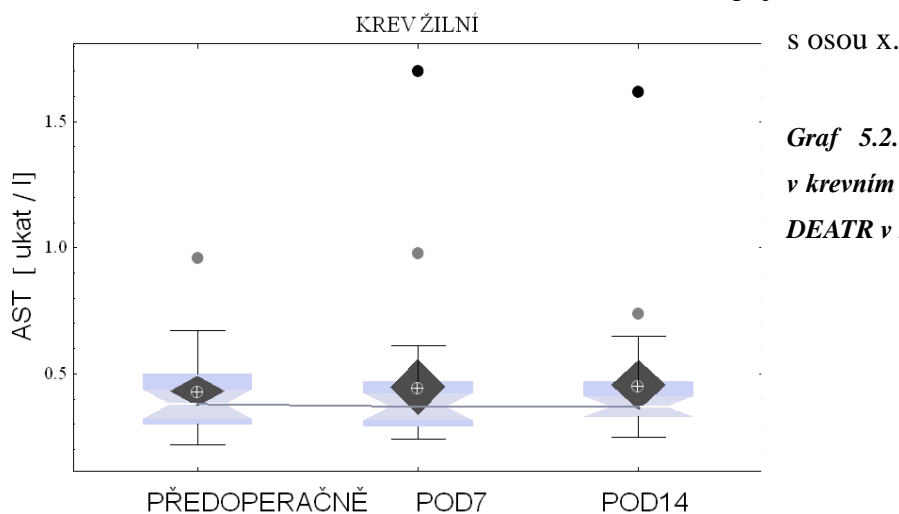
5.2.3.2 ANALÝZA DAT HLADIN ASPARTÁTAMINOTRANSFERÁZY (AST)

Nejprve byla provedena deskriptivní statistika dat hladin AST (Tab. 5.2.23) a jejich grafické zobrazení (Graf 5.2.16). **Referenční meze hladiny AST** v krevním séru jsou v akreditované laboratoři FN Ostrava v rozpětí **od 0,15 do 0,85 $\mu\text{kat/l}$** . Předoperačně, v POD7 i v POD14 byl medián hladiny AST uvnitř referenčních mezí normy. Předoperačně byla elevace hladiny AST zjištěna u 4 % pacientů. V POD7 byla elevace hladiny AST zjištěna u 7 % pacientů, v POD14 byla elevace hladiny AST zjištěna u 4 % pacientů. Naprostá většina pacientů měla ve sledovaných termínech hladinu AST v normě.

Tab. 5.2.23: Koncentrace AST [$\mu\text{kat/l}$] předoperačně a v pooperačním průběhu u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC – deskriptivní statistika

APC+DEATR: AST[$\mu\text{kat/l}$]	Max	Horní kvartil	Medián	Dolní kvartil	Min
Předoperačně	0,96	0,5	0,38	0,3	0,22
POD7	1,7	0,47	0,37	0,29	0,24
POD14	1,62	0,47	0,37	0,33	0,25

Z krabicového grafu (Graf 5.2.16) je zjevné, že hladina AST v žilní krvi pacientů ve sledovaném období kolísala zcela minimálně, trend spojnice mediánů je prakticky rovnoběžný



Graf 5.2.16: Koncentrace AST [$\mu\text{kat/l}$] v krevním séru u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC

U pacientů léčených DEATR v kombinaci s lokální aplikací destičkového koncentrátu došlo pooperačně v POD7 k diskrétnímu nárůstu relativní četnosti elevace hladin AST o 3 % oproti předoperačnímu období, v POD14 již byla relativní četnost elevace AST shodná s předoperační hodnotou. Data koncentrace AST nepocházejí z normálního rozdělení (Shapirův–Wilkův test: AST předoperační, $p = 0,00725731$). Pro zjištění, zda jsou rozdíly mezi hladinami AST předoperačně, v POD7 a v POD14 statisticky signifikantní, byla provedena statistická analýza pomocí Kruskalova–Wallisova testu.

Na základě provedení a v souladu s výsledky statistické analýzy konstatujeme, že u pacientů

léčených DEATR v kombinaci s APC na 5% hladině významnosti α **neexistuje statisticky signifikantní rozdíl mezi mediány hladin AST v období před operací, v POD7 a v POD14** (Kruskalův–Wallisův test: $p = 0,787854$).

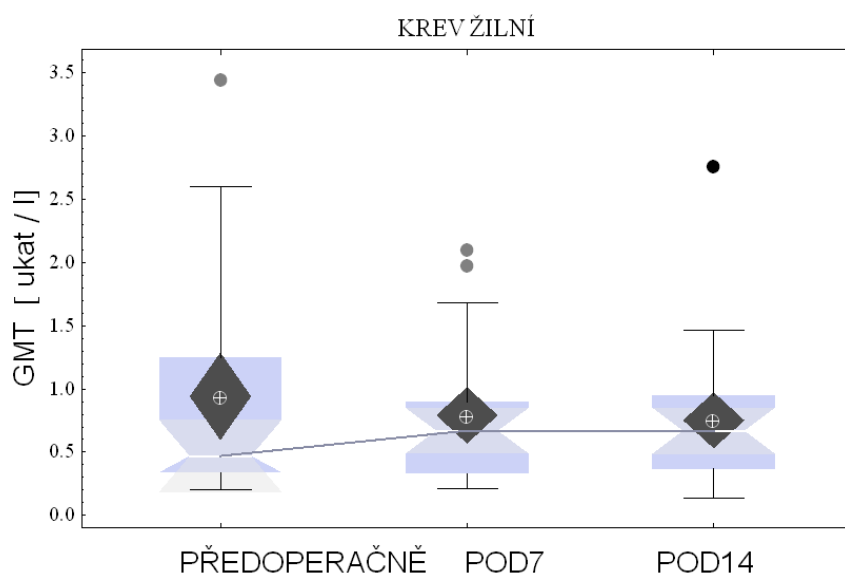
Lokální aplikace destičkového koncentrátu nebyla spojena se statisticky signifikantními rozdíly hladin AST předoperačně a v pooperačním průběhu.

5.2.3.3 ANALÝZA DAT HLADIN GAMA-GLUTAMYLTRANSFERÁZY (GMT)

Nejprve provedena deskriptivní statistická analýza dat hladin GMT (Tab. 5.2.24) a jejich grafické zobrazení (Graf 5.2.17). **Referenční meze hladiny GMT** v krevním séru jsou v akreditované laboratoři FN Ostrava v rozpětí **od 0,1 do 0,92 $\mu\text{kat/l}$** . Předoperačně, v POD7 i v POD14 byl medián hladiny GMT uvnitř referenčních mezí normy. Předoperačně byla u 40 % pacientů zjištěna elevace hladiny GMT. Hepatoprotektiva přitom užívalo v průběhu hospitalizace 36 % pacientů sledovaného souboru. V POD7 byla elevace hladiny GMT zjištěna u 24 % pacientů, v POD14 byla elevace hladiny GMT zjištěna u 28 % pacientů. Většina pacientů měla ve sledovaných termínech hladinu GMT v normě.

Tab. 5.2.24: Koncentrace GMT [$\mu\text{kat/l}$] v předoperačně a v pooperačním průběhu u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC – deskriptivní statistika

APC+DEATR:GMT [$\mu\text{kat/l}$]	Maximum	Horní kvartil	Medián	Dolní kvartil	Minimum
Předoperačně	3,44	1,25	0,47	0,34	0,2
POD7	2,1	0,9	0,67	0,33	0,21
POD14	2,76	0,95	0,67	0,37	0,14



Graf 5.2.17: Koncentrace GMT [$\mu\text{kat/l}$] v krevním séru u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC

Z krabicového grafu (Graf 5.2.17) je zjevné, že hladina GMT v žilní krvi pacientů ve sledovaném období kolísala jen minimálně, trend spojnice mediánů je mezi obdobími před

operací a POD7 jen diskretně rostoucí, mezi POD7 a POD14 je rovnoběžný s osou x. Pooperačně u pacientů léčených DEATR v kombinaci s lokální aplikací APC došlo v POD14 k diskretnímu nárůstu relativní četnosti elevace hladin GMT o 4 %.

Data koncentrace GMT nepocházejí z normálního rozdělení (Shapiroův–Wilkův test: GMT předoperační, $p = 0,000141083$). Pro zjištění, zda jsou rozdíly mezi hladinami GMT předoperačně, v POD7 a v POD14 statisticky signifikantní bylo provedeno testování signifikance rozdílů pomocí Kruskalova–Wallisova testu.

Na základě provedení a v souladu s výsledky statistické analýzy konstatujeme, že u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC na 5% hladině významnosti α **neexistuje statisticky signifikantní rozdíl** mezi mediány hladin GMT v období před operací, v POD7 a v POD14 (Kruskalův–Wallisův test: $p = 0,957683$).

Lokální aplikace destičkového koncentrátu nebyla spojena se statisticky signifikantními rozdíly hladin GMT předoperačně a v pooperačním průběhu.

5.2.4 SYSTÉMOVÁ ZÁNĚTLIVÁ ODEZVA – HLADINY CRP

CRP je z pohledu rozvoje systémové zánětlivé odezvy nejvýznamnější protein akutní fáze^[92]. CRP je syntetizován v játrech a je součástí imunologického obranného systému. Je to citlivý, i když nespecifický marker intenzity zánětu^[80]. Koncentrace CRP v séru signifikantně stoupají v průběhu několika hodin od vzniku zánětu^[71], maxima dosahuje za 48 hodin, jeho klesající koncentrace směrem k normě je známkou ústupu zánětu^[92].

Hodnoty CRP v žilní krvi byly u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC analyzovány předoperačně, sedmý a čtrnáctý den po operaci.

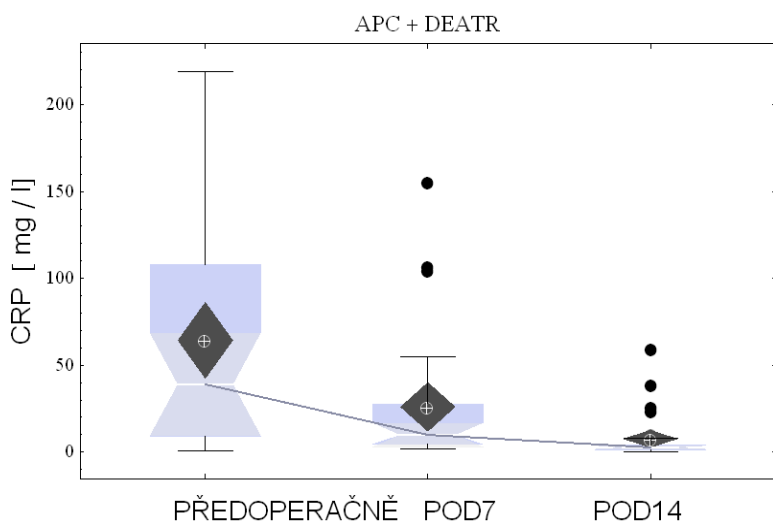
Nejprve byla provedena deskriptivní statistika dat hladin CRP (Tab. 5.2.25) a jejich grafické zobrazení (Graf 5.2.18). **Referenční meze hladiny CRP** v žilní krvi jsou v akreditované laboratoři FN Ostrava v rozpětí **od 0 do 10 mg/l**.

Tab. 5.2.25: Hladiny CRP v předoperačně a v pooperačním průběhu u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC – deskriptivní statistika

APC+DEATR: CRP [mg/l]	Maximum	Horní kvartil	Medián	Dolní kvartil	Minimum
Předoperačně	219	108	39	8,8	0,8
POD7	155	28	9,9	4,6	1,9
POD14	59	4,3	2,7	1,2	0,4

Předoperačně byla u většiny pacientů (75 %) elevace hladiny CRP. Pooperačně byl trend vývoje hladin CRP setrvale a jednoznačně klesající. **Sedmý pooperační den** byly hladiny

CRP zvýšené u méně než poloviny pacientů sledovaného souboru (46 %), v **POD14** byla hladina **CRP u naprosté většiny pacientů (86 %) v normě**. Tyto vývojové trendy hladin CRP v pooperačním průběhu byly zobrazeny pomocí spojnice mediánů v krabicovém grafu (Graf 5.2.18). Trend spojnice mediánů byl v intervalu před operací a POD7 jednoznačně klesající, v období mezi POD7 a POD14 byl pokles hladin CRP pozvolnější.



Graf 5.2.18.: CRP v periferní žilní krvi u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC

Data hladin CRP nepocházejí z normálního rozdělení (Shapirův–Wilkův test: CRP předoperační, p-value = 0,00840223). Pro zjištění, zda jsou rozdíly mezi hladinami CRP předoperačně, v POD7 a v POD14 statisticky signifikantní bylo provedeno testování signifikance rozdílů pomocí Kruskalova–Wallisova testu.

V souladu s výsledky statistické analýzy konstatujeme, že u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC na 5% hladině významnosti α **existuje statisticky signifikantní rozdíl mezi mediány hladin CRP v období před operací, v POD7 a v POD14** (Kruskalův–Wallisův test: $p = 2,49634 \cdot 10^{-8}$). Pro detekci, kterých časových intervalů se tato signifikance týká, byla v dalším kroku provedena post-hoc analýza pomocí Kruskalova–Wallisova testu s Bonferroniho korekcí (Tab. 5.2.26).

V souladu s výsledky statistické analýzy konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α jsou rozdíly mezi mediány hladin CRP před operací vzhledem k POD7, mezi POD7 a POD14 a rovněž před operací vzhledem k POD14 statisticky signifikantní.

Tab. 5.2.26.: Hodnoty CRP v období před operací, v POD7 a POD14 – testování signifikance rozdílů

APC+DEATR: Hladiny CRP	Kruskalův–Wallisův test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	
Předoperačně – POD7	6.8755	0.00751505	Zamítnuta
Předoperačně – POD14	22.5124	1.10594*10⁻⁷	Zamítnuta
POD7 - POD14	15.0886	0.0000343415	Zamítnuta

Hladiny CRP vykazovaly v pooperačním průběhu po DEATR v kombinaci s APC oproti hladinám před operací statisticky signifikantní pokles. V POD7 byly hladiny CRP v normě u 54 %, v POD14 byla normalizace hladin CRP evidentní u 86 %.

Pro zjištění, zda hladiny CRP u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC odrážejí průběh hojení byla provedena korelační analýza pomocí Spearmanova a Kendallova τ -testu (Tab. 5.2.27).

Tab. 5.2.27: Hladiny CRP v POD7 ve vztahu k průběhu hojení transplantovaných ploch u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC – korelační analýza

CRP versus Průběh hojení	CRP v POD7 vs Průběh hojení		CRP v POD14 vs Průběh hojení	
	Spearmanův test p-value	Kendallův τ -test p-value	Spearmanův test p-value	Kendallův τ -test p-value
POD4	0.0914408	0.107701	0.422239	0.41505
POD6	0.0206294	0.0369293	0.083142	0.107902
POD8	0.0544916	0.0569826	0.199264	0.180397
POD10	0.00113838	0.00224123	0.0161532	0.0184062
POD12	0.000952996	0.00225031	0.00631189	0.00936609
POD14	0.00166386	0.0024812	0.00171438	0.00246614
POD16	0.00337887	0.00552238	0.00331307	0.00549409
POD18	0.00111057	0.00222508	0.00470613	0.00674803

V souladu s výsledky korelační analýzy konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α existuje statisticky signifikantní korelace mezi CRP v POD7 a pokročilostí hojení v POD6, 10, 12, 14, 16, 18 – rychlejší průběh hojení resp. vyšší pokročilost hojení v korelovala s nižšími hodnotami CRP. V POD7 byly hladiny CRP v normě u 54 % pacientů; u všech pacientů s hladinami CRP v POD7 v pásmu referenčních mezích bylo v POD6 zhojeno více než 99% transplantovaných ploch anebo bylo klinicky evidentní kompletní zhojení.

Vysoká pokročilost hojení v POD6 byla doprovázena odpovídajícím ústupem systémové zánětlivé odezvy v podobě normalizace hladin CRP v POD7.

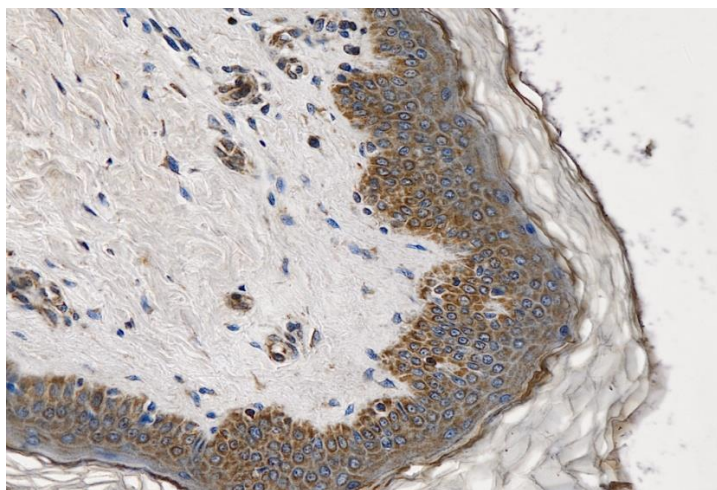
Na 5% hladině významnosti α byla nalezena i statisticky signifikantní korelace mezi CRP

v POD14 a pokročilostí hojení v POD10, 12, 14, 16, 18 – **vyšší pokročilost hojení v pozdním pooperačním průběhu (POD10, 12, 14, 16, 18) korelovala s nižšími hodnotami CRP v POD14.** V POD14 byla normalizace hladin CRP evidentní u 86 % pacientů.

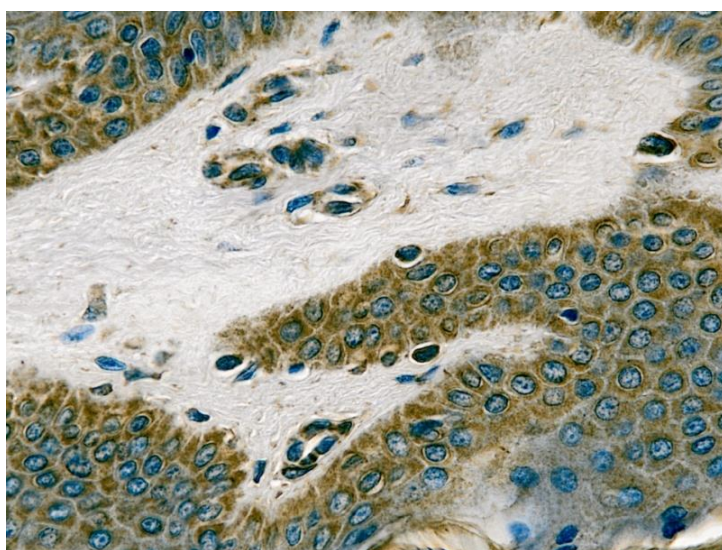
Vysoká pokročilost hojení (zhojení více než 95 % transplantovaných ploch) v pozdním pooperačním průběhu byla doprovázena odpovídajícím ústupem systémové zánětlivé odezvy v podobě normalizace hladin CRP v POD14 u naprosté většiny pacientů.

5.3 HISTOPATOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ

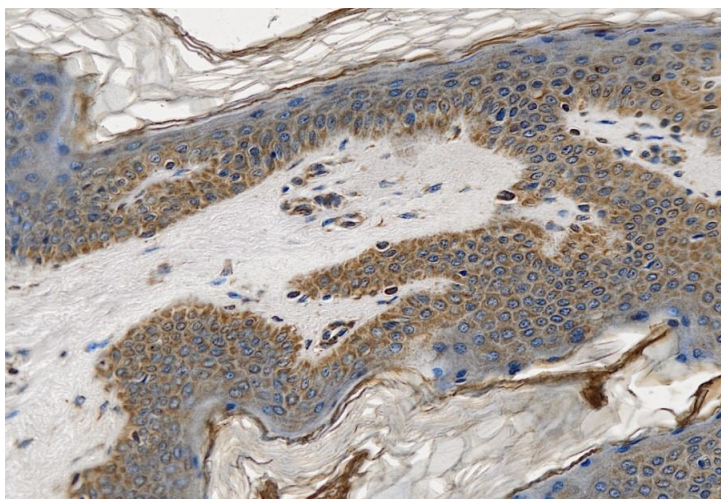
U všech pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC byla histologicky potvrzena přítomnost viabilních trombocytů. PDGF pozitivita byla detekována u 23 pacientů (Obr. 5.3.1, Obr. 5.3.2, Obr. 5.3.3), u 7 pacientů byly vzorky dermoepidermálních štěpů jen s velmi tenkým lemem koria a byly patologem hodnoceny jako nedostatečné pro možnost průkazu PDGF či VEGF.



Obr. 5.3.1: Vzorek DEAT s APC: proužek kůže s podkožím, s hyperkeratózou mírného stupně ve stromatu, imunohistochemický průkaz markeru PDGF, modré zbarvení jsou jádra, hnědé zbarvení pozitivita endotelií některých kapilár u PDGF, zvětšení 200x (foto Mgr. Hana Bielníková, Ústav Patologie, FN Ostrava)



Obr. 5.3.2: Vzorek DEAT s APC: proužek kůže s podkožím, s hyperkeratózou mírného stupně ve stromatu, imunohistochemický průkaz markeru PDGF, modré zbarvení jsou jádra, hnědé zbarvení pozitivita endotelií některých kapilár u PDGF, zvětšení 400x (foto Mgr. Hana Bielníková, Ústav Patologie, FN Ostrava)



Obr. 5.3.3: Vzorek DEAT s APC: Vzorek DEAT s APC - proužek kůže s podkožím, s hyperkeratózou mírného stupně ve stromatu, imunohistochemický průkaz markeru PDGF, modré zbarvení jsou jádra, hnědé zbarvení pozitivita endotelií některých kapilár u PDGF, zvětšení 200x (foto Mgr. Hana Bielníková, Ústav Patologie, FN Ostrava)

U naprosté většiny pacientů (83 % pacientů) nebyla zjištěna přítomnost VEGF, pozitivita VEGF byla detekována pouze u 5 pacientů (17 % pacientů). O důvodech negativity VEGF lze pouze spekulovat. Po aktivaci trombocytů dochází k sekvenčnímu selektivnímu uvolňování jednotlivých růstových faktorů^[54,74]. Proces přípravy histologických preparátů byl zahájen bezprostředně po excizi vzorků a dokončen byl v průběhu 24 hodin. Důvodem neprokázání přítomnosti VEGF ve většině vyšetřovaných vzorků tak mohlo být pozdější uvolnění VEGF z trombocytárních α -granul po více než 24 hodinách od aktivace destičkového koncentrátu. Stejně tak mohla být příčinou přítomnosti VEGF ve vyšetřovaných vzorcích pouze v koncentracích, které za použití výše uvedených protilátek nebyly detekovatelné. Expres PDGF byla soustředěna v oblasti germinální vrstvy kožních štěpů, tedy v oblasti, kde se obvykle nalézají nejvíce progenitorových buněk.

5.4 KVALITA HOJENÍ TRANSPLANTOVANÝCH PLOCH

5.4.1 ADHEZE DEAT KE SPODINĚ TRANSPLANTOVANÝCH PLOCH V POOPERAČNÍM PRŮBĚHU

5.4.1.1 ADHEZE DEAT V POOPERAČNÍM PRŮBĚHU U PACIENTŮ LÉČENÝCH DEATR V KOMBINACI S APC

Adheze DEAT byla hodnocena na třístupňové skórovací škále. Pokud byla klinicky zjevná adheze DEAT v celém rozsahu transplantované oblasti, byla konstatována „kompletní adheze DEAT“ a přiřazeno skóre 0. Byla-li klinicky zřejmá adheze DEAT ke spodině v necelém rozsahu příjmové oblasti, tzn. část DEAT byla posunlivá vůči spodině, bylo přiřazeno skóre 1. Pro případ, kdy by DEAT v celém rozsahu volně ležel („plaval“) na spodině, byl stav definován jako nonadheze DEAT a bylo přiřazeno skóre 2.

Nejprve byla provedena deskriptivní statistika (Tab. 5.4.1). Hodnota mediánu skóre adheze DEAT byla u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC v celém pooperačním průběhu nulová a odpovídající klinickému hodnocení „kompletní adheze DEAT“.

Tab. 5.4.1: Adheze kožních štěpů ke spodině transplantovaných ploch – deskriptivní statistika u obou skupin pacientů

Adheze kožních štěpů	Maximum		Horní kvartil		Medián		Dolní kvartil		Minimum	
	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR
POD2	1	2	1	1	0	1	0	0	0	0
POD4	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0
POD6	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0
POD8	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0
POD10	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0
POD12	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0
POD14	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0

Ve sledovaných POD byla u pacientů léčených kombinovanou metodou v celém pooperačním průběhu adheze DEAT velmi uniformní a vysoce kvalitní.

Data adheze DEAT nepocházejí z normálního rozdělení (Shapirův–Wilkův test v POD2: $p = 6,62344 \cdot 10^{-8}$). Testování nulové hypotézy o rovnosti mediánů skóre adheze DEAT ve sledovaných POD bylo provedeno pomocí neparametrického Kruskalova–Wallisova testu.

V souladu s výsledky statistické analýzy konstatujeme, že u pacientů léčených DEATR v kombinaci s lokální aplikací APC na 5% hladině významnosti α v celém sledovaném pooperačním průběhu **neexistuje statisticky signifikantní rozdíl mezi mediány skóre adheze DEAT ke spodině transplantovaných ploch** (Kruskalův–Wallisův test, $p = 0,996944$). **Léčba pomocí destičkového koncentrátu byla u většiny pacientů spojena s kompletní adhezí kožních graftů s relativní četností této skórovací kategorie v rozpětí od 62 % do 69 % (Tab 5.4.2).**

Tab. 5.4.2: Adheze DEAT dle relativních četností – srovnání DEATR kombinované s aplikací APC a prosté DEATR:

Adheze kožních štěpů	Kompletní adheze (0)		Adheze částečná (1)		Adheze žádná (2)	
	APC+DE [%]	DE [%]	APC+DE [%]	DE [%]	APC+DE [%]	DE [%]
POD2	68.97	39.13	31.03	56.52	0	4.35
POD4	68.97	30.43	31.03	69.57	0	0
POD6	62.07	17.39	37.93	82.61	0	0
POD8	65.52	17.39	34.48	82.61	0	0
POD10	68.97	34.78	31.03	65.22	0	0
POD12	65.52	34.78	34.48	65.22	0	0
POD14	68.97	34.78	31.03	65.22	0	0

5.4.1.2 ADHEZE DEAT V POOPERAČNÍM PRŮBĚHU U PACIENTŮ LÉČENÝCH PROSTOU DEATR

U pacientů léčených prostou DEATR byla ve sledovaných POD v celém pooperačním průběhu adheze DEAT celkově méně uniformní než u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC. Hodnota mediánu skóre adheze DEAT přitom byla v celém pooperačním průběhu vysoce uniformní, rovna 1 a odpovídající klinickému hodnocení „adheze DEAT neúplná“ (Tab. 5.4.1). Data adheze DEAT nepocházejí z normálního rozdělení (Shapiroův–Wilkův test v POD2, $p = 0,0000387869$). Pro zjištění, zda jsou mezi sledovanými POD u pacientů léčených prostou DEATR signifikantní rozdíly v adhezích DEAT byla testována nulová hypotéza o rovnosti mediánů skóre adheze DEAT ve sledovaných POD pomocí neparametrického Kruskalova–Wallisova testu. V souladu s výsledky statistické analýzy (Kruskalův–Wallisův test, $p = 0,619473$) konstatujeme, že u pacientů léčených prostou DEATR na 5% hladině významnosti α v celém sledovaném pooperačním průběhu **neexistuje statisticky signifikantní rozdíl mezi mediány skóre adheze DEAT ke spodině transplantovaných ploch. Léčba prostou DEATR byla u nadpoloviční většiny pacientů spojena s neúplnou adhezí kožních graftů s relativní četností této skórovací kategorie v rozpětí od 57 % do 83 % (Tab 5.4.2).**

5.4.1.3 ADHEZE DEAT V POOPERAČNÍM PRŮBĚHU – SIGNIFIKANCE ROZDÍLŮ MEZI OBĚMA SKUPINAMI PACIENTŮ

Klinická data hodnocení míry adheze DEAT ke spodině transplantovaných ploch v POD2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 byla analyzována pomocí neparametrických testů, přičemž byla testována nulová hypotéza o nulovosti rozdílu mediánů vzájemně nezávislých souborů, a to souboru léčeného pomocí DEAT v kombinaci s aplikací APC a souboru léčeného prostou DEAT (Tab. 5.4.3).

Tab. 5.4.3: Adheze kožních graftů – signifikance rozdílů mezi oběma skupinami pacientů

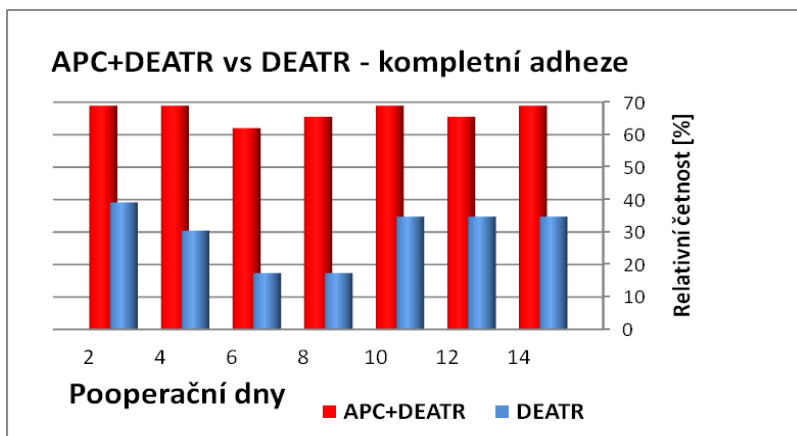
APC+DEATR vs Prostá DEATR: Adheze kožních graftů	Kruskalův-Wallisův test		Mannův-Whitneyův test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	Testové kritérium	p-value	
POD2	4.88827	0.0255206	229.5	0.0263122	Zamítnuta
POD4	7.48181	0.00506955	205.	0.0060339	Zamítnuta
POD6	10.288	0.000837953	184.5	0.0012897	Zamítnuta
POD8	11.8121	0.000304135	173.	0.00056562	Zamítnuta
POD10	5.91486	0.0134956	219.5	0.0145772	Zamítnuta
POD12	4.76045	0.0276275	231.	0.0283442	Zamítnuta
POD14	5.91486	0.0134956	219.5	0.0145772	Zamítnuta

V souladu s výsledky statistické analýzy konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α existuje statisticky signifikantní rozdíl v míře adheze kožních štěpů ke spodině transplantovaných ploch mezi oběma soubory pacientů, a to ve všech sledovaných POD. Z pohledu klinické praxe je nejvýznamnější stav adheze DEAT v časném pooperačním průběhu, tj. během prvních 4–6 pooperačních dní.

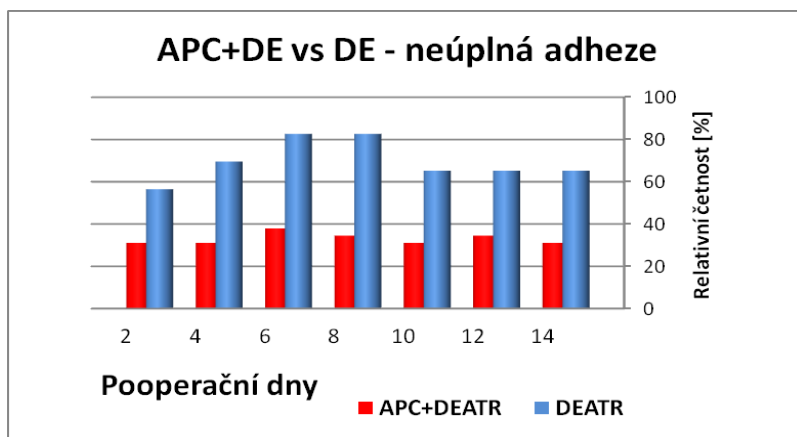
Léčba pomocí destičkového koncentrátu byla spojena se statisticky signifikantně lepší adhezí (fixací) kožních štěpů v lůžku po nekrektomii než u pacientů léčených prostou DEATR (Graf 5.4.1).

Graf 5.4.1: Adheze DEAT dle relativních četností – srovnání DEATR kombinované s aplikací APC a prosté DEATR:

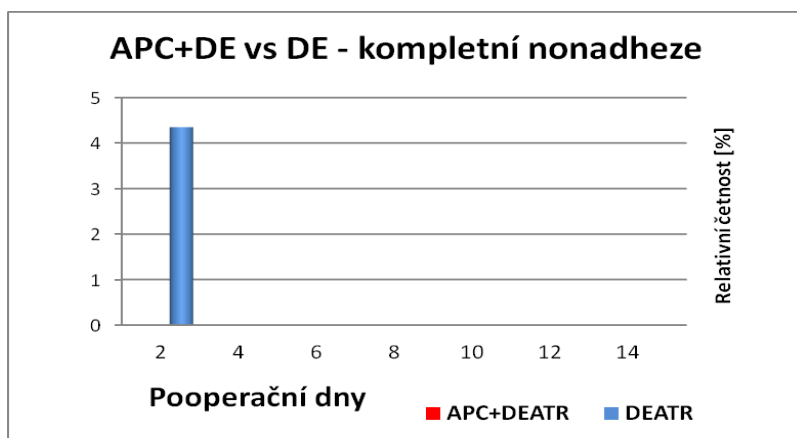
a) *kompletní adheze DEAT*



b) *neúplná adheze DEAT*



c) *kompletní nonadheze DEAT*



5.4.2 SEKRECE MEZI OKY MESHOVANÝCH DEAT V POOPERAČNÍM PRŮBĚHU

5.4.2.1 SEKRECE MEZI OKY DEAT VE SLEDOVANÝCH POD U SKUPINY PACIENTŮ LÉČENÝCH DEATR V KOMBINACI S APC

Nejprve byla provedena deskriptivní statistika dat sekrece mezi oky DEAT (Tab. 5.4.4). Sekrece byla hodnocena na čtyřstupňové skórovací škále: 0 – žádná, 1 – serózní, 2 – seropurulentní, 3 – purulentní. V celém sledovaném pooperačním průběhu byla sekrece mezi oky meshovaných DEAT u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC zcela minimální. Hodnota mediánu skóre sekrece byla v celém sledovaném pooperačním průběhu rovna 0 a odpovídající klinickému hodnocení „bez sekrece mezi oky DEAT“. U žádného z pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC nebyla v celém sledovaném pooperačním průběhu mezi oky DEAT zaznamenána seropurulentní nebo purulentní sekrece.

Tab. 5.4.4: Sekrece mezi oky DEAT - deskriptivní statistika

Sekrece mezi oky DEAT	Maximum		Horní kvartil		Medián		Dolní kvartil		Minimum	
	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR
POD2	1	2	0	1	0	1	0	0	0	0
POD4	1	2	1	1	0	1	0	0	0	0
POD6	1	3	1	1	0	1	0	0	0	0
POD8	1	3	0	1	0	1	0	0	0	0
POD10	1	2	0	1	0	1	0	0	0	0
POD12	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0
POD14	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0

Data sekrece DEAT nepocházejí z normálního rozdělení (Shapiro-Wilkův test v POD2: $p = 7,75853 \cdot 10^{-9}$). Testování nulové hypotézy o rovnosti mediánů skóre sekrece mezi oky meshovaných DEAT ve sledovaných POD bylo provedeno pomocí Kruskalova-Wallisova testu. V souladu s výsledky statistické analýzy konstatujeme, že u pacientů léčených DEATR v kombinaci s lokální aplikací APC na 5% hladině významnosti α v celém sledovaném pooperačním průběhu **neexistuje statisticky signifikantní rozdíl mediánů skóre sekrece mezi oky meshovaných kožních štěpů** (Kruskalův-Wallisův test: $p = 0,588259$). Sekrece mezi oky DEAT byla v rámci souboru pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC vysoce uniformní a pouze minimální, medián skóre sekrece DEAT byl v celém pooperačním průběhu roven 0, odpovídající klinickému hodnocení „bez sekrece mezi oky DEAT“.

Naprostá většina pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC byla bez sekrece mezi oky DEAT (skóre 0), s rozpětím relativních četností této skórovací kategorie ve sledovaných POD

od 69 % do 86 % (Tab. 5.4.6). U menšinové části pacientů byla mezi oky DEAT klinicky zjevná serózní sekrece (skóre 1), s rozpětím relativních četností od 14 % v POD12 a POD14 do maxima ve výši 31 % v POD4. U žádného z pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC nebyla v celém sledovaném pooperačním průběhu klinicky evidentní seropurulentní anebo purulentní sekrece klinicky signalizující přítomnost infekčních komplikací (Tab. 5.4.4). Celkově lze konstatovat, že **léčba pomocí destičkového koncentrátu byla u naprosté většiny pacientů spojena s hojením bez klinicky významné sekrece** (Graf 5.4.2).

5.4.2.2 SEKRECE MEZI OKY DEAT VE SLEDOVANÝCH POD U SKUPINY PACIENTŮ LÉČENÝCH PROSTOU DEATR

Ve skupině pacientů léčených prostou DEATR byla nejprve provedena deskriptivní statistika dat sekrece mezi oky meshovaných kožních graftů (Tab. 5.4.4). Ve sledovaných POD byla hodnota mediánu v prvních deseti pooperačních dnech rovna jedné a odpovídající klinickému hodnocení „serózní sekrece mezi oky DEAT“. Nulové hodnoty mediánu bylo dosaženo poprvé v POD12 a poté v POD14, kdy sekrece mezi oky DEAT nebyla přítomna u poloviny pacientů. Seropurulentní sekrece byla shledána v POD4 u více než desetiny pacientů, v ostatních POD byla evidentní u necelé desetiny pacientů. Seropurulentní a purulentní sekrece klinicky signalizuje přítomnost infekce ploch a je spojena s rizikem komplikací v podobě nepřihojení kožních autotransplantátů.

Data sekrece DEAT nepocházejí z normálního rozdělení (Shapirův–Wilkův test v POD2: $p = 0,0000186583$). Testování nulové hypotézy o rovnosti mediánů skóre sekrece mezi oky meshovaných DEAT ve sledovaných POD provedeno pomocí Kruskalova–Wallisova testu.

V souladu s výsledky Kruskalova–Wallisova testu byla nulová hypotéza na 5% hladině významnosti α zamítnuta, tudíž bylo přistoupeno k provedení post-hoc analýzy pomocí Kruskalova–Wallisova testu s Bonferroniho korekcí (Tab. 5.4.5). Na základě výsledků post-hoc analýzy konstatujeme, že **ve skupině pacientů léčených prostou DEATR ve sledovaných POD na 5% hladině významnosti α neexistuje statisticky signifikantní rozdíl mezi mediány sekrece DEAT ve sledovaných pooperačních dnech.**

U naprosté většiny pacientů byla během prvních šesti pooperačních dní mezi oky DEAT klinicky evidentní **serózní sekrece mezi oky DEAT**. Počínaje POD8 byl zjevný pozvolný ústup serózní sekrece s dosažením minima o hodnotě 17,39 % v POD14. **Bez sekrece** mezi oky meshovaných kožních graftů byla v průběhu prvních osmi pooperačních dní pouze menšina pacientů léčených prostou DEATR. Počínaje POD8 a v pozdním pooperačním průběhu pozorujeme nárůst relativních četností transplantovaných ploch bez sekrece mezi oky

DEAT s dosažením maxima o hodnotě 73,91 % v POD14. U malé části pacientů byla v celém pooperačním průběhu mezi oky DEAT seropurulentní sekrece, přičemž relativní četnosti v této kategorii byly v rozpětí od 4,35 % do 13,04 %. U jednoho pacienta této kontrolní skupiny došlo k rozvoji infekčních komplikací provázených purulentní sekrecí v POD6 a POD8 (Tab. 5.4.6, Graf 5.4.2).

Tab. 5.4.5: Sekrece mezi oky meshovaných kožních graftů – post-hoc analýza

Prostá DEATR: Sekrece mezi oky DEAT	Kruskalův-Wallisův test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	
POD4 – POD6	0.484273	0.492664	Nezamítnuta
POD4 – POD8	0.502119	0.484755	Nezamítnuta
POD4 – POD10	0.0187799	0.892806	Nezamítnuta
POD4 – POD12	0.802295	0.376343	Nezamítnuta
POD4 – POD14	5.04066	0.0229969	Nezamítnuta
POD14 – POD16	6.37559	0.0099309	Nezamítnuta
POD4–POD18	0.00143686	0.970269	Nezamítnuta
POD6 – POD8	0.487667	0.491143	Nezamítnuta
POD6 – POD10	2.04777	0.154607	Nezamítnuta
POD6 – POD12	6.93546	0.00696238	Nezamítnuta
POD6 – POD14	8.32418	0.00285166	Nezamítnuta
POD6 – POD16	0.539978	0.468642	Nezamítnuta
POD6 – POD18	2.11676	0.147673	Nezamítnuta
POD8 – POD10	7.05858	0.00643728	Nezamítnuta
POD8 – POD12	8.45886	0.00261242	Nezamítnuta
POD8 – POD14	0.460116	0.503714	Nezamítnuta
POD8 – POD16	3.68386	0.053898	Nezamítnuta
POD8 – POD18	4.76456	0.0273415	Nezamítnuta
POD10 – POD12	1.74393	0.189756	Nezamítnuta
POD10 – POD14	2.56793	0.109856	Nezamítnuta
POD10 – POD16	0.0854199	0.773729	Nezamítnuta

Tab. 5.4.6: Sekrece mezi oky DEAT dle relativních četností – srovnání metody DEATR kombinované s aplikací APC s metodou prosté DEATR:

Sekrece DEAT [%]	Žádná (Skóre 0)		Serózní (Skóre 1)		Seropurulentní (Skóre 2)		Purulentní (Skóre 3)	
	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR
POD2	79,31	30,43	20,69	65,22	0	4,35	0	0
POD4	68,97	26,09	31,03	60,87	0	13,04	0	0
POD6	72,41	26,09	27,59	60,87	0	8,69	0	4,35
POD8	75,86	39,13	24,14	47,83	0	8,69	0	4,35
POD10	82,76	47,83	17,24	43,48	0	8,69	0	0
POD12	86,21	69,57	13,79	21,74	0	8,69	0	0
POD14	86,21	73,91	13,79	17,39	0	8,69	0	0

Graf 5.4.2: Sekrece mezi oky DEAT dle relativních četností – srovnání metody DEATR kombinované s aplikací APC s metodou prosté DEATR: a/ bez sekrece, b/ serosní sekrece, c/ seropurulentní sekrece, d/ purulentní sekrece

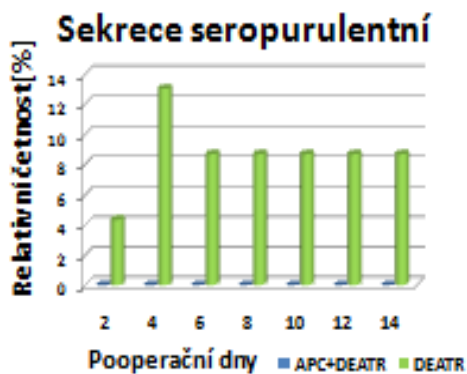
a/



b/



c/



d/



Celkově lze konstatovat, že léčba prostou DEATR byla u většiny pacientů spojena s klinicky evidentní a zvětšenou serózní sekrecí mezi oky štěpů, a to zejména v časném pooperačním průběhu. Na rozdíl od pacientů léčených pomocí destičkového koncentrátu byly u pacientů léčených prostou DEATR zaznamenány komplikace v podobě seropurulentní a purulentní sekrece s důsledkem prodlouženého hojení a nepříhojení většího rozsahu kožních štěpů než u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC (viz kapitola 5.5.7).

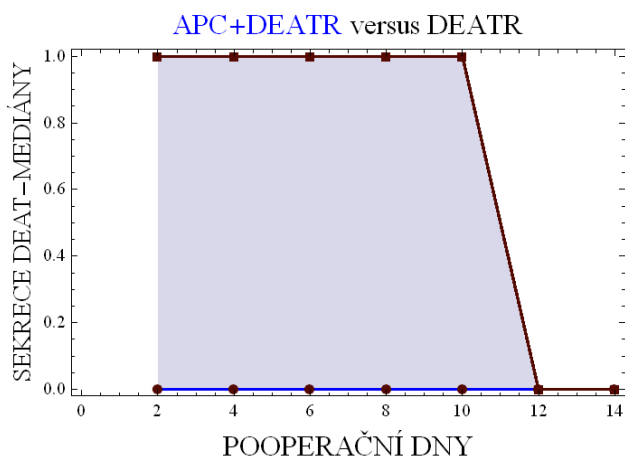
5.4.2.3 SEKRECE MEZI OKY DEAT V POOPERAČNÍM PRŮBĚHU – SIGNIFIKANCE ROZDÍLŮ MEZI OBĚMA SKUPINAMI PACIENTŮ

Klinická data sekrece mezi oky DEAT v POD2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 byla analyzována pomocí neparametrických testů (Tab. 5.4.7), přičemž byla testována hypotéza o rovnosti mediánů vzájemně nezávislých souborů, a to souboru léčeného pomocí DEAT v kombinaci s aplikací APC a souboru léčeného prostou DEATR.

Tab. 5.4.7: Sekrece mezi oky meshovaných kožních graftů – signifikance rozdílů mezi oběma skupinami pacientů

APC+DEATR versus prostá DEATR: Sekrece mezi oky DEAT	Kruskalův-Wallisův test		Mannův-Whitneyův test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	Testové kritérium	p-value	
POD2	12.6	0.00017796	167.5	0.00037038	Zamítnuta
POD4	10.5431	0.00070863	177.	0.00112442	Zamítnuta
POD6	11.9952	0.00026873	167.	0.00051312	Zamítnuta
POD8	8.03974	0.00356438	200.5	0.00442578	Zamítnuta
POD10	7.46517	0.00512293	212.	0.00607899	Zamítnuta
POD12	2.38073	0.123957	274.	0.119725	Nezamítnuta
POD14	1.4639	0.229858	288.5	0.221194	Nezamítnuta

Na základě provedení Kruskalova–Wallisova a Mannova–Whitneyova testů konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α **existuje statisticky signifikantní rozdíl v přítomnosti a charakteru sekrece mezi oky meshovaných DEAT mezi oběma skupinami pacientů**, a to v průběhu prvních deseti pooperačních dnů (Tab 5.4.7).



Graf 5.4.3: Sekrece mezi oky DEAT – srovnání mediánů skóre sekrece mezi oky DEAT mezi oběma skupinami pacientů

Léčba pomocí destičkového koncentrátu byla spojena s klinicky evidentní a současně statisticky signifikantně menší sekrecí v podobě žádné nebo jen nevýrazné sekrece serózního charakteru (Graf 5.4.3).

5.4.3 BARVA DERMOEPIDERMÁLNÍCH AUTOTRANSPLANTÁTŮ V POOPERAČNÍM PRŮBĚHU HOJENÍ

5.4.3.1 BARVA DERMOEPIDERMÁLNÍCH AUTOTRANSPLANTÁTŮ V POOPERAČNÍM PRŮBĚHU HOJENÍ U PACIENTŮ LÉČENÝCH DEATR V KOMBINACI S APC

Ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC byla nejprve provedena deskriptivní statistika dat barvy DEAT (Tab. 5.4.8). Klinické hodnocení barvy kožních štěpů probíhalo pomocí čtyřstupňové hodnotící škály. V optimálním případě je barva štěpu růžová, v tomto případě bylo přiřazeno skóre 0. Při bledosti štěpu nebo jeho okrsků bylo přiřazeno skóre 1. Lividnímu zbarvení štěpu odpovídalo skóre 2, při nekrotizaci štěpu, které se klinicky jeví černým zbarvením, bylo přiřazeno skóre 3.

Tab. 5.4.8: Barva kožních štěpů v pooperačním průběhu hojení - deskriptivní statistika

Barva kožních štěpů	Maximum		Horní kvartil		Medián		Dolní kvartil		Minimum	
	APC+	Prostá	APC+	Prostá	APC+	Prostá	APC+	Prostá	APC+	Prostá
	DEATR	DEATR	DEATR	DEATR	DEATR	DEATR	DEATR	DEATR	DEATR	DEATR
POD2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
POD4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
POD6	1	3	0	1	0	0	0	0	0	0
POD8	1	3	0	1	0	0	0	0	0	0
POD10	1	3	0	1	0	0	0	0	0	0
POD12	1	3	0	1	0	0	0	0	0	0
POD14	0	3	0	1	0	0	0	0	0	0

Hodnota mediánu i horního kvartilu skóre barvy DEAT byla v celém pooperačním průběhu nulová, odpovídající klinickému hodnocení „štěp růžový“. Tato růžová barva DEAT signalizující optimální vitalitu kožního graftu byla klinicky evidentní v celém pooperačním průběhu u více než $\frac{3}{4}$ pacientů léčených pomocí destičkového koncentrátu. U zbývajících minoritní části pacientů byly části kožních štěpů bledé.

Data barvy DEAT nepocházejí z normálního rozdělení (Shapirův–Wilkův test v POD2: $p = 3.03959 \cdot 10^{-9}$). Testování nulové hypotézy o rovnosti mediánů skóre barvy kožních graftů ve sledovaných POD provedeno pomocí neparametrického Kruskalova–Wallisova testu.

V souladu s výsledky statistické analýzy konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC **neexistuje statisticky signifikantní rozdíl** mezi mediány skóre barvy DEAT (Kruskalův–Wallisův test: $p = 0,999013$).

Léčba pomocí destičkového koncentrátu byla u naprosté většiny pacientů v celém sledovaném pooperačním průběhu spojena s optimální, růžovou barvou kožních štěpů, s rozpětím relativních četností této skórovací kategorie od 79,31 % do 82,76 % (Tab.

5.4.9). U žádného z pacientů léčených kombinovanou metodou nedošlo k lividnímu zbarvení štěpu či jeho nekrotizaci (černé zbarvení).

Tab. 5.4.9: Barva DEAT dle relativních četností – srovnání metody DEATR kombinované s aplikací APC s metodou prosté DEATR:

Barva DEAT [%]	Štěp růžový Skóre 0		Štěp bílý Skóre 1		Štěp lividní Skóre 2		Štěp nekrotický Skóre 3	
	APC+DE	DEATR	APC+DE	DEATR	APC+DE	DEATR	APC+DE	DEATR
POD2	82.76	95.65	17.24	4.35	0	0	0	0
POD4	82.76	82.61	17.24	17.39	0	0	0	0
POD6	79.31	73.91	20.69	17.39	0	0	0	8.7
POD8	79.31	73.91	20.69	21.74	0	0	0	4.35
POD10	79.31	73.91	20.69	17.39	0	4.35	0	4.35
POD12	82.76	73.91	17.24	17.39	0	4.35	0	4.35
POD14	82.76	73.91	17.24	17.39	0	4.35	0	4.35

5.4.3.2 BARVA DERMOEPIDERMÁLNÍCH AUTOTRANSPLANTÁTŮ

V POOPERAČNÍM PRŮBĚHU HOJENÍ U PACIENTŮ LÉČENÝCH PROSTOU

DEATR

Ve skupině pacientů léčených prostou DEATR byla nejprve provedena deskriptivní statistická analýza dat barvy DEAT (Tab. 5.4.8). Hodnota mediánu skóre barvy DEAT byla v celém pooperačním průběhu nulová, odpovídající klinickému hodnocení „štěp růžový“. Na rozdíl od pacientů léčených kombinovanou metodou, byla u metody prosté DEATR zaznamenána jak lividita, tak nekrotizace štěpů či jejich okrsků signalizující komplikace hojení. Relativní četnosti v kategorii skóre 2, čili lividita štěpů, se pohybovali v úrovni 4,35 % a byly zaznamenány v pozdním pooperačním průběhu, konkrétně v POD10, POD12 a POD14. Nekrotizace štěpů či jejich okrsků byla přítomna s relativní četností od 4,35 % do 8,7 %, a to mezi šestým až čtrnáctým pooperačním dnem (Tab. 5.4.9).

Data barvy DEAT nepocházejí z normálního rozdělení (Shapirův–Wilkův test v POD2: $p = 3,99462 \cdot 10^{-10}$). Pro zjištění, zda jsou rozdíly v sekreci mezi oky DEAT statisticky signifikantní byla provedena neparametrická statistická analýza.

V souladu s výsledkem analýzy konstatujeme, že ve skupině pacientů léčených prostou DEATR na 5% hladině významnosti α **neexistuje statisticky signifikantní rozdíl** mezi mediány skóre barvy DEAT (Kruskalův–Wallisův test: $p = 0,437518$).

Léčba pomocí prosté DEATR byla u většiny pacientů spojena s optimální, růžovou barvou kožních štěpů s rozpětím relativních četností této skórovací kategorie od 73,91 % do 95,65 %. Oproti skupině pacientů léčených kombinovanou metodou došlo u minoritní části pacientů k lividitě a nekrotizaci kožních štěpů či jejich částí (Tab. 5.4.9).

5.4.3.3 BARVA DEAT V POOPERAČNÍM PRŮBĚHU HOJENÍ – SIGNIFIKANCE ROZDÍLŮ MEZI OBĚMA SKUPINAMI PACIENTŮ

Pro zjištění, zda jsou klinicky evidentní rozdíly barvy kožních štěpů mezi oběma skupinami pacientů statisticky významné bylo provedeno testování signifikance rozdílů pomocí Kruskalova–Wallisova a Mannova–Whitneyova testů.

V souladu s výsledky statistické analýzy konstatujeme, že **ve sledovaném pooperačním průběhu nebyly rozdíly v barvě kožních štěpů mezi oběma skupinami pacientů na 5% hladině významnosti α detekovány jako statisticky signifikantní.**

5.4.4 VITALITA KOŽNÍCH GRAFTŮ V POOPERAČNÍM PRŮBĚHU HOJENÍ

5.4.4.1 VITALITA KOŽNÍCH GRAFTŮ V POOPERAČNÍM PRŮBĚHU HOJENÍ U PACIENTŮ LÉČENÝCH DEATR V KOMBINACI S APC

Ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC byla nejprve provedena deskriptivní statistika dat vitality kožních štěpů (Tab. 5.4.10). Jako **indikátory vitality DEAT** byly hodnoceny **barva** DEAT, přítomnost či nepřítomnost ranné **sekrece** a její charakter a dále **adheze** DEAT ke spodině. Jednotlivým kvalitám byly přiřazeny numerické hodnoty ve tvaru skóre, jejichž součet byl výstupem konečného hodnocení vitality DEAT.

Skóre 1–3 bylo obrazem lehce komplikovaného hojení s částečně spornou vitalitou DEAT a/nebo sekrecí mezi oky DEAT s vědomím toho, že pokud bylo skóre 1 na vrub otiskové nebo velmi mírné serosní sekrece mezi oky DEAT, nelze toto v časném pooperačním průběhu hodnotit jako komplikaci hojení, neboť jde o průvodní jev v časných fázích hojení. Skóre 4–5 odpovídá výrazně komplikovanému hojení se spornou vitalitou DEAT v jeho celém rozsahu. Skóre 6–8 znamená avitální DEAT a jeho nepřihojení.

Tab. 5.4.10: Vitalita DEAT ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC - deskriptivní statistika

APC+DEATR: Vitalita DEAT	Maximum	Horní kvartil	Medián	Dolní kvartil	Minimum
POD2	3	2	0	0	0
POD4	3	2	0	0	0
POD6	3	2	0	0	0
POD8	3	2	0	0	0
POD10	3	1	0	0	0
POD12	3	1	0	0	0
POD14	3	1	0	0	0

Data vitality DEAT nepocházejí z normálního rozdělení (Shapirův–Wilkův test v POD2: $p = 1,95982 \cdot 10^{-6}$), tudíž bylo testování nulové hypotézy o rovnosti mediánů skóre vitality

DEAT ve sledovaných POD provedeno pomocí neparametrického Kruskalova–Wallisova testu.

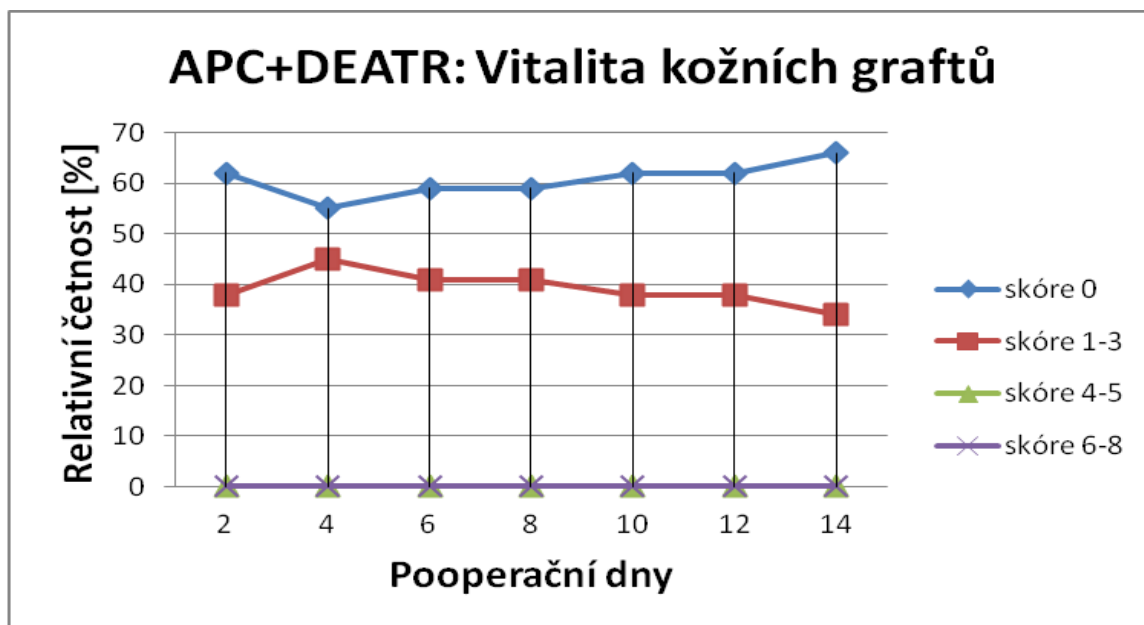
V souladu s výsledky statistické analýzy konstatujeme, že v celém sledovaném pooperačním průběhu na 5% hladině významnosti α **neexistuje statisticky signifikantní rozdíl** mezi mediány skóre vitality DEAT (Kruskalův–Wallisův test: $p = 0,988545$). **Vitalita DEAT** byla v rámci souboru pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC **velmi uniformní a vysoce kvalitní**, medián skóre vitality DEAT byl v celém pooperačním průběhu nulový a odpovídající klinickému hodnocení „štěp plně vitální, hojení bez komplikací“.

Tab. 5.4.11: Vitalita DEAT dle relativních četností jednotlivých skórovacích kategorií

Vitalita DEAT [%]	Plná (skóre 0)		Zčásti sporná (skóre 1-3)		Sporná v celém rozsahu DEAT (skóre 4-5)		Štěp avitální, nepřihojen (skóre 6-8)	
	APC+ DEATR	DEATR	APC+ DEATR	DEATR	APC+ DEATR	DEATR	APC+ DEATR	DEATR
POD2	62	22	38	74	0	4	0	0
POD4	55	17	45	83	0	0	0	0
POD6	59	13	41	78	0	0	0	9
POD8	59	13	41	83	0	0	0	4
POD10	62	22	38	74	0	4	0	0
POD12	62	30,43	38	65,22	0	4,35	0	0
POD14	66	30,43	34	65,22	0	4,35	0	0

Plně vitální kožní grafty s nekomplikovaným hojením byly nejčetnější skórovací kategorií a klinicky zjevné v celém sledovaném pooperačním průběhu u nadpoloviční většiny pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC, s rozpětím relativních četností od 55 % do 66 %. Kožní grafty s **částečně spornou vitalitou** byly zaznamenány v celém sledovaném pooperačním průběhu u méně než poloviny pacientů, s rozpětím relativních četností od 38 % do 45 %. Nejvyšší výskyt kožních graftů s částečně spornou vitalitou byl v zaznamenán v POD4 (45 %), tedy v časně fázi hojení. U žádného z pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC nebyla klinicky evidentní vitalita sporná v celém rozsahu štěpu, stejně tak u žádného z pacientů nedošlo k úplnému selhání kožního graftu a jeho nepřihojení (Tab 5.4.11).

Graf 5.4.6.: Vitalita kožních graftů v pooperačním průběhu hojení u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC



Celkově lze konstatovat, že léčba pomocí destičkového koncentráту byla spojena s vysoce kvalitním a z většiny nekomplikovaným hojením s převažující plnou vitalitou kožních štěpů (Graf 5.4.6).

5.4.4.2 VITALITA KOŽNÍCH GRAFTŮ V POOPERAČNÍM PRŮBĚHU HOJENÍ U PACIENTŮ LÉČENÝCH PROSTOU DEATR

Ve skupině pacientů léčených **prostou DEATR** byla taktéž nejprve provedena deskriptivní statistická analýza dat vitality DEAT (Tab 5.4.12). **Hodnota mediánu** skóre vitality DEAT byla v průběhu prvních osmi pooperačních dnů rovna 2, v následujících sledovaných POD byl medián skóre vitality DEAT roven 1. Obě tyto hodnoty skóre vitality přitom odpovídají klinickému hodnocení „**štěp s částečně spornou vitalitou a/nebo sekrece mezi oky DEAT, hojení lehce komplikované**“. Maximální dosažené hodnoty skóre vitality se pohybovali v rozpětí od 3 (štěp s částečně spornou vitalitou) v POD4, přes hodnotu 4 (štěp s vitalitou spornou v jeho celém rozsahu) v POD2, 10, 12, 14 až k hodnotě 7 (štěp vitální, nepřihojen) v POD6 a POD8.

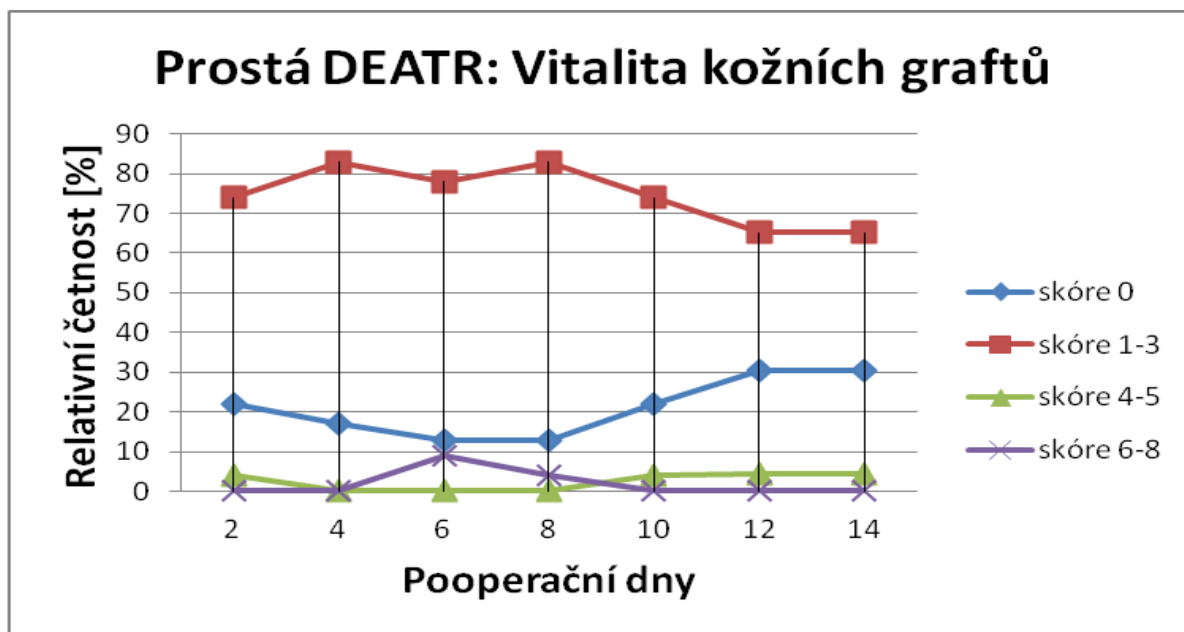
Tab. 5.4.12: Vitalita DEAT u pacientů léčených prostou DEATR – deskriptivní statistika

Prostá DEATR: Vitalita DEAT	Maximum	Horní kvartil	Medián	Dolní kvartil	Minimum
POD2	4	2	2	1	0
POD4	3	2	2	1	0
POD6	7	3	2	1	0
POD8	7	3	2	1	0
POD10	4	3	1	1	0
POD12	4	3	1	0	0
POD14	4	3	1	0	0

Data vitality DEAT nepocházejí z normálního rozdělení (Shapiro-Wilkův test v POD2: $p = 0,00857188$), tudíž bylo testování nulové hypotézy o rovnosti mediánů skóre adheze DEAT ve sledovaných POD provedeno pomocí neparametrického Kruskalova-Wallisova testu.

V souladu s výsledky statistické analýzy konstatujeme, že v celém sledovaném pooperačním průběhu ve skupině pacientů léčených prostou DEATR na 5% hladině významnosti α **neexistuje statisticky signifikantní rozdíl mezi mediány skóre vitality DEAT** (Kruskal-Wallisův test: $p = 0,539659$). Klinicky zaznamenané změny vitality kožních graftů v pooperačním průběhu jejich hojení nebyly statistickou analýzou detekovány jako statisticky významné.

Graf 5.4.7: Vitalita kožních graftů v pooperačním průběhu hojení u pacientů léčených prostou DEATR



V celém pooperačním průběhu jeví DEAT vitalitu, která byla klinicky hodnocena u naprosté většiny pacientů léčených prostou DEATR jako **částečně sporná**, s rozpětím relativních četností od 65 % do 83 %. **Plně vitální DEAT** byly ve sledovaných POD klinicky evidentní s relativní četností v rozpětí od 17 % do 30 %. Na rozdíl od pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC, byly v pooperačním průběhu u malé části pacientů klinicky evidentní jak štěpy se spornou vitalitou v celém jejich rozsahu, tak štěpy avitální, které se nepřihojily (Graf 5.4.7).

Při léčbě prostou DEATR v průběhu hojení převažovaly štěpy s částečně spornou vitalitou, minoritně se vyskytovaly štěpy avitální. Tento nálezn byl akcentován v časném pooperačním průběhu v POD6.

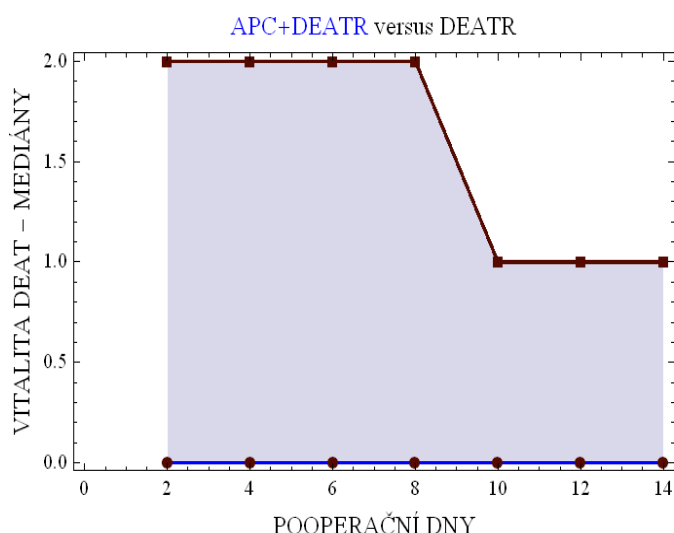
5.4.4.3 VITALITA KOŽNÍCH GRAFTŮ V POOPERAČNÍM PRŮBĚHU HOJENÍ – SIGNIFIKANCE ROZDÍLŮ MEZI OBĚMA SKUPINAMI PACIENTŮ

Pro zjištění, zda jsou rozdíly ve vitalitě DEAT v pooperačním průběhu hojení mezi oběma skupinami statisticky významné bylo provedeno testování signifikance rozdílů pomocí neparametrického Kruskalova–Wallisova a Mannova–Whitneyova testů (Tab 5.4.13).

Tab. 5.4.13: Vitalita kožních graftů v pooperačním průběhu hojení – signifikance rozdílů mezi oběma skupinami pacientů

APC+DEATR vs. prostá DEATR: Vitalita DEAT	Kruskalův-Wallisův test		Mannův-Whitneyův test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	Testové kritérium	p-value	
POD2	6.6682	0.00844175	202.5	0.00953805	Zamítnuta
POD4	8.70689	0.00233141	181.	0.00307222	Zamítnuta
POD6	11.3413	0.00041727	158.5	0.00073201	Zamítnuta
POD8	9.92656	0.00106129	169.5	0.00157634	Zamítnuta
POD10	8.20608	0.00320754	186.5	0.00404836	Zamítnuta
POD12	5.679	0.0156249	213.	0.0167134	Zamítnuta
POD14	6.10954	0.0119571	209.5	0.0130751	Zamítnuta

Testována byla nulová hypotéza o rovnosti mediánů dvou vzájemně nezávislých souborů, a to souboru léčeného pomocí DEAT v kombinaci s aplikací APC a souboru léčeného prostou DEAT. Na základě výsledků statistické analýzy konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α **existuje statisticky signifikantní rozdíl ve vitalitě DEAT mezi skupinou pacientů transplantovanou s využitím APC a skupinou léčenou prostou DEAT**, a to ve všech sledovaných POD.



Graf 5.4.8: Vitalita kožních štěpů – srovnání mediánů skóre vitality DEAT mezi oběma skupinami pacientů

Léčba pomocí destičkového koncentrátu byla spojena se statisticky signifikantně lepší vitalitou kožních štěpů (Graf 5.4.8, Tab. 5.4.13).

5.5 RYCHLOST POSTUPU HOJENÍ TRANSPLANTOVANÝCH PLOCH

5.5.1 RYCHLOST POSTUPU HOJENÍ U PACIENTŮ LÉČENÝCH DEATR V KOMBINACI S APC

Ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC byla nejprve provedena deskriptivní statistika dat rychlosti postupu hojení (Tab. 5.5.1). Na sedmistupňové skórovací škále klesající od skóre 6 s postupujícím hojením směrem k nule dosáhl medián v POD4 hodnoty 2 odpovídající klinickému hodnocení zhojeno více než 95 % transplantované plochy. Mediánu skóre hojení ve výši 1 odpovídající klinickému hodnocení zhojeno více než 99 % transplantované plochy bylo dosaženo v POD6, nulové hodnoty odpovídající klinickému hodnocení plně zhojeno dosáhl medián poprvé v POD12.

Tab. 5.5.1: Rychlost postupu hojení transplantovaných ploch u obou skupin pacientů - deskriptivní statistika

Rychlost Hojení	Maximum		Horní kvartil		Medián		Dolní kvartil		Minimum	
	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR
POD4	6	6	5	5	2	4	2	2	1	1
POD6	6	6	2	5	1	3	1	2	0	1
POD8	5	6	2	4	1	2	0	1	0	0
POD10	4	6	2	3	1	2	0	1	0	0
POD12	4	6	1	3	0	2	0	1	0	0
POD14	3	6	1	2	0	2	0	0	0	0
POD16	3	6	1	2	0	1	0	0	0	0
POD18	2	6	1	2	0	1	0	0	0	0

Pro přehledné zobrazení vývoje skóre rychlosti postupu hojení transplantovaných ploch ve sledovaných POD, možnost posouzení centrální tendence dat a jejich rozptýlení byl sestrojen krabicový graf (Graf 5.5.1.a).

Data hojení transplantovaných ploch nepocházejí z normálního rozdělení (Shapirův–Wilkův test v POD2: $p = 0.00165009$). Testování nulové hypotézy o rovnosti mediánů skóre rychlosti hojení transplantovaných ploch ve sledovaných POD bylo provedeno pomocí Kruskalova–Wallisova testu. V souladu s jeho výsledky byla nulová hypotéza na 5% hladině významnosti α zamítnuta ($p = 8.87267 \cdot 10^{-59}$). Pro zjištění, mezi kterými POD jsou změny statisticky signifikantní byla provedena post-hoc analýza pomocí Kruskalova–Wallisova testu Bonferroniho korekcí (Tab. 5.5.2).

Tab. 5.5.2: Rychlost postupu hojení ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC – signifikance rozdílů mezi sledovanými POD

APC+DEATR: Rychlost hojení	Kruskalův-Wallisův test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	
POD0 - POD4	49.2097	7.17331*10⁻²⁶	Zamítnuta
POD0 - POD6	49.4759	2.70269*10 ⁻²⁶	Zamítnuta
POD0 - POD8	49.4935	2.53058*10 ⁻²⁶	Zamítnuta
POD0 - POD10	49.6615	1.34068*10 ⁻²⁶	Zamítnuta
POD0 - POD12	49.9667	4.06864*10 ⁻²⁷	Zamítnuta
POD0 - POD14	50.6328	2.49364*10 ⁻²⁸	Zamítnuta
POD0 - POD16	50.6715	2.10102*10 ⁻²⁸	Zamítnuta
POD0 - POD18	51.3358	9.35908*10 ⁻³⁰	Zamítnuta
POD4 – POD8	16.6452	0.0000119443	Zamítnuta
POD4 – POD10	19.501	1.42388*10 ⁻⁶	Zamítnuta
POD4 – POD12	22.5585	1.23088*10 ⁻⁷	Zamítnuta
POD4 – POD14	25.0839	1.38946*10 ⁻⁸	Zamítnuta
POD4 – POD16	30.0011	1.1802*10 ⁻¹⁰	Zamítnuta
POD4 – POD18	35.407	2.09475*10 ⁻¹³	Zamítnuta
POD6 – POD14	11.8767	0.000316426	Zamítnuta
POD6 – POD16	15.4669	0.0000276341	Zamítnuta
POD6 – POD18	21.1544	3.88111*10 ⁻⁷	Zamítnuta
POD8 – POD18	10.3981	0.000826641	Zamítnuta

V souladu s výsledky post-hoc analýzy konstatujeme, že u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC

- 1) **existuje statisticky signifikantní rozdíl mezi mediány rychlosti postupu hojení v POD0 a POD4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18.** POD0 je den, kdy byla provedena nekrektomie a DEATR s aplikací APC a tak bylo zahájeno hojení. Skóre hojení bylo u všech pacientů v tento den stanoveno rovno 7 a odpovídající klinickému hodnocení „dosud nezhojena

žádná část transplantované plochy“. Klinicky nejvýznamnější byl rozdíl rychlosti postupu hojení **mezi POD0 a POD4**, neboť byl hledán nejkratší časový úsek, ve kterém došlo k signifikantním změnám (Graf 5.5.1.a). Medián skóre rychlosti postupu hojení byl v POD4 roven 2 a odpovídající klinickému hodnocení „zhojeno více než 95 % a \leq 99 % transplantované plochy, hojení vysoce pokročilé“. Celkově bylo v POD4 klinicky evidentní zhojení na více než 95 % transplantované plochy u 52 % pacientů, z toho u 21 % pacientů bylo klinicky evidentní téměř úplné zhojení (zhojeno více než 99 % transplantované plochy). Nejvyšší hodnota skóre rychlosti postupu hojení (nejmenší pokročilost hojení) byla v POD4 rovna 6 a odpovídající klinickému hodnocení „zhojeno méně než 60 % transplantované plochy“; tato pokročilost hojení byla v POD4 zjištěna u 10 % pacientů. Majoritní část pacientů (69 %) byla v POD4 zhojena na více než 90 % transplantované plochy (Tab. 5.5.4).

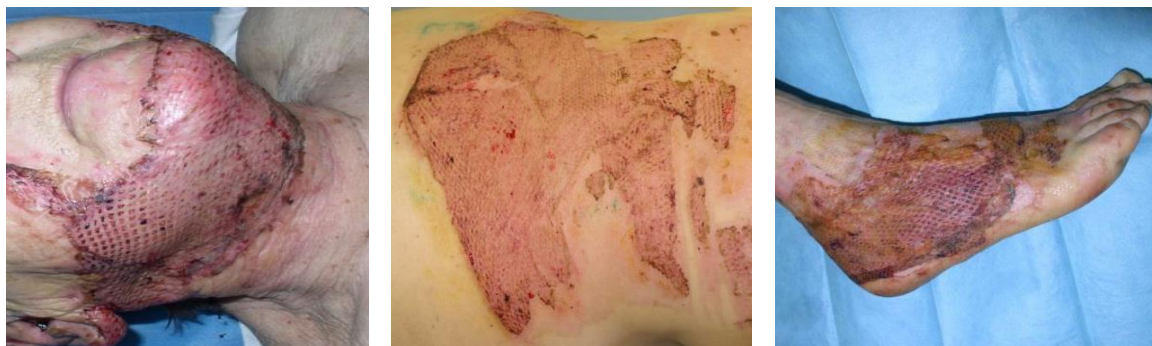
- 2) **existuje statisticky signifikantní rozdíl mezi mediány rychlosti postupu hojení v POD4 a POD8, 10, 12, 14, 16, 18.** Klinicky nejvýznamnější byl rozdíl rychlosti postupu hojení **mezi POD4 a POD8**, neboť byl hledán nejkratší časový úsek, ve kterém došlo k signifikantním změnám (Graf 5.5.2.a). Medián skóre rychlosti postupu hojení byl v POD8 roven 1 a odpovídající klinickému hodnocení „zhojeno více než 99 % transplantované plochy, téměř kompletně zhojeno“. Na více než 99 % transplantované plochy bylo v POD8 zhojeno 66 % pacientů, u 28 % pacientů bylo klinicky zjevné kompletní zhojení. Nejmenší pokročilost hojení zaznamenaná v POD8 odpovídala klinickému hodnocení „zhojeno více než 60 % a současně \leq 80 % transplantované plochy“; tato pokročilost hojení byla v POD8 zaznamenaná u 4 % pacientů. U 96 % pacientů čili u jednoznačné většiny pacientů bylo osmý pooperační den zhojeno více než 90 % transplantované plochy. U 90 % pacientů bylo přitom zhojeno více než 95 % transplantované plochy, u 66 % pacientů byla v POD8 transplantovaná plocha zhojena téměř kompletně (38 % pacientů) nebo kompletně (28 % pacientů) (Tab. 5.5.4).
- 3) existuje statisticky signifikantní rozdíl mezi mediány rychlosti postupu hojení v POD6 a POD14, 16, 18. Vzhledem k tomu, že mezi POD4 a POD6 ani mezi POD6 a POD8 nebyl rozdíl v rychlosti postupu hojení detekován jako statisticky významný, nebyla signifikance rychlosti postupu hojení mezi POD6 a POD14 dále podrobněji analyzována.
- 4) **existuje statisticky signifikantní rozdíl mezi mediány rychlosti postupu hojení v POD8 a POD18** (Graf 5.5.2.a). Medián skóre rychlosti postupu hojení byl v POD18 roven 0 a odpovídající klinickému hodnocení „kompletně zhojeno“. Nulové hodnoty mediánu skóre hojení bylo poprvé dosaženo v POD12, avšak tato změna v pokročilosti

hojení nebyla oproti POD4 detekována jako statisticky signifikantní. Celkově bylo v POD18 klinicky evidentní kompletní zhojení u 69 % pacientů, u dalších 21 % pacientů bylo klinicky zjevné téměř kompletní zhojení (zhojeno více než 99 % a < 100 % transplantované plochy). Nejvýraznější a klinicky nejvýznamnější změny v rychlosti postupu a v pokročilosti hojení byly u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC zaznamenány v bezprostředním pooperačním průběhu mezi POD0 a POD4 a dále v časném pooperačním průběhu mezi POD4 a POD8 (Tab. 5.5.2, Graf 5.5.2.a, Obr. 5.5.1). Další nejbližší časový mezník, kdy je zaznamenán statisticky signifikantní posun v pokročilosti hojení oproti POD8, byl detekován až v pozdním pooperačním průběhu, a to v POD18.

Hojení transplantovaných ploch probíhalo ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC nejrychleji během prvních 8 dnů po operaci s akcentací rychlosti hojení v průběhu prvních 4 pooperačních dnů. Rychlost hojení v dalších pooperačních dnech následujících po POD8 byla zřetelně pomalejší.

Obr. 5.5.1: Hojení ploch trans plantových DEAT v kombinaci s APC – čtvrtý, osmý a dvanáctý pooperační den
(foto: Táňa Malá, PC FNO)

POD4



POD8



POD12



5.5.2 RYCHLOST POSTUPU HOJENÍ U PACIENTŮ LÉČENÝCH PROSTOU DEATR

Ve skupině pacientů léčených prostou DEATR byla nejprve provedena deskriptivní statistika skóre rychlosti postupu hojení (Tab. 5.5.1). Na sedmistupňové skórovací škále klesající s postupujícím hojením od skóre 6 směrem k nule dosáhl v POD4 medián hodnoty 4 (zhojení > 80 % a současně ≤ 90 % transplantované plochy). V POD6 byl medián skóre hojení roven

3 (zhojeno > 90 % a současně ≤ 95 % transplantované plochy). Klesající trend skóre hojení byl potvrzen i v POD8, kdy byla hodnota mediánu rovna 2 (zhojeno > 95 % a současně ≤ 99 % transplantované plochy). Na této úrovni medián stagnoval až do POD14. V POD16 medián skóre hojení poklesl na hodnotu 1 (zhojeno > 99 % a současně < 100 % transplantované plochy) a setrval na ní i v POD18. Nulové hodnoty mediánu odpovídající kompletnímu zhojení transplantovaných ploch nebylo u pacientů léčených prostou DEATR v celém sledovaném pooperačním průběhu dosaženo. Nejvýraznější změny v rychlosti postupu hojení byly zjevné v průběhu prvních osmi pooperačních dní, další postup hojení v pozdějším pooperačním průběhu již vykazoval zřetelně pomalejší dynamiku.

Pro přehledné zobrazení vývoje skóre rychlosti postupu hojení ve sledovaných POD, možnost posouzení centrální tendence dat a jejich rozptýlení byl sestrojen krabicový graf (Graf 5.5.1.b).

Data hojení transplantovaných ploch nepocházejí z normálního rozdělení (Shapirův–Wilkův test v POD2: $p = 0.0149476$). Testování nulové hypotézy o rovnosti mediánů skóre rychlosti hojení DEAT ve sledovaných POD bylo provedeno pomocí Kruskalova–Wallisova testu. V souladu s jeho výsledky byla nulová hypotéza na 5% hladině významnosti α zamítnuta ($p = 6.78503 \cdot 10^{-44}$). Pro zjištění, mezi kterými POD jsou změny statisticky signifikantní byla provedena post-hoc analýza pomocí Kruskalova–Wallisova testu s Bonferroniho korekcí (Tab. 5.5.3).

V souladu s výsledky post-hoc analýzy skóre postupu rychlosti hojení konstatujeme, že **u pacientů léčených prostou DEATR:**

1) existuje statisticky signifikantní rozdíl mezi mediány rychlosti postupu hojení v POD0 a POD4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18. POD0 je den, kdy byla provedena nekrektomie a DEATR a tak bylo zahájeno hojení. Skóre hojení bylo u všech pacientů v tento den stanoveno rovno 7, odpovídající klinickému hodnocení „dosud nezhojena žádná část transplantované plochy“. Klinicky nejvýznamnější byl rozdíl rychlosti postupu hojení **mezi POD0 a POD4**, neboť byl hledán nejkratší časový úsek, ve kterém došlo k signifikantním změnám (Graf 5.5.2.b). Medián skóre rychlosti postupu hojení byl v POD4 roven 4 a odpovídající klinickému hodnocení „zhojeno více než 80 % a současně ≤ 90 % transplantované plochy, pokročilé hojení“. Relativní četnost této kategorie hojení byla ve skupině pacientů léčených prostou DEATR 22 %. Celkově bylo v POD4 klinicky evidentní zhojení na více než 80 % transplantované plochy u 57 % pacientů. Nejmenší pokročilost hojení zaznamenaná v POD4 byla rovna 6 a odpovídající zhojení méně než 60 % transplantované plochy; klinicky evidentní byla tato pokročilost hojení u 17 % pacientů. Nejvyšší pokročilost hojení

zaznamenaná v POD4 byla rovna 1 a odpovídající zhojení více než 99 % a současně < 100 % transplantované plochy“; klinicky evidentní byla tato pokročilost hojení u 4,35 % pacientů (Tab. 5.5.4). Celkově byla v POD4 u pacientů léčených prostou DEATR zjevná poměrně značná individuální variabilita pokročilosti hojení.

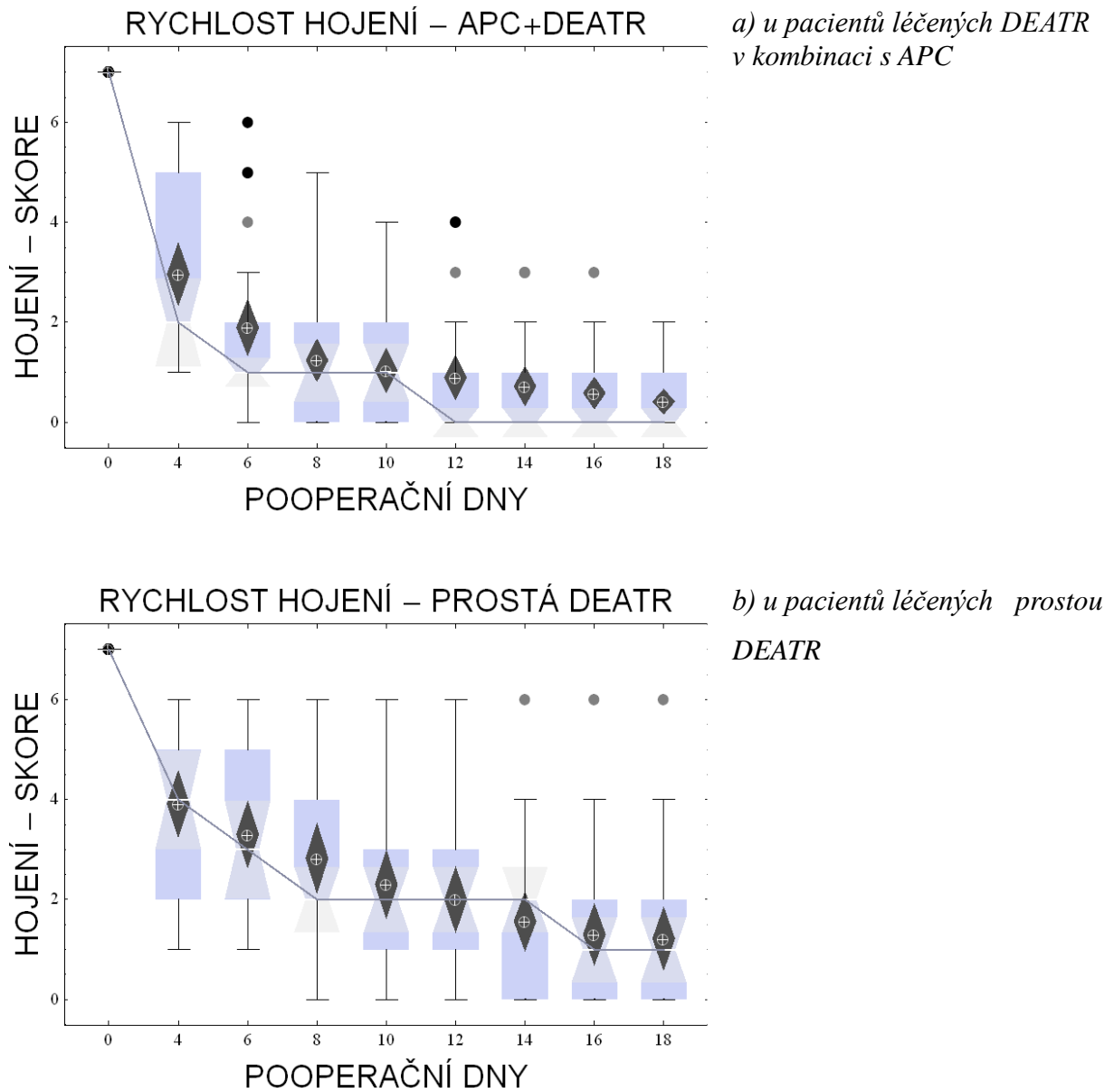
Tab. 5.5.3: Rychlost postupu hojení ve skupině pacientů léčených prostou DEATR – signifikance rozdílů mezi sledovanými POD

Prostá DEATR: Rychlost hojení - Signifikantní rozdíly	Kruskalův–Wallisův test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	
POD0 - POD4	38.886	1.08756*10 ⁻²⁰	Zamítnuta
POD0 - POD6	38.875	1.13176*10 ⁻²⁰	Zamítnuta
POD0 - POD8	38.7758	1.61308*10 ⁻²⁰	Zamítnuta
POD0 - POD10	38.8915	1.06608*10 ⁻²⁰	Zamítnuta
POD0 - POD12	38.9054	1.01409*10 ⁻²⁰	Zamítnuta
POD0 - POD14	39.1894	3.53653*10 ⁻²¹	Zamítnuta
POD0 - POD16	39.0636	5.67447*10 ⁻²¹	Zamítnuta
POD0 - POD18	39.1894	3.53653*10 ⁻²¹	Zamítnuta
POD4 – POD12	11.7393	0.000286898	Zamítnuta
POD4 – POD14	17.5592	3.48694*10 ⁻⁶	Zamítnuta
POD4 – POD16	20.4597	2.78531*10 ⁻⁷	Zamítnuta
POD4 – POD18	20.7053	2.2204*10 ⁻⁷	Zamítnuta
POD6 – POD14	13.6669	0.0000721741	Zamítnuta
POD6 – POD16	17.1629	4.82975*10 ⁻⁶	Zamítnuta
POD6 – POD18	17.5562	3.49556*10 ⁻⁶	Zamítnuta
POD8 – POD16	10.3289	0.000755928	Zamítnuta
POD8 – POD18	11.1986	0.000417487	Zamítnuta

2) existuje statisticky signifikantní rozdíl mezi mediány rychlosti postupu hojení v **POD4** a **POD12, 14, 16, 18**. Klinicky nejvýznamnější byl rozdíl rychlosti postupu hojení **mezi POD4 a POD12**, neboť byl hledán nejkratší časový úsek, ve kterém došlo k signifikantním změnám (Graf 5.5.2.b). Medián skóre rychlosti postupu hojení byl v POD12 roven 2 (zhojeno > 95 % a současně ≤ 99 % transplantované plochy; pokročilé hojení). Relativní četnost této kategorie hojení byla ve skupině pacientů léčených prostou DEATR 35 %. Celkově bylo v pozdním pooperačním průběhu POD12 klinicky evidentní zhojení na více než 95 % transplantované plochy u 74 % pacientů. Nejmenší pokročilost hojení dosažená v POD12 byla rovna 6 a odpovídající zhojení méně než 60 % transplantované plochy; klinicky evidentní byla tato pokročilost hojení u 4,35 % pacientů. Kompletního zhojení bylo v POD12 dosaženo u 17 % pacientů. Celkově lze v POD12, stejně jako v celém sledovaném pooperačním průběhu, u pacientů léčených prostou

DEATR konstatovat značnou individuální variabilitu pokročilosti hojení přetrvávající v celém sledovaném pooperačním průběhu.

Graf 5.5.1: Rychlost postupu hojení transplantovaných ploch



Obr. 5.5.2: Hojení ploch léčených prostou dermoepidermální autotransplantací – čtvrtý a dvanáctý pooperační den (foto: Táňa Malá, PC FNO)

POD 4



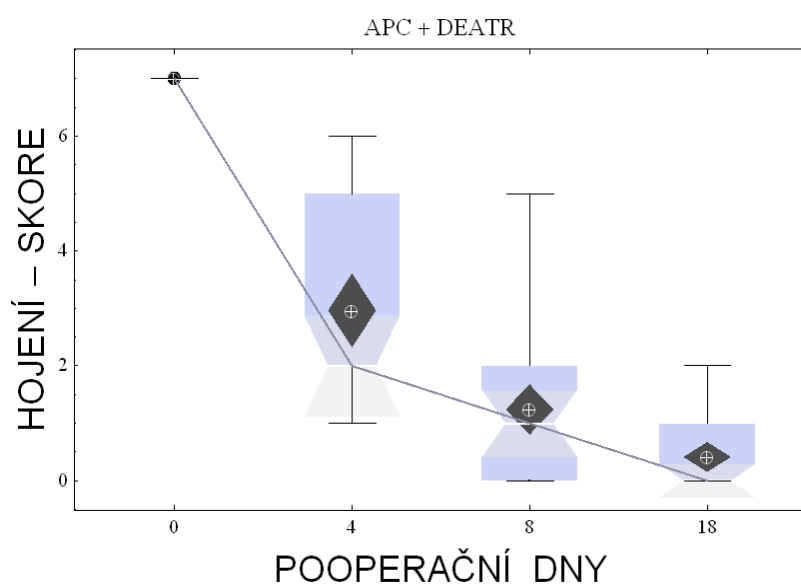
POD 12



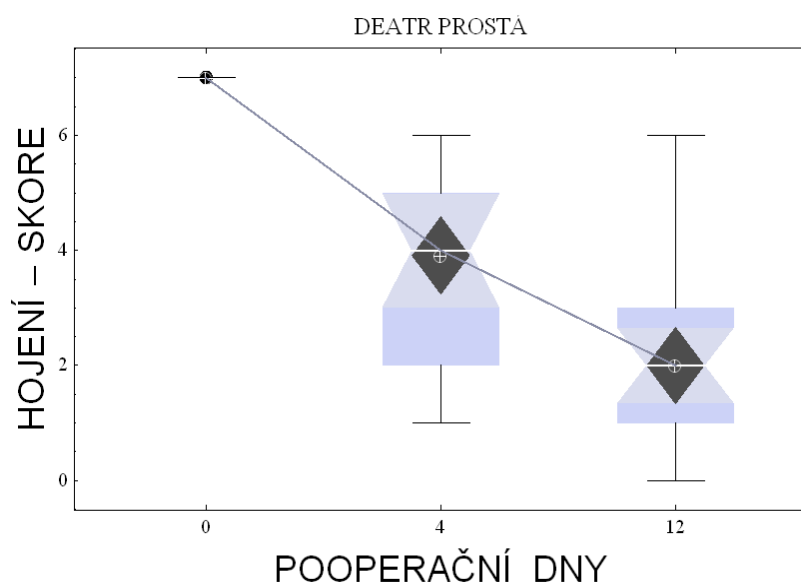
Nejvýraznější a klinicky nejvýznamnější změny v rychlosti postupu a v pokročilosti hojení byly u pacientů léčených prostou DEATR zaznamenány v bezprostředním pooperačním průběhu mezi POD0 a POD4 ($p = 1.21321 \cdot 10^{-20}$). Dynamika rychlosti postupu hojení byla mezi POD4–POD6–POD8–POD10 velmi pozvolná a změny v pokročilosti hojení nebyly oproti POD4 detekovány jako statisticky signifikantní.

Nejbližší pooperační den, ve kterém byl zaznamenán statisticky signifikantní posun v pokročilosti hojení oproti POD4, byl detekován až v pozdním pooperačním průběhu, a to v POD12 ($p = 0.000286898$) (Graf 5.5.2, Obr. 5.5.2). V období následujícím po POD12 bylo evidentní další zpomalení dynamiky rychlosti postupu hojení, přičemž tyto změny nebyly statistickou analýzou v období mezi POD12 a POD18 detekovány jako statisticky signifikantní.

Graf 5.5.2.: Statisticky signifikantní změny rychlosti hojení



a) u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC



b) u pacientů léčených prostou DEATR

Hojení transplantovaných ploch probíhalo ve skupině pacientů léčených prostou DEATR nejrychleji v průběhu prvních 4 pooperačních dnů.

5.5.3 RYCHLOST POSTUPU HOJENÍ TRANSPLANTOVANÝCH PLOCH – SROVNÁNÍ METODY DEATR KOMBINOVANÉ S APLIKACÍ APC S METODOU PROSTÉ DEATR DLE RELATIVNÍCH ČETNOSTÍ

Pro lepší přehlednost výše relativních četností jednotlivých kategorií skóre hojení ve sledovaných POD byly u obou skupin pacientů sestaveny tabulky (Tab. 5.5.4, Tab. 5.5.5). Pro přehledné zobrazení trendů relativních četností jednotlivých kategorií skóre hojení byly u obou skupin pacientů sestrojeny spojnicové grafy (Graf 5.5.3, Graf 5.5.4).

Tab. 5.5.4.: Rychlost postupu hojení DEAT dle relativních četností u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC

Rychlost Hojení: APC+DEATR	Skóre 6 [%]	Skóre 5 [%]	Skóre 4 [%]	Skóre 3 [%]	Skóre 2 [%]	Skóre 1 [%]	Skóre 0 [%]
POD4	10,34	17,24	3,45	17,24	31,03	20,70	0
POD6	3,45	6,89	3,45	10,34	24,14	41,38	10,34
POD8	0	3,45	0	6,89	24,14	37,93	27,59
POD10	0	0	6,89	3,45	20,69	24,14	44,83
POD12	0	0	6,89	3,45	13,79	24,14	51,72
POD14	0	0	0	10,34	13,79	13,79	62,07
POD16	0	0	0	3,45	13,79	20,69	62,07
POD18	0	0	0	0	10,34	20,69	68,97

Tab. 5.5.5.: Rychlost postupu hojení DEAT dle relativních četností u pacientů léčených prostou DEATR

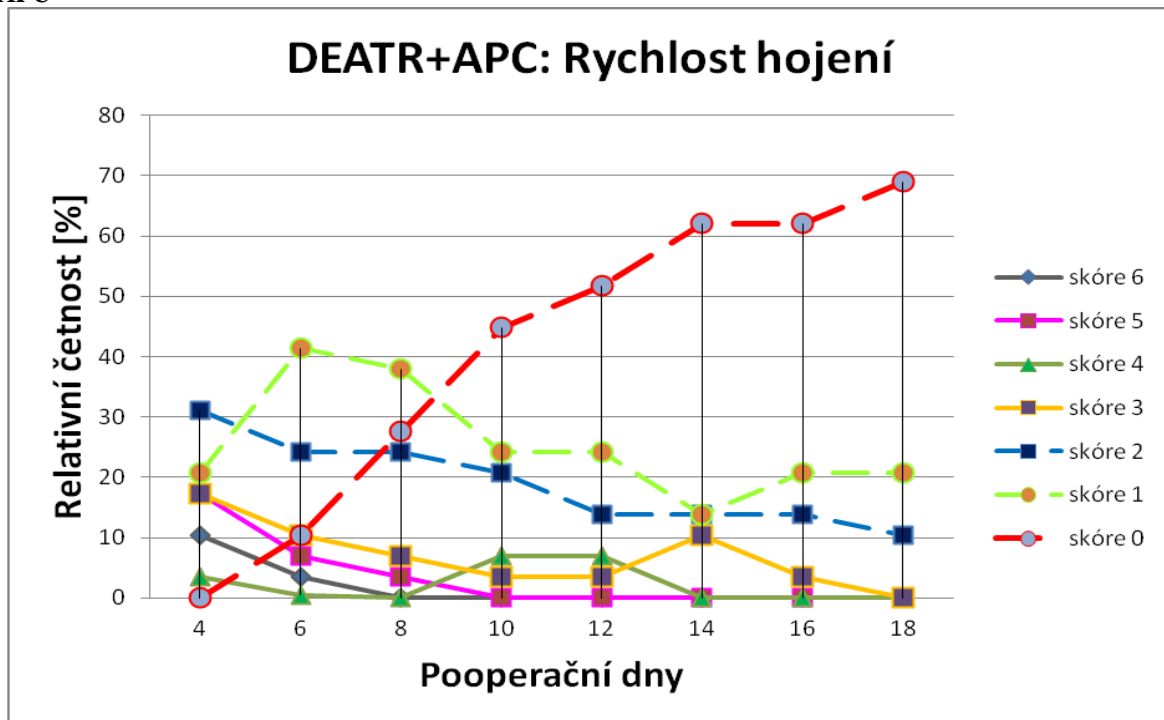
Rychlost Hojení: Prostá DEATR	Skóre 6 [%]	Skóre 5 [%]	Skóre 4 [%]	Skóre 3 [%]	Skóre 2 [%]	Skóre 1 [%]	Skóre 0 [%]
POD4	17,39	26,09	17,39	4,35	30,43	4,35	0
POD6	13,04	13,04	13,04	17,39	34,78	8,7	0
POD8	8,7	8,7	17,39	13,04	26,09	21,74	4,35
POD10	8,7	4,35	0	21,74	30,43	26,09	8,7
POD12	4,35	4,35	4,35	13,04	34,78	21,74	17,39
POD14	4,35	0	4,35	0	43,48	21,74	26,09
POD16	4,35	0	4,35	0	26,09	30,43	34,78
POD18	4,35	0	4,35	0	26,09	21,74	43,48

V celém sledovaném pooperačním průběhu se vyskytovali skórovací kategorie charakterizující nižší pokročilost hojení (skóre 6, 5, 4, 3, 2) s vyšší relativní četností, byť s ojedinělými výkyvy, u pacientů léčených prostou DEATR.

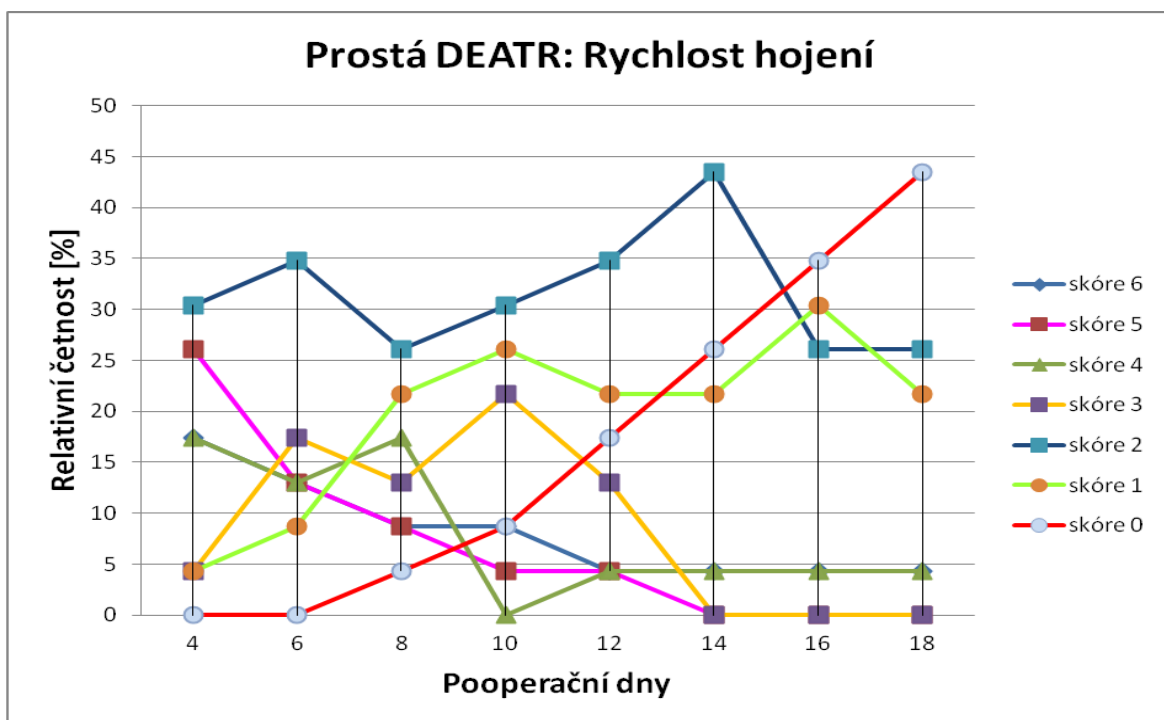
Naproti tomu skórovací kategorie odpovídající téměř kompletnímu a kompletnímu zhojení byly (skóre 1 a 0) s jednoznačně vyšší relativní četností zaznamenány u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC. Téměř kompletního zhojení na více než 99 % transplantované

plochy bylo dosaženo u jednoznačně větší části pacientů léčených kombinovanou metodou již v časném pooperačním průběhu.

Graf 5.5.3.: Rychlost postupu hojení transplantovaných ploch u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC



Graf 5.5.4.: Rychlost postupu hojení ve skupině pacientů léčených prostou DEATR



Kompletního zhojení bylo dosaženo u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC dříve a s jednoznačně vyšší relativní četností než u pacientů léčených prostou DEATR.

5.5.4 RYCHLOST POSTUPU HOJENÍ TRANSPLANTOVANÝCH PLOCH - SIGNIFIKANCE ROZDÍLŮ MEZI OBĚMA SKUPINAMI PACIENTŮ

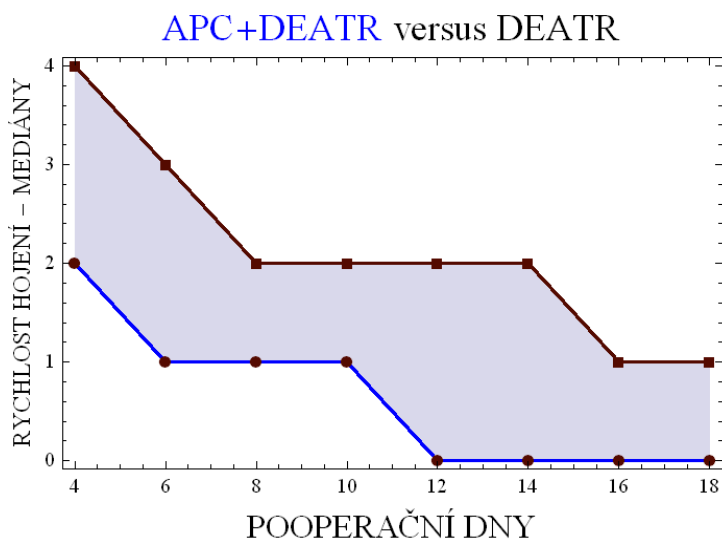
Pro zjištění, zda jsou klinicky patrné rozdíly v rychlosti hojení transplantovaných ploch mezi oběma skupinami pacientů statisticky signifikantní, byla testována nulová hypotéza o nulovosti rozdílů mediánů dvou vzájemně nezávislých souborů pomocí Kruskalova–Wallisova a Mannova–Whitneyova testů (Tab. 5.5.6).

Tab. 5.5.6: Rychlost postupu hojení transplantovaných ploch – signifikance rozdílů mezi oběma skupinami pacientů

APC+DEATR versus prostá DEATR: Rychlost hojení	Kruskalův-Wallisův test		Mannův-Whitneyův test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	Testové kritérium	p-value	
POD4	3.1092	0.077623	240.	0.0762749	Nezamítnuta
POD6	10.24	0.000864786	164.	0.00132997	Zamítnuta
POD8	11.720	0.000323471	152.5	0.00059692	Zamítnuta
POD10	9.0962	0.00181646	174.5	0.00248243	Zamítnuta
POD12	7.8649	0.00398141	187.	0.0048927	Zamítnuta
POD14	5.43458	0.0181844	215.	0.0192293	Zamítnuta
POD16	3.94187	0.0459793	234.	0.0460002	Zamítnuta
POD18	4.67097	0.0292057	229.	0.029887	Zamítnuta

V souladu s výsledky statistické analýzy konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α existují statisticky signifikantní rozdíly v rychlosti postupu hojení mezi oběma soubory pacientů v POD6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 (Tab 5.5.6).

Léčba DEATR v kombinaci s lokální transplantací destičkového koncentrátu byla spojena se statisticky signifikantně rychlejším hojením transplantovaných ploch (Graf 5.5.5).



Graf 5.5.5: Rychlost hojení transplantovaných – srovnání vývoje mediánů skóre rychlosti hojení transplantovaných ploch u obou skupin pacientů

5.5.5 VLIV ADHEZE DEAT NA RYCHLOST JEJICH HOJENÍ – KORELAČNÍ STATISTICKÁ ANALÝZA

Pro zjištění, zda měla vliv na rychlost hojení kvalita adheze kožních štěpů, byla u obou skupin pacientů provedena neparametrická korelační statistická analýza.

5.5.5.1 VLIV ADHEZE DEAT NA RYCHLOST JEJICH HOJENÍ VE SKUPINĚ PACIENTŮ LÉČENÝCH DEATR V KOMBINACI S LOKÁLNÍ APLIKACÍ APC

V souladu s výsledky Spearmanova a Kendallova τ -testu konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s lokální aplikací APC **existuje statisticky signifikantní korelace mezi adhezí kožních graftů v POD2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 a rychlostí jejich hojení.** Korelační koeficient byl ve všech případech kladný, šlo tedy o kladnou korelaci, kdy lepší adheze DEAT byla spojena s rychlejším průběhem hojení transplantovaných ploch (Tab. 5.5.7, Tab. 5.5.8).

Tab. 5.5.7.: Adheze kožních graftů vzhledem k rychlosti hojení transplantovaných ploch u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC – korelační analýza - Spearmanův test

Rychlost hojení	APC+DEATR: Adheze DEAT						
	Spearmanův test (p-value)						
	POD2	POD4	POD6	POD8	POD10	POD12	POD14
POD4	0.0216196	0.001688	0.011706	0.128407	0.077121	0.01688	0.0071392
POD6	0.070953	0.0014433	0.0004579	0.004898	0.007708	0.000600184	0.00102706
POD8	0.01866	0.0001635	0.00005638	0.00002417	0.0001635	0.00002417	7.60704*10⁻⁶
POD10	0.150017	0.000225	0.001998	0.0010975	0.00007867	7.919*10⁻⁶	7.582*10⁻⁶
POD12	0.10744	0.00008692	0.0005069	0.00004347	1.0285*10⁻⁶	1.28238*10⁻⁸	4.1041*10⁻⁸
POD14	0.0293572	3.0579*10⁻⁶	0.0004949	0.0014512	0.0002121	0.00001403	3.6176*10⁻⁷
POD16	0.0387914	0.00001624	0.001284	0.00420449	0.0008316	0.00004032	1.638*10⁻⁶
POD18	0.050472	0.00002341	0.001135	0.00630138	0.001656	0.0002237	0.00002341

Tab. 5.5.8.: Adheze kožních graftů vzhledem k rychlosti hojení transplantovaných ploch u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC – korelační analýza – Kendallův τ -test

Rychlost hojení	APC+DEATR: Adheze DEAT						
	Kendallův τ -test (p-value)						
	POD2	POD4	POD6	POD8	POD10	POD12	POD14
POD4	0.0245882	0.003191	0.0145742	0.126228	0.0776628	0.01986	0.00970431
POD6	0.0718288	0.002846	0.00127639	0.00718194	0.0103274	0.001533	0.00222911
POD8	0.021647	0.0006551	0.0003452	0.00021442	0.0006551	0.0002144	0.00011706
POD10	0.146785	0.0008015	0.00361391	0.00233677	0.0004197	0.0001194	0.0001169
POD12	0.106345	0.0004453	0.001367	0.00029738	0.00004590	4.0997*10⁻²⁴	2.3093*10⁻²⁵
POD14	0.0321627	0.00007516	0.00134485	0.00285729	0.0007718	0.0001603	0.00002963
POD16	0.0412601	0.0001732	0.00261504	0.00637025	0.001921	0.0002849	0.00005639
POD18	0.0524106	0.0002107	0.00239381	0.00877572	0.003147	0.0007985	0.0002107

Kvalita adheze DEAT ke spodině transplantovaných ploch byla u pacientů léčených DEATR v kombinaci s lokální aplikací APC **významným faktorem, který v celém pooperačním průběhu signifikantně koreloval s rychlostí hojení transplantovaných ploch.** S obecnou platností je tato korelace klinicky významná zejména **v časném pooperačním průběhu** v průběhu prvních 4–6 dní po operaci, kdy vstupní lepší kvalita a větší rozsah adheze DEAT ke spodině transplantovaných ploch zásadním způsobem příznivě ovlivňuje další průběh hojení.

5.5.5.2 VLIV ADHEZE DEAT NA RYCHLOST JEJICH HOJENÍ VE SKUPINĚ PACIENTŮ LÉČENÝCH PROSTOU DEATR

V souladu s výsledky neparametrických Spearmanova a Kendallova τ -testu byly na 5% hladině významnosti α ve skupině pacientů léčených prostou DEATR nalezeny v časném pooperačním průběhu pouze dvě ojedinělé korelace mezi adhezí kožních graftů a rychlostí jejich hojení, které v kontextu chybění korelací v dalších POD nemohou být považovány za klinicky významné. Statisticky signifikantní korelace mezi adhezí kožních štěpů a hojením transplantovaných ploch byla detekována také v pozdním pooperačním průběhu počínaje POD10. Korelační koeficient byl ve všech případech kladný, počínaje POD10 byla lepší adheze DEAT spojena s rychlejším průběhem hojení transplantovaných ploch (Tab. 5.5.9, Tab. 5.5.10). Z klinického hlediska nemůže být tato korelace považována za významnou, neboť transplantáty, které se přihojují, již mají v tomto pozdním pooperačním průběhu v POD10 natolik pokročilé hojení a pevnou adhezi, že nemá klinické opodstatnění posuzovat vliv jejich adheze na rychlost hojení.

Tab. 5.5.9.: Adheze kožních graftů versus rychlost hojení transplantovaných ploch u pacientů léčených prostou DEATR – korelační analýza - Spearmannův test

Rychlost hojení	Prostá DEATR: Adheze DEAT						
	Spearmannův test (p-value)						
	POD2	POD4	POD6	POD8	POD10	POD12	POD14
POD4	0.463581	0.383978	0.840331	0.840331	0.214618	0.214618	0.214618
POD6	0.729522	0.108025	0.349653	0.686859	0.254937	0.254937	0.254937
POD8	0.323024	0.00642416	0.223396	0.354229	0.0751158	0.0751158	0.0751158
POD10	0.855417	0.0517066	0.218189	0.0715473	0.0179894	0.0179894	0.0179894
POD12	0.654307	0.223099	0.187265	0.0579459	0.00415366	0.00415366	0.0041537
POD14	0.679003	0.891279	0.504653	0.189224	0.00896818	0.00896818	0.0089682
POD16	0.635781	0.519302	0.0538687	0.210339	0.032761	0.032761	0.032761
POD18	0.725588	0.408353	0.0216036	0.113714	0.0275183	0.0275183	0.0275183

Tab. 5.5.10.: Adheze kožních graftů versus rychlost hojení transplantovaných ploch u pacientů léčených prostou DEATR– korelační analýza – Kendallův τ -test

Rychlost hojení	Prostá DEATR: Adheze DEAT Kendallův τ -test (p-value)						
	POD2	POD4	POD6	POD8	POD10	POD12	POD14
POD4	0.450903	0.37162	0.834779	0.834779	0.20712	0.20712	0.20712
POD6	0.729968	0.106661	0.337835	0.676885	0.245757	0.245757	0.245757
POD8	0.304952	0.0097458	0.215502	0.342327	0.0760235	0.0760235	0.0760235
POD10	0.850425	0.054186	0.210528	0.0727017	0.0219136	0.0219136	0.0219136
POD12	0.682459	0.215218	0.181112	0.0600216	0.0070606	0.00706059	0.0070606
POD14	0.674066	0.88744	0.491885	0.182968	0.0125746	0.0125746	0.0125746
POD16	0.631705	0.506623	0.0562102	0.203041	0.036296	0.036296	0.036296
POD18	0.721937	0.395733	1.6348*10⁻²⁷	0.111967	0.0312611	0.0312611	0.0312611

Z klinického pohledu má pro možnost predikce průběhu hojení význam pouze korelace v časném pooperačním průběhu, která nebyla u pacientů léčených prostou DEATR nalezena.

Na základě výsledků korelační analýzy u obou skupin pacientů můžeme shrnout, že **ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC** byla detekována statisticky signifikantní a současně klinicky významná **pozitivní korelace v časném pooperačním průběhu mezi lepší adhezí kožních graftů a pooperačním průběhem hojení transplantovaných ploch**. U pacientů léčených prostou DEATR tato časná korelace nebyla nalezena. V kontextu již dříve detekované statisticky významně lepší adheze kožních graftů ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC (Tab 5.4.2) výsledky této korelační analýzy potvrzují **efektivitu lokální aplikace destičkového koncentráту na signifikantně lepší adhezi kožních graftů a rychlejší průběh hojení transplantovaných ploch**.

5.5.6 ROZSAH NEPŘIHOJENÍ KOŽNÍCH ŠTĚPŮ

U obou skupin pacientů bylo analyzován i procentuální rozsah nepřihojení kožních štěpů z celkového rozsahu transplantované plochy. Pro názorné srovnání obou skupin pacientů byla nejprve provedena deskriptivní statistika (Tab. 5.5.11). Jako časový mezník pro hodnocení rozsahu nepřihojení DEAT byl zvolen POD10, neboť v tomto pozdním pooperačním průběhu hojení transplantovaných ploch je již klinicky zcela zřejmé, jaká část kožních štěpů se nepřihojila. Klinický obraz nepřihojení části kožního štěpu je zachycen na Obr.5.5.3.

Tab. 5.5.11: Rozsah nepříhojení dermoepidermálních autotransplantátů

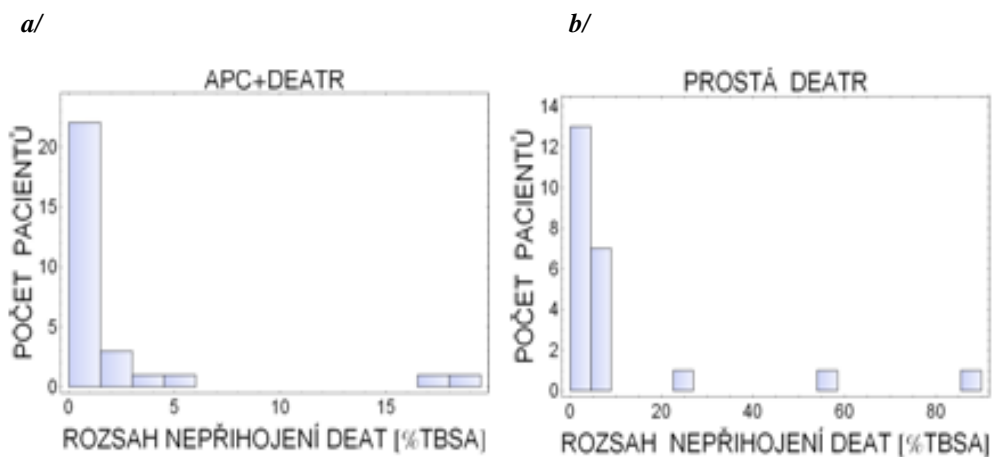
Rozsah nepříhojení DEAT [% transplantované plochy]	APC+DEATR	Prostá DEATR
Maximum	19	87,98
Horní kvartil	1.01	7
Medián	0	4
Dolní kvartil	0	0.72
Minimum	0	0
Interkvartilové rozpětí	1.3575	6.19
Modus	0	0



Obr: 5.5.3.:
Nepříhojení více než poloviny kožního štěpu na předloktí a v oblasti kubity u 43letého pacienta – šestý pooperační den (foto Táňa Malá, PC FNO)

Pro názorné zobrazení situace v obou skupinách pacientů byly sestrojeny histogramy četností (Graf 5.5.6).

Graf 5.5.6.: Rozsah nepříhojení dermoepidermálních autotransplantátů u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC (a) a u pacientů léčených prostou DEATR (b)



Data rozsahu nepřihojení DEAT nepocházejí z normálního rozdělení (Shapiro-Wilkův test, $APD+DEATR: p = 3.42133 \cdot 10^{-9}$, prostá DEATR: $p = 1.13319 \cdot 10^{-7}$). Analýza signifikance rozdílů mezi oběma skupinami pacientů byla provedena pomocí neparametrických testů.

Na základě výsledků statistické analýzy konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α existuje statisticky signifikantní rozdíl v rozsahu nepřihojení kožních graftů mezi oběma skupinami pacientů (Kruskal-Wallisův test: $p = 0,00035019$, Mann-Whitneyův test: $p = 0,000636209$).

Léčba pomocí destičkového koncentrátu byla spojena se statisticky významně menším rozsahem nepřihojení kožních štěpů.

5.5.7 VLIV ADHEZE DEAT NA ROZSAH JEJICH NEPŘIHOJENÍ – KORELAČNÍ STATISTICKÁ ANALÝZA

Na základě předchozích zjištění byla příznivým faktorem, který koreloval s rychlostí hojení, adheze DEAT ke spodině transplantovaných ploch. Pro zjištění, zda kvalita adheze koreluje i s rozsahem nepřihojení DEAT byla u obou skupin pacientů provedena korelační analýza.

5.5.7.1 VLIV ADHEZE DEAT NA ROZSAH JEJICH NEPŘIHOJENÍ VE SKUPINĚ PACIENTŮ LÉČENÝCH DEATR V KOMBINACI S LOKÁLNÍ APLIKACÍ APC

V souladu s výsledky Spearmanova testu a Kendallova τ -testu konstatujeme, že u pacientů léčených DEATR v kombinaci s lokální aplikací APC byla na 5% hladině významnosti α shledána v časném i pozdním pooperačním průběhu statisticky signifikantní korelace mezi kvalitou adheze DEAT v POD4, 6, 8, 10, 12, 14 a rozsahem jejich nepřihojení. Korelační koeficient byl ve všech případech kladný, kompletní adheze DEAT byla spojena s menším rozsahem selhání kožních graftů (Tab. 5.5.12).

Tab. 5.5.12: Vliv adheze kožních graftů na rozsah jejich nepřihojení ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC

APC+DEATR: Adheze DEAT vs rozsah nepřihojení	Spearmanův test		Kendallův τ -test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	Testové kritérium	p-value	
POD2	0.321523	0.088982	0.288804	0.0888788	Nezamítnuta
POD4	0.686237	0.00003961	0.616402	0.000282082	Zamítnuta
POD6	0.60397	0.00052184	0.542507	0.00139391	Zamítnuta
POD8	0.658592	0.00010268	0.591571	0.000492246	Zamítnuta
POD10	0.743823	$3.75794 \cdot 10^{-6}$	0.668128	0.0000828714	Zamítnuta
POD12	0.798718	$2.06572 \cdot 10^{-7}$	0.717437	0.0000237441	Zamítnuta
POD14	0.806208	$1.29851 \cdot 10^{-7}$	0.724165	0.0000198962	Zamítnuta

Kvalita adheze DEAT ke spodině transplantovaných ploch byla ve skupině pacientů léčených DEAT v kombinaci s lokální aplikací APC významným faktorem, který signifikantně ovlivnil rozsah nepřihojení kožních štěpů. Klinicky relevantní byla tato korelace **v časném pooperačním průběhu** během prvních 4–6 dní po operaci, kdy se lepší kvalita a větší rozsah adheze DEAT ke spodině transplantovaných ploch významně příznivě podílí na dalším průběhu hojení.

V pooperačních dnech, kdy byla ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC detekována kladná korelace mezi adhezí DEATR a nepřihojením DEATR, byla pro potvrzení statistické signifikance korelace v POD4, 6, 8, 10, 12, 14 provedena lineární regresní analýza (Tab. 5.5.13).

Ve všech POD, v nichž byla pomocí neparametrické analýzy ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC zjištěna korelace mezi adhezí DEATR a nepřihojením DEATR, tj. v POD4, 6, 8, 10, 12, 14, byl regresní koeficient kladný a patřící do konfidenčního intervalu, který neobsahuje nulu, tudíž lze konstatovat, že korelace je statisticky signifikantní a potvrzená lineární regresí (Tab 5.5.13).

Tab. 5.5.13: Kvalita adheze DEAT ve vztahu k rozsahu nepřihojení DEAT u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC – lineární regrese

DEATR+APC: Nepřihojení DEATR	Adheze DEATR	Výsledky	Směrodatná odchylka průměru	Konfidenční interval	Model lineární regrese
POD4	Intercept Adheze	0.229 5.39433	0.87906 1.57796	{-1.57468,2.03268} {2.15663,8.63204}	[0.229 +5.39433 adheze]
POD6	Intercept Adheze	0.248889 4.36111	0.981349 1.59341	{-1.76467,2.26245} {1.09171,7.63051}	[0.248889 +4.36111 adheze]
POD8	Intercept Adheze	0.270526 4.7344	0.937665 1.59679	{-1.6534,2.19446} {1.45814,8.01081}	[0.270526 +4.73447 adheze]
POD10	Intercept Adheze	0.257 5.3041	0.885348 1.58925	{-1.55958,2.07358} {2.04324,8.56498}	[0.257 +5.30411 adheze]
POD12	Intercept Adheze	0.144211 5.10079	0.9128 1.55444	{-1.7287,2.01712} {1.91134,8.29024}	[0.144211 +5.10079 adheze]
POD14	Intercept Adheze	0.142 5.67467	0.858533 1.54111	{-1.61956,1.90356} {2.51256,8.83677}	[0.142 +5.67467 adheze]

Z klinického pohledu má faktor kvality adheze DEAT ve vztahu k rozsahu nepřihojení kožních štěpů význam a smysl pouze **v časném pooperačním průběhu**, neboť hojení transplantovaných ploch je v pozdním pooperačním průběhu natolik pokročilé a s pevnou

adhezi štěpů přihojících se nebo již přihojených kožních štěpů, že nemá smysl posuzovat vliv adheze DEAT na rozsah jejich nepřihojení. Současně byl POD10 na základě zvyklého vývoje dynamiky hojení stanoven jako časový mezník pro zhodnocení rozsahu nepřihojení DEAT, tudíž nelze korelaci v pozdním pooperačním průběhu počínaje POD10 posuzovat.

5.5.7.2. VLIV ADHEZE DEAT NA ROZSAH JEJICH NEPŘIHOJENÍ VE SKUPINĚ PACIENTŮ LÉČENÝCH PROSTOU DEATR

Korelační analýza vlivu adheze kožních štěpů na rozsah jejich nepřihojení byla provedena i u pacientů léčených prostou DEATR (Tab. 5.5.14). V souladu s výsledky Spearmanova a Kendallova τ -testů konstatujeme, že ve skupině pacientů léčených prostou DEATR **byla shledána statisticky signifikantní korelace mezi adhezí DEAT a rozsahem jejich nepřihojení pouze v pozdním pooperačním průběhu**, a to v POD10, POD12 a POD14. **V časném pooperačním průběhu**, na rozdíl od pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC, **korelace mezi adhezí DEAT a rozsahem jejich nepřihojení u pacientů léčených prostou DEAT nalezena nebyla**. Pozdní korelace je bez klinického smyslu a významu, proto nebyla dále brána v potaz.

Tab. 5.5.14: Vliv adheze kožních graftů na rozsah jejich nepřihojení ve skupině pacientů léčených prostou DEATR

Prostá DEATR: Adheze DEAT vs rozsah nepřihojení	Spearmanův test		Kendallův τ -test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	Testové kritérium	p-value	
POD2	-0.0896264	0.684241	-0.0700181	0.691019	Nezamítnuta
POD4	0.278192	0.198684	0.234007	0.191949	Nezamítnuta
POD6	0.303075	0.159796	0.254938	0.155158	Nezamítnuta
POD8	0.398327	0.0597625	0.335062	0.0617178	Nezamítnuta
POD10	0.702907	0.00018364	0.591267	0.000977492	Zamítnuta
POD12	0.702907	0.00018364	0.591267	0.000977492	Zamítnuta
POD14	0.702907	0.00018364	0.591267	0.000977492	Zamítnuta

5.5.7.3. VLIV ADHEZE DEAT NA ROZSAH JEJICH NEPŘIHOJENÍ – ROZDÍLY MEZI OBĚMA SKUPINAMI PACIENTŮ

V obou skupinách pacientů byla shledána statisticky signifikantní korelace mezi kvalitou adheze DEAT v pozdním pooperačním průběhu (POD10, 12, 14) a rozsahem nepřihojení kožních štěpů. Tuto korelaci však **nelze považovat za klinicky relevantní**, neboť v pozdním pooperačním průběhu v POD10 je již klinicky zcela zřejmý a demarkovaný rozsah

nepřihojení DEAT, tudíž nemá smysl posuzovat vliv adheze kožních štěpů na rozsah jejich nepřihojení.

Statisticky signifikantní a současně klinicky relevantní je pouze korelace mezi adhezí DEAT a rozsahem jejich nepřihojení v časném pooperačním průběhu (během prvních 4–6 dní po operaci) ve skupině pacientů léčených DEAT v kombinaci s APC, kdy byla kvalita a míra adheze DEAT prokazatelně jedním z prediktorů dalšího průběhu hojení. Kompletní adheze DEAT ke spodině transplantovaných ploch přitom ve skupině pacientů léčených DEAT v kombinaci s lokální aplikací APC statisticky signifikantně korelovala nejenom s menším rozsahem nepřihojení kožních štěpů, ale též s rychlejším průběhem hojení.

5.6 HOJENÍ ODBĚROVÝCH PLOCH

5.6.1 HOJENÍ ODBĚROVÝCH PLOCH U PACIENTŮ LÉČENÝCH DEATR V KOMBINACI S APC

U obou skupin pacientů byla nejprve provedena deskriptivní statistika dat rychlosti hojení odběrových ploch ve tvaru skóre (Tab. 5.6.1). U pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC dosáhl medián na čtyřstupňové skórovací škále klesající s postupujícím hojením od skóre 3 směrem k nule nulové hodnoty odpovídající klinickému hodnocení „odběrová plocha plně zhojena“ **čtrnáctý den po operaci**.

Tab. 5.6.1: Rychlost hojení odběrových ploch dle skórovacích kategorií - deskriptivní statistika

Rychlost hojení [skóre]	Maximum		Horní kvartil		Medián		Dolní kvartil		Minimum	
	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR
POD2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
POD4	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2
POD6	3	3	3	3	2	2	1	1	1	1
POD8	3	3	2	2	1	1	1	1	0	0
POD10	3	3	1	1	1	1	0	0	0	0
POD12	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0
POD14	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0
POD16	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0
POD18	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Pro přehledné zobrazení rychlosti postupu hojení odběrových ploch ve sledovaných POD, možnost posouzení centrální tendence dat a jejich rozptýlení byl sestaven krabicový graf (Graf 5.6.2).

Pro zjištění dynamiky hojení odběrových ploch mezi sledovanými POD byla testována nulová hypotéza o rovnosti mediánů skóre pokročilosti hojení odběrových ploch ve sledovaných POD. Na základě provedení Kruskalova–Wallisova testu byla na 5% hladině významnosti α nulová hypotéza zamítnuta ($p = 2.09952 \cdot 10^{-56}$). Pro detekci, mezi kterými POD jsou změny v pokročilosti hojení odběrových ploch statisticky signifikantní, byla provedena post-hoc analýza pomocí Kruskalova–Wallisova testu s Bonferroniho korekcí (Tab. 5.6.2).

V souladu s výsledky post-hoc analýzy konstatujeme, že:

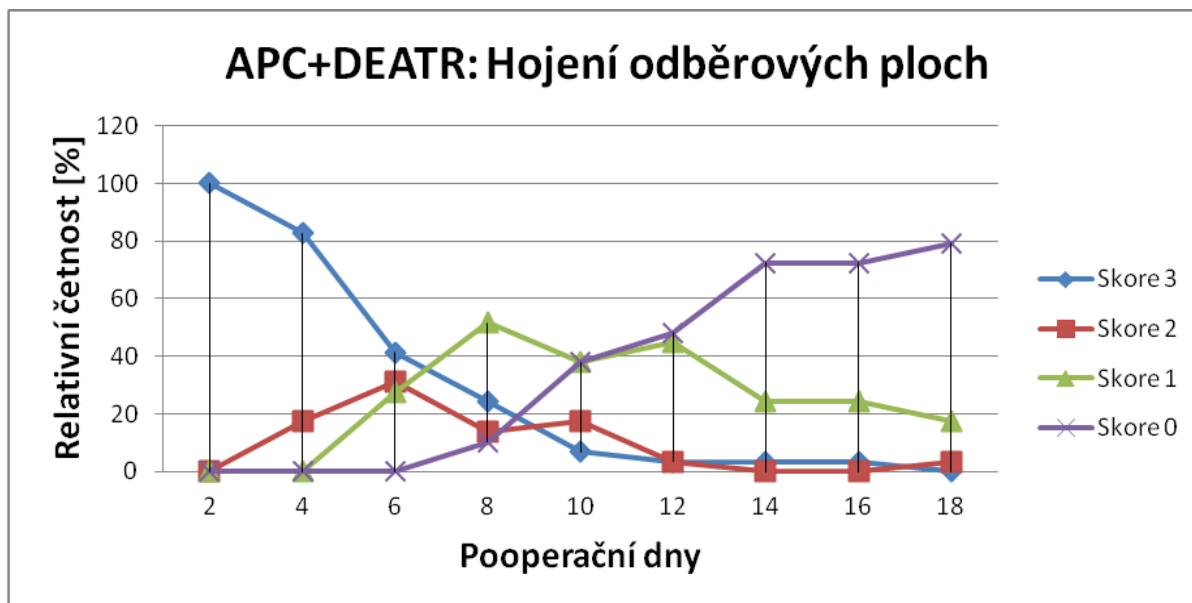
- 1) **existuje statisticky signifikantní rozdíl mezi mediány rychlosti postupu hojení odběrových ploch v POD2 a POD6, 8, 10, 12, 14, 16, 18.** V POD2 byly u všech pacientů klinicky evidentní mokvající odběrové plochy bez známek epitelizace (skóre 3). Z klinického pohledu je nejvýznamnější signifikance rozdílu mezi POD2 a POD6 (Graf 5.6.4), neboť šestý pooperační den byl shledán prvním pooperačním dnem, ve kterém došlo ke statisticky signifikantnímu pokroku v hojení odběrových ploch. Medián skóre rychlosti postupu hojení byl v POD6 roven 2 a odpovídající klinickému hodnocení „počínající epitelizace v oblasti odběrových ploch“. Šestý pooperační den signifikantně vzrostla relativní četnost odběrových ploch s klinicky evidentní počínající (31% pacientů) a pokročilou (28 %) epitelizací, zatímco relativní četnost mokvajících odběrových ploch oproti POD2 signifikantně poklesla (41 %). U nadpoloviční většiny pacientů (59 %) byly v POD6 klinicky evidentní odběrové plochy s počínající anebo probíhající epitelizací. U žádného z pacientů nebyla odběrová plocha v POD6 kompletně zhojena (Graf 5.6.1).

Tab. 5.6.2: Rychlost hojení odběrových ploch ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC – signifikantní rozdíly mezi sledovanými POD

APC+DEATR: Hojení odběrových ploch	Kruskalův–Wallisův test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	
POD2 – POD6	22.9396	8.94433*10 ⁻⁸	Zamítnuta
POD2 – POD8	33.1079	3.67504*10 ⁻¹²	Zamítnuta
POD2 – POD10	44.4844	4.38371*10 ⁻²⁰	Zamítnuta
POD2 – POD12	47.6541	1.19205*10 ⁻²³	Zamítnuta
POD2 – POD14	49.0556	1.24292*10 ⁻²⁵	Zamítnuta
POD2 – POD16	49.0556	1.24292*10 ⁻²⁵	Zamítnuta
POD2 – POD18	52.6481	5.76844*10 ⁻³³	Zamítnuta
POD4 – POD6	12.2271	0.000251169	Zamítnuta
POD4 – POD8	24.8672	1.68611*10 ⁻⁸	Zamítnuta
POD4 – POD10	37.9487	6.08092*10 ⁻¹⁵	Zamítnuta
POD4 – POD12	43.5116	3.60311*10 ⁻¹⁹	Zamítnuta
POD4 – POD14	45.2423	7.56224*10 ⁻²¹	Zamítnuta
POD4 – POD16	45.2423	7.56224*10 ⁻²¹	Zamítnuta
POD4 – POD18	48.8337	2.6943*10 ⁻²⁵	Zamítnuta
POD6 – POD10	18.6741	2.67478*10 ⁻⁶	Zamítnuta
POD6 – POD12	29.0751	3.07912*10 ⁻¹⁰	Zamítnuta
POD6 – POD14	35.87	1.13462*10 ⁻¹³	Zamítnuta
POD6 – POD16	35.87	1.13462*10 ⁻¹³	Zamítnuta
POD6 – POD18	39.8917	2.92099*10 ⁻¹⁶	Zamítnuta
POD8 – POD12	13.3139	0.000121595	Zamítnuta
POD8 – POD14	23.3277	6.43915*10 ⁻⁸	Zamítnuta
POD8 – POD16	23.3277	6.43915*10 ⁻⁸	Zamítnuta
POD8 – POD18	27.4222	1.58348*10 ⁻⁹	Zamítnuta
POD10 – POD18	10.8891	0.000602419	Zamítnuta

- 2) **existuje statisticky signifikantní rozdíl mezi mediány rychlosti postupu hojení v POD6 a POD10, 12, 14, 16, 18.** Z klinického pohledu byla nejvýznamnější signifikance rozdílu mezi POD6 a POD10 (Graf 5.6.4), neboť desátý pooperační den byl zaznamenán vedle POD6 jako další pooperační den, ve kterém došlo k statisticky signifikantnímu pokroku v hojení odběrových ploch. Medián skóre rychlosti postupu hojení byl v POD10 roven 1 a odpovídající klinickému hodnocení „probíhající epitelizace v oblasti odběrových ploch“. V POD10 oproti POD6 signifikantně narostla relativní četnost kompletně zhojených odběrových ploch (38 % pacientů). Se stejnou relativní četností byly v POD10 klinicky evidentní odběrové plochy s probíhající epitelizací (38 % pacientů). Počínající epitelizace byla v POD10 zjevná u 17 % pacientů; pouze u 7 % pacientů byly odběrové plochy mokvající a bez vizuálně patrných známek epitelizace (Graf 5.6.1).

Graf 5.6.1.: Hojení odběrových ploch ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC



- 3) existuje statisticky signifikantní rozdíl mezi mediány rychlosti postupu hojení odběrových ploch v POD8 a POD12, 14, 16, 18. Vzhledem k tomu, že mezi POD6 a POD8 ani mezi POD8 a POD10 nebyl nalezen statisticky singifikantní rozdíl v rychlosti postupu hojení odběrových ploch, není tato statistická signifikance klinicky významná a tudíž nebyla dále analyzována.
- 4) **existuje statisticky signifikantní rozdíl mezi mediány rychlosti postupu hojení v POD10 a POD18** (Graf 5.6.4). V POD18 byly u 79 % pacientů odběrové plochy plně zhojeny. Druhou nejčastější kategorií byly odběrové plochy s probíhající epitelizací (17 %). Pouze u jediného pacienta byla zaznamenána v POD18 teprve počínající epitelizace. Příčinou prodlouženého hojení odběrových ploch byla u tohoto pacienta jejich mikrobiologicky verifikovaná infekce *Staphylococcus aureus* v množství $1 \times 10^5 / 25 \text{cm}^2$ s nutností ATB léčby; v souladu se stanovenou citlivostí a doporučením ATB centra KHES Ostrava byl podáván perorálně Augmentin 1g co 12 hodin po dobu 14 dní. Odběrové plochy bez známek epitelizace nebyly v POD18 klinicky zjevné u žádného z pacientů sledovaného souboru (Graf 5.6.1). Z klinického hlediska se jeví nejvýznamnější změny v pokročilosti hojení šestý a desátý pooperační den. Šestý pooperační den byl zaznamenán výrazný ústup mokřavé sekrece odběrových ploch ve prospěch epitelizace. Desátý pooperační den s jednoznačnou většinou převažovali odběrové plochy s kompletní anebo probíhající epitelizací, mokřaví odběrové plochy bez zjevné epitelizace byly přítomny u naprosto minoritní části pacientů (7 %).

5.6.2 HOJENÍ ODBĚROVÝCH PLOCH U PACIENTŮ LÉČENÝCH PROSTOU

DEATR

Ve skupině pacientů léčených prostou DEATR byla nejprve provedena deskriptivní statistická analýza dat rychlosti hojení odběrových ploch (Tab. 5.6.1). Na čtyřstupňové skórovací škále klesající od skóre 3 s postupujícím hojením směrem k nule dosáhl medián nulové hodnoty odpovídající klinickému hodnocení „odběrová plocha plně zhojena“ **dvanáctý den po operaci**.

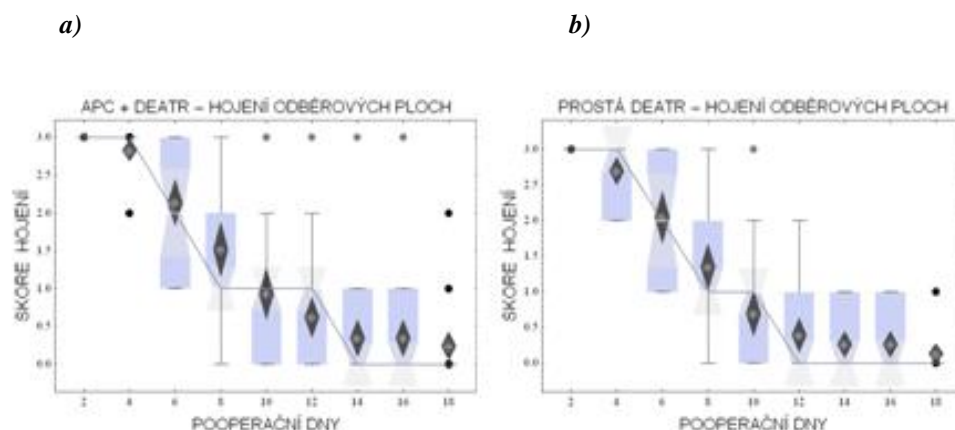
Pro přehledné zobrazení rychlosti postupu hojení odběrových ploch ve sledovaných POD, možnost posouzení centrální tendence dat a jejich rozptýlení byl sestrojen krabicový graf (Graf 5.6.2).

Pro zjištění dynamiky hojení odběrových ploch mezi sledovanými POD byla testována nulová hypotéza o rovnosti mediánů skóre pokročilosti hojení odběrových ploch ve sledovaných POD. V souladu s výsledky statistické analýzy byla nulová hypotéza na 5% hladině významnosti α zamítnuta (Kruskalův–Wallisův test: $p = 3.06024 \cdot 10^{-58}$). Pro detekci, mezi kterými POD jsou změny v pokročilosti hojení odběrových ploch statisticky signifikantní, byla provedena post-hoc analýza pomocí Kruskalova–Wallisova testu s Bonferroniho korekcí (Tab. 5.6.3).

V souladu s výsledky post-hoc analýzy konstatujeme, že:

- 1) **Existuje statisticky signifikantní rozdíl mezi mediány rychlosti postupu hojení v POD2 a POD4,6,8,10,12,14,16,18.** V POD2 byly u všech pacientů sledovaného souboru klinicky evidentní mokvající odběrové plochy bez známek epitelizace (skóre 3). Z klinického pohledu byla nejvýznamnější signifikance rozdílu mezi POD2 a POD4 (Graf 5.6.4), neboť **čtvrtý pooperační den** byl shledán prvním pooperačním dnem, ve kterém došlo ke statisticky signifikantnímu pokroku v hojení odběrových ploch. Medián skóre rychlosti postupu hojení byl v POD4 roven 3 a odpovídající klinickému hodnocení „mokvající odběrová plocha bez známek epitelizace“. Čtvrtý pooperační den signifikantně vzrostla relativní četnost odběrových ploch s klinicky evidentní počínající (30 % pacientů) epitelizací, zatímco relativní četnost mokvajících odběrových ploch oproti POD2 signifikantně poklesla (70 %). U žádného z pacientů nebyly v POD4 klinicky evidentní odběrové plochy s pokračující epitelizací ani s kompletním zhojením (Graf 5.6.3).

Graf 5.6.2: Hojení odběrových ploch: a) u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC, b) u pacientů léčených prostou DEATR



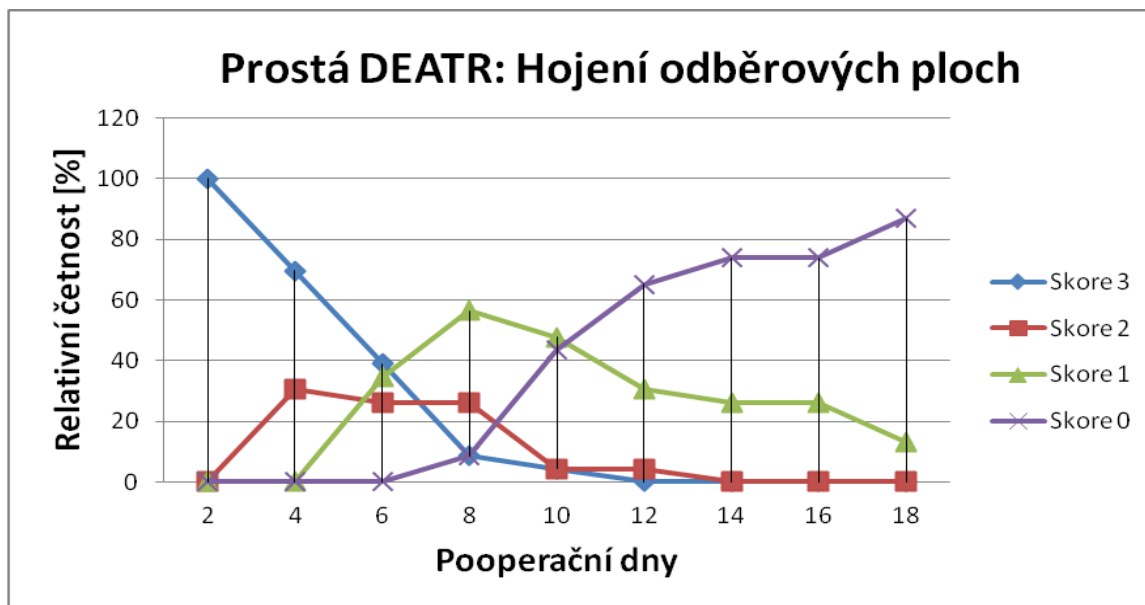
- 2) **existuje statisticky signifikantní rozdíl mezi mediány rychlosti postupu hojení v POD4 a POD8, 10, 12, 14, 16, 18.** Z klinického pohledu je nejvýznamnější signifikance rozdílu mezi POD4 a POD8 (Graf 5.6.4), neboť **osmý pooperační den** byl zaznamenán vedle POD4 jako další pooperační den, ve kterém došlo k statisticky signifikantnímu pokroku v hojení odběrových ploch. Medián skóre rychlosti postupu hojení byl v POD8 roven 1 a odpovídající klinickému hodnocení „probíhající epitelizace v oblasti odběrových ploch“. V POD8 oproti POD4 signifikantně narostla relativní četnost kompletně zhojených odběrových ploch (9 % pacientů). Odběrové plochy s probíhající epitelizací byly klinicky evidentní u 56 % pacientů. Počínající epitelizace byla v POD8 zjevná u 26 % pacientů; u 9 % pacientů byly odběrové plochy mokvajících a bez vizuálně patrných známek epitelizace (Graf 5.6.3).
- 3) existuje statisticky signifikantní rozdíl mezi mediány rychlosti postupu hojení odběrových ploch v POD6 a POD10, 12, 14, 16, 18. Vzhledem k tomu, že mezi POD4 a POD6 ani mezi POD6 a POD8 nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl v rychlosti postupu hojení odběrových ploch, není tato statistická signifikance klinicky významná a tudíž nebyla dále analyzována.

Tab. 5.6.3.: Rychlost hojení odběrových ploch ve skupině pacientů léčených prostou DEATR–signifikantní rozdíly mezi sledovanými POD

Prostá DEATR: Hojení odběrových ploch	Kruskalův–Wallisův test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	
POD2 – POD4	10.0029	0.00100976	Zamítnuta
POD2 – POD6	23.1292	4.48641*10 ⁻⁸	Zamítnuta
POD2 – POD8	40.8122	4.06763*10 ⁻¹⁹	Zamítnuta
POD2 – POD10	43.6324	1.19318*10 ⁻²²	Zamítnuta
POD2 – POD12	47.1702	9.04886*10 ⁻³⁰	Zamítnuta
POD2 – POD14	47.7689	1.28319*10 ⁻³¹	Zamítnuta
POD2 – POD16	47.7689	1.28319*10 ⁻³¹	Zamítnuta
POD2 – POD18	49.0485	4.25162*10 ⁻³⁷	Zamítnuta
POD4 – POD8	24.5733	4.52135*10 ⁻⁹	Zamítnuta
POD4 – POD10	31.7216	3.07848*10 ⁻¹³	Zamítnuta
POD4 – POD12	35.9367	6.51422*10 ⁻¹⁷	Zamítnuta
POD4 – POD14	37.4292	1.21967*10 ⁻¹⁸	Zamítnuta
POD4 – POD16	37.4292	1.21967*10 ⁻¹⁸	Zamítnuta
POD4 – POD18	38.7073	2.05422*10 ⁻²⁰	Zamítnuta
POD6 – POD10	19.4365	7.00373*10 ⁻⁷	Zamítnuta
POD6 – POD12	26.6746	3.99512*10 ⁻¹⁰	Zamítnuta
POD6 – POD14	30.6081	1.84094*10 ⁻¹²	Zamítnuta
POD6 – POD16	30.6081	1.84094*10 ⁻¹²	Zamítnuta
POD6 – POD18	34.3875	2.14111*10 ⁻¹⁵	Zamítnuta
POD8 – POD12	16.5235	8.09688*10 ⁻⁶	Zamítnuta
POD8 – POD14	21.7413	8.3235*10 ⁻⁸	Zamítnuta
POD8 – POD16	21.7413	8.3235*10 ⁻⁸	Zamítnuta
POD8 – POD18	27.3417	1.74675*10 ⁻¹⁰	Zamítnuta
POD10 – POD18	9.67336	0.00117374	Zamítnuta

- 4) **existuje statisticky signifikantní rozdíl mezi mediány rychlosti postupu hojení v POD8 a POD12** (Graf 5.6.4). V POD12 byly u většiny pacientů (65 %) odběrové plochy plně zhojeny. Druhou nejčetnější kategorií byly odběrové plochy s probíhající epitelizací (31 %). Pouze u jediného pacienta byla zaznamenána v POD12 teprve počínající epitelizace. Příčinou prodlouženého hojení odběrových ploch byla u tohoto pacienta lokální infekce odběrových ploch s jejich mokvavou páchnoucí sekrecí, bez celkové odezvy a febrilií. Mikrobiologicky byla v otisku z odběrové plochy verifikována kolonizace *Enterobacter cloacae* v množství 1x10⁴/25cm² a *Escherichia coli* v množství 1x10¹/25cm² bez nutnosti ATB léčby. Lokálně byly aplikovány obklady s Betadine kožním roztokem (Povidonum iodatum 100mg v 1ml; EGIS Pharmaceuticals PLC, Budapešť, Maďarsko) s žádoucí léčebnou odezvou a ústupem symptomatologie. Odběrové plochy bez známek epitelizace nebyly v POD12 klinicky zjevné u žádného z pacientů sledovaného souboru (Graf 5.6.3).

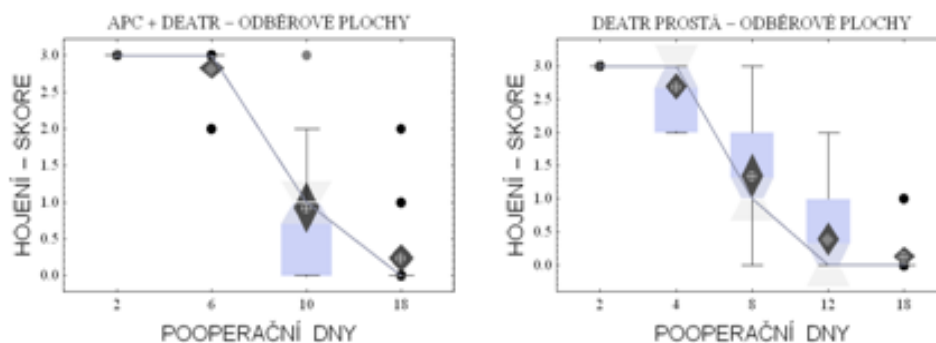
Graf 5.6.3: Hojení odběrových ploch ve skupině pacientů léčených prostou DEATR



Graf 5.6.4: Statisticky signifikantní změny rychlosti hojení odběrových ploch u pacientů léčených

a) DEATR v kombinaci s APC

b) prostou DEATR



5) **existuje statisticky signifikantní rozdíl mezi mediány rychlosti postupu hojení v POD12 a POD18** (Graf 5.6.4). V POD18 byly u 87 % pacientů odběrové plochy plně zhojeny. Druhou nejčetnější kategorií byly odběrové plochy s probíhající epitelizací (13 %). Odběrové plochy s počínající epitelizací anebo bez známek epitelizace nebyly v POD18 klinicky zjevné u žádného z pacientů sledovaného souboru (Graf 5.6.3). Z klinického hlediska byly nejvýznamnější změny v pokročilosti hojení šestý a dvanáctý pooperační den. Šestý pooperační den byl zaznamenán výrazný ústup mokřavé sekrece odběrových ploch ve prospěch epitelizace. Dvanáctý pooperační den s jednoznačnou většinou převažovali odběrové plochy s kompletní anebo probíhající epitelizací, mokřaví odběrové plochy bez zjevné epitelizace nebyly v tento den poprvé zaznamenány u žádného z pacientů.

5.6.3 HOJENÍ ODBĚROVÝCH PLOCH – TESTOVÁNÍ SIGNIFIKANCE ROZDÍLŮ MEZI OBĚMA SKUPINAMI PACIENTŮ

Pro zjištění, zda jsou rozdíly v rychlosti hojení odběrových ploch klinicky evidentní mezi oběma skupinami pacientů statisticky signifikantní, byla testována nulová hypotéza o rovnosti mediánů rychlosti postupu hojení odběrových ploch ve sledovaných POD (POD2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18) (Tab. 5.6.4).

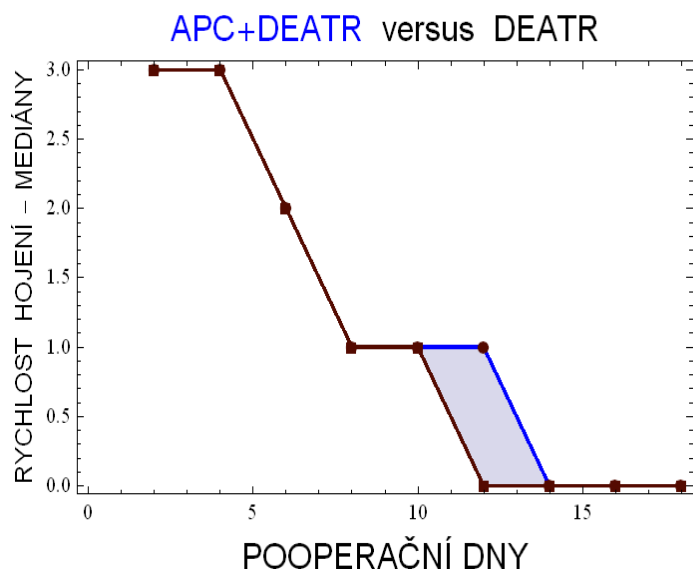
Tab. 5.6.4: Rychlost postupu hojení odběrových ploch – signifikance rozdílů mezi oběma skupinami pacientů

APC+DEATR vs prostá DEATR:	Kruskalův-Wallisův test		Mannův-Whitneyův test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	Testové kritérium	p-value	
POD2	Nedefinovatelné	Nedefinovatelné	Nedefinovatelné	Nedefinovatelné	Nezamítnuta
POD4	1.23358	0.270915	377.5	0.272184	Nezamítnuta
POD6	0.146457	0.705944	353.	0.709234	Nezamítnuta
POD8	0.21609	0.646618	356.5	0.64929	Nezamítnuta
POD10	0.784369	0.381065	378.	0.381196	Nezamítnuta
POD12	1.4578	0.230845	391.	0.231348	Nezamítnuta
POD14	0.0365532	0.850567	341.5	0.85775	Nezamítnuta
POD16	0.0365532	0.850567	341.5	0.85775	Nezamítnuta
POD18	0.574077	0.454105	360.5	0.45709	Nezamítnuta

V souladu s výsledky statistické analýzy konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α **mezi oběma soubory neexistují statisticky signifikantní rozdíly v rychlosti postupu hojení odběrových ploch** (Tab. 5.6.4).

Hojení odběrových ploch probíhalo v obou skupinách pacientů ve sledovaných POD (POD2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18) **srovnatelnou rychlostí (Graf 5.6.5)**, z klinického pohledu naprosto obvyklým způsobem a bez přítomnosti neočekávaných událostí.

Deskriptivní statistice byla podrobena i celková délka hojení odběrových ploch v obou skupinách pacientů (Tab. 5.6.5). Medián celkové délky hojení odběrových ploch byl u pacientů léčených kombinovanou metodou 14 dní oproti 12 dnům u pacientů léčených prostou DEATR. Modus, tedy nejčastější délka hojení odběrových ploch, byl u pacientů léčených kombinovanou metodou 14 dní oproti 10 dnům u pacientů léčených prostou DEATR.



Graf 5.6.5.: Rychlost hojení odběrových ploch – srovnání vývoje mediánů skóre rychlosti hojení u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC (modrá čára) a pacientů léčených prostou DEATR (černá čára)

Tab. 5.6.5.: Odběrové plochy – celková délka hojení v počtu dní

Délka hojení odběrových ploch	Maximum	Horní kvartil	Medián	Modus	Dolní kvartil	Minimum
APC+DEATR	92	18	14	14	10	8
DEATR	45	18	12	10	10	8

V souladu s výsledky statistické analýzy konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α **mezi oběma skupinami pacientů neexistuje statisticky signifikantní rozdíl v době trvání do dosažení kompletního zhojení odběrových ploch** (Kruskalův–Wallisův test: $p = 0.309351$; Mannův–Whitneyův test: $p = 0.309085$).

Hojení odběrových ploch bylo jak z hlediska jeho průběhu, tak z hlediska celkové doby do dosažení úplného zhojení srovnatelné u obou skupin pacientů.

Léčba pomocí destičkového koncentrátu neměla signifikantní vliv na průběh ani celkovou délku hojení odběrových ploch ve srovnání s pacienty léčenými prostou DEATR. Tento fakt nepřímo svědčí pro pouze lokální účinky destičkového koncentrátu.

5.7 BOLEST V OBLASTI TRANSPLANTOVANÝCH PLOCH A LÉČBA ANALGETIKY

5.7.1 INTENZITA BOLESTI DLE VAS SKÓRE V OBLASTI DEAT U PACIENTŮ LÉČENÝCH DEATR V KOMBINACI S APC

Dle třístupňové škály WHO je bolest klasifikována jako mírná, středně silná či silná. Mírné bolesti odpovídá VAS skóre v rozpětí 1–3, středně silné bolesti odpovídá VAS skóre 4–7 a silné bolesti VAS skóre 8–10^[47].

Ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC byla nejprve provedena deskriptivní statistika intenzity bolesti v oblasti DEAT dle VAS skóre (Tab. 5.7.1). Předoperačně dosahoval medián intenzity bolesti dle VAS skóre hodnoty 4, která odpovídá středně silné bolesti. Pooperačně byl v POD2 a v dalších sledovaných pooperačních dnech konče POD14 medián intenzity bolesti menší než 3, tedy v pásmu bolesti mírné. Modus intenzity bolestí byl v celém sledovaném pooperačním průběhu roven nule.

Tab. 5.7.1: Intenzita bolesti v oblasti DEAT dle VAS skóre u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC a pacientů léčených prostou DEATR - deskriptivní statistika

Algie dle VAS	Maximum		Horní kvartil		Medián		Modus		Dolní kvartil		Minimum	
	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR
Předop.	8	7	5	5	4	4	4	0	3	0	0	0
POD2	6	8	4	5	2	4	0	4	1	2	0	0
POD4	5	6	3	3	1	1	0	0	0	0	0	0
POD6	8	4	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0
POD8	5	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
POD10	5	7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
POD12	4	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
POD14	4	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Pro přehledné grafické zobrazení intenzity bolesti v oblasti DEAT dle VAS skóre ve sledovaných POD, možnost posouzení centrální tendence dat a jejich rozptýlení byl sestrojen krabicový graf (Graf 5.7.2.).

Data intenzity bolesti dle VAS skóre nepocházejí z normálního rozdělení (Shapirův–Wilkův test: p-value = 0.0046457). Pro zjištění, zda jsou rozdíly v intenzitě bolesti mezi sledovanými dny statisticky signifikantní byla provedena neparametrická statistická analýza. Na základě jejího provedení konstatujeme, že na 5% hladině významnosti alfa se **mediány intenzity bolesti dle VAS skóre ve sledovaných dnech statisticky signifikantně liší** (DEATR+APC Kruskalův–Wallisův test: $p = 1.93077 \cdot 10^{-17}$). Pro detekci, **mezi kterými pooperačními dny**

jsou změny statisticky signifikantní byla provedena post-hoc analýza pomocí Kruskalova–Wallisova testu s Bonferroniho korekcí (Tab. 5.7.2).

Tab. 5.7.2: Intenzita bolesti dle VAS skóre – signifikance rozdílů mezi předoperačním obdobím a jednotlivými sledovanými POD u pacientů léčených kombinovanou metodou

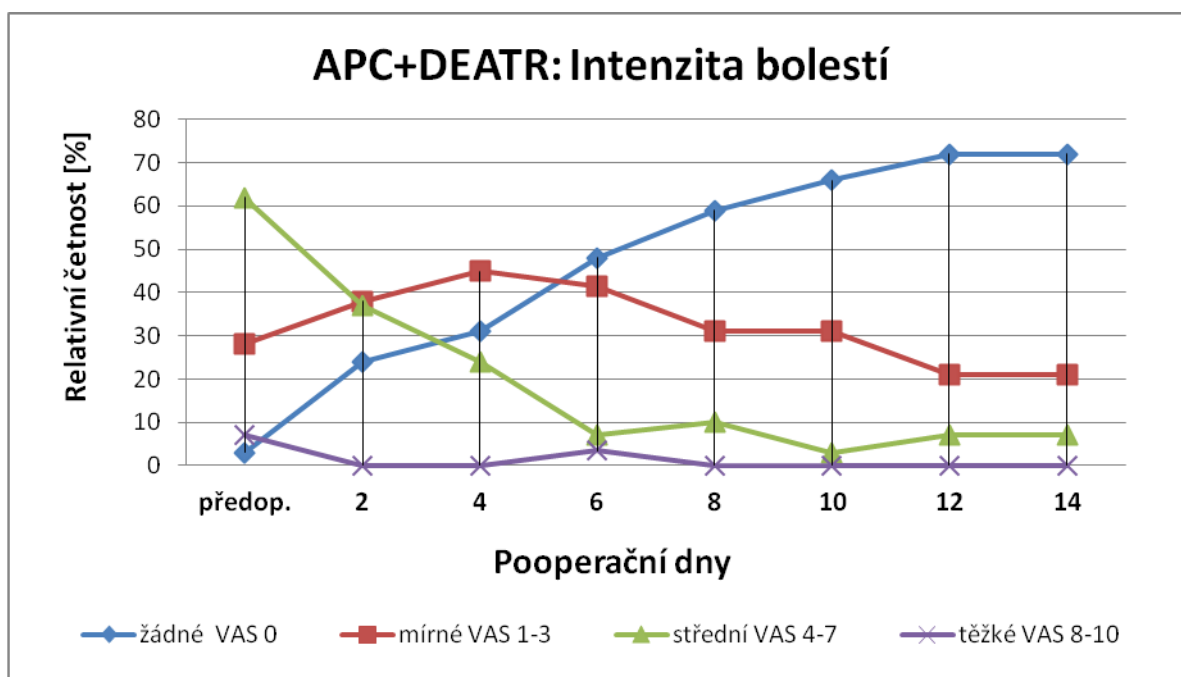
APC+DEATR: Intenzita bolesti dle VAS	Kruskalův–Wallisův test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	
Předoperačně-POD4	15.044	0.0000371555	Zamítnuta
Předoperačně-POD6	23.073	7.99199*10 ⁻⁸	Zamítnuta
Předoperačně-POD8	27.4162	1.59264*10 ⁻⁹	Zamítnuta
Předoperačně-POD10	33.9668	1.30262*10 ⁻¹²	Zamítnuta
Předoperačně-POD12	34.6826	5.32877*10 ⁻¹³	Zamítnuta
Předoperačně-POD14	34.6826	5.32877*10 ⁻¹³	Zamítnuta
POD2 – POD8	10.3301	0.000863534	Zamítnuta
POD2 – POD10	15.5587	0.0000259045	Zamítnuta
POD2 – POD12	16.6941	0.0000115306	Zamítnuta
POD2 – POD14	16.6941	0.0000115306	Zamítnuta
POD4 – POD10	10.5694	0.000740437	Zamítnuta
POD4 – POD12	11.6309	0.000371786	Zamítnuta
POD4 – POD14	11.6309	0.000371786	Zamítnuta

V souladu s výsledky post hoc analýzy konstatujeme, že:

- 1) **existuje statisticky signifikantní rozdíl mezi mediány intenzity bolesti dle VAS skóre v oblasti transplantovaných ploch mezi dnem před operací a POD4, 6, 8, 10, 12, 14.** Klinicky nejvýznamnější je signifikance rozdílu intenzity bolesti dle VAS skóre **před operací a v POD4**, neboť nás prvořadě zajímá nejbližší časový úsek, ve kterém došlo k statisticky významným změnám v intenzitě bolesti. Předoperačně hodnotilo subjektivně 28 % pacientů bolesti jako mírné, středně těžké bolesti udávalo 62 % pacientů. Intenzitu bolesti ve výši VAS 8, tedy těžké bolesti, udávalo předoperačně 7 % pacientů. Medián VAS skóre byl **předoperačně** v pásmu středně intenzivní bolesti a roven 4, s relativní četností této skórovací kategorie ve výši 28 %. Maximální výše intenzity bolestí udávaná pacienty před operací v oblasti popálenin byla hodnoty VAS 8, s relativní četností této skórovací kategorie ve výši 7 %. **Čtvrtý den po operaci** subjektivně hodnotilo 45 % pacientů intenzitu bolesti jako mírnou (VAS 1–3), bez algii bylo 31 % pacientů (VAS 0). Středně těžké bolesti (VAS 4–5) udávalo 24 % pacientů. Medián intenzity bolestí dle VAS skóre byl v POD4 roven 1 čili v pásmu mírných algii. Maximální intenzita bolestí udávaná pacienty v POD4 byla hodnoty VAS 5, s relativní četností této skórovací kategorie 7 % (Graf 5.7.1).

- 2) **existuje statisticky signifikantní rozdíl v intenzitě algii mezi POD2 a POD8,10,12,14.** Klinicky nejvýznamnější je signifikantní pokles intenzity bolestí v **POD8**, kdy **59 % pacientů bylo zcela bez algii** v oblasti transplantovaných ploch. Mírné algie udávalo 31 % pacientů, středně těžké bolesti pocíťovalo 10 % pacientů. Hodnota mediánu VAS skóre bolesti dosáhla v POD8 poprvé nuly. Maximální intenzita bolestí udávaná pacienty v POD8 byla hodnoty VAS 5, s relativní četností této skórovací kategorie 7 % (Graf 5.7.1).
- 3) **existuje statisticky signifikantní rozdíl mezi POD4 a POD10, 12, 4.** Klinicky nejvýznamnější je signifikantní pokles intenzity bolestí v **POD10**, kdy bylo **66 % pacientů zcela bez algii** v oblasti transplantovaných ploch. Mírné algie udávalo 31 % pacientů. Maximální intenzita bolestí udávaná pacienty v POD10 byla hodnoty VAS 5, s relativní četností této skórovací kategorie 3 %. Hodnota mediánu VAS skóre bolesti byla, stejně jako v POD8, nulová. Rostoucí trend relativní četnosti pacientů bez algii byl potvrzen i v POD12 a POD14; relativní četnost skórovací kategorie VAS 0 byla v tomto pozdním pooperačním průběhu 72 % (Graf 5.7.1).

Graf 5.7.1: Intenzita bolestí dle VAS skóre ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC

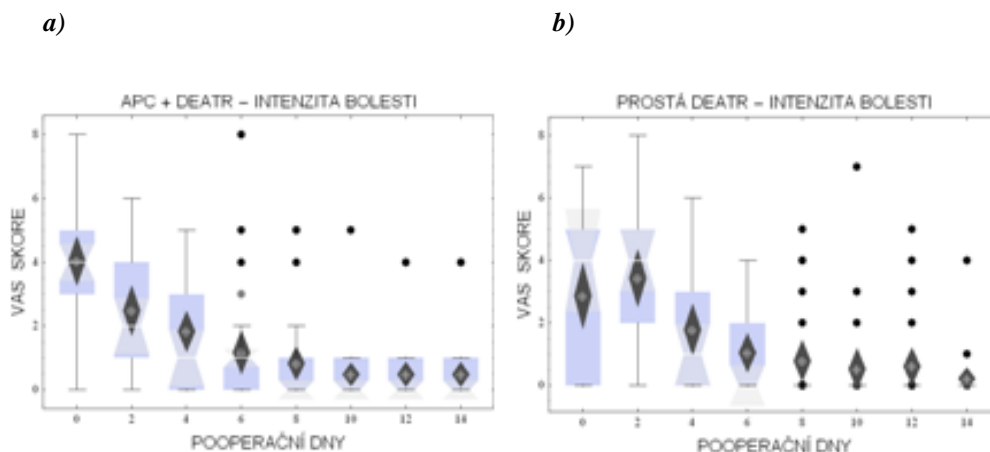


5.7.2 INTENZITA BOLESTI V OBLASTI DEAT DLE VAS SKÓRE VE SKUPINĚ PACIENTŮ LÉČENÝCH PROSTOU DEATR

Ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC byla nejprve provedena deskriptivní statistická analýza VAS skóre intenzity bolesti v oblasti DEAT (Tab. 5.7.1). Předoperačně a v POD2 dosahoval medián intenzity bolesti dle VAS skóre hodnoty 4, která odpovídá středně silné intenzitě bolesti. Počínaje POD4 byl medián intenzity bolesti menší než 3, čili v pásmu bolesti mírné.

Pro přehledné zobrazení intenzity bolesti dle VAS skóre v oblasti DEAT ve sledovaných POD, pro možnost posouzení centrální tendence dat a jejich rozptýlení byl u pacientů léčených prostou DEATR sestaven krabicový graf (Graf 5.7.2).

Graf 5.7.2.: Skóre bolesti dle VAS skóre u pacientů léčených a) DEATR v kombinaci s APC, b) prostou DEATR



Data intenzity bolesti dle VAS skóre nepocházejí z normálního rozdělení (Shapiro–Wilkův test: $p = 0.116217$). Pro zjištění, zda jsou rozdíly v úrovni algii mezi sledovanými dny statisticky signifikantní byla provedena neparametrická statistická analýza. Na základě jejího provedení konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α se **mediány VAS skóre bolesti ve sledovaných dnech statisticky signifikantně liší** (prostá DEATR: Kruskalův–Wallisův test: $p = 4.32132 \cdot 10^{-11}$). Pro zjištění, mezi kterými POD jsou rozdíly statisticky signifikantní, byla provedena post-hoc pomocí Kruskalova–Wallisova testu s Bonferroniho korekcí (Tab. 5.7.3).

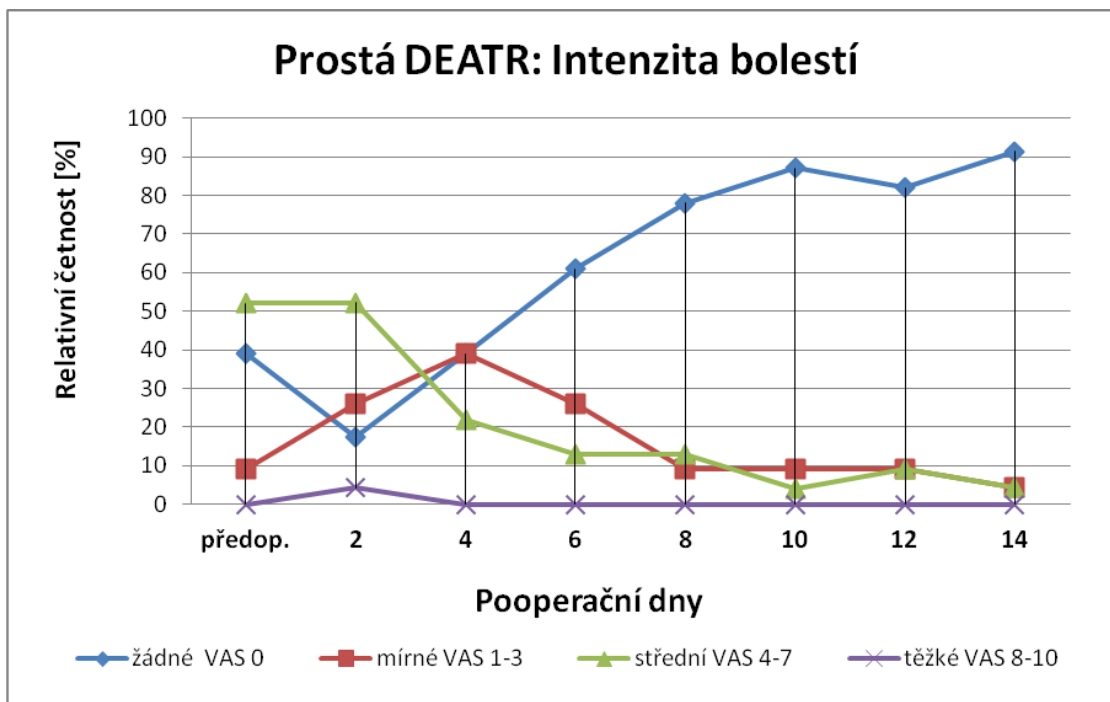
Tab. 5.7.3: Intenzita bolesti v oblasti DEAT dle VAS skóre – signifikance rozdílů mezi sledovanými POD

Prostá DEATR: Intenzita bolesti dle VAS	Kruskalův–Wallisův test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	
Předoperačně-POD10	11.423	0.000357504	Zamítnuta
Předoperačně-POD12	10.4988	0.000673761	Zamítnuta
Předoperačně-POD14	14.6791	0.0000339546	Zamítnuta
POD2 – POD6	13.5755	0.0000771774	Zamítnuta
POD2 – POD8	15.7312	0.0000151389	Zamítnuta
POD2 – POD10	20.3164	3.17627*10 ⁻⁷	Zamítnuta
POD2 – POD12	18.2147	2.01477*10 ⁻⁶	Zamítnuta
POD2 – POD14	24.2149	6.6742*10 ⁻⁹	Zamítnuta
POD4 – POD10	9.44926	0.0013624	Zamítnuta
POD4 – POD14	13.0347	0.000114367	Zamítnuta

Na základě provedení a v souladu s výsledky post-hoc analýzy konstatujeme, že **na 5% hladině významnosti α existuje statisticky signifikantní rozdíl:**

- 1) mezi mediány algí VAS skóre v oblasti transplantovaných ploch mezi úrovní před operací a POD10, 12, 14.** Klinicky nejvýznamnější je signifikance rozdílu VAS skóre mezi úrovní algí **před operací a POD10**, neboť nás nejvíce zajímá nejbližší časový úsek, ve kterém došlo k signifikantně významným změnám v úrovni algí. **Předoperačně** hodnotilo subjektivně 9 % pacientů bolesti jako mírné, středně těžké bolesti udávalo 52 % pacientů. Žádný z pacientů nehodnotil bolesti před operací jako těžké. Algie předoperačně negovalo 39 % pacientů. Medián VAS skóre byl předoperačně roven 4, tedy v pásmu středně intenzivní bolesti, s relativní četností této skórovací kategorie ve výši 17 %. Maximální výše intenzity bolesti udávaná pacienty před operací v oblasti popálenin byla hodnoty VAS 7, s relativní četností této skórovací kategorie ve výši 4 % (Graf 5.7.3).
- 2) existuje statisticky signifikantní rozdíl mezi POD2 a POD6, 8, 10, 12, 14.** Klinicky nejvýznamnější je signifikantní ústup algí v **POD6**, kdy **61 % pacientů bylo zcela bez algí** v oblasti transplantovaných ploch. Mírné algie udávalo 26 % pacientů, středně těžké bolesti pociťovalo 13 % pacientů. Hodnota mediánu VAS skóre bolesti dosáhla v POD6 poprvé nuly. Maximální intenzita bolesti udávaná pacienty v POD6 byla hodnoty VAS 4, s relativní četností této skórovací kategorie 13 % (Graf 5.7.3).
- 3) v celém dalším sledovaném pooperačním průběhu počínaje POD6 a konče POD14 byl medián intenzity bolesti dle VAS skóre roven 0.** Většina pacientů byla bez algí, trend relativní četnosti pacientů bez algí byl setrvale rostoucí. Rozdíly v subjektivně pociťované intenzitě bolesti mezi jednotlivými sledovanými POD přitom nebyly statisticky signifikantní (Graf 5.7.3).

Graf 5.7.3: Intenzita bolestí dle VAS skóre ve skupině pacientů léčených prostou DEATR



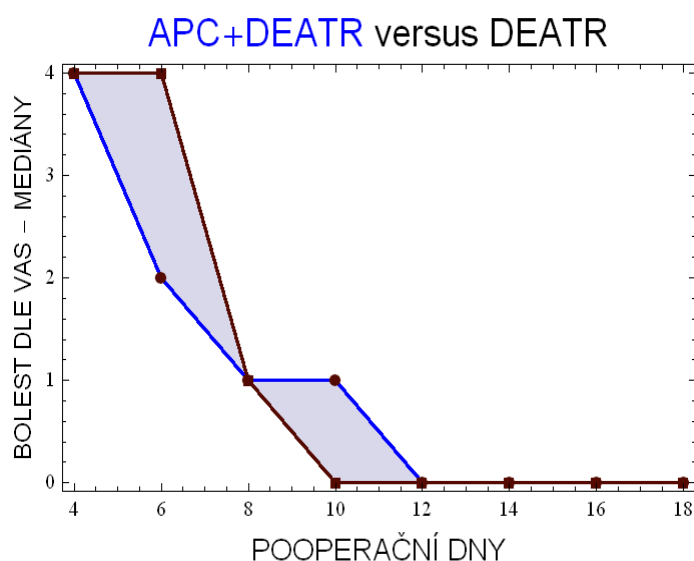
5.7.3 INTENZITA BOLESTI DLE VAS SKÓRE BOLESTI V OBLASTI DEAT – SIGNIFIKANCE ROZDÍLŮ MEZI OBĚMA SKUPINAMI PACIENTŮ

Klinická data subjektivně pociťované intenzity bolesti v oblasti transplantovaných ploch dle VAS skóre v POD2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 byla analyzována pomocí neparametrických testů (Tab. 5.7.4), přičemž byla testována nulová hypotéza o rovnosti mediánů intenzity bolesti dle VAS skóre dvou vzájemně nezávislých souborů, a to souboru léčeného pomocí DEAT v kombinaci s aplikací APC a souboru léčeného prostou DEAT (Tab. 5.7.4).

Tab. 5.7.4: Intenzita bolesti v oblasti transplantovaných ploch dle VAS skóre – testování signifikance rozdílů

APC+DEATR vs prostá DEATR: Intenzita bolesti dle VAS	Kruskalův-Wallisův test		Mannův-Whitneyův test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	Testové kritérium	p-value	
POD2	1.86196	0.174815	260.5	0.169478	Nezamítnuta
POD4	0.11027	0.743415	351.	0.747012	Nezamítnuta
POD6	0.13904	0.713151	352.	0.716745	Nezamítnuta
POD8	1.13144	0.29195	381.5	0.292518	Nezamítnuta
POD10	2.02695	0.156506	392.	0.158085	Nezamítnuta
POD12	0.330527	0.570487	356.5	0.573832	Nezamítnuta
POD14	0.	1.	420.5	0.992065	Nezamítnuta

Na základě provedení a v souladu s výsledky neparametrické analýzy konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α v celém sledovaném pooperačním průběhu **neexistuje statisticky signifikantní rozdíl v subjektivně pocíťované intenzitě bolesti dle VAS skóre v oblasti transplantovaných ploch mezi skupinou pacientů transplantovanou s využitím APC a skupinou léčenou prostou DEAT** (Graf 5.7.4).



Graf 5.7.4: Intenzita bolesti v oblasti transplantovaných ploch dle VAS skóre [hodnoty mediánů] ve sledovaných POD – srovnání obou skupin pacientů (DEATR+APC – modrá čára, prostá DEATR – černá čára)

Léčba pomocí destičkového koncentrátu nebyla spojena se statisticky významně nižší intenzitou algii dle VAS v oblasti transplantovaných ploch. Analgetický účinek destičkového koncentrátu udávaný některými klinickými studiemi nebyl prokázán^[31].

5.7.4 LÉČBA ANALGETIKY U PACIENTŮ LÉČENÝCH DEATR V KOMBINACI S APC

Léčba bolesti je na našem pracovišti i celonemocničně zahajována, v souladu s doporučenými postupy Společnosti pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP, u pacientů s intenzitou bolesti VAS 3 a více^[24,48]. Ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC byla nejprve provedena deskriptivní statistika, přičemž byla sledována léčba analgetiky předoperačně a v průběhu prvních 14 dní po operaci s frekvencí sledování obden. Cílem této analýzy bylo objektivizovat data pacienty subjektivně pociťované intenzity bolesti a udávané ve stupních pomocí VAS skóre. Byla-li podána analgetika z důvodu bolestí v oblasti transplantovaných ploch ve sledovaný POD, bylo přiřazeno skóre 1, v opačném případě skóre 0. Vzhledem k tomu, že jde o data binomická, byly pro jejich popis zvoleny modus, medián a relativní četnosti jednotlivých skóre (Tab. 5.7.5, Graf 5.7.5).

Tab. 5.7.5: Léčba analgetiky ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC - deskriptivní statistika

APC+DEATR: Podání analgetik	Předop	POD2	POD4	POD6	POD8	POD10	POD12	POD14
Modus	1	1	0	0	0	0	0	0
Medián	1	1	0	0	0	0	0	0
analgetika ano (skóre 1) - [%]	76	62	48	38	21	14	17	17
analgetika ne (skóre 0) - [%]	24	38	52	62	79	86	83	83

Analgetika byla předoperačně a druhý pooperační den podávána u nadpoloviční většiny pacientů. **Čtvrtý pooperační den** dosáhli shodně modus i medián poprvé nulové hodnoty. POD4 byl prvním sledovaným pooperačním dnem, ve kterém byla léčba analgetiky indikována u méně než poloviny pacientů.

Pro zjištění, zda jsou rozdíly v léčbě analgetiky mezi sledovanými dny statisticky signifikantní byla provedena neparametrická statistická analýza. Na základě jejího provedení konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α v léčbě analgetiky existují **ve sledovaných dnech statisticky signifikantní rozdíly** (prostá DEATR: Kruskalův–Wallisův test, $p = 4.39973 \cdot 10^{-9}$). Pro detekci, **mezi kterými pooperačními měsíci** jsou změny statisticky signifikantní byla provedena **post-hoc analýza** pomocí Kruskalova–Wallisova testu s Bonferroniho korekcí (Tab. 5.7.6).

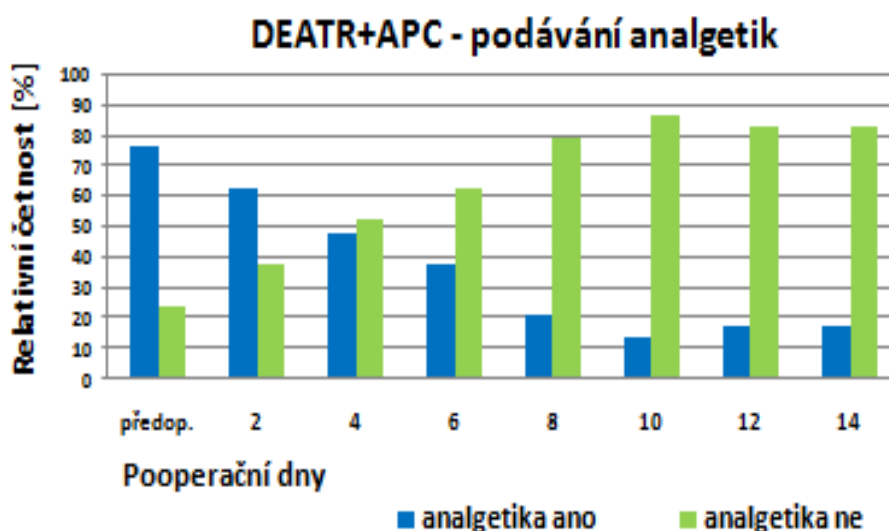
Tab. 5.7.6: Podávání analgetik ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC – signifikance rozdílů mezi sledovanými POD

APC+DEATR: Podávání analgetik	Kruskalův–Wallisův test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	
Předoperačně – POD8	17.3714	7.04634*10 ⁻⁶	Zamítnuta
Předoperačně – POD10	22.1971	1.66099*10 ⁻⁷	Zamítnuta
Předoperačně – POD12	19.681	1.2392*10 ⁻⁶	Zamítnuta
Předoperačně – POD14	19.681	1.2392*10 ⁻⁶	Zamítnuta
POD2 – POD8	10.0588	0.00102732	Zamítnuta
POD2 – POD10	14.1061	0.0000710077	Zamítnuta
POD2 – POD12	11.9665	0.000298295	Zamítnuta
POD2 – POD14	11.9665	0.000298295	Zamítnuta

N základě provedení a dle výsledků post-hoc analýzy konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α existují statisticky signifikantní rozdíly mezi podáváním analgetik předoperačně a v POD8, 10, 12, 14 a dále mezi POD2 a POD8, 10, 12, 14. Z klinického hlediska je nejvýznamnější pokles podávání analgetik v POD8 oproti POD2 i vůči období před operací. **POD8** je prvním sledovaným pooperačním dnem, kdy byl pokles léčby analgetiky statistickou analýzou detekován jako statisticky signifikantní (Tab. 5.7.6).

Pro přehledné zobrazení vývoje relativních četností podávání analgetik ve sledovaném předoperačním a pooperačním průběhu byl sestrojen sloupcový graf (Graf 5.7.5). Předoperačně byla analgetizace podávána u naprosté většiny pacientů (76 % pacientů), stejně jako v POD2 (62 %). Počínaje POD4 byla analgetizace podávána u necelé poloviny pacientů, trend relativní četnosti podávání analgetizace byl v celém sledovaném pooperačním průběhu setrvale klesající.

Graf 5.7.5: Podávání analgetik ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC



5.7.5 LÉČBA ANALGETIKY VE SKUPINĚ PACIENTŮ LÉČENÝCH PROSTOU DEATR

Ve skupině pacientů léčených prostou DEATR byla nejprve provedena deskriptivní statistika, přičemž byla sledována léčba analgetiky předoperačně a v průběhu prvních 14 dní po operaci s frekvencí sledování obden. Byla-li podána analgetizace ve sledovaný POD, bylo přiřazeno skóre 1, v opačném případě skóre 0. Jde o data binomická, proto byly pro jejich popis zvoleny modus, medián a relativní četnosti jednotlivých skóre (Tab. 5.7.7). Pro zjištění, zda jsou rozdíly v léčbě analgetiky mezi sledovanými dny statisticky signifikantní byla provedena neparametrická statistická analýza. **Na základě jejího provedení konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α se mediány ve sledovaných dnech statisticky signifikantně liší (prostá DEATR: Kruskalův–Wallisův test, $p = 1.75239 \cdot 10^{-8}$).**

Tab. 5.7.7: Analgetizace ve skupině pacientů léčených prostou DEATR - deskriptivní statistika

Prostá DEATR: Podání analgetik	Předop.	POD2	POD4	POD6	POD8	POD10	POD12	POD14
Modus	1	1	1	0	0	0	0	0
Medián	1	1	0	0	0	0	0	0
analgetika ano (skóre 1) - [%]	70	78	57	43	35	13	22	13
analgetika ne (skóre 0) - [%]	30	22	43	57	65	87	78	87

Pro detekci, **mezi kterými pooperačními dny** jsou změny statisticky signifikantní byla provedena post-hoc analýza pomocí Kruskalova–Wallisova testu s Bonferroniho korekcí (Tab. 5.7.8).

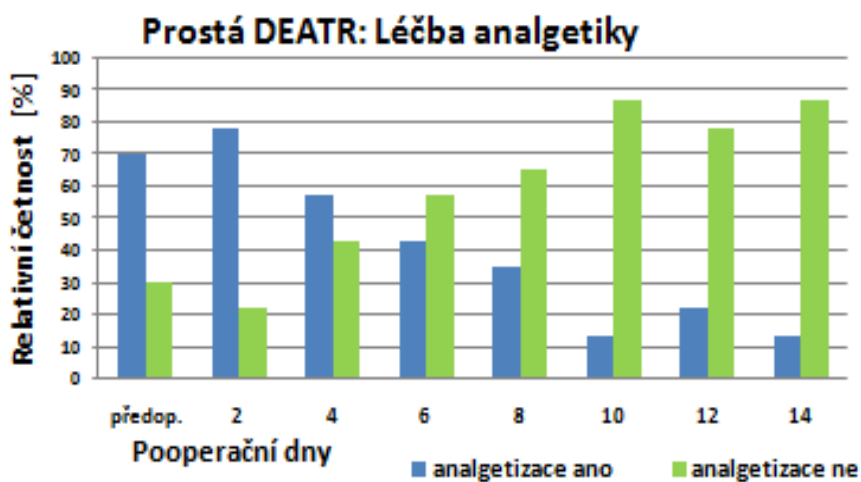
Tab. 5.7.8: Podávání analgetik ve skupině pacientů léčených prostou DEATR – signifikance rozdílů mezi sledovanými POD

Prostá DEATR: Podávání analgetik	Kruskalův–Wallisův test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	
Předoperačně – POD10	14.8246	0.0000304123	Zamítnuta
Předoperačně – POD12	10.3714	0.000734486	Zamítnuta
Předoperačně – POD14	17.5	3.66178*10 ⁻⁶	Zamítnuta
POD2 – POD10	19.2857	7.99981*10 ⁻⁷	Zamítnuta
POD2 – POD12	14.3762	0.0000426482	Zamítnuta
POD2 – POD14	22.1538	5.56643*10 ⁻⁸	Zamítnuta
POD4 – POD10	9.375	0.00143117	Zamítnuta
POD4 – POD14	11.7097	0.000292884	Zamítnuta

Na základě výsledků post-hoc analýzy konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α existuje statisticky signifikantní rozdíl v léčbě analgetiky mezi předoperačním obdobím a POD10, 12, 14, mezi POD2 a POD10, 12, 14 a dále mezi POD4 a POD10, 14.

Předoperačně byla analgetizace podávána u většiny pacientů (70 % pacientů), stejně jako v POD2 (78 %). Počínaje POD4 byl trend relativní četnosti léčby analgetiky v celém dalším sledovaném pooperačním průběhu setrvale klesající. Z klinického hlediska byl nejvýznamnější pokles podávání analgetik v POD10 oproti POD2 i vůči období před operací. **POD10** byl u pacientů léčených prostou DEATR prvním pooperačním dnem, kdy na základě subjektivní úrovně algii u pacientů léčených prostou DEATR signifikantně klesla potřeba léčby analgetiky (Graf 5.7.6).

Graf 5.7.6: Podávání analgetik ve skupině pacientů léčených prostou DEATR

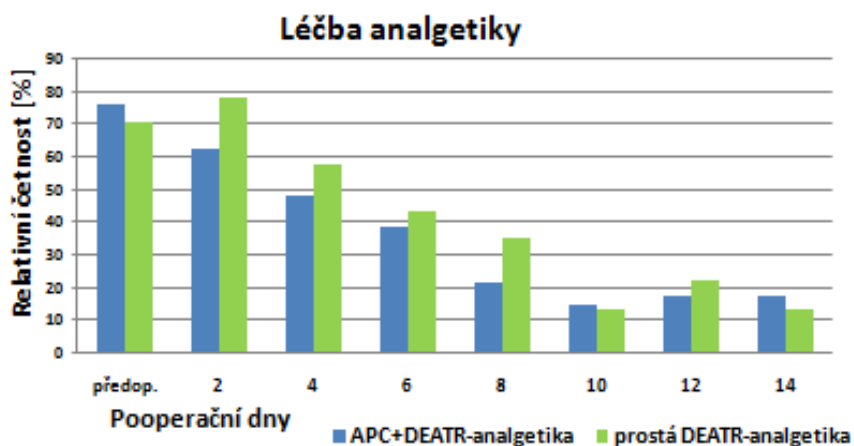


5.7.6 LÉČBA ANALGETIKY – SIGNIFIKANCE ROZDÍLŮ MEZI OBĚMA SKUPINAMI PACIENTŮ

Podávání analgetik bylo analyzováno u obou skupin pacientů pro možnost jejich vzájemného porovnání. Pro názorné zobrazení podávání analgetik ve sledovaném období v obou skupinách pacientů byl sestaven sloupcový graf udávající relativní četnosti užívání analgetik předoperačně a ve sledovaných POD (Graf 5.7.7).

Z grafického zobrazení je zjevné, že ve skupině pacientů léčených prostou DEATR byla v průběhu prvních osmi pooperačních dnů a v POD12 vyšší potřeba analgetizace. Pro zjištění, zda jsou rozdíly v užívání analgetik mezi oběma skupinami pacientů statisticky významné byla provedena neparametrická analýza (Tab. 5.7.9).

Graf 5.7.7.: Léčba analgetiky



Tab. 5.7.9: Léčba analgetiky – signifikance rozdílů mezi oběma skupinami pacientů

APC+DEATR vs prostá DEATR: Léčba analgetiky	Kruskalův-Wallisův test		Mannův-Whitneyův test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	Testové kritérium	p-value	
Předoperačně	0.253531	0.619407	354.5	0.623051	Nezamítnuta
POD2	1.54835	0.216682	279.5	0.209171	Nezamítnuta
POD4	0.342662	0.563474	306.	0.551164	Nezamítnuta
POD6	0.160793	0.692569	315.	0.680466	Nezamítnuta
POD8	0.00606839	0.938822	286.5	0.25474	Nezamítnuta
POD10	0.00606839	0.938822	336.	0.950308	Nezamítnuta
POD12	0.163847	0.689809	318.5	0.675748	Nezamítnuta
POD14	0.788649	0.379759	362.	0.382947	Nezamítnuta

Na základě provedení a v souladu s výsledky analýzy konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α v celém sledovaném pooperačním průběhu **neexistuje statisticky signifikantní rozdíl v užívání analgetik mezi skupinou pacientů transplantovanou s využitím APC a skupinou léčenou prostou DEAT.**

Léčba hlubokého popálení DEATR v kombinaci s APC nebyla spojena s redukcí užívání analgetik. Analgetický účinek destičkového koncentrátu udávaný některými klinickými studii^[31] tak na základě výsledků výše uvedené analýzy nebyl potvrzen.

5.8 NUTRIČNÍ SKRÍNING

5.8.1 NUTRIČNÍ SKRÍNING U PACIENTŮ LÉČENÝCH DEATR V KOMBINACI S APC

Ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC byl proveden v souladu s Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002) protokolem předběžný nutriční skrínig pro včasnou identifikaci pacientů s malnutricí nebo v riziku malnutrice a minimalizaci jejich negativních dopadů včasným zajištěním adekvátní nutriční podpory. Předběžný nutriční skrínig byl u naprosté většiny pacientů (86 %) negativní. Pozitivita předběžného nutričního skrínigu u byla zjištěna u celkem 6 pacientů sledovaného souboru.

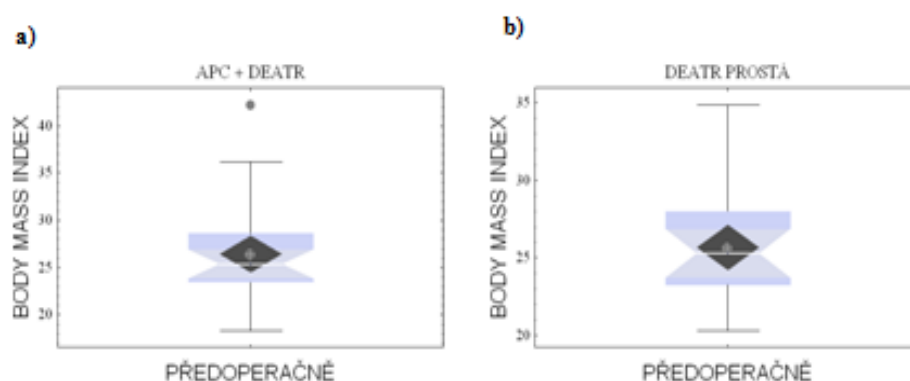
Poté byla provedena deskriptivní statistika předoperačních hodnot váhově výškového indexu neboli Body Mass Indexu (BMI), což je nejčastěji používaný somatometrický ukazatel v klinické praxi^[84] (Tab. 5.8.1). Medián BMI u sledovaného souboru činil 25,39. Drtivá většina pacientů (93 %) měla BMI nad úrovní rizika malnutrice.

Tab. 5.8.1: BMI předoperačně u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC a u pacientů léčených prostou DEATR – deskriptivní statistika

Body Mass Index	Maximum	Horní kvartil	Medián	Dolní kvartil	Minimum
APC+DEATR	42,24	28,65	25,39	23,43	18,33
Prostá DEATR	34,88	28,02	25,30	23,24	20,31

Pro přehledné zobrazení charakteristik polohy dat BMI, k posouzení centrální tendence dat a jejich rozptýlení byl sestrojen krabicový graf (Graf 5.8.1).

Graf 5.8.1.: Body mass index u pacientů léčených a) DEATR v kombinaci s APC, b) prostou DEATR



Nejnižší zjištěná hodnota BMI ve výši 18,33 byla u mladého pacienta asthenického habitu bez klinických či laboratorních známek malnutrice. U tohoto pacienta byl tedy předběžný nutriční skríníng pozitivní a v souladu s dikcí NRS 2002 protokolu byl dále proveden podrobný nutriční skríníng. V něm bylo zjištěno zvýšené riziko malnutrice vzhledem k termickému traumatu. Pacient byl o tomto zvýšeném riziku malnutrice poučen a edukován o nutnosti úpravy nutrice, byl zaveden zvýšený dohled nad perorálním příjmem. V průběhu hospitalizace a léčby se tato opatření potvrdila jako dostatečná, k rozvoji malnutrice nedošlo.

Druhá nejnížší vstupní hodnota BMI (18,77) byla zaznamenána u 36leté pacientky s hlubokými popáleninami v rozsahu 15,5 % TBSA, které utrpěla při epileptickém záchvatu ve sprše. Předběžný nutriční skríníng byl pozitivní opět na podkladě nízkého BMI, na základě provedení podrobného nutričního skríníngu u pak bylo konstatováno zvýšené riziko malnutrice (kategorie 2) na podkladě BMI a vzhledem k úrazu. Vstupní albumin byl lehce pod normou. Byla zahájena nutriční podpora formou sippingu, pooperačně byla podávána i parenterální nutrice. Přechodně došlo k hypoalbuminémii s minimem albuminu první pooperační den (albumin 21 g/l), při zavedené nutriční terapii byla osmý pooperační den hodnota albuminu jen lehce pod normou (33,8 g/l), celkový nutriční stav byl hodnocen jako uspokojivý, hojení probíhalo bez komplikací, dvanáctý pooperační den byla pacientka téměř plně zhojena. U čtyř pacientů byla pozitivita předběžného nutričního skríníngu dána závažností termického úrazu se vstupní hospitalizací na JIP. U všech těchto pacientů byla realizována nutriční podpora formou sippingu, parenterální či enterální výživou.

V souboru pacientů léčených DEATR v kombinaci APC byli pacienti na základě předběžného a podrobného nutričního skríníngu dle NRS 2002 zařazeni do příslušné kategorie rizika malnutrice. Ve **významném riziku malnutrice** byli dva pacienti (kategorie 3; 7 % pacientů), proto u nich byla indikována nutriční podpora; v jednom případě formou sippingu a v jednom případě kombinací sippingu, parenterální i enterální nutrice. Celkem 5 pacientů (17 %) bylo skríníngem identifikováno ve **zvýšeném riziku malnutrice** (kategorie 2) v důsledku vstupního nutričního stavu a/nebo v důsledku termického traumatu. U 4 pacientů kategorie 2 byla indikována nutriční podpora formou sippingu, u 3 z nich navíc i parenterální nutrice. Naprostá většina pacientů byla **bez rizika malnutrice** (kategorie 1) s relativní četností této kategorie ve výši 72 % (Graf 5.8.2).

Nejčastěji byl k podpoře nutrice indikován a podáván sipping, celkem u šesti pacientů (21 %) (Graf 5.8.4). Parenterální nutrice byla indikována a podávána u čtyř pacientů (14 %) , enterální nutrici dostával jeden pacient (3 %) (Graf 5.8.3).

5.8.2 NUTRIČNÍ SKRÍNING U PACIENTŮ LÉČENÝCH PROSTOU DEATR

Ve skupině pacientů léčených prostou DEATR byl rovněž v souladu s NRS 2002 protokolem proveden předběžný nutriční skrínig pro včasnou identifikaci pacientů s malnutricí nebo v riziku malnutrice a minimalizaci jejích negativních dopadů včasným zajištěním adekvátní nutriční podpory. Předběžný nutriční skrínig byl u většiny pacientů (65 %) negativní. Pozitivita předběžného nutričního skrínigu byla zjištěna u celkem 8 pacientů (35 %) sledovaného souboru.

Poté byla provedena deskriptivní statistická analýza předoperačních hodnot BMI (Tab. 5.8.1). Medián BMI u sledovaného souboru činil 25,30. Drtivá většina pacientů měla BMI nad úrovní rizika malnutrice (96%).

Pro přehledné zobrazení charakteristik polohy dat BMI, k posouzení centrální tendence dat a jejich rozptýlení byl sestrojen krabicový graf (Graf 5.8.1).

Předběžný nutriční skrínig byl pozitivní celkem u 8 pacientů (35 % pacientů) léčených prostou DEATR. U jednoho z nich byla pozitivita předběžného nutričního skrínigu dána hodnotou BMI < 20,5, u 7 pacientů byla pozitivita předběžného nutričního skrínigu dána vstupní závažností popáleninového traumatu anebo jeho kombinací s chronickým onemocněním.

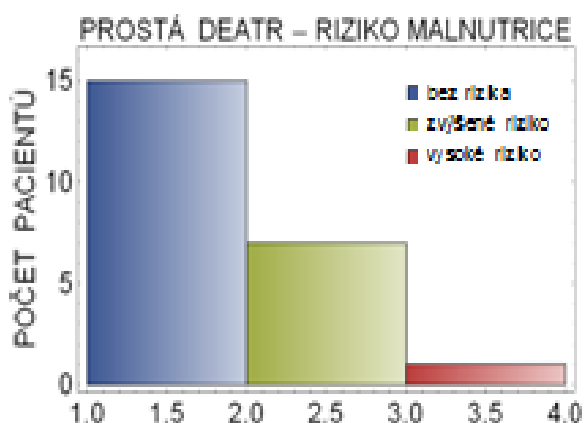
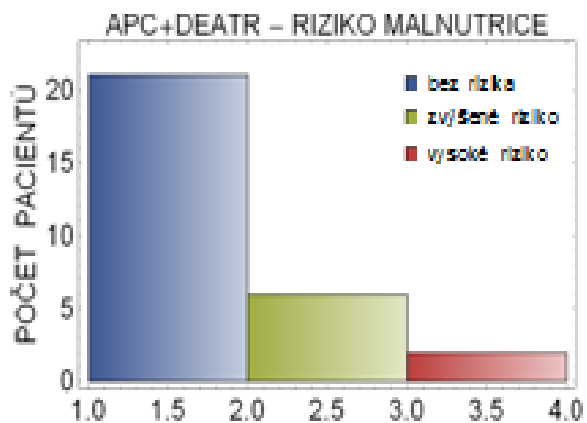
U pacientů s pozitivitou předběžného nutričního skrínigu byl proveden **podrobný nutriční skrínig**, na základě kterého byl jeden pacient identifikován ve **významném riziku malnutrice** (kategorie 3; 4 % pacientů), které bylo dáno kombinací termického traumatu, polymorbidity a seniorskou věkovou kategorií. Hladina albuminu byla u tohoto pacienta jen těsně pod dolní hranicí normy, pacient zvládal a toleroval plný perorální příjem, proto nebyla nutná žádná další opatření k podpoře nutrice. Sedm pacientů (30 %) bylo ve **zvýšeném riziku malnutrice** (kategorie 2) v důsledku vstupního nutričního stavu anebo v důsledku termického traumatu. U 3 pacientů kategorie 2 byla indikována a podávána nutriční podpora formou sippingu, u 1 pacienta byla podávána parenterální nutrice, u 1 pacienta enterální nutrice a u 1 pacienta kombinovaná parenterální i enterální nutrice.

Naprostá většina pacientů léčených prostou DEATR byla skrínigem klasifikována vstupně **bez rizika malnutrice** (kategorie 1) s relativní četností této kategorie ve výši 65 %, zvýšené riziko malnutrice (kategorie 2) bylo identifikováno u 30 % pacientů, ve vysokém riziku malnutrice (kategorie 3) byl skrínigem klasifikován 1 pacient (Graf 5.8.2).

Graf 5.8.2.: Riziko malnutrice u pacientů léčených a) DEATR v kombinaci s APC, b) prostou DEATR – histogramy četností

a)

b)

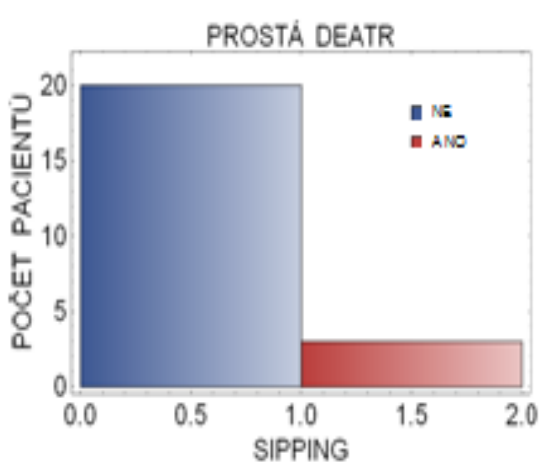
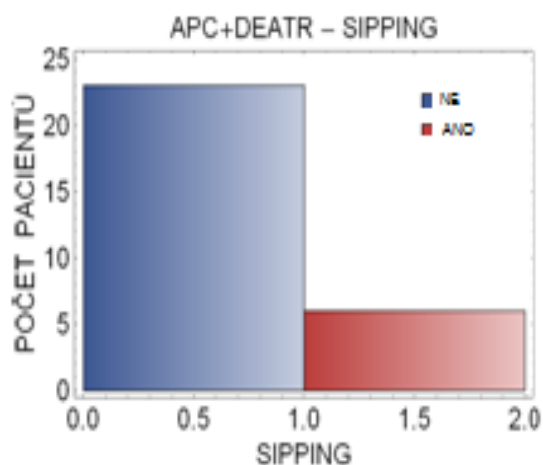


U pacientů léčených prostou DEATR byl nejčastěji k podpoře nutrice indikován a podáván sipping, a to celkem u 3 pacientů (13 %) (Graf 5.8.3).

Graf 5.8.3.: Sipping k podpoře nutrice u pacientů léčených a) DEATR v kombinaci s APC, b) prostou DEATR – histogramy četností

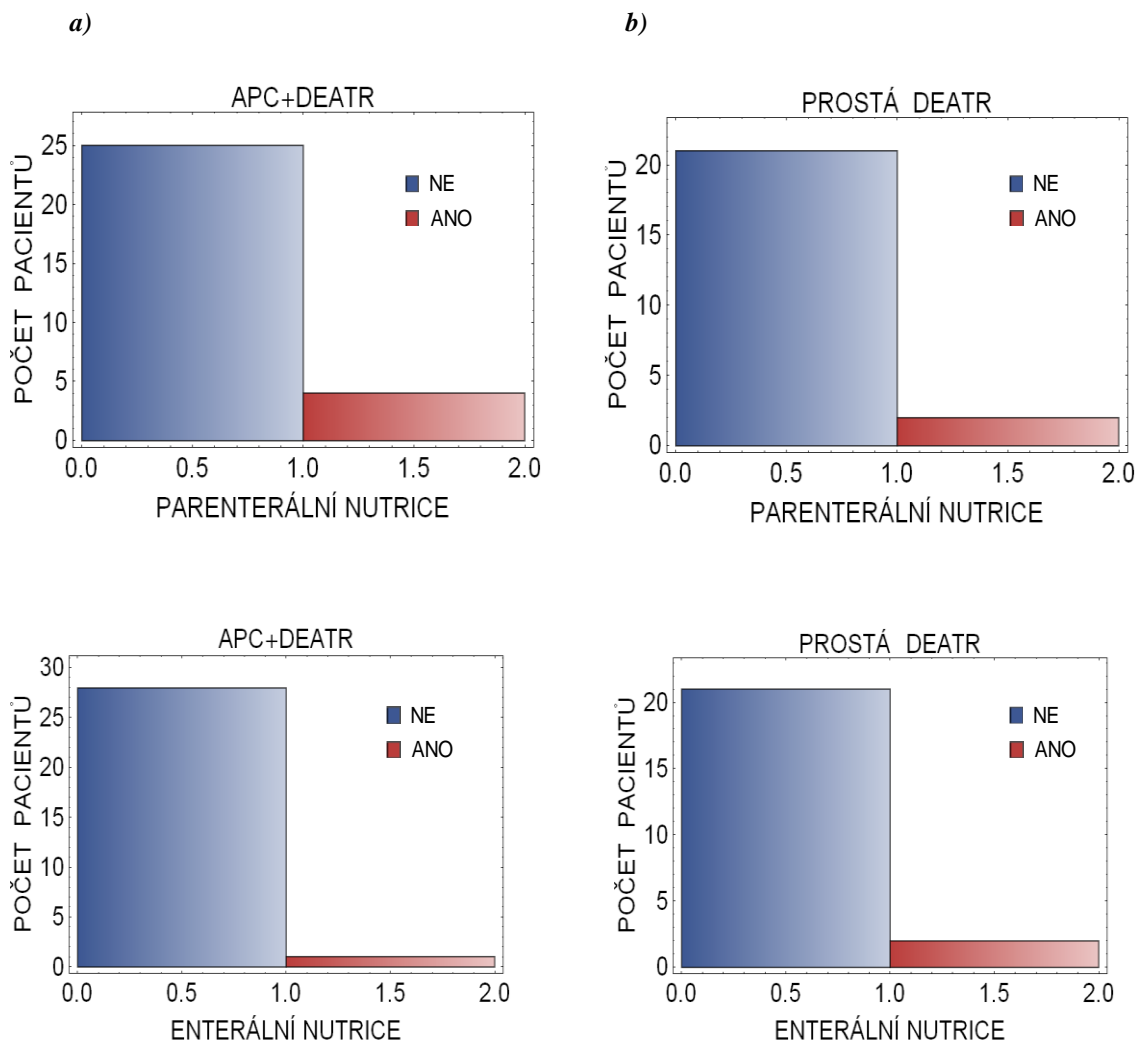
a)

b)



Parenterální nutrice byla indikována a podávána u 2 pacientů (9 %), enterální nutrice byla indikována a podávána u 2 pacientů (9 %) (Graf 5.8.4).

Graf 5.8.4: Parenterální a enterální nutrice u pacientů léčených a) DEATR v kombinaci s APC, b) prostou DEATR – histogramy četností

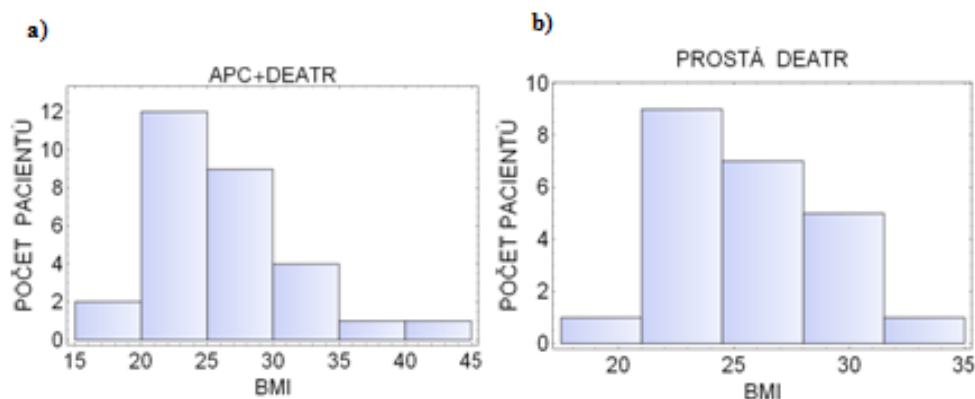


5.8.3 VSTUPNÍ NUTRIČNÍ STAV A RIZIKO MALNUTRICE – ANALÝZA ROZDÍLŮ MEZI OBĚMA SKUPINAMI PACIENTŮ

Pro možnost posouzení symetrie a lokální koncentrace dat BMI byly u obou skupin pacientů sestrojeny histogramy četností podle intervalů hodnot BMI (Graf 5.8.5). U **pacientů léčených kombinovanou metodou** byl nejčetnější interval hodnot BMI v rozpětí od 20 do < 25 (41 % pacientů), druhou nejčetnější skupinou byli pacienti s hodnotou BMI v rozpětí od 25 do < 30 (31 % pacientů). U pacientů léčených **prostou DEATR** byl nejčetnější interval BMI v rozpětí od 21 do < 24,5 (39 % pacientů), druhým nejčetnějším byl interval hodnot BMI v rozpětí od 24,5 do < 28 (30 %).

Data BMI nepocházejí z normálního rozdělení (Shapiro-Wilkův test, DEATR+APC: $p = 0,035907$). Pro zjištění, zda jsou výše uvedené rozdíly ve výši BMI mezi oběma skupinami statisticky významné bylo provedeno testování signifikance rozdílů pomocí robustních neparametrických testů.

Graf 5.8.5: Body mass index (BMI) u pacientů léčených a) DEATR v kombinaci s APC, b) prostou DEATR – histogram četností



V souladu s výsledky statistické analýzy konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α **nebyl shledán statisticky signifikantní rozdíl v hodnotách BMI** mezi oběma skupinami pacientů (Kruskalův-Wallisův test: $p = 0,754114$, Mannův-Whitneyův test: $p = 0,750618$).

Z pohledu vstupních charakteristik obou sledovaných souborů bylo důležité i jejich srovnání z hlediska zařazení jednotlivých pacientů do tří skupin vstupního rizika malnutrice v souladu s protokolem NRS 2002.

V souladu s výsledky neparametrických testů konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α **mezi oběma skupinami pacientů nebyl shledán statisticky signifikantní rozdíl z hlediska jejich vstupního nutričního stavu a rizika malnutrice** (Kruskalův-Wallisův test: $p = 0,652819$, Mannův-Whitneyův test: $p = 0,640115$).

5.9 LASERDOPPLER PERFUSION IMAGING (LDPI) MONITORING PERFUZE TRANSPLANTOVANÝCH PLOCH A JIZEV

5.9.1 LDPI PERFUZE TRANSPLANTOVANÝCH PLOCH U PACIENTŮ LÉČENÝCH DEATR V KOMBINACI S APC

Ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC byla nejprve provedena deskriptivní statistika dat LDPI perfuze ploch transplantovaných dermoepidermálními autotransplantáty v kombinaci s APC (Tab. 5.9.1).

Tab. 5.9.1: LDPI perfuze ploch transplantovaných dermoepidermálními autotransplantáty v kombinaci s APC - deskriptivní statistika

APC+DEATR: Perfuze [PU]	Maximum	Horní kvartil	Medián	Dolní kvartil	Minimum
POD2	440,0	308.7	210.9	99,9	60.9
POD4	493.6	259.3	160.2	103.3	51.7
POD6	415,0	171.5	126.3	94,0	42.2
POD8	381.2	136.8	106,0	73,0	21.6
POD10	337,0	140,0	102,0	73.8	26.5
POD12	257,0	128.3	101,0	74.5	30.6
POD14	282.9	130,0	84,0	62.2	22.8

Nejvyšší hustota perfuze dle LDPI byla zřejmá v časném pooperačním průběhu v POD2, medián perfuze byl 210,9. V celém dalším sledovaném pooperačním průběhu byl trend perfuze klesající, přičemž nejvýraznější dynamika poklesu perfuze byla zjevná v průběhu prvních čtyř pooperačních dní.

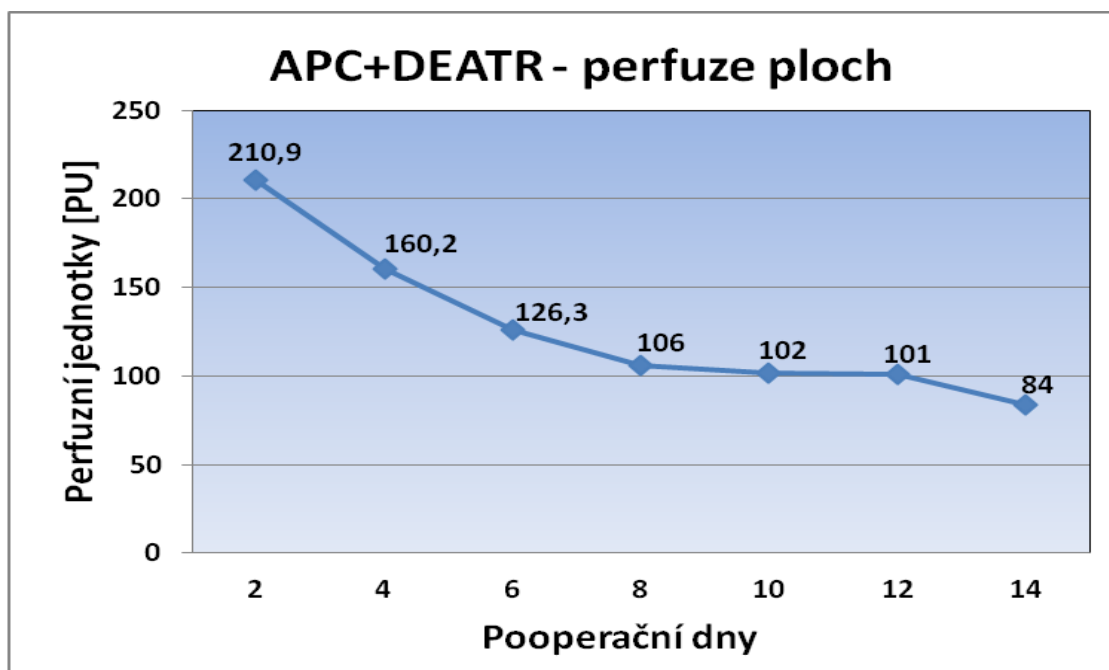
Data LDPI perfuze transplantovaných ploch nepocházejí z normálního rozdělení (Shapiro-Wilkův test, $p = 0,0101518$). Pro zjištění, zda jsou rozdíly perfuze v pooperačním průběhu statisticky signifikantní, byla testována nulová hypotéza o rovnosti mediánů perfuze ve sledovaných POD. Na základě provedení Kruskalova-Wallisova testu na 5% hladině významnosti α konstatujeme, že mediány perfuze transplantovaných ploch se ve sledovaných POD vzájemně liší ($p = 0,00101728$). Pro detekci, mezi kterými POD jsou rozdíly perfuze statisticky signifikantní byla provedena post-hoc analýza pomocí Kruskalova-Wallisova testu s Bonferroniho korekcí. Na základě výsledků post-hoc analýzy konstatujeme, že **rozdíl mediánů perfuze transplantovaných ploch je na 5% hladině významnosti α statisticky signifikantní mezi POD2 a POD14, POD4 a POD8, POD4 a POD10, POD6 a POD12, POD8 a POD12 (Tab 5.9.2).** Lze shrnout, že statistickou analýzou byl detekován signifikantní rozdíl mediánů perfuze transplantovaných ploch mezi mezi časným a pozdním pooperačním průběhem.

Tab. 5.9.2: LDPI perfuze transplantovaných ploch – signifikance rozdílů v pooperačním průběhu

APC+DEATR: Perfuzní jednotky [PU] - Signifikantní rozdíly	Kruskalův–Wallisův test		Nulová hypotéza	Rozdíl perfuze [PU]
	Testové kritérium	p-value		
POD2 – POD14	11.4694	0.000332127	Zamítnuta	- 26.9
POD4 – POD8	9.03394	0.00173384	Zamítnuta	-54.2
POD4 – POD10	14.7309	0.000028706	Zamítnuta	-58.2
POD6 – POD12	8.98846	0.00196107	Zamítnuta	-25.3
POD8 – POD12	14.2138	0.0000576866	Zamítnuta	-5

Medián perfuzních jednotek v POD2 byl 210,9, medián perfuze v POD14 byl 84. Ve sledovaném pooperačním průběhu tak byl zaznamenán rozdíl v perfuzi ploch transplantovaných v kombinaci s APC o výši 126,9 PU a tento rozdíl byl statistickou analýzou shledán jako statisticky signifikantní.

Graf 5.9.1: LDPI perfuze transplantovaných ploch v pooperačním průběhu hojení dle mediánů PU



V časném pooperačním průběhu v **POD2** byla perfuze měřená pomocí LDPI **2,5x vyšší než** na konci sledovaného pooperačního období v **POD14** (Graf 5.9.1). V intervalu mezi POD2 a POD14 byly shledány statisticky signifikantní rozdíly v perfuzi transplantovaných ploch mezi POD4 a POD8, POD4 a POD10, POD6 a POD12, POD8 a POD12. Klinicky nejvýznamnější je signifikance rozdílu perfuze mezi **POD4 a POD8** (Obr. 5.9.2) a dále mezi **POD8 a POD12**, neboť nás prvořadě zajímá vždy nejbližší časový úsek, ve kterém došlo k signifikantním změnám v úrovni perfuze. Medián perfuze byl v POD4 roven 160,2, medián

perfuze v POD8 byl roven 106 a tedy o 54,2 PU signifikantně nižší než v POD4. Perfuze v POD4 byla oproti POD8 1,5x vyšší. Medián perfuze v POD12 byl roven 101 PU, oproti POD8 došlo k signifikantnímu poklesu o 5 PU (Graf 5.9.1).

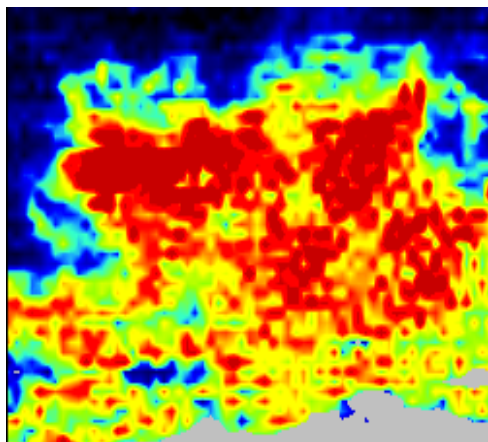
Na obrázku 5.9.1 jsou originální barevné mapy a fotografie extrahované v POD2 z LDPI přístroje PIM III. Barevné mapy (Obr. 5.9.1.a) jsou s dominancí barev červeného a žlutého spektra, které odrážejí vysokou hustotu perfuze transplantovaných ploch ve velmi časném pooperačním průběhu, v POD2. Fotografie, taktéž extrahované z laserdopplerovského přístroje (Obr.5.9.1.b), zachycují oblasti, které byly měřeny a zobrazeny na barevném skenu.

Na obrázku 5.9.2 jsou originální barevné mapy extrahované z laserdopplerovského přístroje jako data z poúrazového období a dále ze čtvrtého a osmého pooperačního dne od tří různých pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC. Předoperačně byla v šestý posttraumatický den (PTD6) u všech pacientů zjevná LDPI nízká perfuze v oblasti ploch s hlubokým popálením (modré zbarvení – oblast zájmu obtažena bíle). Pooperačně byla dle LDPI zaznamenána nejvyšší perfuze transplantovaných ploch v POD2 (viz Obr. 5.9.1.) a její signifikantní pokles v POD4 (medián perfuze = 160,2 PU) a v POD8 (medián perfuze = 106 PU).

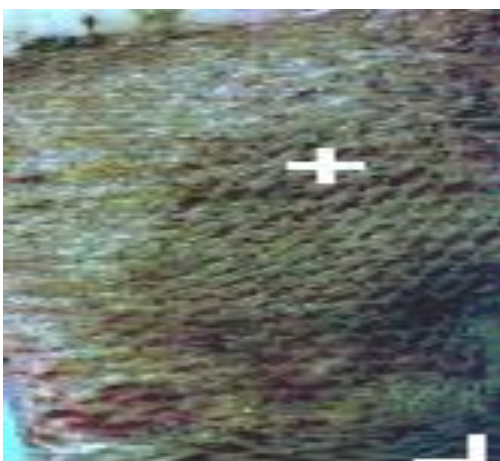
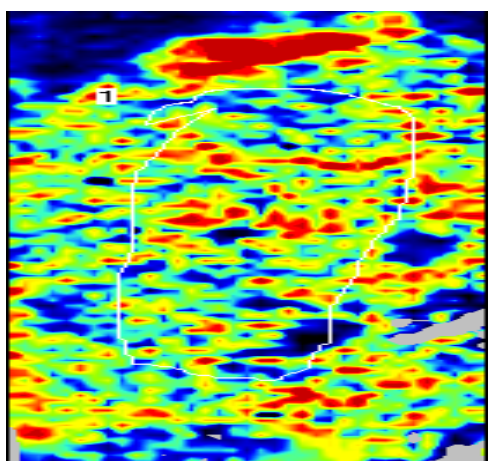
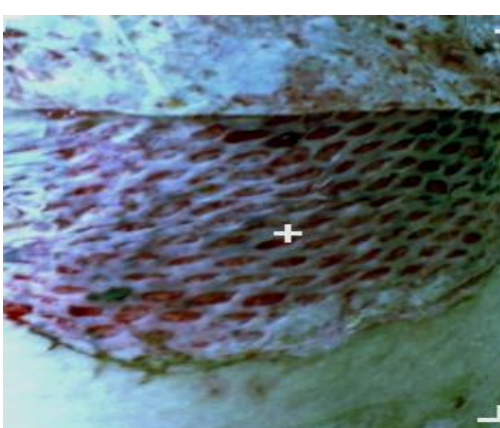
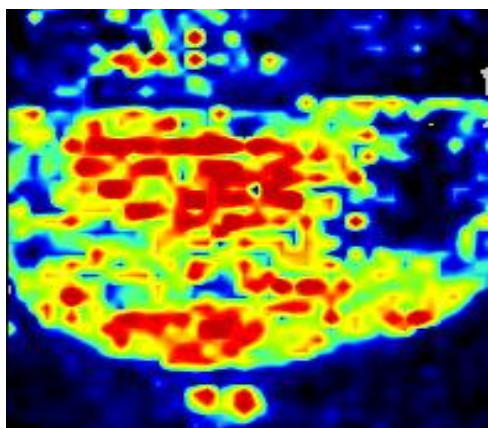
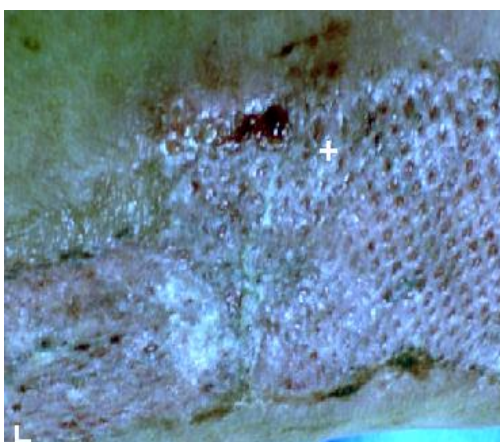
Nejvyšší perfuze transplantovaných ploch byla zaznamenána ve velmi časném pooperačním průběhu. V celém dalším sledovaném období měla perfuze setrvale klesající trend.

Obr. 5.9.1.: LDPI perfuze transplantovaných ploch v POD2: originální barevné mapy (a) a fotografie (b) extrahované z LDPI přístroje PIM III druhý pooperační den u tří různých pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC.

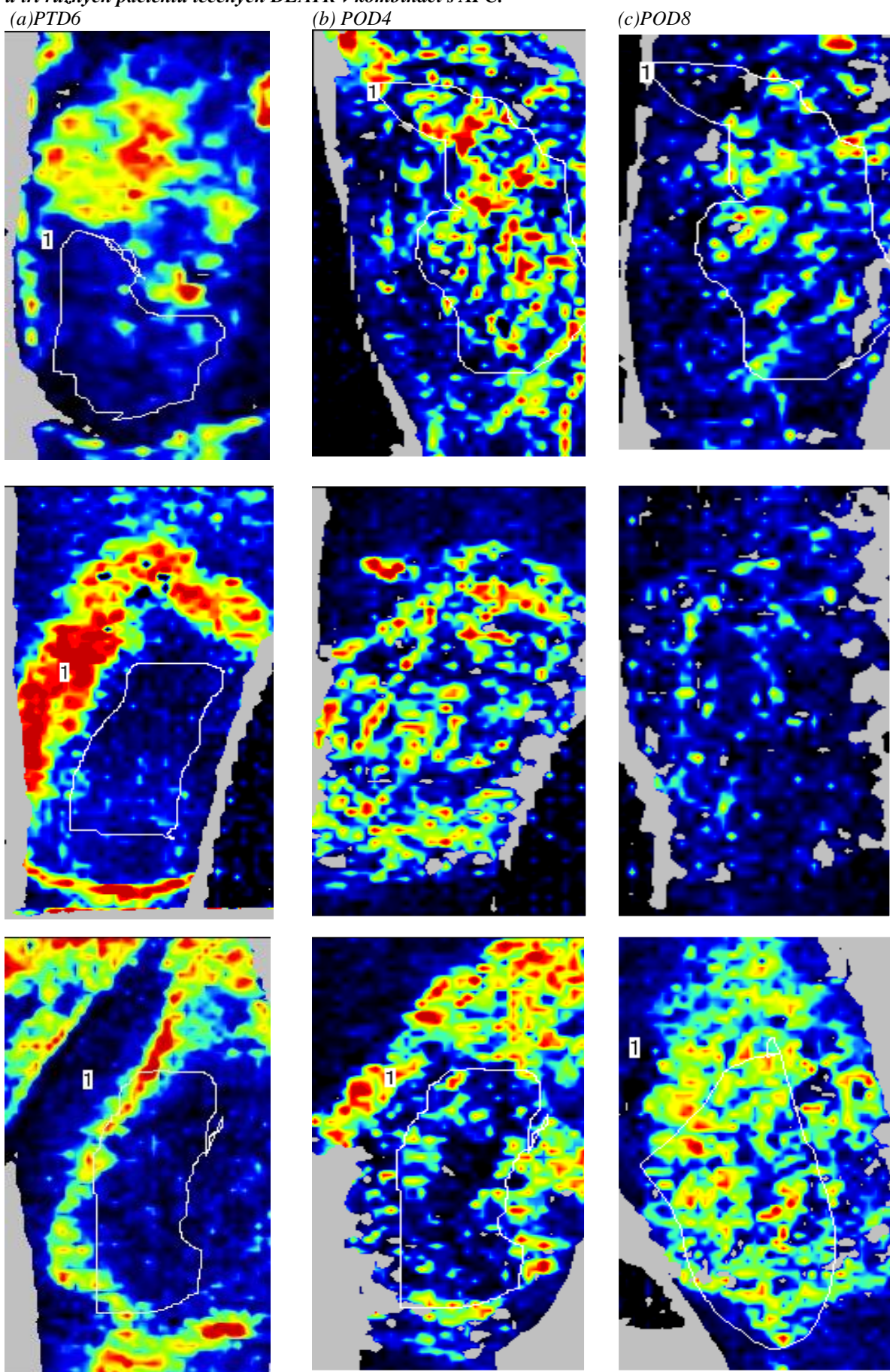
(a)



(b)



Obr. 5.9.2.: LDPI perfuze transplantovaných pľoch v PTD6 (slopec a), POD4 (slopec b) a POD8 (slopec c) u tŕi rŕznŕch pacientŕ lŕčenŕch DEATR v kombinaci s APC.



5.9.2 LDPI PERFUZE JIZEV V OBLASTI PLOCH TRANSPLANTOVANÝCH DEAT V KOMBINACI S APC V PRŮBĚHU PRVNÍCH 12 MĚSÍCŮ PO OPERACI

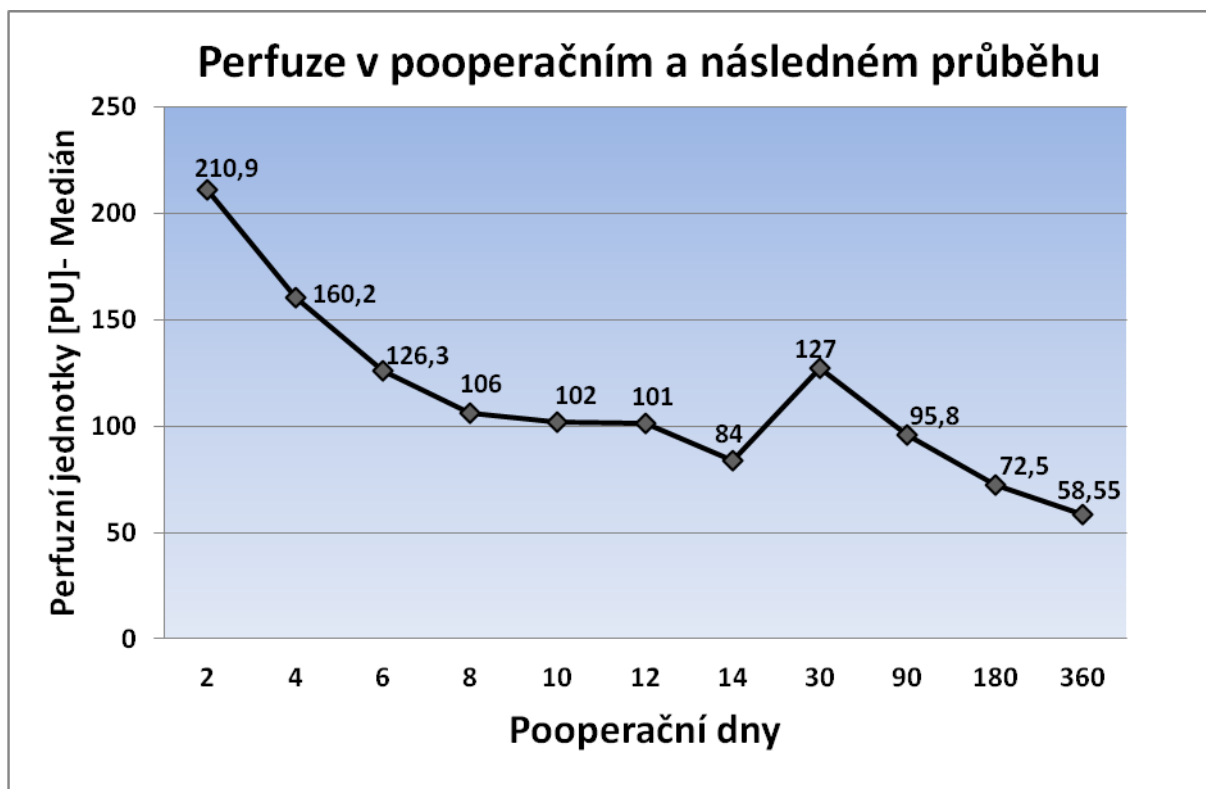
Ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC byla nejprve provedena deskriptivní statistická analýza dat LDPI perfuze jizev v oblasti ploch transplantovaných dermoepidermálními autotransplantáty v kombinaci s APC (Tab. 5.9.3).

Tab. 5.9.3: LDPI perfuze jizev v oblasti ploch transplantovaných v kombinaci s APC – deskriptivní statistika

APC+DEATR: Perfuze jizev [PU]	Maximum	Horní kvartil	Medián	Dolní kvartil	Minimum
POD14	282.9	130	84	62.2	22.8
POD30	272.2	141.7	127	78.5	31.6
POD90	193.6	135	96.2	64.3	24.1
POD180	218.3	102.6	72.5	49.1	23.4
POD360	104.0	71.7	58.55	42.1	29.0

Nejvyšší perfuze jizev byla zaznamenána v odstupu jednoho měsíce po operaci, další trend hustoty perfuze jizev byl v odstupu tří (POD90), šesti (POD180) a dvanácti (POD360) měsíců po operaci setrvale klesající.

Graf 5.9.2: LDPI perfuze jizev v oblasti ploch transplantovaných v kombinaci s APC



Pro zjištění, zda jsou rozdíly perfuze jizev v měsících následujících po zhojení statisticky signifikantní, byla testována nulová hypotéza o rovnosti mediánů perfuze ve sledovaných POM. Na základě provedení Kruskalova–Wallisova testu na 5% hladině významnosti α konstatujeme, že mediány perfuze jizev se ve sledovaných POM vzájemně liší ($p = 3,13585 \cdot 10^{-6}$). Pro detekci, mezi kterými POM jsou rozdíly perfuze statisticky signifikantní byla provedena post-hoc analýza pomocí Kruskalova–Wallisova testu s Bonferroniho korekcí (Tab. 5.9.4). V souladu s výsledky analýzy konstatujeme, že **rozdíl mediánů perfuze jizev je na 5% hladině významnosti α statisticky signifikantní a klinicky významný mezi prvním a šestým a dále mezi třetím a dvanáctým pooperačním měsícem.**

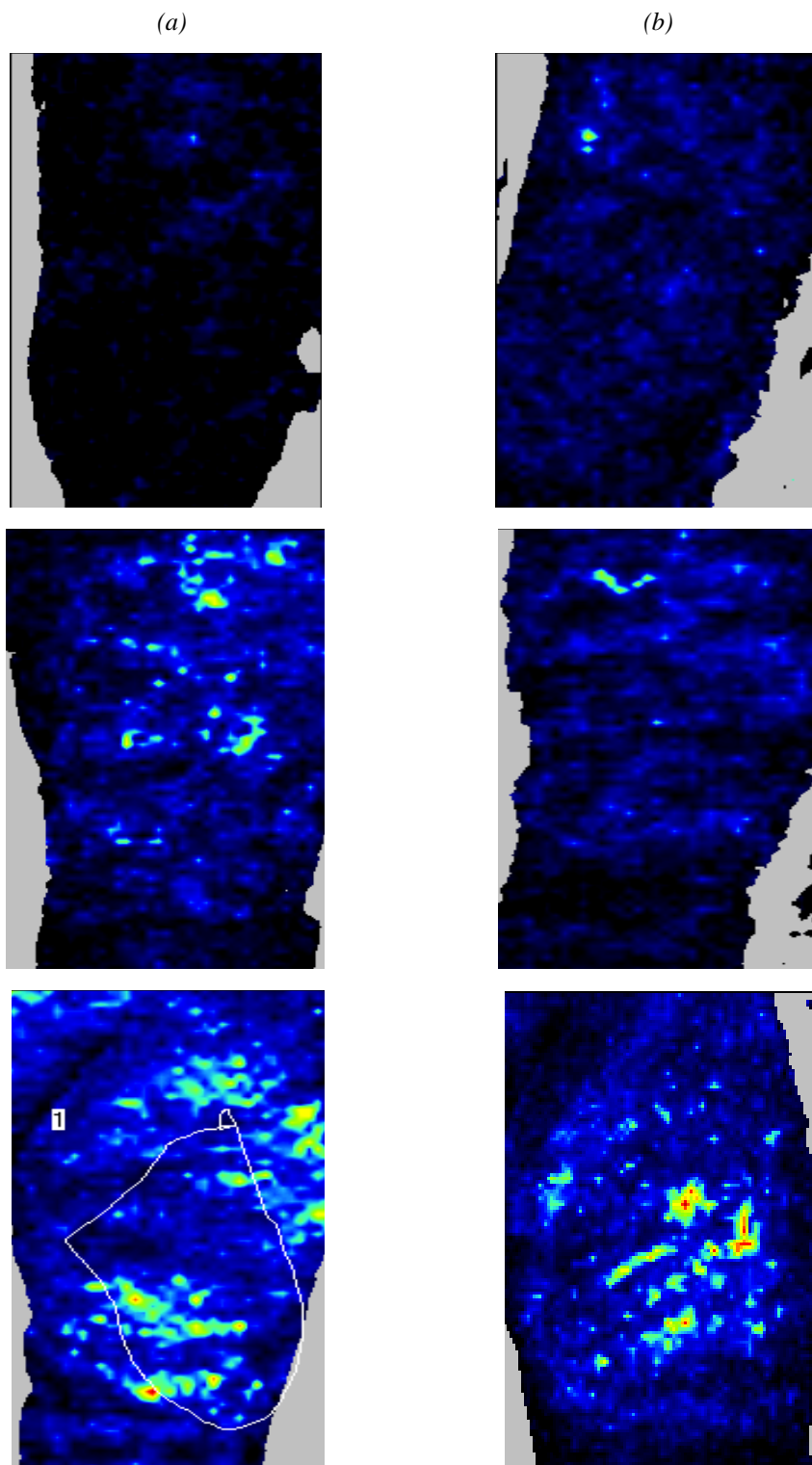
V průběhu maturace jizev byla pomocí LDPI zaznamenána nejvyšší perfuze jizev v odstupu jednoho měsíce po operaci, přičemž k tomuto nárůstu perfuze došlo v intervalu mezi POD14 a POD30 (Graf 5.9.2). Čtrnáctý den po operaci byla perfuze ploch z celého sledovaného pooperačního průběhu hojení nejnižší a v souladu s klinicky evidentním hojením ploch – plochy byly s odstupem 14 dní po operaci u 62 % pacientů zhojeny kompletně, u dalších 14 % pacientů bylo klinicky evidentní téměř kompletní zhojení na více než 99 % transplantované plochy.

Tab. 5.9.4: LDPI perfuze jizev v oblasti ploch transplantovaných v kombinaci s APC- signifikance rozdílů

APC+DEATR: Perfuzie jizev [PU] - Signifikantní rozdíly	Kruskalův–Wallisův test		Nulová hypotéza	Rozdíl perfuze [mediány PU]
	Testové kritérium	p-value		
POD14 – POD30	3.65467	0.0550688	Nezamítnuta	+43
POD14 – POD90	0.519335	0.476476	Nezamítnuta	+12.2
POD14 – POD180	1.21694	0.27413	Nezamítnuta	-11.5
POD14 – POD360	9.86262	0.00111693	Zamítnuta	-25.45
POD30 – POD90	2.18084	0.141294	Nezamítnuta	-30.8
POD30 – POD180	8.98882	0.00196062	Zamítnuta	-54.5
POD30 – POD360	21.8976	1.47716*10⁻⁷	Zamítnuta	-68.45
POD90 – POD180	3.0229	0.0819977	Nezamítnuta	-23.3
POD90 – POD360	14.1467	0.000605026	Zamítnuta	-37.65
POD180 – POD360	4.3158	0.0364199	Nezamítnuta	-13.95

S přechodem hojení transplantovaných ploch do fáze jizvení došlo k nárůstu perfuze jizev s dosažením jejího maxima v odstupu jednoho měsíce po operaci. Tento nárůst perfuze jizev mezi POD14 a POD30 nebyl statistickou analýzou detekován jako statisticky signifikantní. V celém dalším průběhu jizvení byl trend perfuze jizev klesající. **Statisticky významný byl pokles perfuze mezi POD30 a POD180 (Obr. 5.9.3) a dále mezi POD90 a POD360. V odstupu dvanácti měsíců po operaci odpovídalo prokrvení jizev okolní zdravé kůži.**

Obr. 5.9.3.: LDPI perfuze transplantovaných ploch v POD30 (sloupec a), POD180 (sloupec b) u tří různých pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC: originální barevné mapy extrahované z LDPI přístroje.



Na obrázku 5.9.3 jsou originální barevné mapy extrahované z laserdopplerovského přístroje jako data z období zrání jizev, konkrétně z období jednoho (POD30) a šesti měsíců (POD180) po operaci od dvou různých pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC. Zobrazeným mapám dominují barvy tmavě modrého barevného spektra, které odrážejí perfuzi jizev o hodnotě mediánu 127 PU v POM1 a 72,5 PU v POM6. Jeden měsíc po operaci byla perfuze jizev nejvyšší z celého sledovaného průběhu maturace jizev, další trend perfuze jizev byl setrvale klesající (Graf 5.9.2). Následné analýzy prokázaly přímou souvislost perfuze jizev v POM1 s celkovým VSS skóre v odstupu tří měsíců po operaci (viz kapitola 5.9.8).

5.9.3 LDPI PERFUZE TRANSPLANTOVANÝCH PLOCH VE VZTAHU K RYCHLOSTI JEJICH HOJENÍ – KORELAČNÍ ANALÝZA

Korelační analýza byla provedena jako korelace LDPI perfuze transplantovaných ploch v daný pooperační den počínaje POD2 a konče POD14 vzhledem k rychlosti hojení počínaje POD4 a konče POD18 (Tab. 5.9.5, Tab. 5.9.6).

V souladu s výsledky korelační analýzy konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α :

- 1) existuje statisticky signifikantní záporná korelace mezi perfuzí transplantovaných ploch v časném pooperačním průběhu v POD2 a skóre rychlosti (pokročilosti) hojení v POD8, 10, 12, 14 (Tab. 5.9.5). Čím vyšší byla LDPI perfuze transplantovaných ploch v POD2, tím vyšší pokročilost hojení byla klinicky evidentní v POD8, POD10, POD12 a POD14.**
- 2) neexistuje statisticky signifikantní korelace mezi perfuzí transplantovaných ploch v POD4, POD6, POD10, POD12, POD14 a rychlostí (pokročilostí) hojení
- 3) podle výsledku Spearmanova testu neexistuje statisticky signifikantní korelace mezi perfuzí transplantovaných ploch v POD8 a pokročilostí hojení v POD8, naproti tomu podle výsledku Kendallova τ -testu tato ojedinělá korelace existuje. Její těsnost je však z pohledu možnosti zamítnutí nulové hypotézy hraniční a z klinického pohledu je tato korelace beze smyslu a bez významu, neboť hledáme hodnotu perfuze, která predikuje průběh hojení prospektivně. Tato sporná korelace tudíž dále nebyla brána v potaz.

Tab. 5.9.5: LDPI perfuze transplantovaných ploch v časném pooperačním průběhu vzhledem k rychlosti hojení - korelační analýza

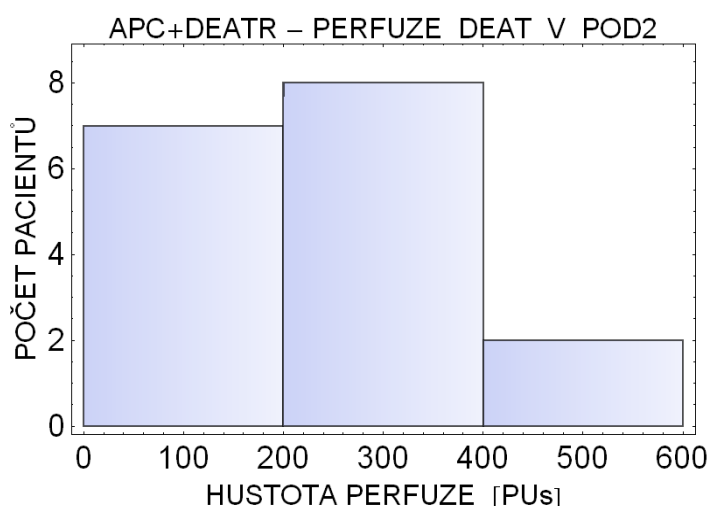
Perfuze [PU]	Rychlost hojení	Spearmanův test		Kendallův τ - test		Nulová hypotéza
		Testové kritérium	p-value	Testové kritérium	p-value	
POD2	POD4	-0.222146	0.391474	-0.176685	0.351105	Nezamítnuta
	POD6	-0.453137	0.0677488	-0.363803	0.0591436	Nezamítnuta
	POD8	-0.498832	0.0415189	-0.405052	0.0392318	Zamítnuta
	POD10	-0.633668	0.0063104	-0.507602	0.0099743	Zamítnuta
	POD12	-0.549455	0.0223328	-0.418537	0.0352903	Zamítnuta
	POD14	-0.549455	0.0223328	-0.418537	0.0352903	Zamítnuta
	POD16	-0.464603	0.0602532	-0.37879	0.0620279	Nezamítnuta
	POD18	-0.397236	0.114365	-0.29554	0.146576	Nezamítnuta
POD4	POD4	0.110776	0.590072	0.0916572	0.540257	Nezamítnuta
	POD6	-0.194538	0.340942	-0.152386	0.316699	Nezamítnuta
	POD8	-0.288625	0.152728	-0.229929	0.140143	Nezamítnuta
	POD10	-0.2337	0.250543	-0.182013	0.244545	Nezamítnuta
	POD12	-0.22325	0.272956	-0.173494	0.271062	Nezamítnuta
	POD14	-0.143614	0.48398	-0.112573	0.478543	Nezamítnuta
	POD16	-0.15288	0.455909	-0.113867	0.477327	Nezamítnuta
	POD18	-0.24037	0.236883	-0.190184	0.24117	Nezamítnuta
POD6	POD4	-0.0465902	0.817502	-0.0691735	0.637314	Nezamítnuta
	POD6	-0.0945595	0.638963	-0.10103	0.49705	Nezamítnuta
	POD8	-0.0865725	0.667657	-0.0868599	0.56718	Nezamítnuta
	POD10	-0.114888	0.568257	-0.115172	0.448789	Nezamítnuta
	POD12	-0.0489385	0.808467	-0.0490248	0.748943	Nezamítnuta
	POD14	-0.124723	0.535361	-0.101544	0.511666	Nezamítnuta
	POD16	-0.0962412	0.632984	-0.0833608	0.592079	Nezamítnuta
	POD18	-0.179469	0.3704	-0.148905	0.346636	Nezamítnuta

Tab. 5.9.6: LDPI perfuze transplantovaných ploch v pozdním pooperačním průběhu vzhledem k rychlosti hojení - korelační analýza

Perfuze [PU]	Rychlost hojení	Spearmanův test		Kendallův τ - test		Nulová hypotéza
		Testové kritérium	p-value	Testové kritérium	p-value	
POD8	POD4	0.24417	0.219675	0.197805	0.177071	Nezamítnuta
	POD6	0.153955	0.443255	0.12692	0.392971	Nezamítnuta
	POD8	0.353931	0.0701104	0.30024	0.0476614	Nezam.X Zamítn.
	POD10	0.218708	0.273079	0.179276	0.237801	Nezamítnuta
	POD12	0.299911	0.128542	0.248271	0.104644	Nezamítnuta
	POD14	0.234904	0.238226	0.195287	0.20635	Nezamítnuta
	POD16	0.262984	0.185068	0.215672	0.165124	Nezamítnuta
	POD18	0.255476	0.198392	0.210649	0.182513	Nezamítnuta
POD10	POD4	-0.0904193	0.696698	-0.0522887	0.756211	Nezamítnuta
	POD6	-0.028381	0.902805	-0.0108028	0.949635	Nezamítnuta
	POD8	-0.0583003	0.801799	-0.0400727	0.821075	Nezamítnuta
	POD10	-0.0940153	0.68522	-0.0643066	0.717739	Nezamítnuta
	POD12	-0.0831671	0.720041	-0.0537795	0.763414	Nezamítnuta
	POD14	-0.127741	0.581081	-0.0923333	0.60924	Nezamítnuta
	POD16	-0.10671	0.645241	-0.0659524	0.715027	Nezamítnuta
	POD18	-0.104919	0.65083	-0.0905667	0.622539	Nezamítnuta
POD12	POD4	0.0732277	0.746048	0.0430528	0.793876	Nezamítnuta
	POD6	-0.217121	0.331754	-0.159049	0.343232	Nezamítnuta
	POD8	-0.198843	0.375013	-0.149318	0.382764	Nezamítnuta
	POD10	-0.185383	0.408826	-0.151252	0.380413	Nezamítnuta
	POD12	-0.178065	0.427886	-0.133272	0.441196	Nezamítnuta
	POD14	-0.213738	0.339528	-0.157158	0.369432	Nezamítnuta
	POD16	-0.199422	0.373596	-0.138444	0.42785	Nezamítnuta
	POD18	-0.203239	0.364327	-0.161644	0.362656	Nezamítnuta
POD14	POD4	0.098027	0.626658	0.0314425	0.830314	Nezamítnuta
	POD6	0.0150145	0.940748	0.00651808	0.965052	Nezamítnuta
	POD8	-0.195109	0.329432	-0.143653	0.343972	Nezamítnuta
	POD10	-0.0748068	0.710761	-0.0609732	0.688423	Nezamítnuta
	POD12	-0.0877231	0.663494	-0.0700355	0.647535	Nezamítnuta
	POD14	-0.174082	0.385169	-0.131631	0.394942	Nezamítnuta
	POD16	-0.151363	0.451062	-0.117463	0.450232	Nezamítnuta
	POD18	-0.176427	0.378698	-0.136497	0.388298	Nezamítnuta

Pro bližší detekci charakteru korelace mezi perfuzí ploch v POD2 a rychlostí (pokročilostí) hojení v POD8, 10, 12 a POD14 byl sestaven histogram četností LDPI perfuze ploch v POD2 a tato data byla dále zkoumána ve vztahu k pokročilosti hojení v POD8, POD10, POD12 a POD14 dle jeho jednotlivých skórovacích kategorií (Graf 5.9.3).

Perfuze transplantovaných ploch v POD2 se pohybovala s nejvyšší četností v pásmu od 200 do 400 PU (47 % pacientů), druhou nejčetnější kategorií byla skupina pacientů s perfuzí nižší než 200 PU (41 %), nejméně početnou byla skupina pacientů s perfuzí transplantovaných ploch od 400 PU (včetně) do 600 PU (12 %). Pacienti se skóre hojení v POD8 ve výši 0 nebo 1 čili pacienti, kteří byli v POD8 kompletně nebo téměř kompletně zhojeni, měli medián perfuze ploch v POD2 roven 212,3 PU. Pacienti, kteří byli v POD8 zhojeni na více než 90 % a současně na méně než 99 % transplantované plochy měli medián perfuze těchto ploch v POD2 roven 96,15 PU, tedy výrazně nižší oproti pacientům, kteří byli v POD8 zhojeni kompletně nebo téměř kompletně. U pacientů s perfuzí transplantovaných ploch v POD2 vyšší než 200 PU byl průběh hojení rychlejší a s vyšší pokročilostí hojení v POD8.



Graf 5.9.3: Histogram četností LDPI perfuze transplantovaných ploch v POD2 dle výše perfuzních jednotek [PUs] - osa x udává počet PUs, osa y udává počet pacientů

LDPI měření v POD2 bylo provedeno celkem u 17 pacientů čili u 59 % pacientů sledovaného souboru. Ostatní pacienti měli v tomto velmi časném pooperačním průběhu transplantované plochy kryty fixačními foliemi Surfsoft, skrze které není LDPI měření technicky možné. Tato skutečnost nám nedovoluje hypotézu o korelaci perfuze vyšší než 200 PU v POD2 s vyšší pokročilostí hojení v POD8 potvrdit na 5% hladině významnosti α a bude předmětem dalšího zkoumání v následných studiích.

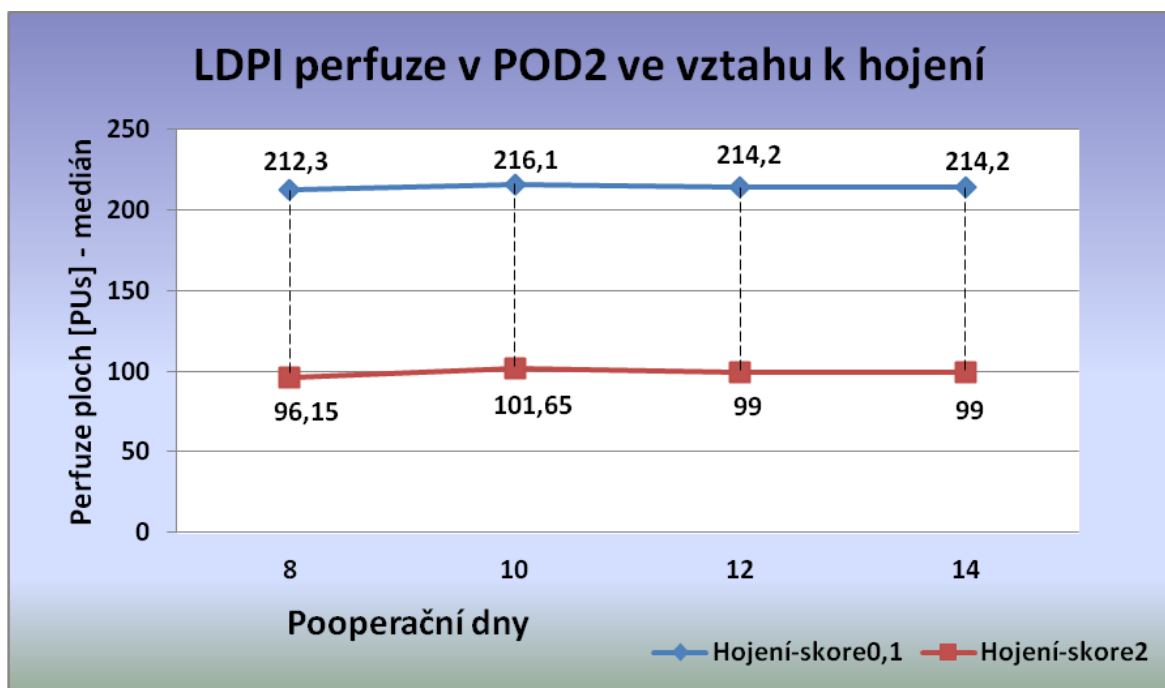
Pro podporu výše uvedené hypotézy o perfuzi transplantovaných ploch v POD2 vyšší než 200 PU jako prediktoru rychlejšího hojení byla dále zkoumána i data LDPI perfuze ploch v POD2 ve vztahu k pokročilosti hojení v POD10, 12, 14.

Pacienti se skóre hojení v **POD10** ve výši 0 nebo 1 čili pacienti, kteří byli v POD10 kompletně nebo téměř kompletně zhojeni, měli v POD10 medián perfuze ploch v POD2 roven 216,1 PU. Pacienti se skóre hojení v POD10 ve výši 2 čili pacienti, kteří byli v POD10

zhojení na více než 95 % a současně na méně než 99 % transplantované plochy měli medián perfuze těchto ploch v POD2 roven 101,65 PU, tedy výrazně nižší oproti pacientům, kteří byli v POD10 zhojení kompletně nebo téměř kompletně. Rozdíl v perfuzi mezi oběma skupinami pacientů přitom činil **+114,45 PU ve prospěch pacientů s více pokročilým hojením**. Výše mediánů perfuze ve vztahu k rychlosti (pokročilosti) hojení v POD10 je v souladu s hypotézou stanovenou pro POD8. **Vyšší pokročilost hojení v POD10 byla klinicky evidentní u pacientů, jejichž medián perfuze transplantovaných ploch byl vyšší než 200 PU** (Graf 5.9.4).

Pacienti se skóre hojení v **POD12** ve výši 0 nebo 1 čili pacienti (82 % pacientů), kteří byli v POD12 kompletně nebo téměř kompletně zhojení, měli v POD12 medián perfuze ploch v POD2 roven 214,2 PU. Pacienti se skóre hojení v POD12 ve výši 2 čili pacienti, kteří byli v POD12 zhojení na více než 95 % a současně na méně než 99 % transplantované plochy měli medián perfuze těchto ploch v POD2 roven 104,3 PU, tedy výrazně nižší oproti pacientům, kteří byli v POD12 zhojení kompletně nebo téměř kompletně. Rozdíl v perfuzi mezi oběma skupinami pacientů přitom činil **+115,2 PU ve prospěch pacientů s více pokročilým hojením**. Výše mediánů perfuze ve vztahu k rychlosti (pokročilosti) hojení v POD12 je v souladu s hypotézou stanovenou pro POD8 a POD10. **Vyšší pokročilost hojení v POD12 byla klinicky evidentní u pacientů, jejichž medián perfuze transplantovaných ploch v POD2 byl stejně jako v POD8 a v POD10 vyšší než 200 PU** (Graf 5.9.4).

Graf 5.9.4: LDPI perfuze transplantovaných ploch v POD2 ve vztahu k rychlosti jejich hojení



Pacienti se skóre hojení v **POD14** ve výši 0 nebo 1 čili pacienti (82 % pacientů), kteří byli v POD14 kompletně nebo téměř kompletně zhojeni, měli v POD14 medián perfuze ploch v POD2 roven 214,2 PU. Pacienti se skóre hojení v POD14 ve výši 2 čili pacienti, kteří byli v POD14 zhojeni na více než 95 % a současně na méně než 99 % transplantované plochy měli medián perfuze těchto ploch v POD2 roven 99 PU, tedy výrazně nižší oproti pacientům, kteří byli v POD14 zhojeni kompletně nebo téměř kompletně. Rozdíl v perfuzi mezi oběma skupinami pacientů přitom činil **+115,2 PU ve prospěch pacientů s více pokročilým hojením**. Výše mediánů perfuze ve vztahu k rychlosti (pokročilosti) hojení v POD14 je v souladu s hypotézou stanovenou pro POD8, POD10 a POD12. **Vyšší pokročilost hojení v POD14 byla klinicky evidentní u pacientů, jejichž medián perfuze transplantovaných ploch v POD2 byl stejně jako v POD8, v POD10 a v POD12 vyšší než 200 PU** (Graf 5.9.4).

5.9.4 LDPI MONITORING PERFUZE TRANSPLANTOVANÝCH PLOCH A JIZEV VE VZTAHU K PRŮBĚHU JIZVENÍ

5.9.4.1 LDPI PERFUZE JIZEV VE VZTAHU K CÉVNATOSTI JIZEV DLE VSS

Korelační analýza dat LDPI perfuze jizev v odstupu jednoho, tří a šesti měsíců po operaci byla provedena jako korelace LDPI dat perfuze transplantovaných ploch, resp. jizev v daný POD (POD2, 4, 6, 8, 10, 12, 14) či POM (POM1, POM3, POM6) ve vztahu k cévnatosti jizev dle VSS skóre v POM1, 3, 6.

V souladu s výsledky korelační analýzy konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α **neexistuje statisticky signifikantní korelace mezi LDPI perfuzí transplantovaných ploch v POD2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, POM1, 3, 6 a vaskularitou jizev dle VSS v POM1, 3, 6 (Tab. 5.9.7)**. Korelační analýzou byla detekována pouze ojedinělá statisticky signifikantní korelace mezi LDPI perfuzí jizev v POM6 a cévnatostí jizev dle VSS v POM1. Klinicky je tato časově zpětná korelace beze smyslu, neboť cílem LDPI monitorace bylo na základě hodnot perfuze 1/ monitorovat aktuální stav jizvení a jeho odpověď na léčbu, 2/ predikovat vývoj jizvení. Proto tato korelace nebyla dále brána v potaz.

Tab. 5.9.7: Korelační analýza LDPI perfuze v oblasti transplantovaných ploch ve vztahu k cévnatosti jizev dle VSS v POM1, 3, 6

Perfuzie [PU]	Vaskularita jizev	Spearmanův test		Kendallův τ - test		Nulová hypotéza
		Testové kritérium	p-value	Testové kritérium	p-value	
POD2	POM1	0.0542326	0.841888	0.0456435	0.833635	Nezamítnuta
	POM3	0.0479015	0.860166	0.0534217	0.798518	Nezamítnuta
	POM6	0.37575	0.151494	0.30571	0.149928	Nezamítnuta
POD4	POM1	0.0542326	0.841888	0.0456435	0.833635	Nezamítnuta
	POM3	0.0479015	0.860166	0.0534217	0.798518	Nezamítnuta
	POM6	0.37575	0.151494	0.305715	0.149928	Nezamítnuta
POD6	POM1	0.0467179	0.820717	0.0389249	0.815304	Nezamítnuta
	POM3	0.0522804	0.799773	0.0458952	0.772082	Nezamítnuta
	POM6	0.141151	0.491586	0.113389	0.489238	Nezamítnuta
POD8	POM1	0.30621	0.128161	0.254782	0.125758	Nezamítnuta
	POM3	0.0796164	0.699042	0.0649181	0.681612	Nezamítnuta
	POM6	0.152164	0.458046	0.129987	0.427295	Nezamítnuta
POD10	POM1	0.303603	0.193155	0.254588	0.185711	Nezamítnuta
	POM3	0.204913	0.386139	0.163305	0.372952	Nezamítnuta
	POM6	0.20767	0.379637	0.155097	0.411011	Nezamítnuta
POD12	POM1	0.0250313	0.914233	0.0209621	0.910868	Nezamítnuta
	POM3	0.136112	0.556333	0.11692	0.511026	Nezamítnuta
	POM6	0.0735851	0.75125	0.0570684	0.756032	Nezamítnuta
POD14	POM1	0.166108	0.417371	0.1384	0.406233	Nezamítnuta
	POM3	0.15219	0.45797	0.118563	0.454297	Nezamítnuta
	POM6	0.342626	0.0866324	0.272974	0.095958	Nezamítnuta
POM1	POM1	0.306262	0.128092	0.255175	0.125693	Nezamítnuta
	POM3	0.0969328	0.637594	0.076492	0.62927	Nezamítnuta
	POM6	0.0906834	0.659528	0.0713933	0.66327	Nezamítnuta
POM3	POM1	0.28545	0.157497	0.237508	0.153508	Nezamítnuta
	POM3	0.300236	0.13616	0.217667	0.168948	Nezamítnuta
	POM6	0.227852	0.262932	0.180305	0.270846	Nezamítnuta
POM6	POM1	0.570997	0.00231517	0.475749	0.0043039	Zamítnuta
	POM3	0.0377684	0.85466	0.038246	0.809262	Nezamítnuta
	POM6	0.204629	0.315979	0.163785	0.317861	Nezamítnuta

Lze konstatovat, že monitoring **LDPI perfuze transplantovaných ploch a jizev se na základě výše provedené analýzy jeví jako neefektivní ukazatel cévnatosti jizev hodnocené dle VSS v průběhu následujícím po zhojení transplantovaných ploch (POM1, 3, 6).**

5.9.4.2 LDPI PERFUZE TRANSPLANTOVANÝCH PLOCH A JIZEV VE VZTAHU K VÝŠCE JIZEV DLE VSS

Korelační analýza dat LDPI perfuze jizev v odstupu jednoho, tří a šesti měsíců po operaci byla provedena jako korelace LDPI dat perfuze transplantovaných ploch, resp. jizev v daný POD (POD2, 4, 6, 8, 10, 12, 14) či POM (POM1, POM3, POM6) ve vztahu k výšce jizev dle VSS skóre v POM1, 3, 6 (Tab. 5.9.8).

Tab. 5.9.8: Korelační analýza LDPI perfuze v oblasti transplantovaných ploch ve vztahu k výšce jizev dle VSS v POM1, 3, 6

Perfuzie [PU]	Výška jizev	Spearmanův test		Kendallův τ -test		Nulová hypotéza
		Testové kritérium	p-value	Testové kritérium	p-value	
POD2	POM1	0.25205	0.346322	0.212132	0.328972	Nezamítnuta
	POM3	0.420084	0.105228	0.353553	0.103742	Nezamítnuta
	POM6	0.25049	0.349417	0.210819	0.331975	Nezamítnuta
POD4	POM1	0.388484	0.054968	0.323477	0.0570178	Nezamítnuta
	POM3	0.0679366	0.746948	0.0565685	0.73927	Nezamítnuta
	POM6	0.0594564	0.777704	0.0495074	0.77084	Nezamítnuta
POD6	POM1	0.153986	0.452616	0.1283	0.44134	Nezamítnuta
	POM3	0.114199	0.57856	0.0951499	0.568002	Nezamítnuta
	POM6	0.0500085	0.808311	0.0416667	0.802554	Nezamítnuta
POD8	POM1	0.30792	0.125935	0.256205	0.123658	Nezamítnuta
	POM3	0.01557	0.939824	0.012955	0.937947	Nezamítnuta
	POM6	0.0555556	0.787503	0.046225	0.781183	Nezamítnuta
POD10	POM1	0.231316	0.326463	0.193971	0.313318	Nezamítnuta
	POM3	0.236423	0.315592	0.198254	0.302754	Nezamítnuta
	POM6	0.090932	0.703005	0.0762515	0.691837	Nezamítnuta
POD12	POM1	0.21439	0.350711	0.179537	0.33767	Nezamítnuta
	POM3	0.0945062	0.683658	0.0791429	0.672555	Nezamítnuta
	POM6	0.0696537	0.764168	0.0583305	0.75542	Nezamítnuta
POD14	POM1	0.11549	0.574247	0.096225	0.563636	Nezamítnuta
	POM3	0.321835	0.108863	0.26815	0.107579	Nezamítnuta
	POM6	0.0722346	0.725836	0.0601852	0.71797	Nezamítnuta
POM1	POM1	0.0962415	0.640006	0.0801875	0.630369	Nezamítnuta
	POM3	0.0519088	0.801168	0.0432499	0.795216	Nezamítnuta
	POM6	0.288938	0.152262	0.240741	0.148545	Nezamítnuta
POM3	POM1	0.30792	0.125935	0.256205	0.123658	Nezamítnuta
	POM3	0.18165	0.374485	0.151142	0.363747	Nezamítnuta
	POM6	0.0666667	0.746259	0.05547	0.738883	Nezamítnuta
POM6	POM1	0.423463	0.0311113	0.352825	0.0342333	Zamítnuta
	POM3	0.207635	0.308767	0.173	0.299188	Nezamítnuta
	POM6	0.0388955	0.85037	0.0324074	0.845802	Nezamítnuta

V souladu s výsledky korelační analýzy konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α **neexistuje statisticky signifikantní korelace mezi LDPI perfuzí transplantovaných ploch v POD2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, POM1, 3, 6 a výškou jizev dle VSS v POM1, 3, 6 (Tab. 5.9.8).** Korelační analýzou byla detekována pouze ojedinělá statisticky signifikantní korelace mezi LDPI perfuzí jizev v POM6 a výškou jizev dle VSS v POM1. Klinicky je tato časově zpětná korelace beze smyslu, neboť cílem LDPI monitorace bylo na základě hodnot perfuze jizev 1/ monitorovat aktuální stav jizvení a jeho odpověď na léčbu, 2/ predikovat vývoj jizvení. Proto tato korelace nebyla dále brána v potaz.

Lze konstatovat, že monitoring **LDPI perfuze transplantovaných ploch a jizev se na základě výše provedené analýzy jeví jako neefektivní ukazatel stavu a predikce výšky jizev hodnocené dle VSS skóre v průběhu následujícím po zhojení transplantovaných ploch (POM1, 3, 6).**

5.9.4.3 LDPI PERFUZE TRANSPLANTOVANÝCH PLOCH A JIZEV VE VZTAHU K PLIABILITĚ JIZEV DLE VSS

Korelační analýza dat LDPI perfuze jizev v odstupu jednoho, tří a šesti měsíců po operaci byla provedena jako korelace LDPI dat perfuze transplantovaných ploch, resp. jizev v daný POD (POD2, 4, 6, 8, 10, 12, 14) či POM (POM1, POM3, POM6) ve vztahu k poddajnosti jizev dle VSS skóre v POM1, 3, 6 (Tab. 5.9.9).

V souladu s výsledky korelační analýzy konstatujeme, že **na 5% hladině významnosti α existuje statisticky signifikantní korelace mezi perfuzí transplantovaných ploch v POD2 a poddajností jizev v POM6 a dále korelace mezi perfuzí jizev v POD6 a poddajností jizev v POM1 (Tab. 5.9.9).**

Čím vyšší byla perfuze transplantovaných ploch druhý den po operaci, tím lepší poddajnost jizev byla klinicky evidentní šest měsíců po operaci. Čím vyšší byla perfuze transplantovaných ploch šestý pooperační den, tím lepší poddajnost jizev byla klinicky evidentní v časně fázi zrání jizev v odstupu jednoho měsíce po operaci.

Tab. 5.9.9: Korelační analýza LDPI perfuze v oblasti transplantovaných ploch ve vztahu k poddajnosti jizev dle VSS v POMI, 3, 6

Perfuzie [PU]	Poddajnost jizev	Spearmanův test		Kendallův τ - test		Nulová hypotéza
		Testové kritérium	p-value	Testové kritérium	p-value	
POD2	POM1	-0.0648204	0.811494	-0.0427699	0.841015	Nezamítnuta
	POM3	-0.171357	0.525723	-0.166379	0.413947	Nezamítnuta
	POM6	-0.57647	0.0194153	-0.459427	0.028143	Zamítnuta
POD4	POM1	-0.317144	0.122412	-0.256718	0.116282	Nezamítnuta
	POM3	-0.0678235	0.747356	-0.0555136	0.726884	Nezamítnuta
	POM6	-0.13672	0.514613	-0.112794	0.486249	Nezamítnuta
POD6	POM1	-0.40149	0.0420561	-0.328379	0.0407147	Zamítnuta
	POM3	-0.0825611	0.688448	-0.0663723	0.670594	Nezamítnuta
	POM6	-0.127185	0.535821	-0.10138	0.523759	Nezamítnuta
POD8	POM1	0.150901	0.461833	-0.118035	0.46138	Nezamítnuta
	POM3	0.0659647	0.748846	0.0478618	0.758748	Nezamítnuta
	POM6	0.0374119	0.856018	0.0272526	0.863737	Nezamítnuta
POD10	POM1	-0.238858	0.310486	-0.184752	0.321198	Nezamítnuta
	POM3	-0.00202046	0.993255	-0.0127105	0.94401	Nezamítnuta
	POM6	-0.0383389	0.872507	-0.038426	0.833264	Nezamítnuta
POD12	POM1	-0.34658	0.123771	-0.286209	0.11512	Nezamítnuta
	POM3	-0.192652	0.402782	-0.153653	0.385864	Nezamítnuta
	POM6	0.089618	0.699265	0.0733674	0.682056	Nezamítnuta
POD14	POM1	-0.253086	0.212232	-0.192649	0.229919	Nezamítnuta
	POM3	0.068163	0.740753	0.0589976	0.705376	Nezamítnuta
	POM6	0.248511	0.220893	0.179365	0.259323	Nezamítnuta
POM1	POM1	-0.246359	0.225047	-0.205784	0.199693	Nezamítnuta
	POM3	-0.23529	0.247241	-0.191742	0.21917	Nezamítnuta
	POM6	-0.136256	0.506878	-0.109179	0.492332	Nezamítnuta
POM3	POM1	-0.0327862	0.873671	-0.0306015	0.848554	Nezamítnuta
	POM3	0.0732536	0.722118	0.0552251	0.723058	Nezamítnuta
	POM6	0.10241	0.618609	0.0817579	0.606653	Nezamítnuta
POM6	POM1	-0.145882	0.47703	-0.10946	0.49515	Nezamítnuta
	POM3	-0.0280671	0.89174	-0.0147494	0.924697	Nezamítnuta
	POM6	0.0912781	0.657429	0.0857832	0.589559	Nezamítnuta

Lze konstatovat, že monitoring LDPI perfuze transplantovaných ploch v POD6 a v POD2 se na základě výše provedené analýzy jeví jako efektivní ukazatel stavu a predikce poddajnosti jizev v odstupu jednoho a šesti měsíců po operaci.

5.9.4.4. LDPI PERFUZE TRANSPLANTOVANÝCH PLOCH A JIZEV VE VZTAHU K PIGMENTACI JIZEV DLE VSS

Korelační analýza dat LDPI perfuze jizev v odstupu jednoho, tří a šesti měsíců po operaci byla provedena jako korelace LDPI dat perfuze transplantovaných ploch, resp. jizev v daný POD (POD2, 4, 6, 8, 10, 12, 14) či POM (POM1, POM3, POM6) ve vztahu k pigmentaci jizev dle VSS skóre v POM1, 3, 6 (Tab. 5.9.10).

V souladu s výsledky korelační statistické analýzy konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α **existuje statisticky signifikantní záporná korelace mezi LDPI perfuzí transplantovaných ploch v POD14 a pigmentací jizev dle VSS skóre v POM3 a POM6 . Čím vyšší byla LDPI perfuze transplantovaných ploch v POD14, tím více se jizvy v odstupu tří a šesti měsíců po operaci blížily svojí pigmentací zdravému okolí.** Korelační analýzou byla detekována i statisticky signifikantní korelace mezi LDPI perfuzí jizev v POM6 a pigmentací jizev dle VSS v POM1. Klinicky je tato časově zpětná korelace beze smyslu, neboť cílem LDPI monitorace bylo na základě hodnot perfuze jizev 1/ monitorovat aktuální stav jizvení a jeho odpověď na léčbu, 2/ predikovat vývoj jizvení. Proto tato korelace nebyla dále brána v potaz.

Tab. 5.9.10: Korelační analýza LDPI perfuze v oblasti transplantovaných ploch ve vztahu k pigmentaci jizev dle VSS v POMI, 3, 6

Perfuzे [PU]	Pigmentace jizev	Spearmanův test		Kendallův τ -test		Nulová hypotéza
		Testové Kritérium	p-value	Testové kritérium	p-value	
POD2	POM1	-0.20498	0.446328	-0.172516	0.427263	Nezamítnuta
	POM3	0.0625334	0.818039	0.0308118	0.881883	Nezamítnuta
	POM6	0.035183 1	0.897076	0.010143	0.960627	Nezamítnuta
POD4	POM1	0.244755	0.238333	0.20381	0.223508	Nezamítnuta
	POM3	-0.242804	0.242214	-0.187276	0.248647	Nezamítnuta
	POM6	0.0719023	0.732691	0.05	0.756474	Nezamítnuta
POD6	POM1	0.0461319	0.82293	0.0425701	0.795488	Nezamítnuta
	POM3	-0.196295	0.336512	-0.151697	0.339528	Nezamítnuta
	POM6	0.0611861	0.766525	0.0454663	0.772253	Nezamítnuta
POD8	POM1	0.15009	0.464269	0.1222	0.456246	Nezamítnuta
	POM3	-0.0785045	0.703056	-0.0543715	0.731755	Nezamítnuta
	POM6	0.0119004	0.953989	0.00378302	0.980761	Nezamítnuta
POD10	POM1	0.202899	0.390926	0.168844	0.371833	Nezamítnuta
	POM3	-0.251655	0.284478	-0.200219	0.278601	Nezamítnuta
	POM6	-0.249371	0.289018	-0.212125	0.254162	Nezamítnuta
POD12	POM1	0.292898	0.197566	0.233964	0.203494	Nezamítnuta
	POM3	-0.123132	0.594906	-0.0993829	0.576397	Nezamítnuta
	POM6	-0.13483 6	0.560074	-0.113335	0.517503	Nezamítnuta
POD14	POM1	0.0790477	0.701094	0.0638551	0.697434	Nezamítnuta
	POM3	-0.542076	0.00422835	-0.416194	0.0087827	Zamítnuta
	POM6	-0.40487	0.0401981	-0.310686	0.047955	Zamítnuta
POM1	POM1	0.0748085	0.716456	0.0585338	0.72155	Nezamítnuta
	POM3	-0.170626	0.404635	-0.132249	0.405042	Nezamítnuta
	POM6	-0.100055	0.626744	-0.0871437	0.579073	Nezamítnuta
POM3	POM1	0.310153	0.123072	0.26034	0.112452	Nezamítnuta
	POM3	-0.359309	0.0714245	-0.287392	0.070002	Nezamítnuta
	POM6	-0.136111	0.507333	-0.0945756	0.546601	Nezamítnuta
POM6	POM1	0.310705	0.122371	0.25542	0.119911	Nezamítnuta
	POM3	-0.457518	0.0187693	-0.373408	0.018722	Zamítnuta
	POM6	-0.216476	0.28815	-0.170499	0.277762	Nezamítnuta

Lze konstatovat, že monitoring LDPI perfuze transplantovaných ploch v POD14 na základě výše provedené analýzy jeví signifikantní výpovědní hodnotu pro očekávaný vývoj pigmentace jizev v odstupě tří a šesti měsíců po operaci.

5.9.4.5 LDPI PERFUZE TRANSPLANTOVANÝCH PLOCH A JIZEV VE VZTAHU K CELKOVÉMU VSS SKÓRE

Korelační analýza dat LDPI perfuze jizev v odstupu jednoho, tří a šesti měsíců po operaci byla provedena jako korelace LDPI dat perfuze transplantovaných ploch, resp. jizev v daný POD (POD2, 4, 6, 8, 10, 12, 14) či POM (POM1, POM3, POM6) ve vztahu k celkovému VSS skóre v POM1, 3, 6 (Tab. 5.9.11).

Tab. 5.9.11: Korelační analýza LDPI perfuze v oblasti transplantovaných ploch ve vztahu k celkovému VSS skóre v POM1, 3, 6

Perfuze [PU]	Celkové VSS	Spearmanův test		Kendallův τ -test		Nulová hypotéza
		Testové kritérium	p-value	Testové kritérium	p-value	
POD2	POM1	0.0031079	0.990886	0.00967641	0.961788	Nezamítnuta
	POM3	-0.263964	0.323214	-0.194645	0.326638	Nezamítnuta
	POM6	-0.497901	0.0496849	-0.394512	0.045832	Zamítnuta
POD4	POM1	0.0787157	0.708397	0.0642999	0.67865	Nezamítnuta
	POM3	-0.250011	0.228082	-0.193793	0.209019	Nezamítnuta
	POM6	-0.142666	0.496313	-0.102242	0.502471	Nezamítnuta
POD6	POM1	-0.177423	0.385889	-0.15491	0.309552	Nezamítnuta
	POM3	-0.349399	0.0801879	-0.262356	0.082961	Nezamítnuta
	POM6	-0.0657037	0.749808	-0.016905	0.909984	Nezamítnuta
POD8	POM1	-0.124085	0.545885	-0.094912	0.533004	Nezamítnuta
	POM3	-0.0746949	0.716869	-0.065488	0.66476	Nezamítnuta
	POM6	0.0649937	0.752429	0.0540128	0.717568	Nezamítnuta
POD10	POM1	-0.0692476	0.771745	-0.053812	0.759986	Nezamítnuta
	POM3	-0.284172	0.22465	-0.223464	0.20195	Nezamítnuta
	POM6	-0.0564416	0.813161	-0.045861	0.790122	Nezamítnuta
POD12	POM1	0.292898	0.197566	0.233964	0.203494	Nezamítnuta
	POM3	-0.123132	0.594906	-0.099383	0.576397	Nezamítnuta
	POM6	-0.134836	0.560074	-0.113335	0.517503	Nezamítnuta
POD14	POM1	-0.197394	0.33376	-0.140828	0.355598	Nezamítnuta
	POM3	-0.316803	0.114826	-0.248548	0.100484	Nezamítnuta
	POM6	-0.0345993	0.866744	-0.016905	0.909984	Nezamítnuta
POM1	POM1	-0.304561	0.130334	-0.221803	0.14568	Nezamítnuta
	POM3	-0.407016	0.0390529	-0.303781	0.044695	Zamítnuta
	POM6	-0.238176	0.241321	-0.179193	0.230753	Nezamítnuta
POM3	POM1	0.0763054	0.711019	0.0597596	0.694668	Nezamítnuta
	POM3	-0.0672959	0.743942	-0.0517011	0.732262	Nezamítnuta
	POM6	0.0384371	0.852115	0.0270064	0.856481	Nezamítnuta
POM6	POM1	-0.0711474	0.72981	-0.0422483	0.781676	Nezamítnuta
	POM3	-0.381115	0.0547378	-0.296877	0.049776	Nezam X Zam
	POM6	-0.0522485	0.799893	-0.037191	0.80357	Nezamítnuta

V souladu s výsledky korelační statistické analýzy konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α existuje statisticky signifikantní záporná korelace mezi LDPI perfuzí transplantovaných ploch v POD2 a celkovým VSS skóre v POM6 (Tab. 5.9.11). Čím vyšší byla perfuze transplantovaných ploch v POD2, tím nižší celkové VSS skóre bylo u pacientů klinicky evidentní šest měsíců po operaci. LDPI perfuze transplantovaných ploch v POD2 se tak jeví jako důležitý ukazatel pro předpověď vývoje jizvení.

Další statisticky signifikantní a současně klinicky významná korelace byla statistickou analýzou nalezena mezi LDPI perfuzí jizev 1 měsíc po operaci a celkovým VSS skóre tři měsíce po operaci. Čím vyšší byla perfuze jizev v POM1, tím menší celkové VSS skóre a tedy lepší průběh jizvení byl klinicky evidentní u pacientů po DEATR v kombinaci s APC v odstupu tří měsíců po operaci.

LDPI perfuze jizev v POM1 se tak (vedle LDPI perfuze transplantovaných ploch v POD2, v POD6 a v POD14) jeví jako další klinicky významný ukazatel vzhledem k předpovědi průběhu jizvení.

5.10 HODNOCENÍ VÝVOJE A STAVU JIZVENÍ DLE VANCOUVER SCAR SCALE (VSS) SKÓRE

Ze třicetičlenné skupiny pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC bylo do konečné analýzy zařazeno 27 pacientů. Pro nespolupráci byli tři pacienti vyřazeni. Z původního počtu 23 pacientů kontrolní skupiny léčených prostou DEATR hodnocení stavu a vývoje jizvení podstoupilo v POM1 celkem 21 pacientů, v POM3 celkem 15 pacientů a v POM6 celkem 12 pacientů. Ostatní pacienti kontrolní skupiny se na kontroly jizvení nedostavili, tudíž nemohli být hodnoceni. V odstupu dvanácti měsíců po operaci došlo k další redukci počtu pacientů kontrolní skupiny, kdy se ke kontrole dostavilo pouze 8 pacientů. Proto bylo sledování ukončeno v odstupu šesti měsíců po operaci, POM12 byl pro malý počet pacientů vyřazen.

Získaná data zabývající se jizvením po aplikaci APC a jejich srovnání se standardním způsobem léčby nebyla doposud publikována a jsou z tohoto hlediska velmi cenná. Byla proto i přes zmenšení kontrolní skupiny analyzována s perspektivou dalšího rozšiřování souboru pacientů s následnou verifikací anebo korekcí dosažených závěrů.

V rámci kontrol vývoje a stavu jizvení v odstupu jednoho, tří a šesti měsíců po operaci byly hodnoceny jizvy pomocí Vancouver Scar Scale (VSS), která je v popáleninové medicíně obecně uznávanou a nejčastěji používanou hodnotící škálou^[4]. V rámci VSS tak byly pomocí dílčích skórovacích stupnic hodnoceny: pigmentace jizev, jejich cévnatost, poddajnost

a výška. Celkové VSS skóre je součtem bodových hodnot jednotlivých hodnocených kvalit jizev. Analýza stavu a vývoje jizvení byla provedena vždy ve skupině pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC (POM1, POM3, POM6, POM12), poté ve skupině pacientů léčených prostou DEATR (POM1, POM3, POM6) a nakonec proběhlo srovnání mezi oběma skupinami (POM1, POM3, POM6).

5.10.1 PIGMENTACE JIZEV DLE VSS SKÓRE

Nejprve byla provedena deskriptivní statistika dat pigmentace jizev skórované podle VSS (Tab. 5.10.1). Skórovací škála pigmentace jizev má nominální charakter, proto byly k popisu dat použity relativní četnosti jednotlivých skóre.

U pacientů léčených **DEATR v kombinaci s APC** byly v odstupu **jednoho, tří a šesti měsíců** po operaci nejčastější **jizvy s normální pigmentací**, jejichž četnost s rostoucím odstupem od operace setrvale klesala. V odstupu **dvanácti měsíců** po operaci byly nejčastější **jizvy se smíšenou pigmentací**, jejichž četnost ve sledovaných pooperačních měsících s odstupem od operace setrvale rostla (Tab. 5.10.1).

Tab. 5.10.1: Pigmentace jizev dle relativních četností jednotlivých skóre ve sledovaných pooperačních měsících u obou skupin pacientů

Pigmentace jizev [%]	POM1		POM3		POM6		POM12 APC + DEATR
	APC + DEATR	Prostá DEATR	APC + DEATR	Prostá DEATR	APC + DEATR	Prostá DEATR	
Normální (0)	78	95	52	60	48,2	33	41
Hypopigmentace (1)	7	0	4	0	7,4	0	7
Smíšená (2)	15	5	22	27	33,3	25	48
Hyperpigmentace (3)	0	0	22	13	11,1	42	4

U pacientů léčených **prostou DEATR** byly v odstupu **jednoho a tří měsíců** po operaci nejčastější **jizvy s normální pigmentací**, jejichž četnost s rostoucím odstupem od operace setrvale klesala. V odstupu **šesti měsíců** po operaci byly nejčastější **jizvy hyperpigmentované**, jejichž četnost ve sledovaných pooperačních měsících s odstupem od operace setrvale rostla. Jizvy pouze hypopigmentované se u pacientů léčených prostou DEATR nevyskytovali (Tab. 5.10.1).

Nejdříve bylo analyzováno, zda data pigmentace pocházejí v jednotlivých sledovaných měsících u obou skupin pacientů ze stejného rozdělení (Tab. 5.10.2).

Tab. 5.10.2: Testování shodnosti distribucí dat pigmentace u obou skupin pacientů

Pigmentace dle VSS skóre - Shodnost distribucí	POM1		POM3		POM6	
	Pearsonův χ^2 test		Pearsonův χ^2 test		Pearsonův χ^2 test	
	Test.krit.	p-value	Test.krit.	p-value	Test.krit.	p-value
APC+DEATR vs Prostá DEATR	0.	0.221644	0.0186813	0.777	0.0655545	0.789
Nulová hypotéza	Nezamítnuta		Nezamítnuta		Nezamítnuta	

Dle výsledků statistické analýzy pocházela data pigmentace u obou skupin pacientů v jednotlivých sledovaných pooperačních měsících ze stejných distribucí. Jedná se o data nominální, u nichž bylo nutno zhodnotit tři ukazatele: druh léčby, časový odstup od operace a hodnotu pigmentace dle VSS skóre. Proto byly sestaveny a analyzovány trojrozměrné kontingenční tabulky, které jsou pro analýzu nominálních dat metodou volby. Analýza byla provedena pomocí volně dostupné webové stránky *VassarStats: Website for Statistical Computation* ^[127] v sekci “Clinical Research Calculators“, za použití kontingenčních tabulek a χ^2 testu, resp. jeho varianty G^2 (Obr.5.10.1).

Obr. 5.10.1 ukazuje trojrozměrné kontingenční tabulky, pomocí nichž byla provedena analýza nominálních dat pigmentace. Tabulky zahrnují tři faktory, jejichž vzájemný vliv na pigmentaci již byl analyzován. Faktor A znamená druh léčby (A1 odpovídá APC+DEATR, A2 odpovídá prosté DEATR). Faktor B znamená sledovaný pooperační měsíc (B1 odpovídá POM1, B2 odpovídá POM3, B3 odpovídá POM6). Faktor C znamená hodnotu VSS skóre pigmentace (C1 odpovídá skóre 0 – normální pigmentace, C2 odpovídá skóre 1 – hypopigmentace, C3 odpovídá skóre 2 – smíšená pigmentace, C4 odpovídá skóre 4 – hyperpigmentace).

Obr. 5.10.1: Pigmentace dle VSS skóre – trojrozměrné kontingenční tabulky – obrázek je extrakcí on-line provedené analýzy

rows (A)	2	Setup	Reset
columns (B)	3		
layers (C)	4		
		Calculate	

Data Entry

	C1						C2				
	B1	B2	B3	B4	B5		B1	B2	B3	B4	B5
A1	21	14	13	----	----	A1	2	1	2	----	----
A2	20	9	4	----	----	A2	0	0	0	----	----
A3	----	----	----	----	----	A3	----	----	----	----	----
A4	----	----	----	----	----	A4	----	----	----	----	----
A5	----	----	----	----	----	A5	----	----	----	----	----

	C3						C4				
	B1	B2	B3	B4	B5		B1	B2	B3	B4	B5
A1	4	6	9	----	----	A1	0	6	3	----	----
A2	1	4	3	----	----	A2	0	2	5	----	----
A3	----	----	----	----	----	A3	----	----	----	----	----
A4	----	----	----	----	----	A4	----	----	----	----	----
A5	----	----	----	----	----	A5	----	----	----	----	----

Dle výsledků analýzy byla v obou skupinách pacientů pigmentace významně ovlivněna časovým odstupem od operace, změny pigmentace byly v obou skupinách pacientů mezi jednotlivými sledovanými pooperačními měsíci statisticky signifikantní. Druh léčby neměl ve sledovaných pooperačních měsících u obou skupin pacientů na změny pigmentace jizev signifikantní vliv (Tab. 5.10.3).

Tab. 5.10.3: Pigmentace jizev dle VSS skóre – analýza signifikance faktorů použitého typu léčby, časového odstupu od operace a hodnoty skóre pigmentace

Faktor	G ² test	df	p-value
ABC	39,34	17	0,0016
AB	1,62	2	0,4449
AC	6,06	3	0,1087
BC	26,72	6	0,0002
AB (C)	6,56	8	0,5848
AC (B)	11	9	0,2757
BC (A)	31,66	12	0,0016

Komentář k Tab. 5.10.3: označení G^2 je název použitého statistického testu – jde o variantu χ^2 testu (tzv. log-likelihood ratio neboli G-test). Zkratka *df* znamená počet stupňů volnosti. V prvním řádku tabulky jsou výsledky trojcestné interakce všech tří sledovaných faktorů, hodnota *p*-value zamítá nulovou hypotézu a sděluje, že existuje závislost mezi sledovanými faktory ABC. Ostatní řádky jsou výsledky analýzy vždy dvou sledovaných ukazatelů. Statisticky signifikantní je výsledek analýzy faktoru odstupů od operace a hodnoty VSS (BC, 4.řádek tabulky) a taktéž výsledek analýzy faktoru odstupů od operace a hodnoty VSS po vyloučení vlivu druhu léčby (BC (A), poslední řádek tabulky).

5.10.2 VASKULARITA JIZEV DLE VSS SKÓRE

Nejprve byla provedena deskriptivní statistika dat vaskularity jizev dle VSS skóre. V odstupě jednoho, tří i šesti měsíců po operaci byly u obou skupin pacientů medián i modus vzájemně shodné. V odstupě jednoho měsíce po operaci byl medián roven 2 a odpovídající klinickému hodnocení „jizva červená“. V odstupě tří a šesti měsíců po operaci byl medián shodně roven 1 a odpovídající klinickému hodnocení „jizva růžová“. V odstupě dvanácti měsíců po operaci byl medián i modus u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC nulový a odpovídající normální vaskularitě jizev (Tab. 5.10.4).

Tab. 5.10.4: Vaskularita jizev dle VSS skóre - deskriptivní statistika

Vaskularita jizev	POM1		POM3		POM6		POM12 APC+ DEATR
	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	
Maximum	2	3	2	3	2	2	1
Horní kvartil	2	2	1	2	1	1	1
Medián	2	2	1	1	1	1	0
Modus	2	2	1	1	1	1	0
Dolní kvartil	1	1	0	1	0	0	0
Minimum	0	0	0	0	0	0	0

S odstupem jednoho měsíce po operaci se u obou skupin pacientů nejčastěji vyskytovali jizvy červené. V průběhu následujících měsíců došlo k redukci vaskularity a pozvolnému vybledávání jizev. S odstupem tří a šesti měsíců po operaci byly jizvy u obou skupin pacientů nejčastěji růžové, s odstupem dvanácti měsíců po operaci byly u pacientů léčených kombinovanou metodou nejčastější jizvy s normální vaskularitou (Tab. 5.10.5).

Tab. 5.10.5: Vaskularita jizev dle relativních četností jednotlivých skóre ve sledovaných pooperačních měsících u obou skupin pacientů

Vaskularita jizev [%]	POM1		POM3		POM6		POM12
	APC + DEATR	Prostá DEATR	APC + DEATR	Prostá DEATR	APC + DEATR	Prostá DEATR	APC + DEATR
Normální (0)	4	9	30	13	41	33	70
Růžová (1)	41	24	48	47	55	42	30
Červená (2)	55	62	22	33	4	25	0
Purpurová (3)	0	5	0	7	0	0	0

Pro zjištění, zda jsou u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC mezi sledovanými pooperačními měsíci změny v cévnatosti jizev statisticky významné byla testována nulová hypotéza o rovnosti mediánů skóre cévnatosti jizev. Na 5% hladině významnosti α byla nulová hypotéza zamítnuta (DEATR+APC, Kruskalův–Wallisův test: $p = 5,45069 \cdot 10^{-10}$). Pro detekci, **mezi kterými pooperačními měsíci** jsou změny cévnatosti jizev statisticky významné byla provedena post-hoc analýza pomocí Kruskalova–Wallisova testu s Bonferroniho korekcí (Tab. 5.10.6).

Tab. 5.10.6: Vaskularita jizev dle VSS skóre – testování signifikance rozdílů mezi pooperačními měsíci ve skupině pacientů léčených kombinovanou metodou

APC+DEATR: Vaskularita jizev	Kruskalův–Wallisův test		Nulová hypotéza
	Test.krit.	p-value	
POM1 vs POM3	8.91146	0.00207431	Zamítnuta
POM1 vs POM6	20.579	4.84625*10⁻⁷	Zamítnuta
POM1 vs POM12	30.0647	3.98373*10⁻¹¹	Zamítnuta
POM3 vs POM6	2.29149	0.131357	Nezamítnuta
POM3 vs POM12	10.2746	0.000854324	Zamítnuta
POM6 vs POM12	4.53663	0.0317771	Nezamítnuta

V souladu s výsledky post-hoc analýzy konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α byl u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC zjištěn **statisticky významný rozdíl v cévnatosti jizev mezi POM1 a POM3, POM1 a POM6, POM1 a POM12 a rovněž mezi POM3 a POM12.**

Pro zjištění, zda jsou u pacientů léčených **prostou DEATR** mezi sledovanými pooperačními měsíci změny v cévnatosti jizev statisticky významné byla testována nulová hypotéza o rovnosti skóre mediánů cévnatosti jizev. Na 5% hladině významnosti α byla nulová hypotéza zamítnuta (prostá DEATR, Kruskalův–Wallisův test: $p = 0.0473028$). Pro detekci, **mezi kterými pooperačními měsíci** jsou změny cévnatosti jizev statisticky významné byla provedena neparametrická post-hoc analýza pomocí Kruskalova–Wallisova testu s Bonferroniho korekcí (Tab. 5.10.7).

Tab. 5.10.7.: Vaskularita žizev dle VSS skóre – signifikance rozdílů mezi pooperačními měsíci ve skupině pacientů léčených prostou DEATR

Prostá DEATR: Vaskularita žizev	Kruskalův–Wallisův test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	
POM1 vs POM3	1.5941	0.21139	Nezamítnuta
POM1 vs POM6	5.71593	0.0142736	Zamítnuta
POM3 vs POM6	1.56489	0.217419	Nezamítnuta

V souladu s výsledky post-hoc analýzy konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α **byli u pacientů léčených prostou DEATR rozdíly v cévnatosti žizev statisticky signifikantní mezi POM1 a POM6.**

Celkově u pacientů léčených rostou DEATR ve sledovaných pooperačních měsících dominoval setrvale **rostoucí trend žizev s normální cévnatostí a setrvale klesající trend relativní četnosti žizev hyperemických.** Na rozdíl od pacientů léčených pomocí destičkového koncentrátu byli v odstupe **jednoho a tří měsíců** po operaci u pacientů léčených prostou DEATR zastiženy, byť s velmi malou četností, i **jizvy purpurového zbarvení** čili jizvy s vysokou aktivitou cévní složky.

Rudé tedy vysoce aktivní jizvy byly s odstupem 6 měsíců po operaci shledány jen u naprosto minoritní části pacientů (4 %) léčených DEATR v kombinaci s APC; u pacientů léčených prostou DEATR byly rudé jizvy klinicky evidentní u čtvrtiny pacientů. Dvanáct měsíců po operaci u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC jednoznačně převažovaly jizvy s normální cévnatostí (70s %), u zbylé části pacientů byly klinicky evidentní jizvy růžové (Tab. 5.10.5). Pro zjištění, zda byly mezi oběma skupinami pacientů v jednotlivých sledovaných pooperačních měsících rozdíly ve vaskularitě žizev statisticky signifikantní, bylo provedeno testování signifikance rozdílů (Tab. 5.10.8).

Tab. 5.10.8: Vaskularita žizev dle VSS skóre – signifikance rozdílů mezi oběma skupinami pacientů

APC+DEATR vs prostá DEATR : Vaskularita žizev	Kruskalův–Wallisův test		Mannův-Whitneyův test		Nulová hypotéza
	Test.krit.	p-value	Test.krit.	p-value	
POM1	0.525531	0.474421	253.	0.461232	Nezamítnuta
POM3	2.3336	0.128126	148.5	0.123133	Nezamítnuta
POM6	1.1739	0.284495	130.	0.27116	Nezamítnuta

V souladu s výsledky statistické analýzy konstatujeme, že na 5% hladině významnosti α nebyly rozdíly v cévnatosti jizev mezi oběma skupinami **pacientů v odstupu jednoho, tří a šesti měsíců po operaci statisticky signifikantní.**

Léčba pomocí destičkového koncentrátu nebyla v odstupu jednoho, tří a šesti měsíců po operaci spojena s významnými rozdíly cévnatosti jizev ve srovnání s pacienty léčenými prostou DEATR.

5.10.3 PLIABILITA (PODDAJNOST) JIZEV DLE VSS SKÓRE

Nejprve byla u obou skupin pacientů provedena deskriptivní statistika dat pliability jizev dle VSS skóre (Tab. 5.10.9).

Tab. 5.10.9: Pliabilita jizev dle VSS skóre - deskriptivní statistika

Pliabilita jizev	POM1		POM3		POM6		POM12 APC+ DEATR
	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	
Maximum	3	4	3	3	2	2	3
Horní kvartil	1	2	2	2	2	2	1
Medián	1	2	1	1	0	1	0
Modus	1	2	1	2; 1	0	2	0
Dolní kvartil	1	1	1	1	0	0	0
Minimum	0	1	0	0	0	0	0

U pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC byl v odstupu jednoho a tří měsíců po operaci medián pliability roven 1 a odpovídající klinickému hodnocení „jizva pružná, tj. ohebná s minimálním odporem“. V POM6 byl medián pliability nulový a odpovídající klinickému hodnocení „jizva s normální pliabilitou“. V odstupu jednoho a tří měsíců po operaci byly nejčastější jizvy pružné (skóre 1), v odstupu šesti a dvanácti měsíců po operaci byly nejčastější jizvy s normální pliabilitou (skóre 0) (Tab. 5.10.10.).

U pacientů léčených prostou DEATR byl v odstupu jednoho měsíce po operaci medián pliability jizev roven 2 a odpovídající klinickému hodnocení „jizva poddajná, tj. ohebná pod tlakem“. S odstupem tří a šesti měsíců po operaci byl medián pliability shodně roven 1 a odpovídající klinickému hodnocení „jizva pružná, tj. ohebná s minimálním odporem“ (Tab. 5.10.9). V POM3 měla data pliability bimodální charakter. V odstupu jednoho měsíce po operaci byly klinicky evidentní nejčastěji jizvy pružné a poddajné, a to se stejnou četností (47,6 %). Tři měsíce po operaci byly nejčastější jizvy pružné, šest měsíců po operaci byly nejčastější jizvy poddajné (Tab. 5.10.10).

Tabulka 5.10.10: Poddajnost jizev dle relativních četností jednotlivých skóre ve sledovaných pooperačních měsících u obou skupin pacientů

Poddajnost jizev [%]	POM1		POM3		POM6		POM12
	APC + DEATR	Prostá DEATR	APC + DEATR	Prostá DEATR	APC + DEATR	Prostá DEATR	APC + DEATR
Normální (0)	7	0	15	13	52	25	74
Pružná (1)	70	47,6	45	47	22	33	11
Poddajná (2)	19	47,6	33	27	26	42	11
Pevná (3)	4	0	7	13	0	0	4
Provazce (4)	0	4,8	0	0	0	0	0

Pro zjištění, zda byly mezi jednotlivými sledovanými pooperačními měsíci v pliability jizev rozdíly byla testována nulová hypotéza o rovnosti mediánů skóre pliability. Na 5% hladině významnosti α byla **u obou skupin pacientů** nulová hypotéza zamítnuta (DEATR+APC, Kruskalův–Wallisův test: $p = 0,0000619824$; prostá DEATR, Kruskalův–Wallisův test: $p = 0,0473028$). Pro detekci, **mezi kterými pooperačními měsíci** byly změny pliability jizev statisticky signifikantní byla provedena post-hoc analýza pomocí Kruskalova–Wallisova testu s Bonferroniho korekcí (Tab. 5.10.11, Tab. 5.10.12).

Tab. 5.10.11: Pliabilita jizev dle VSS skóre - signifikance rozdílů mezi pooperačními měsíci ve skupině pacientů léčených kombinovanou metodou

APC+DEATR: Pliabilita jizev	Kruskalův–Wallisův test		Nulová hypotéza
	Test.krit.	p-value	
POM1 vs POM3	0.666506	0.419475	Nezamítnuta
POM1 vs POM6	4.74145	0.0280154	Nezamítnuta
POM1 vs POM12	14.7443	0.0000405785	Zamítnuta
POM3 vs POM6	5.88124	0.0138409	Nezamítnuta
POM3 vs POM12	13.6844	0.0000857674	Zamítnuta
POM6 vs POM12	2.0462	0.154474	Nezamítnuta

Tab. 5.10.12: Pliabilita jizev dle VSS skóre- signifikance rozdílů mezi pooperačními měsíci ve skupině pacientů léčených prostou DEATR

Prostá DEATR: Pliabilita jizev	Kruskalův–Wallisův test		Nulová hypotéza
	Test.krit.	p-value	
POM1 vs POM3	0.623365	0.437775	Nezamítnuta
POM1 vs POM6	1.62217	0.207751	Nezamítnuta
POM3 vs POM6	0.267581	0.614616	Nezamítnuta

Dle výsledků statistické analýzy byl **u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC** na 5% hladině významnosti α shledán **statisticky signifikantní rozdíl v pliability jizev mezi**

POM1 a POM12 a dále mezi POM3 a POM12. Celkově ve sledovaných pooperačních měsících dominoval mezi POM1 a POM12 setrvalý nárůst jizev s normální pliabilitou (skóre 0), přičemž v odstupu dvanácti měsíců po operaci byl tento nárůst detekován jako statisticky významný. V celém sledovaném období byly druhou nejčetnější kategorií jizvy poddajné čili ohebné pod tlakem ruky (skóre 2), jejichž četnost dosáhla maxima v POM3, v dalších sledovaných měsících se vyskytovali se zřetelně klesající relativní četností. Jizvy pevné, tj. neohebné, nepohyblivé a odolné tlaku ruky (skóre 3) se v odstupu jednoho, tří a dvanácti měsíců vyskytovali s minoritní relativní četností (skóre 3), v POM6 byla jejich četnost nulová. V celém sledovaném období nebyly klinicky zjevné jizvy v podobě provazců bělajících při extenzi jizvy ani jizevnaté kontraktury.

U pacientů léčených prostou DEATR nebyly na 5% hladině významnosti α rozdíly v pliabilitě jizev mezi POM1, POM3 a POM6 shledány statisticky signifikantní. V celém sledovaném pooperačním období se vyskytovali s nejvyšší relativní četností ve střídavém trendu **jizvy pružné (skóre 1) a jizvy poddajné (skóre 2)**, třetí nejčetnější skupinou byly jizvy s normální pliabilitou (skóre 0), trend jejichž relativní četnosti byl setrvale rostoucí.

Pro zjištění, zda jsou rozdíly v pliabilitě jizev v jednotlivých sledovaných pooperačních měsících statisticky signifikantní mezi oběma skupinami pacientů bylo provedeno testování signifikance rozdílů (Tab. 5.10.13).

Tab. 5.10.13: Pliabilita jizev dle VSS skóre – testování signifikance rozdílů mezi oběma skupinami pacientů

Pliabilita jizev: APC+DEATR vs Prostá DEATR	Kruskalův-Wallisův test		Mannův-Whitneyův test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	Testové kritérium	p-value	
POM1	5.04006	0.0230861	190.	0.0240072	Zamítnuta
POM3	0.0238359	0.879529	197.	0.86625	Nezamítnuta
POM6	2.10329	0.149372	117.5	0.142494	Nezamítnuta

Na 5% hladině významnosti α byl mezi oběma skupinami pacientů **shledán statisticky signifikantní rozdíl v pliabilitě jizev v odstupu jednoho měsíce po operaci.** U pacientů léčených pomocí destičkového koncentrátku byla s odstupem jednoho měsíce po operaci pliabilita jizev signifikantně lepší než u pacientů léčených prostou DEATR (Tab. 5.10.14).

Tab. 5.10.14: *Pliabilita jizev v odstupu 1 měsíc po operaci*

Pliabilita jizev – POM1 [%]	DEATR+APC [%]	Prostá DEATR [%]
Normální (0)	7	0
Pružná (1)	70	47,6
Poddajná (2)	19	47,6
Pevná (3)	4	0
Provazce (4)	0	4,8

5.10.4 VÝŠKA JIZEV DLE VSS SKÓRE

Nejprve byla v obou skupinách pacientů provedena deskriptivní statistická analýza dat výšky jizev dle VSS skóre (Tab. 5.10.15).

Tab. 5.10.15: *Výška jizev dle VSS skóre - deskriptivní statistika*

APC+DEATR vs Prostá DEATR: Výška jizev	POM1		POM3		POM6		POM12
	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR
Maximum	1	2	1	3	1	1	2
Horní kvartil	0	0	1	1	1	1	0
Medián	0	0	1	1	0	1	0
Modus	0	0	1	0; 1	0	1	0
Dolní kvartil	0	0	0	0	0	0	0
Minimum	0	0	0	0	0	0	0

U pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC byl medián skóre výšky jizev v POM1 roven 0 a odpovídající klinickému hodnocení výška jizvy normální (skóre 0), tj. v úrovni okolní zdravé kůže. Medián skóre výšky jizev v POM3 byl roven 1 a odpovídající klinickému hodnocení výška jizvy menší nebo rovna 2 mm nad niveau okolní zdravé kůže (skóre 1). V odstupu šesti a dvanácti měsíců po operaci byl medián výšky jizvy nulový a odpovídající hodnocení „jizva v niveau zdravého okolí“ (skóre 0).

V odstupu jednoho měsíce po operaci byla výška jizev u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC u většiny pacientů normální. Mezi POM1 a POM3 došlo k růstu jizev do výšky, v odstupu tří měsíců po operaci byly u pacientů léčených kombinovanou metodou nejčtenější jizvy nad nivó o výšce ≤ 2 mm. V následujících měsících se jizvy oplošťovali k nivó zdravého okolí. V odstupu šesti a dvanácti měsíců po operaci se jizvy normální výšky tedy jizvy v úrovni zdravého okolí vyskytovali u naprosté většiny pacientů (Tab. 5.10.16).

Tab. 5.10.16: Výška jizev dle relativních četností jednotlivých skóre ve sledovaných pooperačních měsících u obou skupin pacientů

Výška jizev [%]	POM1		POM3		POM6		POM12 APC + DEATR
	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	
Normální (0)	89	76	44	46,67	70	33	78
≤ 2mm (1)	11	19	56	46,67	30	67	18
≤ 5mm (2)	0	5	0	0	0	0	4
>5mm (3)	0	0	0	6,67	0	0	0

U pacientů léčených prostou DEATR byl medián skóre výšky jizev v POM1 byl roven 0 a odpovídající klinickému hodnocení „výška jizvy normální, tj. v úrovni okolní zdravé kůže“ (skóre 0). V odstupu tří a šesti měsíců po operaci byl medián skóre výšky jizev roven 1 a odpovídající klinickému hodnocení „výška jizvy menší nebo rovna 2 mm nad nivó okolní zdravé kůže“ (skóre 1) (Tab. 5.10.15).

1 měsíc po operaci byly u většiny pacientů léčených prostou DEATR (76 %) jizvy v nivó zdravého okolí (skóre 0), druhou nejčetnější kategorií byly jizvy nad nivó s výškou ≤ 2mm (skóre 1). Jizvy vyšší než 2mm se v POM1 vyskytovaly s četností 5 % a v POM3 s četností necelých 7 %. **V období mezi POM1 a POM6 došlo k růstu jizev do výšky**, šest měsíců po operaci se nejčastěji vyskytovali jizvy nad nivó o výšce ≤ 2 mm. Jizvy vyšší než 2mm byly zaznamenány u minoritní části pacientů v POM1 (5 %) a POM3 (6,67 %). **V odstupu šesti měsíců po operaci se u pacientů léčených prostou DEATR, stejně jako u pacientů léčených pomocí destičkového koncentráту, jizvy vyšší než 2mm nad nivó nevyskytovali** (Tab. 5.10.16).

Pro zjištění, zda jsou mezi sledovanými pooperačními měsíci ve výšce jizev rozdíly byla u obou skupin pacientů testována nulová hypotéza o rovnosti mediánů skóre výšky. Na 5% hladině významnosti α byla **nulová hypotéza u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC zamítnuta** (DEATR+APC, Kruskalův–Wallisův test: $p = 0,0036088$; prostá DEATR, Kruskalův–Wallisův test: $p = 0,0633312$), **u pacientů léčených prostou DEATR nebyly výše popsané klinicky zjevné změny výšky jizev shledány statisticky signifikantní.**

Pro detekci, **mezi kterými pooperačními měsíci** jsou změny výšky jizev u pacientů léčených kombinovanou metodou statisticky signifikantní byla provedena post-hoc analýza pomocí Kruskalova–Wallisova testu s Bonferroniho korekcí (Tab. 5.10.17). Dle výsledků post-hoc analýzy byly na 5% hladině významnosti α **shledány statisticky signifikantní rozdíly ve výšce jizev mezi POM1 a POM3.** V období **1 měsíc po operaci** byly u jednoznačně majoritní části pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC (89 %) klinicky evidentní jizvy

normální výšky, druhou nejčetnější skupinou byly jizvy s výškou ≤ 2 mm nad nivó zdravého okolí (skóre 1), jizvy vyšší než 2 mm nebyly v odstupu jednoho, tří a šesti měsíců zaznamenány u žádného z pacientů léčených kombinovanou metodou. V období po šestém pooperačním měsíci došlo u jedné pacientky s hlubokým popálením ruky, které utrpěla při epileptickém záchvatu ponořením ruky do hrnce s vařící vodou, k nárůstu jizev do výšky od 2 do ≤ 5 mm. Vzhledem k tomu, že se jednalo o hluboké cirkulární popálení ruky a prstů, byly ihned při přijetí provedeny uvolňující escharotomie. Pacientka byla ve vysokém riziku rozvoje hypertrofického jizvení, proto byla časně po zhojení zahájena komplexní léčba jizev (rehabilitace ruky, tlakové masáže, promazávání jizev, elastický tlakový návlek). Navzdory terapii došlo k rozvoji jizevnaté hypertrofie; ke vzniku jizevnatých kontraktur s nutností operačního řešení nedošlo. Nejvíce aktivní byly jizvy v odstupu tří měsíců po operaci, i přes veškerou léčbu hypertrofie přetrvávala na prstech ruky i v odstupu jednoho roku po operaci, na dorzu ruky byly jizvy zvětšiny v nivó a poddajné. Na II.–V. prstu bylo mírné omezení flexe v distálním interfalangeálním kloubu, extenze prstů byla bez omezení. V oblasti metakarpofalangeálních skloubení byla hybnost bez omezení, v důsledku hypertrofie jizev byla mírně snižená meziprstí. Byla indikována a provedena laserterapie cévním laserem. Následný vývoj jizvení již nebylo možno posoudit, protože se pacientka k další kontrole nedostavila a na výzvu nereagovala.

Tab. 5.10.17: Výška jizev dle VSS skóre – signifikance rozdílů mezi sledovanými pooperačními měsíci u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC

APC+DEATR: Výška jizev	Kruskalův–Wallisův test		Nulová hypotéza
	Test.krit.	p-value	
POM1 vs POM3	11.7778	0.000320617	Zamítnuta
POM1 vs POM6	2.80127	0.0944517	Nezamítnuta
POM1 vs POM12	1.41098	0.238521	Nezamítnuta
POM3 vs POM6	3.64236	0.0554951	Nezamítnuta
POM3 vs POM12	4.94271	0.0247043	Nezamítnuta
POM6 vs POM12	0.194678	0.663394	Nezamítnuta

Pro zjištění, zda byly rozdíly ve výšce jizev statisticky signifikantní mezi oběma skupinami pacientů bylo provedeno testování signifikance rozdílů v jednotlivých sledovaných pooperačních měsících pomocí Kruskalova–Wallisova testu s Bonferroniho korekcí (Tab. 5.10.18).

Tab. 5.10.18: Výška jizev dle VSS skóre – signifikance rozdílů mezi oběma skupinami pacientů

APC+DEATR vs Prostá DEATR : Výška jizev	Kruskalův–Wallisův test		Mannův–Whitneyův test		Nulová hypotéza
	Test.krit.	p-value	Test.krit.	p-value	
POM1	1.4518	0.232131	246.	0.222097	Nezamítnuta
POM3	0.00811594	0.929532	199.5	0.916294	Nezamítnuta
POM6	4.58937	0.030178	102.	0.0307623	Zamítnuta

Na 5% hladině významnosti α byl mezi oběma skupinami pacientů shledán **statisticky signifikantní rozdíl ve výšce jizev v odstupu šesti měsíců po operaci.**

U pacientů léčených pomocí destičkového koncentrátu byly jizvy v odstupu šesti měsíců po operaci signifikantně nižší, většina pacientů (70 %) měla jizvy v úrovni zdravého okolí.

5.10.5 CELKOVÉ VSS SKÓRE

5.10.5.1 CELKOVÉ VSS SKÓRE VE SKUPINĚ PACIENTŮ LÉČENÝCH DEATR V KOMBINACI S APC

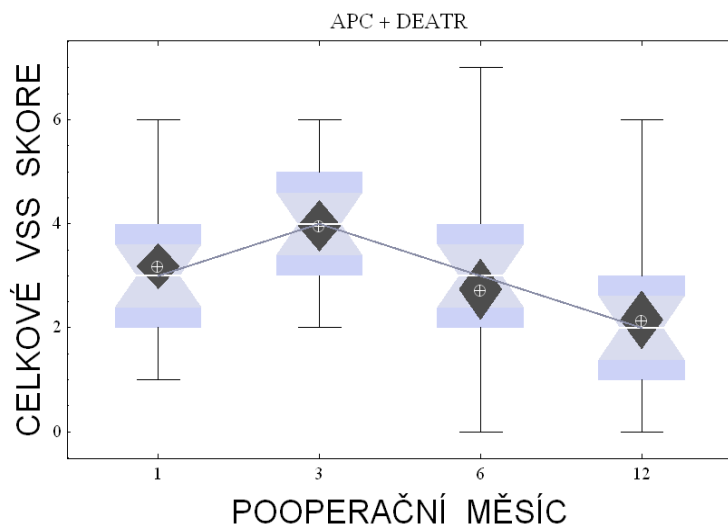
Nejprve byla provedena u obou skupin pacientů deskriptivní statistika dat celkového VSS skóre (Tab. 5.10.19).

Tab. 5.10.19: Celkové VSS skóre - deskriptivní statistika

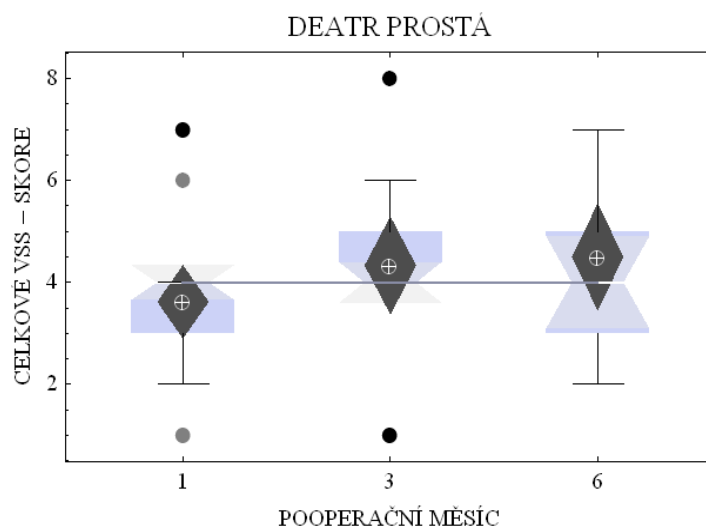
Celkové VSS skóre	POM1		POM3		POM6		POM12 APC+ DEATR
	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	
Maximum	6	7	6	8	7	7	6
Horní kvartil	4	4	5	5	4	5	3
Medián	3	4	4	4	3	4	2
Modus	3	4	3	4	3	4; 5	2
Dolní kvartil	2	3	3	4	2	3	1
Minimum	1	1	2	1	0	2	0

U pacientů léčených kombinovanou metodou byl s odstupem jednoho měsíce po operaci byl medián celkového VSS skóre roven 3, další trend byl rostoucí, maxima ve výši 4 bylo dosaženo s odstupem tří měsíců po operaci. Mezi třetím a dvanáctým pooperačním měsícem byl trend vývoje celkového VSS skóre klesající, s odstupem dvanácti měsíců po operaci byl medián roven 2 (Tab. 5.10.19, Graf 5.10.1).

U pacientů léčených prostou DEATR byl v celém sledovaném období medián celkového VSS skóre roven 4 (Tab. 5.10.19, Graf 5.10.2).



Graf 5.10.1: Vývoj celkového VSS skóre u pacientů léčených kombinovanou metodou



Graf 5.10.2: Celkové VSS skóre v odstupu 1, 3 a 6 měsíců po operaci u pacientů léčených prostou DEATR

Data VSS skóre nepocházejí z normálního rozdělení (APC+DEATR, Shapirův–Wilkův test: $p = 0.0398861$; prostá DEATR, Shapirův–Wilkův test: $p = 0.0398861$). Pro zjištění, zda jsou mezi sledovanými pooperačními měsíci rozdíly ve výši celkového VSS skóre, byla testována nulová hypotéza o rovnosti mediánů. Na 5% hladině významnosti α byla nulová hypotéza zamítnuta pouze u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC (DEATR+APC, Kruskalův–Wallisův test: $p = 0,00372986$, prostá DEATR – Kruskalův–Wallisův test: $p = 0,118834$).

U pacientů léčených prostou DEATR nebyly rozdíly celkového VSS skóre mezi jednotlivými sledovanými pooperačními měsíci shledány statisticky signifikantní. Post-hoc analýza pomocí Kruskalova–Wallisova testu s Bonferroniho korekcí pro detekci, **mezi kterými pooperačními měsíci** jsou změny statisticky signifikantní byla proto provedena pouze u pacientů léčených pomocí destičkového koncentrátu (Tab. 5.10.20).

Tab. 5.10.20: Celkové VSS skóre - testování signifikance rozdílů mezi pooperačními měsíci ve skupině pacientů léčených kombinovanou metodou

APC+DEATR: Celkové VSS skóre	Kruskalův–Wallisův test		Nulová hypotéza
	Testové kritérium	p-value	
POM1 vs POM3	5.0405	0.0232824	Nezamítnuta
POM1 vs POM6	1.67395	0.19856	Nezamítnuta
POM1 vs POM12	9.77128	0.00118502	Zamítnuta
POM3 vs POM6	9.24497	0.0016765	Zamítnuta
POM3 vs POM12	18.8983	1.78055*10⁻⁶	Zamítnuta
POM6 vs POM12	2.44095	0.11917	Nezamítnuta

Na 5% hladině významnosti α byl u pacientů léčených kombinovanou metodou shledán statisticky signifikantní rozdíl mezi mediány celkového VSS skóre mezi POM1 a POM12, mezi POM3 a POM12 a rovněž mezi POM3 a POM6. Přehled vývoje hodnot mediánů celkového VSS skóre a jednotlivých hodnocených modalit poskytuje tabulka (Tab. 5.10.21). Pro přehledné zobrazení hodnot a trendů vývoje mediánů celkového VSS skóre a jednotlivých hodnocených kvalit jizev byl sestrojen spojnicový graf (Graf 5.10.3).

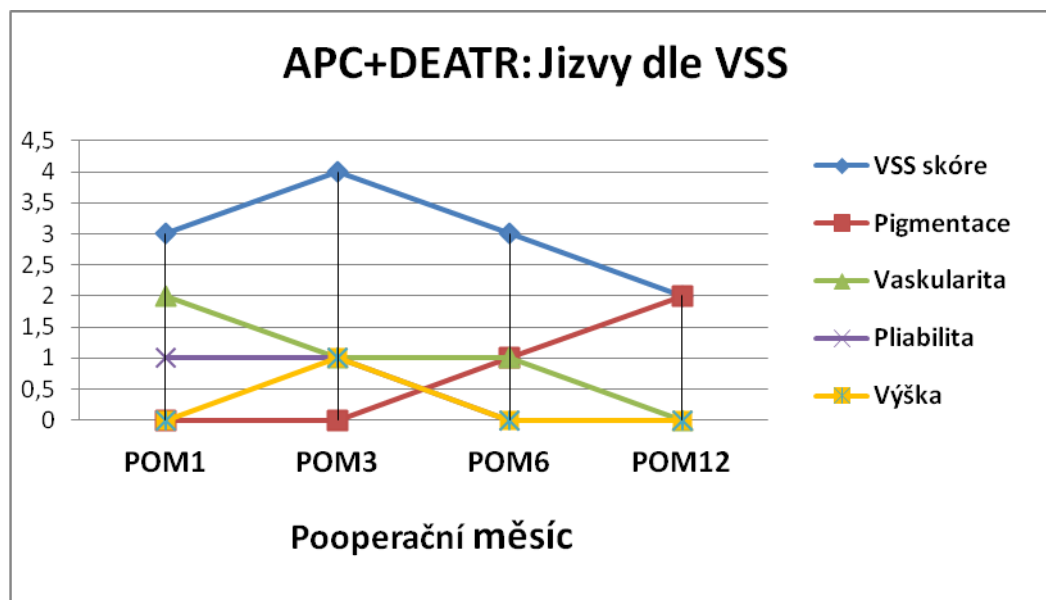
Tab. 5.10.21.: Přehled vývoje hodnot mediánů celkového VSS skóre a jednotlivých hodnocených modalit u obou skupin pacientů

VSS [mediány]	Celkové skóre		Pigmentace		Vaskularita		Pliabilita		Výška	
	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR	APC+ DEATR	Prostá DEATR
POM1	3	4	0	0	2	2	1	2	0	0
POM3	4	4	0	0	1	1	1	1	1	1
POM6	3	4	1	2	1	1	0	1	0	1
POM12	2	-	2	-	0	-	0	-	0	-

V období **1 měsíce po operaci** byla u pacientů léčených pomocí destičkového koncentrátu hodnota mediánu celkového VSS skóre rovna 3, nejvíce se na jeho hodnotě nejvíce podílela **vaskularita jizev** – jizvy byly u nadpoloviční většiny pacientů (55,6 %) červené, hyperemické, s výraznou vaskularizací. V průběhu následujících dvou měsíců hodnota celkového VSS narůstala, přičemž medián dosáhl maxima **3 měsíce po operaci**, kdy byl roven 4. V této době byly jizvy nejčastěji **růžové** (48 %), **pružné** (44,4 %) a **lehce nad niveau do výšky méně než 2 mm** (56 %). V následujících 3 měsících byl trend celkového VSS skóre klesající, medián byl s odstupem **6 měsíců po operaci** roven 3 a jizvy byly nejčastěji s **normální** (13 %) nebo **smíšenou** (9 %) **pigmentací**, **růžové** (55,6 %) nebo s **normální** (40,7 %) **vaskularitou**, s **normální pliabilitou** (51,9 %) a v úrovni okolní

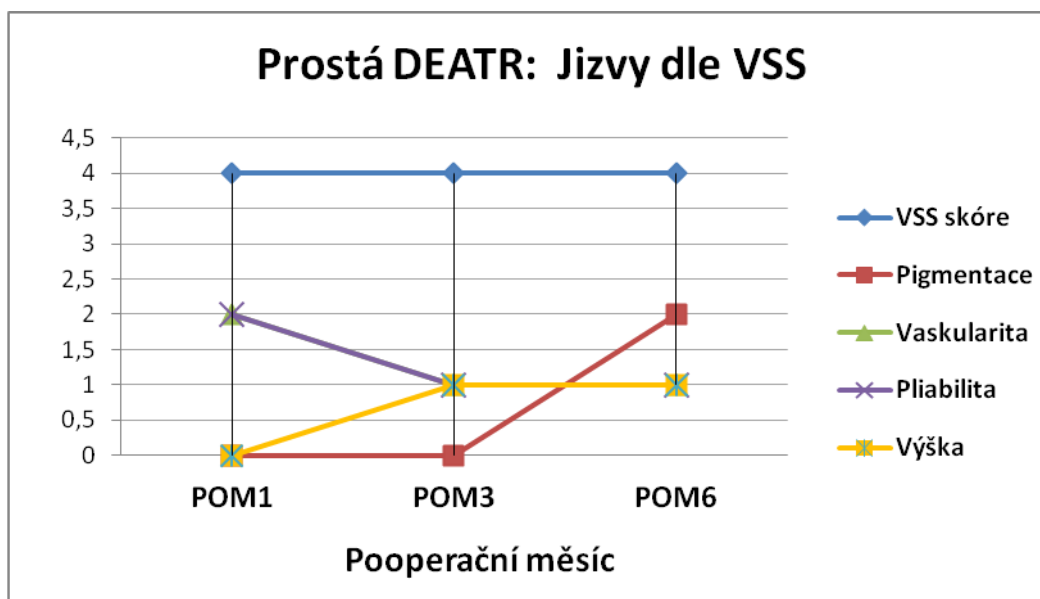
zdravé kůže (70 %). Dvanáct měsíců po operaci byl medián celkového VSS skóre roven 2, jizvy byly nejčastěji se smíšenou pigmentací (48 %), normální vaskularitou (70 %), normální pliabilitou (74 %) a v úrovni zdravého okolí (78 %).

Graf 5.10.3: Vývoj VSS skóre v POM1, POM3 a POM6 u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC



U **pacientů léčených prostou DEATR** byl pro zobrazení hodnot a trendů vývoje mediánů celkového VSS skóre a jeho jednotlivých hodnocených kvalit rovněž sestaven spojnicový graf (Graf 5.10.4). Navzdory změnám, kterými procházely jizvy z hlediska jejich jednotlivých sledovaných kvalit se hodnota mediánu celkového VSS skóre v celém sledovaném období neměnila a setrvala na hodnotě 4. S odstupem jednoho měsíce po operaci byly klinicky evidentní ponejvíce jizvy poddajné (ohebné pod tlakem prstu ruky), rudé, s normální pigmentací a v niveau okolí. S odstupem **tří měsíců** po operaci došlo ke změnám vaskularity, pliability i výšky jizev. Jako statisticky významné byly v POM3 oproti POM1 shledány pouze změny pigmentace jizev, kdy došlo k signifikantnímu nárůstu relativní četnosti **jizev hyperpigmentovaných** a jizev se smíšenou pigmentací na úkor jizev s normální pigmentací (Kruskalův–Wallisův test: $p = 0,00657391$). Trend nárůstu četnosti jizev hyperpigmentovaných pokračoval i v následujících třech měsících; s odstupem **šesti měsíců** od operace se **hyperpigmentované jizvy** hlavní měrou podílely na hodnotě celkového VSS skóre.

Graf 5.10.4: Vývoj VSS skóre v POM1, POM3 a POM6 ve skupině pacientů léčených prostou DEATR

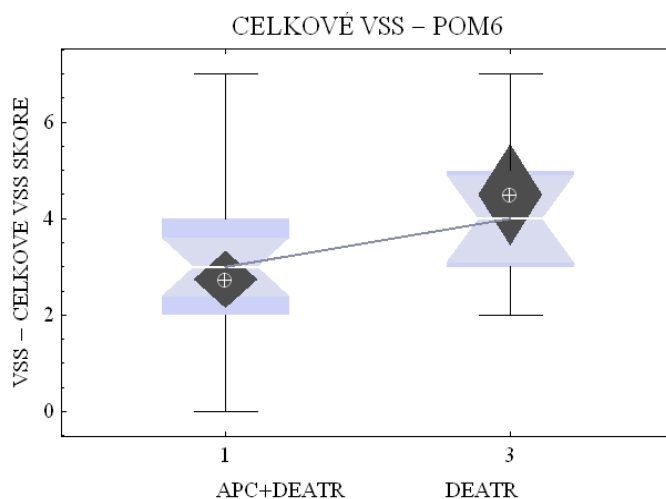


Pro zjištění, zda jsou rozdíly v celkové hodnotě VSS skóre mezi oběma skupinami pacientů statisticky významné bylo provedeno testování signifikance rozdílů (Tab. 5.10.22).

Tab. 5.10.22: Celkové VSS skóre – signifikance rozdílů mezi oběma skupinami pacientů

Celkové VSS: APC+DEATR vs Prostá DEATR	Kruskalův-Wallisův test		Mannův-Whitneyův test		Nulová hypotéza
	Test.krit.	p-value	Test.krit.	p-value	
POM1	1.11982	0.29486	234.5	0.285064	Nezamítnuta
POM3	1.28374	0.262278	160.5	0.251583	Nezamítnuta
POM6	8.27813	0.00274222	69.	0.00382016	Zamítnuta

Podle výsledků statistické analýzy byl na 5% hladině významnosti α mezi oběma skupinami pacientů shledán **statisticky signifikantní rozdíl ve výši celkového VSS skóre v odstupu šesti měsíců po operaci** (Graf 5.10.5). Statisticky signifikantně vyšší hodnoty celkového VSS skóre se s odstupem šesti měsíců po operaci vyskytovali u pacientů léčených prostou DEATR.



Graf 5.10.5: Celkové VSS skóre v odstupu 6 měsíců po operaci

Léčba pomocí destičkového koncentrátu byla spojena se statisticky významně nižšími hodnotami celkového VSS skóre v odstupu šesti měsíců po operaci, které odrážely celkově lepší stav jizvení u pacientů léčených pomocí destičkového koncentrátu (Obr. 5.10.2, Obr 5.10.3).

Obr 5.10.2.: Průběh a vývoj jizvení v odstupu a) jednoho, b) tří, c) šesti a d) dvanácti měsíců po operaci u pacienta léčeného DEATR kombinaci s APC:

V odstupu jednoho měsíce po operaci byly jizvy rudé, se smíšenou pigmentací, poddajné (ohebné pod tlakem) a v nivó zdravého okolí. Tři měsíce po operaci byly jizvy růžové, místy hyperpigmentované, pružné (ohebné s minimálním odporem) a v nivó zdravého okolí. Šest i dvanáct měsíců po operaci byly jizvy většinou s normální vaskularitou, jen místy ještě narůžovělé, se smíšenou pigmentací, s normální pliability a výškou.

a) POM1



b) POM3



c) POM6



d) POM12



Obr 5.10.3: Jizvy u pacientky léčené prostou DEATR v odstupu a) jednoho, b) tří, c) šesti a d) dvanácti měsíců po operaci:

V odstupu jednoho měsíce po operaci byly jizvy rudé, s normální pigmentací, poddajné (ohebné pod tlakem) a v nivó zdravého okolí. Tři měsíce po operaci byly jizvy rudé, s normální pigmentací, pevné, neohebné a vyvýšené nepravidelně $\leq 2\text{mm}$ vůči zdravému okolí. Šest měsíců po operaci byly jizvy růžové, se smíšenou pigmentací, pružné a při nepravidelně vyvýšené $\leq 2\text{mm}$ vůči zdravému okolí. Dvanáct měsíců po operaci byly jizvy s normální vaskularitou, smíšenou pigmentací, pružné a vyvýšené při distálním okraji $\leq 2\text{mm}$ vůči zdravému okolí.

a) POM1



b) POM3



c) POM6



d) POM12



5.11 KUTOMETRICKÝ MONITORING VISKOELASTICITY JIZEV

Nejprve byla provedena deskriptivní statistika dat parametrů R2 a Q1 (Tab. 5.11.1, Tab. 5.11.2).

Tab. 5.11.1: Kutometrie - parametr R2 – deskriptivní statistika

Parametr R2		Maximum	Horní kvartil	Medián	Dolní kvartil	Minimum
APC+DEATR:	POM1	1,0	0,820513	0,7	0,603053	0,53125
	POM3	1,0	0,922078	0,838235	0,74359	0,259259
	POM6	0,96875	0,857143	0,791411	0,711957	0,521739
	POM12	0,941176	0,834891	0,766667	0,674419	0,441026
Prostá DEATR:	POM1	0,780952	0,736842	0,677165	0,583333	0,166667
	POM3	0,9	0,821429	0,766667	0,657895	0,507042
	POM6	1,0	0,870588	0,836735	0,736842	0,455446
	POM12	0,992188	0,805405	0,777778	0,75817	0,65625
Zdravá kůže:	POM1	0,933775	0,876404	0,814516	0,733333	0,567568
	POM3	0,955789	0,87395	0,824798	0,77451	0,52381
	POM6	0,969697	0,865672	0,784615	0,661088	0,453901
	POM12	0,941176	0,834891	0,766667	0,674419	0,441026

Parametry R2 a Q1 byly zvoleny pro monitoraci viskoelastivity jizev a zdravé kůže proto, že jsou bezrozměrné, nezávislé na tloušťce kůže i na poloze inflexního bodu kutometrické křivky. Díky tomu jsou R2 a Q1 dva nejvíce robustní kutometrické parametry pro monitoraci viskoelastivity jizev i zdravé kůže.

Tab. 5.11.2: Kutometrie - parametr Q1 – deskriptivní statistika

Parametr Q1		Maximum	Horní kvartil	Medián	Dolní kvartil	Minimum
APC+DEATR:	POM1	0,958039	0,733846	0,603879	0,53027	0,470729
	POM3	0,9561	0,853638	0,770926	0,675522	0,26287
	POM6	0,936964	0,789741	0,724324	0,60972	0,458937
	POM12	0,905799	0,756716	0,696355	0,61064	0,384359
Prostá DEATR:	POM1	0,717431	0,656389	0,622632	0,51132	0,20375
	POM3	0,832063	0,765543	0,700991	0,629265	0,469859
	POM6	0,963	0,844697	0,77875	0,67195	0,385941
	POM12	0,962637	0,728426	0,700176	0,658899	0,601016
Zdravá kůže:	POM1	0,884983	0,799948	0,746019	0,675717	0,513446
	POM3	0,903547	0,815227	0,776226	0,708241	0,470238
	POM6	0,922096	0,811838	0,716592	0,598462	0,388546
	POM12	0,908287	0,77713	0,692662	0,599139	0,439002

Pro zjištění, zda se hodnoty parametrů R2 a Q1 u jizev po léčbě DEATR v kombinaci s APC a jizev po léčbě prostou DEATR signifikantně liší mezi jednotlivými sledovanými pooperačními měsíci byla testována nulová hypotéza o rovnosti mediánů. Nulová hypotéza byla na 5% hladině významnosti α zamítnuta (APC+DEATR (R2): Kruskalův–Wallisův test, $p = 0,0107375$, prostá DEATR (R2): Kruskalův–Wallisův test, $p = 2,78921 \cdot 10^{-6}$; APC+DEATR (Q1): Kruskalův–Wallisův test, $p = 0,00544116$, prostá DEATR (Q1): Kruskalův–Wallisův test, $p = 1,05871 \cdot 10^{-6}$).

Tab. 5.11.3: Kutometrie - parametr R2 – signifikance rozdílů mezi sledovanými pooperačními měsíci u jednotlivých skupin pacientů

Parametr R2		Kruskalův-Wallisův test		Nulová hypotéza
		Testové kritérium	p-value	
APC+ DEATR :	POM1 vs POM3	6.03783	0.0128192	Nezamítnuta
	POM1 vs POM6	3.04621	0.0808605	Nezamítnuta
	POM1 vs POM12	1.38464	0.241115	Nezamítnuta
	POM3 vs POM6	3.69934	0.0539737	Nezamítnuta
	POM3 vs POM12	7.70796	0.00502968	Zamítnuta
	POM6 vs POM12	1.34188	0.248119	Nezamítnuta
Prostá DEATR:	POM1 vs POM3	8.28474	0.00292566	Zamítnuta
	POM1 vs POM6	20.4733	1.29109*10⁻⁶	Zamítnuta
	POM1 vs POM12	19.6616	3.30745*10⁻⁷	Zamítnuta
	POM3 vs POM6	4.84308	0.026806	Nezamítnuta
	POM3 vs POM12	0.920408	0.343173	Nezamítnuta
	POM6 vs POM12	2.42608	0.120037	Nezamítnuta

Tab. 5.11.4: Kutometrie - parametr Q1 – signifikance rozdílů mezi sledovanými pooperačními měsíci u jednotlivých skupin pacientů

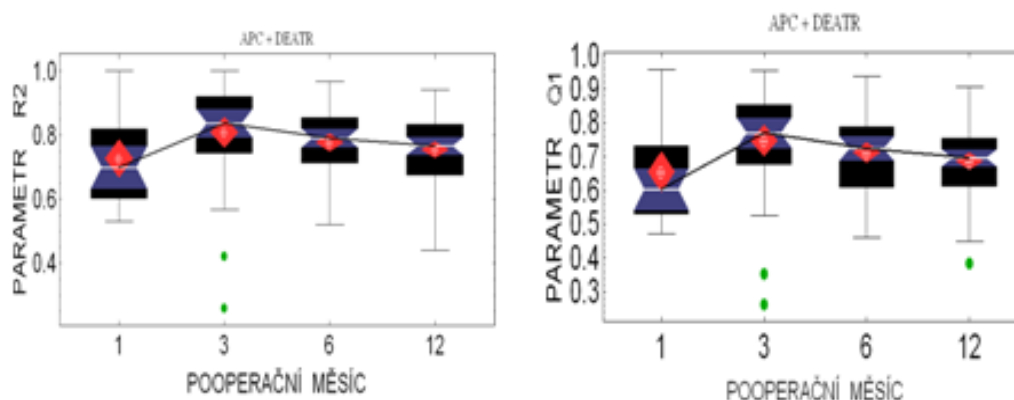
Parametr Q1		Kruskalův–Wallisův test		Nulová hypotéza
		Testové kritérium	p-value	
APC+ DEATR :	POM1 vs POM3	7.68316	0.00469318	Zamítnuta
	POM1 vs POM6	4.0497	0.0434803	Nezamítnuta
	POM1 vs POM12	1.92471	0.166414	Nezamítnuta
	POM3 vs POM6	2.87212	0.0902171	Nezamítnuta
	POM3 vs POM12	8.05388	0.00411006	Zamítnuta
	POM6 vs POM12	1.80653	0.179862	Nezamítnuta
Prostá DEATR:	POM1 vs POM3	9.19453	0.00161263	Zamítnuta
	POM1 vs POM6	21.1058	8.26841*10⁻⁷	Zamítnuta
	POM1 vs POM12	14.5007	0.0000311939	Zamítnuta
	POM3 vs POM6	5.43033	0.0188058	Nezamítnuta
	POM3 vs POM12	0.0881739	0.770293	Nezamítnuta
	POM6 vs POM12	4.29603	0.0373075	Nezamítnuta

Pro zjištění, mezi kterými sledovanými pooperačními měsíci byly uvnitř sledovaných skupin pacientů rozdíly v hodnotách parametrů R2 a Q1 statisticky signifikantní, byla provedena post-hoc analýza pomocí Kruskalova–Wallisova testu s Bonferroniho korekcí (Tab. 5.11.3, Tab. 5.11.4).

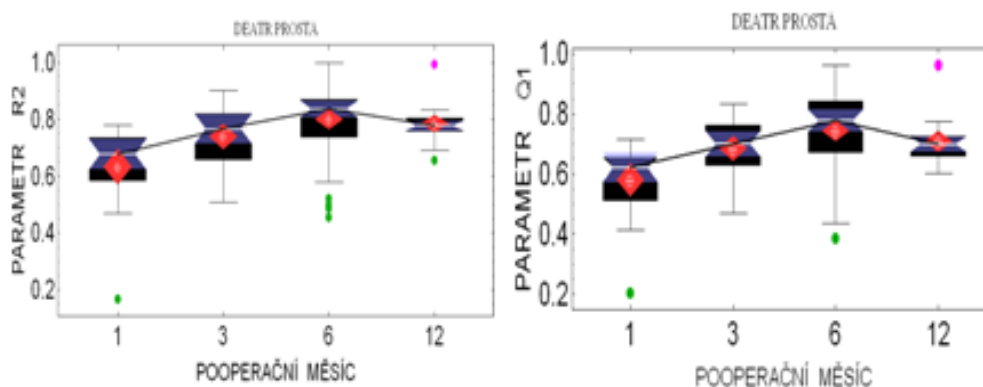
U pacientů léčených pomocí destičkového koncentrátu byl u obou sledovaných parametrů zjištěn statisticky signifikantní rozdíl viskoelastivity jizev mezi POM3 a POM12, u pacientů léčených prostou DEATR byly rozdíly viskoelastivity jizev statisticky významné mezi POM1 a POM3, POM1 a POM6 a rovněž mezi POM1 a POM12.

U jizev **po léčbě DEATR v kombinaci s APC** byl zjevný nárůst obou sledovaných parametrů mezi prvním a třetím pooperačním měsícem, tři měsíce po operaci bylo dosaženo maxima, následný trend v odstupu šesti a dvanácti měsíců po operaci byl zvolna klesající (Graf 5.11.1).

Graf 5.11.1.: Kutometrie – parametry R2 a Q1 u jizev po léčbě DEATR v kombinaci s APC



Graf 5.11.2.: Kutometrie – parametry R2 a Q1 u jizev po léčbě prostou DEATR



U jizev **po léčbě prostou DEATR** byl zjevný rostoucí trend obou sledovaných parametrů mezi prvním a šestým pooperačním měsícem, maxima bylo dosaženo později než u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC, a to šest měsíců po operaci; další trend byl zvolna

klesající (Graf 5.11.2). Hodnoty parametru R2 a Q1 u zdravé kůže byly měřeny pro možnost jejich srovnání s viskoelasticitou jizev v jednotlivých sledovaných pooperačních měsících.

Pro zjištění, zda se hodnoty parametru R2 u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC a pacientů léčených prostou DEATR liší vzájemně vůči sobě i vůči zdravé kůži v jednotlivých sledovaných pooperačních měsících bylo provedeno testování signifikance rozdílů (Tab. 5.11.5). Stejně bylo postupováno i pro parametr Q1 (Tab. 5.11.6).

Tab. 5.11.5: Kutometrie – parametr R2 – signifikance rozdílů mezi oběma skupinami pacientů a vůči zdravé kůži v jednotlivých sledovaných pooperačních měsících

Parametr R2		Kruskalův-Wallisův test		Nulová Hypotéza
		Testové kritérium	p-value	
POM1	APC+DEATR vs Prostá DEATR	2.50747	0.114237	Nezamítnuta
	APC+DEATR vs Zdravá kůže	3.76248	0.0515967	Nezamítnuta
	Prostá DEATR vs Zdravá kůže	18.1192	3.75022*10⁻⁶	Zamítnuta
POM3	APC+DEATR vs Prostá DEATR	7.84155	0.0042451	Zamítnuta
	APC+DEATR vs Zdravá kůže	0.444055	0.508597	Nezamítnuta
	Prostá DEATR vs Zdravá kůže	8.24609	0.00334432	Zamítnuta
POM6	APC+DEATR vs Prostá DEATR vs Zdravá kůže	3.50075	0.174064	Nezamítnuta
POM12	APC+DEATR vs Prostá DEATR vs Zdravá kůže	1.11871	0.573901	Nezamítnuta

Tab. 5.11.6: Kutometrie – parametr Q1 – signifikance rozdílů mezi oběma skupinami pacientů a vůči zdravé kůži v jednotlivých sledovaných pooperačních měsících

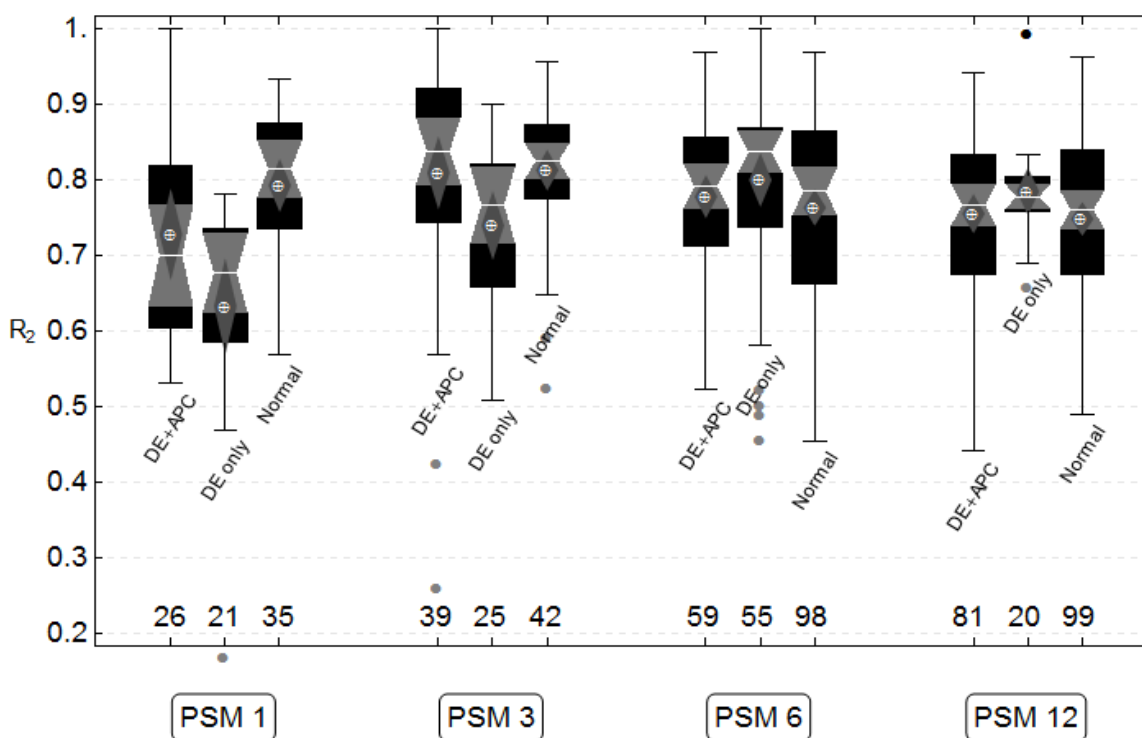
Parametr Q1		Kruskalův-Wallisův test		Nulová Hypotéza
		Testové kritérium	p-value	
POM1	APC+DEATR vs Prostá DEATR	1.28617	0.26126	Nezamítnuta
	APC+DEATR vs Zdravá kůže	5.58185	0.0168403	Nezamítnuta
	Prostá DEATR vs Zdravá kůže	17.8304	4.66339*10⁻⁶	Zamítnuta
POM3	APC+DEATR vs Prostá DEATR	6.10088	0.0123166	Zamítnuta
	APC+DEATR vs Zdravá kůže	0.0432413	0.836778	Nezamítnuta
	Prostá DEATR vs Zdravá kůže	7.20151	0.00633301	Zamítnuta
POM6:	APC+DEATR vs Prostá DEATR vs Zdravá kůže	4.60873	0.0994778	Nezamítnuta
POM12	APC+DEATR vs Prostá DEATR vs Zdravá kůže	0.485961	0.785973	Nezamítnuta

V souladu s výsledky statistické analýzy lze konstatovat, že v **odstupu jednoho měsíce po operaci** se jizvy v oblastech po léčbě pomocí destičkového koncentrátu svojí viskoelasticitou reprezentovanou parametry R2 a Q1 velmi blížily zdravé kůži, rozdíly nebyly statisticky signifikantní. Naproti tomu jizvy **po prosté DEATR** jevíly **oproti zdravé kůži signifikantně**

horší viskoelasticitu (Graf 5.11.3, Graf 5.11.4).

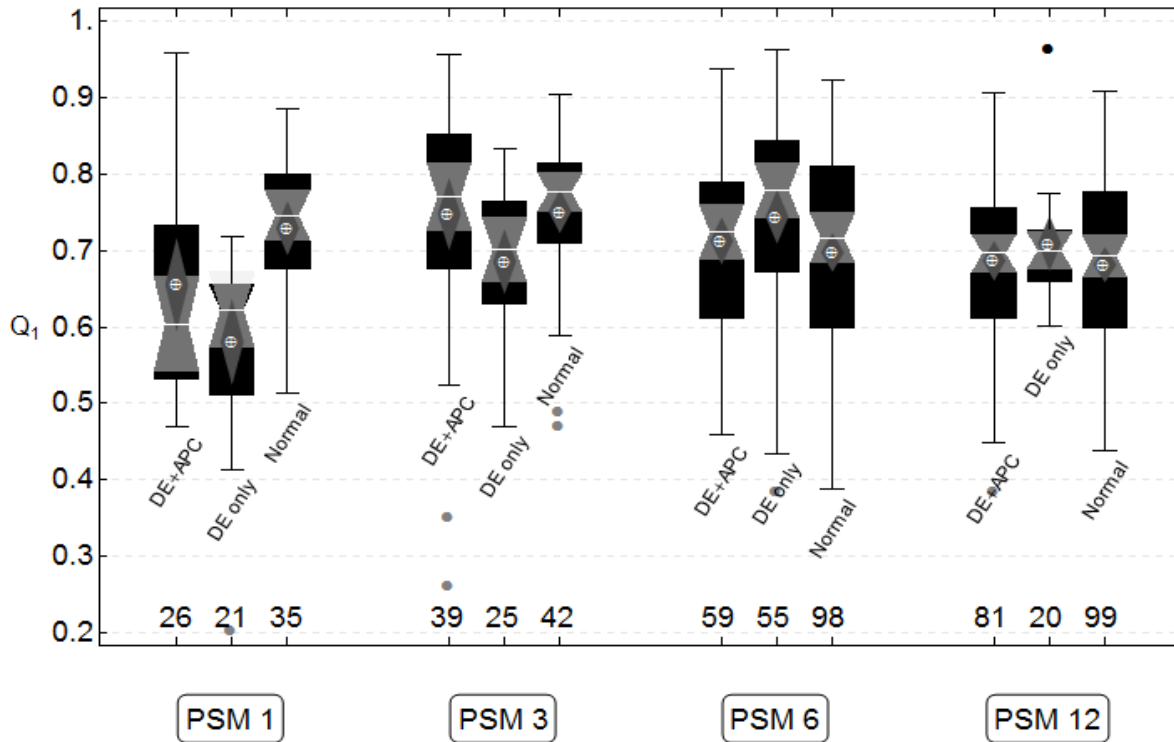
V odstupu **tří měsíců po operaci** měly **jizvy v oblastech po léčbě DEATR s aplikací destičkového koncentráту** **signifikantně lepší viskoelasticitu** reprezentovanou parametry R_2 a Q_1 než jizvy v oblastech po léčbě prostou DEATR. Jizvy v oblastech léčených DEATR v kombinaci s APC se svojí viskoelasticitou velmi blížily zdravé kůži, rozdíl nebyl signifikantní. Naproti tomu **jizvy v oblastech po prosté DEATR měly viskoelasticitu statisticky významně horší než zdravá kůže** (Graf 5.11.3, Graf 5.11.4).

Graf 5.11.3.: Kutometrie – parametr R_2 – srovnání jizev po léčbě DEATR v kombinaci s APC, jizev po léčbě prostou DEATR a zdravé kůže: na ose x jsou uvedeny počty kutometrických křivek měřených ve sledovaných oblastech v odstupu jednoho (PSM 1), tří (PSM 3), šesti (PSM 6) a dvanácti (PSM 12) měsíců po operaci; na ose y jsou hodnoty parametru R_2



V odstupu **šesti měsíců po operaci** se viskoelasticitu jizev po DEATR v kombinaci s APC, viskoelasticitu jizev po prosté DEATR a viskoelasticitu zdravé kůže vzájemně blížily natolik, že **rozdíly nebyly statisticky signifikantní**.

Graf 5.11.4.: Kutometrie – parametr Q_1 – srovnání jizev po léčbě DEATR v kombinaci s APC, jizev po léčbě prostou DEATR a zdravé kůže: na ose x jsou uvedeny počty kutometrických křivek měřených ve sledovaných oblastech v odstupu jednoho (PSM 1), tří (PSM 3), šesti (PSM 6) a dvanácti (PSM 12) měsíců po operaci; na ose y jsou hodnoty parametru Q_1



Velmi podobná situace jako šest měsíců po operaci byla i v odstupu dvanácti měsíců, avšak vzhledem k malému rozsahu kontrolní skupiny nelze v POM12 vyslovit závěr o viskoelasticitě jizev v oblastech léčených prostou DEATR. Viskoelasticita jizev po léčbě DEATR v kombinaci s destičkovým koncentrátem se **v odstupu 12 měsíců** po operaci velmi blížila viskoelasticitě zdravé kůže, **rozdíly nebyly statisticky významné (Graf 5.11.3, Graf 5.11.4).**

6. DISKUZE

Destičkové koncentráty se v chirurgických oborech medicíny používají ke zlepšení průběhu hojení různých typů ran přibližně 14 let. V průběhu této doby byly publikovány klinické studie, jejichž výsledky svědčí pro účinnost destičkového koncentrátu při podpoře hojení^[1,2,9,17,51,57,59,70,82,97,114]. V popáleninové medicíně bylo však dosud publikováno jen několik prací, které se zabývaly léčbou pomocí destičkového koncentrátu. Autoři většiny studií se přitom zaměřili na léčbu ploch po odběru dermoepidermálních autotransplantátů^[75,19,56]. Publikovány byly zejména kazuistiky, v nichž byly klinicky i histologicky prokázány příznivé účinky destičkového koncentrátu na urychlení hojení^[75,56]. Pouze jedna studie týkající se léčby odběrových ploch publikovaná v roce 2008 byla randomizovaná, její výsledky však účinnost koncentrátu na urychlení hojení odběrových ploch neprokázaly^[19].

Základním předpokladem pro přípravu účinného destičkového koncentrátu je použití vhodného zařízení, které je validováno a schváleno pro přípravu koncentrátu s léčebnými účinky. Zcela zásadní je použití tzv. uzavřeného systému, který zaručuje, že celý proces přípravy proběhne za sterilních podmínek. Současně je nutné, aby bylo centrifugací plné krve dosaženo separace krevních destiček od erytrocytů a navýšení koncentrace trombocytů bez poškození jejich viability a funkce. Pouze viabilní trombocyty jsou schopny aktivace s uvolněním aktivních růstových faktorů^[76]. Příliš rychlá centrifugace způsobuje mechanické porušení trombocytů a jejich předčasnou aktivaci, naopak pomalá centrifugace neoddělí zcela exaktně všechny leukocyty^[38]. V naší studii byl pro přípravu destičkového koncentrátu použit přístroj Harvest Smart PReP Platelet Concentrate System (Harvest Technologies Inc., Plymouth, MA, USA), který splňuje veškeré požadavky na přípravu destičkového koncentrátu. Jeho účinnost byla ověřena klinickými studii^[76] a tento přístroj je v souladu s platnou legislativou držitelem CE certifikátu (CE 61857).

Destičkový koncentrát neboli plazma bohatá na krevní destičky je bioaktivní suspenze obsahující vysokou koncentraci trombocytů v malém objemu krevní plazmy^[76]. Existuje řada typů zařízení určených pro jeho přípravu; výsledné koncentráty se podle typu použitého zařízení liší koncentrací trombocytů i obsahem dalších komponent, zejména leukocytů a strukturou fibrinu^[22]. Jednotná definice léčebného destičkového koncentrátu proto dosud nebyla stanovena. Za optimální navýšení koncentrace trombocytů je podle některých publikačních zdrojů považován trojnásobný až pětinasobný nárůst^[60]. V některých in vitro studiích byl zjištěn jako nejlépe vyhovující 2,5násobný nárůst, při kterém byla nejvíce

stimulována proliferace fibroblastů^[44]. U našich pacientů byl nárůst koncentrace trombocytů oproti původním hodnotám v periferní žilní krvi trojnásobný. Koncentrace trombocytů v destičkovém koncentrátu přitom statisticky významně korelovala s koncentrací krevních destiček v periferní žilní krvi pacientů, z níž byl léčebný koncentrát připraven. Tato korelace je v souladu s dostupnými publikačními prameny^[131]. Současně je třeba zdůraznit, že účinnost destičkového koncentrátu není dána pouze koncentrací trombocytů a množstvím uvolněných růstových faktorů. Velmi významnou roli hrají i jeho další složky, zejména leukocyty a fibrin. Aktivace destičkového koncentrátu je možná několika metodami. Nejčastěji je používán trombin, méně často i chlorid vápenatý. Při aktivaci koncentrátu chloridem vápenatým se uvolňuje dvojmocný kation Ca^{2+} , který se opakovaně účastní v koagulační kaskádě v jejích různých fázích včetně transformace protrombinu na trombin, která je rovněž Ca^{2+} dependentní^[38]. Použití trombinu pro aktivaci destičkového koncentrátu je výhodnější, neboť působí nejen aktivaci trombocytů, ale má i lokální hemostatické neboli hemostyptické účinky^[138]. Díky trombinu dochází v průběhu tvorby fibrinové sraženiny ke konverzi rozpustného fibrinogenu na nerozpustný fibrin^[145]. Trombin je jako lokální hemostyptikum využíván v chirurgických oborech medicíny desítky let. Nejdříve byl k dispozici a dlouhá léta využíván trombin bovinní. Jeho použití je však zatíženo rizikem tvorby protilátek, které mohou zkříženě reagovat s lidskými koagulačními faktory a způsobit tak až život ohrožující krvácení. Dalším rizikem je možnost vzniku anafylaktické reakce^[138]. V letech 2007–2008 byly postupně do klinické praxe zavedeny humánní plazmatický trombin a rekombinantní humánní trombin. Humánní plazmatický trombin se získává z plazmy lidských dárců, kteří jsou testováni na přítomnost krví přenosných virových onemocnění (HIV, hepatitis, parvovirus B19)^[138]. Pro lokální hemostázu je možné použít též rekombinantní humánní trombin, u něhož není riziko přenosu virů a riziko tvorby protilátek je minimalizováno^[52,103]. V naší studii byl k aktivaci destičkového koncentrátu použit autologní trombin, který je díky svému původu naprosto bezpečný a není zatížen riziky spojenými s aplikací bovinního, humánního či rekombinantního trombinu^[37,104]. Autologní trombin používaný k aktivaci koncentrátu trombocytů přispěl ke zlepšení hemostázy v oblasti nekrektomovaných a bezprostředně transplantovaných ploch. Precizní hemostáza je přitom jedním ze základních předpokladů pro nekomplikovaný průběh hojení transplantovaných ploch. Tvorbě pooperačních hematomů má zabránit i „meshování“ kožních štěpů, které umožňuje nejenom jejich expanzi, nýbrž i volný odchod ranné sekrece eventuálně krve. Z klinické praxe však víme, že v případě krvácivých pooperačních komplikací ani rozšířování kožních štěpů nedokáže mnohdy zabránit vytvoření hematomu. Ten bývá plošný, způsobuje oddělení štěpů od spodiny a vytváří mezivrstvu, která

brání styku štěpů se spodinou. Takto působí dislokaci štěpů a současně se zvyšuje riziko vzniku a rozvoje infekčních komplikací. Chirurgická revize transplantovaných ploch s poměrně komplikovanou evakuací hematomu je v těchto případech nezbytná a vždy je spojena s rizikem ohrožení vitality štěpů a jejich částečného či kompletního nepřihojení. U pacientů léčených pomocí destičkového koncentrátu tak bylo díky použití autologního trombinu nižší riziko pooperačních krvácivých komplikací ve srovnání s pacienty léčenými prostou DEATR.

Všechny druhy autotransplantátů jsou při odběru plně odděleny od svého dárcovského místa a stávají se tak volnými grafty zcela zbavenými svého původního cévního zásobení. Neovaskularizace těchto autotransplantátů následně probíhá ze spodiny a z okrajů transplantovaných oblastí^[61]. Kvalitní fixace kožních štěpů je jedním z předpokladů jejich nekomplikovaného přihojení. U pacientů léčených pomocí destičkového koncentrátu byla fixace štěpů ke spodině transplantovaných ploch signifikantně lepší než u pacientů léčených prostou DEATR. Destičkový koncentrát byl aplikován na plochy transplantované meshovanými DEAT bezprostředně po jejich přiložení na nekrektomované plochy. Oky meshovaných štěpů koncentrát v podobě hustší tekutiny pronikl na spodinu nekrektomovaných ploch a vytvořil plošnou mezivrstvu mezi lůžkem po nekrektomii a spodinou zpočátku volně posunlivých kožních štěpů. V odstupu asi 40 sekund po aplikaci destičkového koncentrátu a jeho aktivaci autologním trombinem došlo ke gelifikaci koncentrátu, která byla spojena s pevnou fixací kožních štěpů ke spodině a jejich výbornou retencí v lůžku po nekrektomii. Takto byla minimalizována traumatizace spodiny transplantovaných ploch i spodiny kožních štěpů, ke které dochází v důsledku jejich mikroposunů v pooperačním průběhu hojení.

Gelifikace koncentrátu nastává po aktivaci trombocytů, kdy dochází jednak k degranulaci α -granul s uvolněním jejich obsahu, jednak nastává agregace trombocytů a rozpustný fibrinogen koncentrátu účinkem trombinu polymeruje na nerozpustný fibrin za tvorby fibrinové sítě. Adhezivní účinky destičkového koncentrátu lze z tohoto pohledu přirovnat k účinkům fibrinového lepidla, oproti kterému se však liší vysokou koncentrací trombocytů s obsahem bioaktivních složek, zejména trombocytárních růstových faktorů, které významně podporují procesy hojení^[144].

Signifikantně lepší adheze kožních štěpů k lůžku po nekrektomii byla shledána u pacientů léčených pomocí destičkového koncentrátu ve všech sledovaných pooperačních dnech s výjimkou desátého pooperačního dne. Z pohledu klinické praxe je přitom pro nekomplikované hojení nejvýznamnější kvalitní adheze kožních štěpů v časném pooperačním

průběhu (tj. v průběhu prvních 4–6 pooperačních dní), neboť zabrání dislokaci i drobným posunům autotransplantátů a umožní tak nerušený průběh neopitelizace i neoangiogeneze. U pacientů léčených pomocí destičkového koncentráту byla méně výrazná sekrece mezi oky DEAT. Tato menší sekrece mohla souviset s protizánětlivými účinky koncentráту a současně s lepší adhezí kožních štěpů ke spodině transplantovaných ploch. Antimikrobiální účinky destičkového koncentráту a jejich podstata dosud nejsou dostatečně prozkoumány. Na základě dosavadních poznatků se nositeli antimikrobiálních účinků APC jeví nikoli trombocyty, nýbrž složky plazmy, zejména plazmatický komplementový systém^[14]. Pro tento fakt svědčí mimo jiné i výsledky „in vitro“ studie na kultivačních půdách, ve které byly prokázány antimikrobiální účinky pouze u vzorků destičkového koncentráту s aktivním plazmatickým komplementovým systémem, zatímco vzorky APC s inaktivovaným komplementovým systémem antimikrobiální účinky nevykazovaly^[14]. Nositeli významných protiinfekčních účinků jsou i leukocyty rovněž obsažené v destičkovém koncentráту a uplatňující se při nepřímé likvidaci bakterií^[83]. V trombocytárních α -granulech jsou taktéž obsaženy kationické peptidy, které hrají velmi významnou roli v obranné reakci hostitele na bakteriální infekci^[146].

Signifikantně lepší adheze (fixace) a současně menší sekrece mezi oky meshovaných kožních štěpů se společně podílely na celkově lepší vitalitě kožních štěpů u pacientů léčených dermoepidermální autotransplantací v kombinaci s APC. Topickou transplantací destičkového koncentráту na plochy transplantované meshovanými kožními štěpy byly vytvořeny optimální vstupní podmínky pro možnost uplatnění bioaktivních účinků trombocytárních růstových faktorů a dalších složek destičkového koncentráту. Klinickým výsledkem byl nekomplikovaný a rychlý průběh hojení u naprosté většiny našich pacientů.

Výborná adheze kožních štěpů byla u pacientů léčených pomocí destičkového koncentráту spojena též s menším rozsahem jejich nepřihojení. Na nepřihojení DEAT se vždy podílí kombinace několika faktorů. Díky lepší fixaci štěpů nedocházelo k jejich dislokaci a traumatizaci posuny vůči spodině, bylo minimalizováno riziko vzniku hematomu či seromu a s tím souviselo i menší riziko vzniku infekce transplantovaných ploch. Všechny tyto výše uvedené faktory mají kauzální vztah k nepřihojení kožních štěpů^[109]. V souladu s výše uvedenými skutečnostmi byl u pacientů léčených pomocí destičkového koncentráту, průběh hojení transplantovaných ploch rychlejší i kvalitnější. Dosažené funkční a estetické výsledky jizvení byly rovněž výrazně lepší. Rychlý a nekomplikovaný průběh hojení je předpokladem pro příznivý průběh jizvení a redukci rizika jizevnaté hypertrofie^[41,85]. Tento předpoklad byl u pacientů léčených pomocí destičkového koncentráту naplněn.

U pacientů léčených pomocí destičkového koncentrátu byla laboratorně sledována systémová zánětlivá odezva. Při infekčních komplikacích hojení dochází typicky k leukocytóze a elevaci sérové koncentrace CRP^[94]. Počty leukocytů v žilní krvi vykazovaly v pooperačním průběhu po DEATR v kombinaci s APC oproti počtům před operací statisticky signifikantní pokles na konci druhého pooperačního týdne v POD14, a to oproti POD7 i vůči hodnotám zjištěným před operací. U pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC byl patrný vývoj hodnot koncentrace leukocytů odpovídající (s prodlevou v řádech dnů) nekomplikovanému přihojování kožních graftů. Předoperačně byla u většiny pacientů (75 %) zjištěna elevace hodnot CRP. Po nekrektomii hlubokých popálenin a bezprostřední dermoepidermální autotransplantaci v kombinaci s lokální aplikací destičkového koncentrátu byl zaznamenán setrvale klesající trend zvýšených hodnot CRP, v POD7 byly hodnoty CRP v normě u 54 %, v POD14 byla normalizace hodnot CRP evidentní u 86 %. U pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC byl zřetelný vývoj hladin CRP, který odpovídal nekomplikovanému přihojování kožních štěpů.

Lokální aplikace destičkového koncentrátu nebyla spojena se systémovou odezvou v oblasti hemokoagulace (TČ, Quick, INR, APTT) ani s elevací hodnot jaterních enzymů (ALT, AST, GMT), což svědčí pro pouze lokální účinky topicky aplikovaného destičkového koncentrátu.

Statistickou analýzou byla na 5% hladině významnosti α zjištěna ojedinělá signifikantní korelace mezi koncentrací VEGF a pokročilostí hojení v POD18. Tato korelace byla potvrzena i lineární regresí. Naproti tomu nebyla prokázána statisticky signifikantní korelace mezi koncentrací VEGF v destičkovém koncentrátu a rychlostí hojení mezi POD4 až POD16, ani mezi koncentrací PDGF v destičkovém koncentrátu a rychlostí hojení transplantovaných ploch v celém sledovaném pooperačním průběhu. V souladu s výsledky statistické analýzy lze konstatovat, že hladiny VEGF v destičkovém koncentrátu signifikantně ovlivnily pokročilost hojení v POD18. Vzhledem k faktu, že v celém sledovaném pooperačním průběhu byla tato korelace detekována jako ojedinělá, je třeba k hodnocení tohoto výsledku přistoupit kriticky a s opatrností. Z klinického pohledu je nepravděpodobná existence signifikantní korelace pouze v jediném a navíc velmi pozdním sledovaném pooperačním průběhu. Navíc v dosud publikovaných studiích, nejspíše v důsledku interindividuální variability v množství uvolněných aktivních růstových faktorů, nebyla detekována ani signifikantní korelace mezi koncentrací růstových faktorů a koncentrací trombocytů v destičkovém koncentrátu^[32]. Výše uvedená korelace by tak měla být předmětem dalšího zkoumání s časovým odstupem a po zvýšení počtu sledovaných pacientů.

Obě skupiny pacientů se statisticky významně lišily délkou doby trvání operace. Operace byla významně delší u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC v řádu desítek minut. Příprava koncentráту probíhala simultánně s nekrektomií hlubokých popálenin a neměla vliv na délku operace. Hlavním faktorem prodloužení operace byla vlastní aplikace koncentráту, který byl v podobě hustší tekutiny aplikován na plochy transplantované kožními štěpy a poté velmi šetrně dvěma prsty ruky roztírán do tenké vrstvy, která následně gelifikovala. Pro zajištění řádné retence koncentráту v cílové oblasti byla nutná velmi pečlivá aplikace. Časově nejnáročnější přitom byla aplikace koncentráту na konvexní či svisle orientované plochy – typicky v oblastech kloubů a při cirkulární transplantaci na končetinách. Doba trvání operace je velmi limitující u pacientů s rozsáhlým popáleninovým úrazem, který je spojen s rozvojem popáleninového šoku, nutností protišokové terapie a se závažnou alterací celkového stavu^[64]. Zde se jeví faktor prodloužení doby operace spojený s aplikací destičkového koncentráту jako velmi závažný. U velmi rozsáhle a kriticky popálených je z tohoto důvodu aplikace koncentráту prakticky kontraindikována. Obecně je nutno pečlivě zvažovat léčbu pomocí destičkového koncentráту u pacientů, kteří jsou rizikováni z pohledu celkové anestezie a u nichž by prodloužení operace mohlo vést k celkovým komplikacím. U každého pacienta podstupujícího celkovou anestezii je třeba indikaci léčby destičkovým koncentrátem stanovit individuálně, nejlépe ve spolupráci s anesteziologem. Hlavní faktory ovlivňující anesteziologické postupy u popálených jsou rozsah, lokalizace a hloubka popálení, věk pacienta, mechanismus úrazu, sdružená poranění a přítomnost komplikujících onemocnění^[64]. Možnou alternativou je v indikovaných případech provedení operace ve svodné anestezii^[142], u nerozsáhlých popálenin lze operaci provést v lokální anestezii. Použití destičkového koncentráту v léčbě hlubokých popálenin malého rozsahu má význam zejména ve funkčně významných lokalizacích (ventrální strana krku, axily, podkolení, nártý), kde jsou zvýšená rizika rozvoje hypertrofického jizvení a vzniku jizevnatých kontraktur.

Na základě našich klinických zkušeností nelze doporučit aplikaci destičkového koncentráту na rozsah ploch větší než 10 % TBSA, a to zejména vzhledem k časové náročnosti operace. Podle současných poznatků a v souladu s publikovanými údaji považujeme za nevhodné použití léčby pomocí APC u pacientů s rozsáhlým popáleninovým úrazem, u nichž dochází v časném období po traumatu k trombocytopenii a rovněž k poruchám funkce trombocytů, přičemž patofyziologie těchto poruch a jejich důsledky dosud nejsou dostatečně probádány^[140].

Nekrektomie a kožní autotransplantace jsou jedinou kauzální léčbou hlubokého popálení, tj. popálení hloubky stupně III a nehojícího se popálení hloubky stupně IIb^[133]. Nejméně 30 %

pacientů po operační léčbě hlubokého popálení je postiženo hypertrofickým jizvením^[134]. Prevalence vzniku patologického jizvení po popálení není dosud exaktně vysvětlena^[40] a ve skutečnosti zůstává neznámá^[130]. Důvodem je zejména nejednotná klasifikace hypertrofických jizev, stejně tak jako existence velkého množství různých škál používaných pro hodnocení kvality jizev po popálení. Výsledky studií zaměřených na incidenci hypertrofického jizvení po popálení se tak značně liší a pohybují se v širokém pásmu od 30 % až do 91 %^[40,130,132,139,141]. U hlubokých popálenin s nutností operačního řešení je chirurgická léčba spojena s vyšším rizikem rozvoje hypertrofického jizvení nežli u popálenin s možností spontánního zhojení při konzervativní terapii^[40]. Ke kožní autotransplantaci je možné použít kožní štěpy v plné tloušťce kůže, dermoepidermální autotransplantáty nebo tenké epidermální autotransplantáty. Každý typ kožních transplantátů má svoje přesně stanovené indikace. Nejčastěji jsou v běžné praxi popáleninové medicíny používány k transplantaci hlubokých ploch dermoepidermální kožní štěpy, které mohou být nemeshované nebo meshované, jimiž lze díky jejich expanzi transplantovat plochy o velikosti větší než je velikost odběrových ploch. Meshované kožní štěpy jsou spjaty s vyšším rizikem rozvoje hypertrofického jizvení nežli štěpy nemeshované^[137], neboť novotvořený epitel uvnitř ok štěpu neobsahuje dermis, je proto mechanicky i funkčně insuficientní a má větší sklon ke kontrakci^[61]. V běžné klinické praxi popáleninové chirurgie je v případě dostatku odběrových ploch nejčastěji používaná expanze 1:1,5 či 1:2. Tato expanze je při nekomplikovaném hojení spojena s rychlým průběhem epitelizace, relativně dobrými výsledky následného jizvení a byla použita i u našich pacientů. Naopak při expanzi 1:3 a vyšší probíhá epitelizace uvnitř ok pomaleji, je zde vysoké riziko vzniku hypertrofické granulační tkáně (tzv. „kočičí hlavy“, v anglické literatuře „cobble stones“) a v průběhu měsíců následujících po zhojení zde dochází v důsledku excesivní fibrózy k rozvoji hypertrofického jizvení s výraznou kontrakcí a často až ke vzniku kontraktur s nutností následného chirurgického řešení^[61]. K rozvoji hypertrofického jizvení dochází v průběhu 4 až 8 týdnů po zhojení^[119], aktivní růstová fáze jizev obvykle přetrvává 6 měsíců, poté následuje pozvolná regrese hypertrofie trvající individuálně několik měsíců až několik let^[49,3].

Jizvy, jako trvale zjevné následky popáleninového traumatu, významně ovlivňují kvalitu života osob po prodělaném termickém úrazu. Vzhled a kvalita jizev jsou výsledkem působení více faktorů. Uplatňují se okolnosti vlastního úrazu, první pomoc a léčba v průběhu akutní fáze nemoci z popálení, hloubka a rozsah postižení, přítomnost infekčních komplikací, operační postupy, pooperační péče, rehabilitace a péče o jizvy po zhojení, vrozené dispozice a poruchy genové exprese fibroblastů^[64]. Pacienti s termickým traumatem představují velmi

heterogenní skupinu z pohledu věku, etiologie úrazu, rozsahu a hloubky popálení i přítomnosti komorbidit. Je prokázáno, že míra a závažnost psychických následků po termickém traumatu do značné míry závisí na psychickém stavu pacienta před úrazem a v době úrazu^[135]. U 13–45 % pacientů po termickém traumatu dochází k rozvoji posttraumatické stresové poruchy, přičemž viditelné následky popálení v podobě jizev jsou jednou z jejich příčin^[148]. Naopak rozsah popálení není jednoznačným prediktorem pro rozvoj posttraumatické stresové poruchy. Závažné poruchy psychického stavu byly zjištěny i u mnoha pacientů s popálením o rozsahu menším než 1 % TBSA^[147]. Výsledný vzhled a kvalita jizev přímo ovlivňují psychický stav pacienta, mohou vést ke vzniku deprese, úzkostných poruch i k rozvoji psychosomatických onemocnění. Co nejlepší funkční a estetický výsledek jizvení je tak mimořádně důležitým cílem léčby popálení.

Podle výsledků analýzy stavu a vývoje jizvení byly mezi oběma skupinami pacientů shledány statisticky významné rozdíly v kvalitě jizev v odstupu jednoho a šesti měsíců po operaci. Po šesti měsících od operace byly jizvy u pacientů léčených pomocí destičkového koncentráту statisticky významně nižší než jizvy po léčbě prostou DEATR. Většina pacientů (70 %) léčených pomocí destičkového koncentráту měla povrch jizev 6 měsíců po operaci v úrovni okolní zdravé kůže. Naproti tomu většina pacientů (67 %) léčených prostou dermoepidermální autotransplantací měla povrch jizev vyvýšený nad úroveň zdravého okolí o ≤ 2 mm. Stejně tak byly 6 měsíců po operaci u pacientů léčených pomocí destičkového koncentráту statisticky významně nižší i hodnoty celkového VSS skóre, které je dané souhrnným hodnocením cévnatosti, pliability, výšky a pigmentace jizev. V odstupu 6 měsíců od operace byly u pacientů léčených pomocí APC jizvy nejčastěji s normální pigmentací (48,2 %), růžové (55,6 %), s normální pliability (51,9 %) a v úrovni okolní zdravé kůže (70 %). Naproti tomu u pacientů léčených prostou DEATR byly jizvy půl roku po operaci nejčastěji hyperpigmentované (42 %), růžové (42 %), ohebné pod tlakem ruky (42 %) a vyvýšené nad úroveň zdravého okolí do výšky ≤ 2 mm.

Jizvy po léčbě pomocí destičkového koncentráту jevíly rychlejší dynamiku maturace a časnější přechod do fáze regrese jizvení. V odstupu jednoho měsíce po operaci byla pliability jizev signifikantně lepší u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC; u většiny pacientů (70 %) byly klinicky evidentní jizvy pružné tedy ohebné s minimálním odporem. Naproti tomu u pacientů léčených prostou DEATR byla četnost pružných jizev statisticky významně nižší (47,6 %), se stejnou četností (47,6 %) byly zastoupeny jizvy ohebné pod tlakem ruky, zatímco četnost jizev s normální pliability byla nulová.

Klinické hodnocení kvality jizev pomocí skórovacích škál je standardním a nejčastěji používaným prostředkem hodnocení stavu a vývoje jizvení i efektivity léčby v klinické praxi chirurga zabývajícího se kvalitou hojení kůže. To je vždy do značné míry subjektivní, a proto je snaha o jeho objektivizaci^[35]. Výsledky klinického hodnocení pliability jizev byly objektivizovány pomocí kutometrie, která je všeobecně uznávanou metodou pro hodnocení viskoelastických vlastností jizev i zdravé kůže^[25]. Jizvy po léčbě pomocí destičkového koncentrátu jevíly při kutometrii dřívější návrat viskoelastivity k hodnotám zdravé kůže nežli jizvy po léčbě prostou DEATR, a to v časovém odstupu jednoho a tří měsíců od operace čili v časně fázi maturace jizev.

Závěrem lze konstatovat, že u pacientů s hlubokými popáleninami indikovanými k operačnímu řešení byla léčba pomocí destičkového koncentrátu spojena s rychlejším a kvalitnějším hojením transplantovaných ploch, lepší kvalitou jizev a rychlejším návratem viskoelastivity jizev směrem k normě.

V dostupném písemnictví dosud nebyla, s výjimkou průběžných výsledků naší studie^[136,143], u popálených problematika hojení ploch transplantovaných dermoepidermálními kožními štěpy v kombinaci s topickou transplantací destičkového koncentrátu a problematika následného jizvení publikována. Z tohoto hlediska je tato práce svým provedením a obsahem ojedinělá a inovativní. Metodika transplantace byla přihlášena do patentového řízení v USA, které tam v současné době probíhá.

7. ZÁVĚRY

7.1 DEMOGRAFICKÉ CHARAKTERISTIKY OBOU SLEDOVANÝCH SOUBORŮ PACIENTŮ

Mezi oběma skupinami pacientů nebyly shledány statisticky signifikantní rozdíly z pohledu věkového složení, zastoupení pohlaví, etiologie a rozsahu popálení, časování operace, rozsahu nekrektomie a dermoepidermální autotransplantace, ani v použité mesh expanzi kožních štěpů. Stejně tak nebyly mezi oběma skupinami statisticky signifikantní rozdíly v prevalenci komorbidit, prevalenci kouření, délce hospitalizace a její finanční nákladnosti. Oba soubory pacientů byly srovnatelné i z pohledu vstupních nutričních charakteristik (BMI, riziko malnutrice).

Obě skupiny pacientů se významně lišily délkou doby trvání operace. **Operace byla delší u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC, a to o 50 minut z pohledu hodnoty mediánu.** Na základě naší klinické zkušenosti došlo k prodloužení operace zejména pokud byl destičkový koncentrát aplikován na více než 4 % TBSA anebo při aplikaci destičkového koncentrátu na konvexní či svise orientované plochy. Destičkový koncentrát byl aplikován **z hlediska rozsahu popálení u pacientů s lehkým anebo se středně závažným popálením.** Pacienti podstupovali operační léčbu v plně stabilizovaném stavu a výše uvedené prodloužení délky operace nebylo u žádného z pacientů spojeno s rozvojem komplikací.

7.2 LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ

Připravený destičkový koncentrát měl ve srovnání se vstupní plnou žilní krví **signifikantně:**

- a) **vyšší koncentraci trombocytů (3x),**
- b) **vyšší koncentraci leukocytů (1,8x),**
- c) **menší střední objem trombocytů (pokles MPV na 91 %),**
- d) **nižší koncentraci erytrocytů (6,8x),**
- e) **nižší koncentraci hemoglobinu (9,2x)**
- f) **nižší hodnoty hematokritu (7,5x).**

Statistickou analýzou **nebyla** na 5% hladině významnosti α zjištěna signifikantní **korelace mezi koncentrací trombocytů a koncentrací růstových faktorů v destičkovém koncentrátu.** Stejně tak **nebyla** zjištěna signifikantní **korelace mezi koncentrací trombocytárních růstových faktorů (PDGF, VEGF) v destičkovém koncentrátu a rychlostí hojení transplantovaných ploch.**

Lokální aplikace destičkového koncentrátu nebyla v pooperačním průběhu spojena se

systemovou odezvou v oblasti hemokoagulace (TČ, Quick, INR, APTT) ani se systemovou odezvou v podobě statisticky signifikantních rozdílů hladin jaterních enzymů (ALT, AST, GMT) předoperačně a v pooperačním průběhu. Tento fakt nepřímo svědčí pro **pouze lokální účinky topicky aplikovaného autologního destičkového koncentrátu.**

Předoperačně byla u většiny pacientů (75 %) elevace hodnot CRP. Po nekrektomii hlubokých popálenin a bezprostřední DEATR v kombinaci s lokální aplikací APC byl zaznamenán setrvale klesající trend hodnot CRP, který byl potvrzen jako statisticky signifikantní. V POD7 byly hodnoty CRP v normě u 54 %, v POD14 u 86 %. **S nižšími hodnotami CRP signifikantně koreloval rychlejší průběh hojení.** Vysoká pokročilost hojení byla doprovázena odpovídajícím ústupem systémové zánětlivé odezvy v podobě normalizace hodnot CRP v POD7 a v POD14 (86 % pacientů). **V souvislosti s lokální aplikací destičkového koncentrátu nedošlo k neočekávanému vývoji hodnot CRP ve smyslu jejich abnormální či prolouvané elevace. Vývoj hodnot CRP odpovídal nekomplikovanému přihojování kožních štěpů.**

U pacientů léčených pomocí destičkového koncentrátu byly **počty leukocytů** v žilní krvi v POD14 statisticky signifikantně nižší oproti POD7 i vůči hodnotám před operací. Předoperačně i pooperačně byla leukocytóza evidentní u menšiny pacientů s jednoznačně klesající tendencí v pooperačním průběhu. **U pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC odpovídal vývoj hodnot koncentrace leukocytů s prodlevou v rádech dnů nekomplikovanému přihojování kožních štěpů.**

7.3 HISTOPATOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ

U všech pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC byla histologicky potvrzena přítomnost viabilních trombocytů (Obr. 5.3.1, 5.3.2, 5.3.3). PDGF pozitivita byla detekována ve všech vzorcích dermoepidermálních štěpů, které obsahovaly dostatečný lem koria pro možnost vyšetření PDGF positivity. Expres PDGF byla soustředěna v oblasti germinální vrstvy kožních štěpů, tedy v oblasti, kde se obvykle nalézá nejvíce progenitorových buněk. U naprosté většiny pacientů nebyla detekována pozitivní exprese VEGF. U 7 pacientů nebyla exprese VEGF vyšetřitelná pro příliš tenký lem koria dermoepidermálního autotransplantátu. U ostatních pacientů jsou důvody neprokázání přítomnosti VEGF ve vyšetřovaných vzorcích pouze spekulativní. Příčinou mohlo být jak pozdější uvolnění VEGF z trombocytárních α -granul po více než 24 hodinách od aktivace destičkového koncentrátu, tak selhání metody zvolené pro detekci VEGF. Nepřítomnost VEGF jako důvod jeho neprůkaznosti je sice možnou, avšak málo pravděpodobnou příčinou vzhledem k pozitivitě průkazu PDGF.

7.4 KVALITA HOJENÍ TRANSPLANTOVANÝCH PLOCH

7.4.1 ADHEZE KOŽNÍCH ŠTĚPŮ KE SPODINĚ TRANSPLANTOVANÝCH PLOCH V POOPERAČNÍM PRŮBĚHU

Adheze kožních štěpů jako obraz jejich fixace k lůžku po nekrektomii byla u obou skupin pacientů vysoce uniformní a bez signifikantních rozdílů mezi jednotlivými sledovanými POD. U většiny pacientů léčených pomocí destičkového koncentrátu byla v celém sledovaném pooperačním průběhu zjevná **kompletní adheze (fixace) kožních štěpů**. U většiny pacientů léčených prostou DEATR byla v celém sledovaném pooperačním průběhu zjevná **neúplná adheze kožních štěpů** (Tab 5.4.3). **Rozdíly** v adhezii kožních štěpů byly **mezi oběma skupinami pacientů** shledány na 5% hladině významnosti α **statisticky signifikantní**, a to ve všech sledovaných POD.

Léčba pomocí destičkového koncentrátu byla spojena s významně lepší adhezí (fixací) kožních štěpů k lůžku po nekrektomii (Tabulka 5.4.2, Graf 5.4.1).

7.4.2 SEKRECE MEZI OKY MESHOVANÝCH KOŽNÍCH GRAFTŮ

Sekrece mezi oky meshovaných kožních štěpů byla u obou skupin pacientů vysoce uniformní a bez signifikantních rozdílů mezi jednotlivými sledovanými POD.

Naprostá většina pacientů léčených **DEATR v kombinaci s APC** byla **bez sekrece mezi oky** meshovaných kožních štěpů. U žádného z pacientů nebyla v pooperačním průběhu klinicky evidentní seropurulentní anebo purulentní sekrece signalizující přítomnost infekčních komplikací (Tab 5.4.2.5, Graf 5.4.3).

U většiny pacientů léčených prostou DEATR byla během prvních šesti pooperačních dní mezi oky DEAT klinicky evidentní **sekrece**, a to buď **serózní** (61–65 % pacientů) **nebo seropurulentní** (4–13 % pacientů). U malé části pacientů léčených prostou DEATR (4–13 % pacientů) byly zaznamenány komplikace hojení v podobě **seropurulentní a purulentní sekrece** mezi oky kožních štěpů s důsledkem delšího hojení transplantovaných ploch a nepřihojením větší části DEAT ve srovnání s pacienty léčenými pomocí destičkového koncentrátu (Graf 5.5.5, Graf 5.5.6). **Rozdíly v přítomnosti a charakteru sekrece** mezi oběma skupinami pacientů na 5% hladině významnosti α shledány **statisticky významné**, a to v průběhu prvních deseti pooperačních dnů.

Léčba pomocí destičkového koncentrátu byla spojena se signifikantně lepším hojením transplantovaných ploch v podobě žádné nebo jen nevýrazné sekrece serosního charakteru mezi oky meshovaných kožních štěpů (Graf 5.4.2).

7.4.3 BARVA DERMOEPIDERMÁLNÍCH AUTOTRANSPLANTÁTŮ

Barva kožních štěpů je odrazem jejich cévního zásobení a významným ukazatelem viability štěpů. Růžová barva štěpů je klinickou známkou dobré viability. Bledé (anemické) kožní štěpy signalizují chabé prokrvení a mohou se přechodně vyskytovat ve velmi časném pooperačním průběhu. Přetrvávající bledost štěpů je klinickým ukazatelem jejich nedostatečného prokrvení a je spojena s rizikem komplikovaného hojení. Lividní kožní štěpy jsou ve vysokém riziku nepřihojení a zpravidla spojeny s infekcí v oblasti transplantovaných ploch. Černě zbarvené nekrotické kožní štěpy jsou avitální, nepřihojené a je nutné jejich snesení v rámci chirurgického debridementu.

V obou skupinách pacientů **nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly** v barvě kožních štěpů **mezi jednotlivými sledovanými POD. Barva kožních štěpů** byla v pooperačním průběhu **u naprosté většiny pacientů** v obou skupinách **optimální, růžová**. Rozdíly v barvě kožních štěpů mezi oběma skupinami pacientů nebyly na 5% hladině významnosti α statisticky signifikantní.

Léčba pomocí destičkového koncentrátu nebyla spojena se statisticky významnými změnami barvy kožních štěpů ve srovnání s pacienty léčenými prostou DEATR.

7.4.4 VITALITA DERMOEPIDERMÁLNÍCH AUTOTRANSPLANTÁTŮ

Vitalita kožních štěpů byla v pooperačním průběhu u obou skupin pacientů velmi uniformní a bez významných rozdílů mezi sledovanými POD.

U pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC byly v celém pooperačním průběhu nejčetnější kategorií **plně vitální kožní štěpy** s nekomplikovaným hojením (55–66 % pacientů) (Graf 5.4.6). Kožní štěpy s **částečně spornou vitalitou** byly v pooperačním průběhu zaznamenány u méně než poloviny pacientů (38–45 % pacientů). U žádného z pacientů nebyla vitalita sporná v celém rozsahu štěpu. U žádného z pacientů nedošlo k úplnému selhání kožního štěpu a jeho nepřihojení (Tab 5.4.11).

U pacientů léčených prostou DEATR byly v celém pooperačním průběhu nejčetnější kožní štěpy s **částečně spornou vitalitou** (65–83 % pacientů). **Plně vitální kožní štěpy** byly klinicky zjevné s relativní četností od 17 % do 30%. U minoritní části pacientů (4 %) byly zaznamenány štěpy se spornou vitalitou v celém jejich rozsahu i štěpy avitální, které se nepřihojily (Graf 5.4.7). **Rozdíly ve vitalitě kožních štěpů** mezi oběma skupinami pacientů byly detekovány jako statisticky **signifikantní. Léčba pomocí destičkového koncentrátu byla spojena s lepší vitalitou kožních štěpů**, která se odrazila i v celkově lepším a rychlejším průběhu hojení transplantovaných ploch (viz kapitola 7.5).

7.5 RYCHLOST A PRŮBĚH HOJENÍ TRANSPLANTOVANÝCH PLOCH

U **pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC** byly statisticky signifikantní a klinicky významné změny rychlosti postupu a pokročilosti hojení v POD4, POD 8 a v POD18 (Graf 5.5.2.a). **Čtvrtý pooperační den** bylo u většiny pacientů (69 %) zhojeno více než 90 % transplantované plochy. Nejčastěji bylo zhojeno více než 95 % transplantované plochy (31 % pacientů), druhou nejčtenější kategorií bylo téměř kompletní zhojení (21 % pacientů). **Osmý pooperační den** bylo u většiny pacientů (66 %) zhojeno více než 99 % transplantované plochy. Nejčastěji byly plochy zhojeny téměř kompletně (38 % pacientů), druhou nejčtenější kategorií bylo kompletní zhojení (28 % pacientů). U naprosté většiny pacientů (96 %) bylo v POD8 zhojeno více než 90 % transplantované plochy. **Osmnáctý pooperační den** bylo u všech pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC zhojeno více než 95 % transplantované plochy. Nejčastěji byly transplantované plochy zhojeny kompletně (69 % pacientů), druhou nejčtenější kategorií bylo téměř kompletní zhojení (21 % pacientů).

U **pacientů léčených prostou DEATR** byly statisticky signifikantní a klinicky významné změny rychlosti postupu a pokročilosti hojení v POD4 a POD12 (Graf 5.5.2.b). **Čtvrtý pooperační den** bylo u většiny pacientů (60 %) zhojeno **méně než 80 %** transplantované plochy. Nejčastěji byly plochy zhojeny na více než 95 % svého rozsahu (30 % pacientů), druhou nejčtenější kategorií bylo zhojení více než 60 % a $\leq 80 %$ transplantované plochy (26 % pacientů). **Dvanáctý pooperační den** bylo u většiny pacientů (74 %) zhojeno více než 95 % transplantované plochy. Nejčastěji bylo zhojeno více než 95 % transplantované plochy (35 % pacientů), druhou nejčtenější kategorií bylo téměř kompletní zhojení (22 % pacientů).

Rozdíly v rychlosti hojení transplantovaných ploch byly mezi oběma skupinami pacientů na 5% hladině významnosti α **statisticky signifikantní** v POD6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 (Tab 5.5.6).

Léčba pomocí destičkového koncentrátu byla spojena se statisticky významně rychlejším hojením transplantovaných ploch (Graf 5.5.5).

U **pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC** byla detekována statisticky signifikantní a klinicky významná **pozitivní korelace mezi lepší adhezí kožních štěpů a rychlostí hojení transplantovaných ploch v časném pooperačním průběhu** (během prvních 4–6 dní po operaci). U pacientů léčených **prostou DEATR** tato časná **korelace nebyla** nalezena.

U **pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC** byla v časném pooperačním průběhu detekována statisticky signifikantní a klinicky významná **korelace mezi adhezí DEAT a rozsahem jejich nepřihojení**. Kompletní adheze DEAT ke spodině transplantovaných ploch korelovala s menším rozsahem nepřihojení kožních štěpů. U pacientů léčených prostou

DEAT tato korelace nebyla nalezena.

U pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC byl detekován statisticky významně menší rozsah nepřihojení kožních graftů.

7.6 HOJENÍ ODBĚROVÝCH PLOCH

V obou skupinách pacientů byly v časném pooperačním průběhu v POD2 u všech pacientů zjevné mokvající odběrové plochy bez známek epitelizace. **Šestý pooperační den** byl zaznamenán významný ústup mokvavé sekrece odběrových ploch ve prospěch počínající a probíhající epitelizace. V **POD18** byly u naprosté většiny pacientů odběrové plochy plně zhojeny (APC+DEATR: 79 % pacientů, prostá DEATR: 87 % pacientů).

Mezi oběma skupinami pacientů nebyly na 5% hladině významnosti α detekovány statisticky signifikantní rozdíly **v rychlosti hojení odběrových ploch** (Tab 5.6.4, Graf 5.6.5). **Hojení odběrových ploch** probíhalo v obou skupinách pacientů naprosto obvyklým způsobem a bez přítomnosti neočekávaných událostí. Tento fakt nepřímo svědčí pro **pouze lokální účinky destičkového koncentrátu**.

7.7 INTENZITA A LÉČBA BOLESTI V PRŮBĚHU HOJENÍ TRANSPLANTOVANÝCH PLOCH

Intenzita bolesti v oblasti transplantovaných ploch byla u obou skupin pacientů v jednotlivých sledovaných pooperačních dnech srovnatelná a **bez signifikantních rozdílů**. Stejně tak **nebyl** mezi oběma skupinami pacientů nalezen signifikantní **rozdíl v užívání analgetik**. **Analgetický účinek destičkového koncentrátu** udávaný některými klinickými studii^[31] **nebyl potvrzen**.

7.8 STAV A VÝVOJ JIZVENÍ

Mezi oběma skupinami pacientů byly na 5% hladině významnosti α detekovány statisticky signifikantní rozdíly v průběhu jizvení:

- 1) Léčba pomocí destičkového koncentrátu byla spojena se signifikantně lepší pliability jizev v odstupu jednoho měsíce po operaci oproti jizvám po léčbě prostou DEATR.**
- 2) Léčba pomocí destičkového koncentrátu byla spojena se signifikantně nižšími hodnotami celkového VSS skóre v odstupu šesti měsíců po operaci, které odrážely celkově lepší stav jizvení.**
- 3) Léčba pomocí destičkového koncentrátu byla spojena se signifikantně nižšími jizvami v odstupu šesti měsíců po operaci.**

Mezi oběma skupinami pacientů **nebyly** shledány v odstupu jednoho, tří a šesti měsíců po operaci signifikantní **rozdíly v pigmentaci ani v cévnatosti jizev**.

Vzhledem k tomu, že v odstupu dvanácti měsíců po operaci podstoupila kontroly stavu jizev pouze necelá polovina pacientů kontrolní skupiny, bylo hodnocení stavu jizev omezeno pouze na skupinu pacientů léčených pomocí destičkového koncentrátu. Výpadek v kontrolní skupině byl dán nespoluprací pacientů, kteří se nedostavili ke kontrole jizvení. V odstupu dvanácti měsíců po operaci byly u pacientů léčených pomocí destičkového koncentrátu nejčtenější jizvy se smíšenou (48 %) nebo s normální (41 %) pigmentací, normální cévnatostí (70 %), normální pliability (74 %) a v nivó zdravého okolí (78 %). Celkové VSS skóre bylo nejčastěji rovno 2 (44 %), druhou nejčastější kategorií bylo celkové VSS skóre ve výši 3 body (19 %). Nejvíce se na celkové hodnotě VSS skóre podílela smíšená pigmentace jizev.

7.9 LDPI PERFUZE TRANSPLANTOVANÝCH PLOCH A JIZEV U PACIENTŮ LÉČENÝCH DEATR V KOMBINACI S APC

Analýzou LDPI perfuze transplantovaných ploch byl detekován statisticky **významný rozdíl mezi časným a pozdním pooperačním průběhem**. Klinicky nejvýznamnější vzhledem k průběhu hojení byla signifikance rozdílu perfuze mezi **POD4 a POD8** (Obr 5.9.2) a dále mezi **POD8 a POD12**.

Nejvyšší perfuze transplantovaných ploch byla zaznamenána **ve velmi časném pooperačním průběhu v POD2**. V celém dalším sledovaném období měla perfuze setrvale klesající trend. Nejvyšší dynamika poklesu perfuze byla evidentní v průběhu prvních čtyř pooperačních dnů, poté byl pokles pozvolnější. **Vysoké hodnoty LDPI perfuze transplantovaných ploch ve velmi časném pooperačním průběhu** byly dány probíhající **zánětlivou fází hojení a lokální hyperémií**. Výrazný **pokles perfuze** v POD4 byl plně v souladu s klinicky evidentním průběhem hojení, odpovídal **ústupu zánětlivé fáze hojení a jejímu přechodu do fáze proliferační (Graf 5.9.2)**. S přechodem hojení transplantovaných ploch do fáze jizvení došlo k nesignifikantnímu nárůstu perfuze jizev s dosažením maxima v odstupu jednoho měsíce po operaci. V celém dalším průběhu jizvení byl trend perfuze jizev klesající. Jako **statisticky signifikantní byl potvrzen pokles perfuze mezi POD30 a POD180 a dále mezi POD90 a POD360** (Obr 5.9.3).

U pacientů s perfuzí transplantovaných ploch v POD2 vyšší než 200 PU byl průběh hojení rychlejší a s vyšší pokročilostí hojení v POD8, 10, 12, 14. **LDPI monitoring perfuze transplantovaných ploch** se na základě výše uvedených výsledků jeví jako možný objektivní **prediktor vývoje hojení** použitelný v běžné klinické praxi.

Na základě výsledků korelační analýzy se **LDPI perfuze transplantovaných ploch a jizev** jeví jako **neefektivní ukazatel cévnatosti a výšky jizev** hodnocené dle VSS skóre.

Statistickou analýzou byla zjištěna signifikantní **korelace mezi perfuzí transplantovaných ploch v POD2 a poddajností jizev v POM6 a rovněž mezi perfuzí ploch v POD6 a poddajností jizev v POM1 (Tab. 5.9.9).**

LDPI perfuze transplantovaných ploch v časném pooperačním průběhu (POD2, POD6) se tak jeví jako možný **prediktor poddajnosti jizev v POM1 a v POM6** hodnocené podle VSS skóre.

Další statisticky signifikantní korelace byla detekována mezi **LDPI perfuzí transplantovaných ploch v POD14 a pigmentací jizev v POM3 a POM6** hodnocené podle VSS skóre. **LDPI perfuze transplantovaných ploch v POD14** jeví na základě výše provedené analýzy signifikantní výpovědní hodnotu pro očekávaný **vývoj pigmentace jizev v odstupu tří a šesti měsíců po operaci.**

Na základě statistické analýzy **byla** zjištěna i statisticky signifikantní záporná **korelace mezi LDPI perfuzí transplantovaných ploch v POD2 a celkovým VSS skóre v POM6** (Tab. 5.9.11). Čím vyšší byla perfuze transplantovaných ploch v POD2, tím nižší bylo celkové VSS skóre v odstupu šesti měsíců po operaci. Tento fakt velmi přesně odpovídá prokázané korelaci mezi perfuzí transplantovaných ploch v POD2 vyšší než 200 PU a rychlejším průběhem hojení. Výše LDPI perfuze transplantovaných ploch v POD se tak jeví nejenom možným prediktorem rychlosti hojení, nýbrž i jako důležitý ukazatel pro předpověď vývoje jizvení.

Další významná **korelace byla** zjištěna **mezi LDPI perfuzí jizev v odstupu 1 měsíce po operaci a celkovým VSS skóre v odstupu 3 měsíců po operaci.** Čím byla v **POM1 perfuze jizev vyšší**, tím menší celkové VSS skóre a tedy **lepší průběh jizvení** byl u pacientů klinicky evidentní v odstupu 3 měsíců po operaci. LDPI perfuze jizev v POM1 se tak jeví jako další klinicky významný ukazatel pro předpověď vývoje jizvení s možností časného zahájení léčebných opatření ke snížení rizika nepříznivého průběhu jizvení (např. léčba elastickými tlakovými návlaky, laserterapie jizev, dlahování končetin).

Analýza LDPI dat perfuze transplantovaných ploch a jizev u pacientů léčených DEATR v kombinaci s APC ukázala klinický význam a smysl LDPI monitorace v pooperačním a následném průběhu, jakož i potřebu a směr dalšího zkoumání. Jeden z vedlejších cílů této práce, LDPI monitorace perfuze ploch transplantovaných v kombinaci s destičkovým koncentrátem pro co nejpřesnější zmapování průběhu hojení, pro detekci intenzity a ústupu zánětlivé fáze hojení, pro možnost predikce průběhu hojení a vývoje jizvení, tak byl naplněn.

7.10 KUTOMETRIE

Jizvy po léčbě DEATR v kombinaci s APC měly **1 měsíc po operaci** viskoelasticitu velmi blízkou zdravé kůži, rozdíl nebyl statisticky signifikantní. Jizvy po léčbě prostou DEATR měly 1 měsíc po operaci viskoelasticitu signifikantně horší než zdravá kůže.

Tři měsíce po operaci byla viskoelasticita jizev po léčbě DEATR v kombinaci s APC signifikantně lepší než u jizev po léčbě prostou DEATR a současně velmi blízká a bez signifikantních rozdílů oproti zdravé kůži. Jizvy v oblastech po prosté DEATR měly viskoelasticitu oproti zdravé kůži signifikantně horší.

Šest měsíců po operaci se viskoelasticita jizev po DEATR v kombinaci s APC, viskoelasticita jizev po prosté DEATR a viskoelasticita zdravé kůže vzájemně velmi blížily, **rozdíly mezi nimi nebyly statisticky signifikantní**. Stejně tomu bylo i v odstupu **dvanácti měsíců po operaci**, avšak vzhledem k malému rozsahu kontrolní skupiny nelze v POM12 vyslovit závěr o viskoelasticitě jizev v oblastech léčených prostou DEATR. Korekce či verifikace dosažených výsledků v odstupu 12 měsíců po operaci u jizev po léčbě prostou DEATR tak bude předmětem dalšího studia a následné analýzy po navýšení počtu měření. Viskoelasticita jizev po léčbě DEATR v kombinaci s destičkovým koncentrátem se v **odstupu 12 měsíců po operaci** velmi blížila viskoelasticitě zdravé kůže, **rozdíly nebyly statisticky signifikantní**.

Celkově lze shrnout, že **jizvy v oblastech po léčbě pomocí APC jevily jizvy dřívější návrat viskoelasticity k hodnotám zdravé kůže nežli jizvy v oblastech po léčbě prostou DEATR, a to v odstupu jednoho a tří měsíců po operaci čili v časně fázi maturace jizev**.

7.11 CELKOVÉ SHRNUÍ A VÝSTUPY PRO KLINICKOU PRAXI

Hlavním cílem dizertační práce byla analýza kvality a rychlosti hojení ploch transplantovaných dermoepidermálními kožními štěpy v kombinaci s lokální transplantací koncentrátu autologních trombocytů v chirurgické léčbě hlubokého popálení a současné srovnání s hojením ploch po prosté dermoepidermální autotransplantaci. Hypotéza o bioaktivních účincích destičkového koncentrátu, které jsou dány působením trombocytárních růstových faktorů, leukocytů, fibrinu a dalších složek koncentrátu na urychlení hojení a zlepšení jeho kvality ve smyslu nekomplikovaného hojení se potvrdila. Léčba pomocí destičkového koncentrátu byla spojena s rychlejším a kvalitnějším hojením transplantovaných ploch, nekomplikovanému přihojování kožních štěpů odpovídal i vývoj hladin CRP a koncentrace leukocytů.

Vedlejším cílem práce bylo sledování a vyhodnocení průběhu a vývoje jizvení a případná detekce přítomnosti systémové zánětové odezvy organismu v souvislosti s lokální aplikací destičkového koncentrátu. Jizvy po léčbě pomocí destičkového koncentrátu jevíly rychlejší dynamiku maturace, časnější přechod do fáze regrese jizvení a významně lepší kvalitu z hlediska pliability, výšky i celkového VSS skóre. Pomocí kutometrie byl objektivně prokázán rychlejší návrat viskoelasticity jizev k hodnotám zdravé kůže než po léčbě prostou DEATR, a to v odstupu jednoho a tří měsíců po operaci, tedy ještě v časně fázi maturace jizev. Lokální aplikace destičkového koncentrátu nebyla spojena se systémovou odezvou v oblasti hemokoagulace (TČ, Quick, INR, APTT) ani s elevací hodnot jaterních enzymů (ALT, AST, GMT), což svědčí pro pouze lokální účinky topicky aplikovaného destičkového koncentrátu. Rovněž hojení odběrových ploch, které probíhalo u obou skupin pacientů bez významných rozdílů, svědčí pro pouze lokální účinky destičkového koncentrátu.

Metoda topické transplantace destičkového koncentrátu v kombinaci s DEATR popsaná v této práci se stala předmětem patentového řízení v USA (Příloha 1).

Použití destičkového koncentrátu k léčbě popálenin lze na základě našich zkušeností a výsledků provedené analýzy doporučit do rutinní klinické praxe:

1. pro léčbu hlubokých popálenin o rozsahu do 10 % tělesného povrchu,

2. pro léčbu hlubokých popálenin ve funkčně významných lokalizacích (ventrální strana krku, axily, podkolení, nártý), kde je zvýšené riziko rozvoje hypertrofického jizvení a vzniku jizevnatých kontraktur,

3. pro léčbu hlubokých popálenin v esteticky nejdůležitějších oblastech (obličej, krk, hřbety rukou a prstů, nártý), protože jsou významné při nonverbální komunikaci každého jedince a silně ovlivňují jeho sebevnímání i postoj okolí („body image“).

Předmětem případného dalšího zkoumání by mělo být ověření účinnosti destičkového koncentrátu pro urychlení hojení meshovaných kožních štěpů s expanzí 1:3 a vyšší. Potvrzení účinnosti koncentrátu při hojení široce síťovaných štěpů by znamenalo menší velikost odběrových ploch, snížení morbiditý dárcovské oblasti a redukci trvalých následků v podobě menšího rozsahu jizev v oblasti odběrových ploch.

Pozornost bude vhodné zaměřit i na možnost využití destičkového koncentrátu v neoperační léčbě popálenin hloubky stupně IIb, kde je spontánní zhojení kožních ploch možné, avšak nejisté. Stimulace spontánního hojení popálenin kůže této hloubky by předešla nutnosti operační léčby se všemi jejími důsledky.

8. POUŽITÁ LITERATURA

- [1] ANITUA, E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 1999, 14(4), 529-35. ISSN 2325-9671.
- [2] ALSOUSOU, J., M. THOMPSON, P. HULLEY, A. NOBLE a K. WILLETT. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: A REVIEW OF THE LITERATURE. *Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume*. 2009, 91-B(8), 987-996. ISSN 2049-4394.
- [3] ALSTER, T. S. a T. B. WEST. Treatment of Scars: A Review. *Annals of Plastic Surgery*. 1997, 39(4), 418-432. ISSN 0148-7043.
- [4] ARGIROVA, M., O. HADJISKI a A. VICTOROVA. Non-operative treatment of hypertrophic scars and keloids after burns in children. *Annals of Burns and Fire Disasters*. 2006, 19(2), 80-87. ISSN 1592-9558.
- [5] BAREL, A. O., W. COURAGE a P. CLARYS. Suction Chamber Method for Measurement of Skin Mechanics: The New Digital Version of the Cutometer. SERUP, Jørgen, B JEMEC a Gary L GROVE. *Handbook of non-invasive methods and the skin*. 2nd ed. Boca Raton: CRC/Taylor, 2006, s. 583-92. ISBN 9780849314377.
- [6] BARRIENTOS, S., O. STOJADINOVIC, M. S. GOLINKO, H. BREM a M. TOMIC-CANIC. PERSPECTIVE ARTICLE: Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*. 2008, 16(5), 585-601. ISSN 1067-1927.
- [7] BARYZA, M. J. a G. A. BARYZA. The Vancouver Scar Scale: An Administration Tool and Its Interrater Reliability. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*. 1995, 16(5), 535-538. ISSN 0273-8481.
- [8] BHANDARI, M., F. A. OFOSU, N. MACKMAN, C. JACKSON, C. DORIA, J. E. HUMPHRIES, S. C. BABU, T. L. ORTEL, D. HOFFMAN VAN THIEL, J. M. WALENGA, R. WAHI, K. H. T. TEOH a J. FAREED. Safety and Efficacy of Thrombin-JMI: A Multidisciplinary Expert Group Consensus. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011-01-10, 17(1), 39-45. ISSN 1938-2723.
- [9] BHANOT, S. a J. C. ALEX. Current Applications of Platelet Gels in Facial Plastic Surgery. *Facial Plastic Surgery*. 2002, 18(1), 027-034. ISSN 0736-6825.
- [10] BIELECKI, T. M., T. S. GAZDZIK, J. ARENDT, T. SZCZEPANSKI, W. KROL a T. WIELKOSZYNSKI. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: an in vitro study. *Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume*. 2007, 89-B(3), 417-420. ISSN 2049-4394.
- [11] BJARNSHOLT, T., K. KIRKETERP-MØLLER, P. Ø. JENSEN, K. G. MADSEN, R. PHIPPS, K. KROGFELT, N. HØIBY a M. GIVSKOV. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. *Wound Repair and Regeneration*. 2008, 16(1), 2-10. ISSN 1067-1927.

- [12] BLAIR, Price a Robert FLAUMENHAFT. Platelet α -granules: Basic biology and clinical correlates. *Blood Reviews*. 2009, 23(4), 177-189. ISSN 0268-960X.
- [13] BLOEMEN, M. C.T., W. M. VAN DER VEER, M. M.W. ULRICH, P. P. M. VAN ZUIJLEN, F. B. NIESSEN a E. MIDDELKOOP. Prevention and curative management of hypertrophic scar formation. *Burns*. 2009, 35(4), 463-475. ISSN 0305-4179.
- [14] BURNOUF, T., M.-L. CHOU, Y.-W. WU, Ch.-Y. SU a L.-W. LEE. Antimicrobial activity of platelet (PLT)-poor plasma, PLT-rich plasma, PLT gel, and solvent/detergent-treated PLT lysate biomaterials against wound bacteria. *Transfusion*. 2013, 53(1), 138-146. ISSN 1537-2995.
- [15] CIESLIK-BIELECKA, A., T. S. GAZDZIK, T. M. BIELECKI a T. CIESLIK. Why the platelet-rich gel has antimicrobial activity?. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2007, 103(3), 303-305. ISSN 2212-4403.
- [16] CLARK, R. *The molecular and cellular biology of wound repair*. 2nd ed. New York: Plenum Press, c1996, xxiii, 611 p., [1] leaf of plates. ISBN 03-064-5159-X
- [17] CROVETTI, G., G. MARTINELLI, M. ISSI, M. BARONE, M. GUIZZARDI, B. CAMPANATI, M. MORONI a A. CARABELLI. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfusion and Apheresis Science*. 2004, 30(2), 145-151. ISSN 1473-0502.
- [18] COLMAN, R. W. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams, c2006, xxiv, 1827 p. ISBN 07-817-4996-4.
- [19] DANIELSEN, P., B. JØRGENSEN, T. KARLSMARK, L. N. JØRGENSEN a M. S. ÅGREN. Effect of Topical Autologous Platelet-Rich Fibrin versus No Intervention on Epithelialization of Donor Sites and Meshed Split-Thickness Skin Autografts: A Randomized Clinical Trial. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2008, 122(5), 1431-1440. ISSN 0032-1052.
- [20] DOBREV, H. P. A study of human skin mechanical properties by means of Cutometer. *Folia Medica*. 2002, 44(3), 5-10. ISSN 0204-8043.
- [21] DOHAN EHRENFEST, D. M., L. RASMUSSEN a T. ALBREKTSSON. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in Biotechnology*. 2009, 27(3), 158-167. ISSN 0167-7799.
- [22] DOHAN EHRENFEST, D. M., T. BIELECKI, A. MISHRA, P. BORZINI, F. INCHINGOLO, G. SAMMARTINO, L. RASMUSSEN a P. A. EVERT. In Search of a Consensus Terminology in the Field of Platelet Concentrates for Surgical Use: Platelet-Rich Plasma (PRP), Platelet-Rich Fibrin (PRF), Fibrin Gel Polymerization and Leukocytes. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2012, 13(7), 1131-1137. ISSN 1873-4316.
- [23] DOHAN EHRENFEST, D. M., et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates?. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2006, 101(3), e51-55. ISSN 1079-2104. DOI: 10.4103/2231-0746.83158. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3591032/>

- [24] DOLEŽAL, Tomáš et al. Metodické pokyny pro farmakoterapii akutní a chronické nenádorové bolesti. *Remedia*. 2004, 14(3), 243-253. ISSN 0862-8947.
- [25] DRAAIJERS, L. J., Y. A. M. BOTMAN, F. R. H. TEMPELMAN, R. W. KREIS, E. MIDDELKOOP a P. P. VAN ZUIJLEN. Skin elasticity meter or subjective evaluation in scars: a reliability assessment. *Burns*. 2004, 30(2), 109-114. ISSN 0305-4179.
- [26] DRAAIJERS, L. J., F. R. H. TEMPELMAN, Y. A. M. BOTMAN, W. E. TUINEBREIJER, E. MIDDELKOOP, R. W. KREIS a P. P. VAN ZUIJLEN. The Patient and Observer Scar Assessment Scale: A Reliable and Feasible Tool for Scar Evaluation. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2004, 113(7), 1960-1965. ISSN 0032-1052.
- [27] DROOG, E.J, W. STEENBERGEN a F. SJÖBERG. Measurement of depth of burns by laser Doppler perfusion imaging. *Burns*. 2001, 27(6), 561-568. ISSN 0305-4179.
- [28] EDWARDS, R. a K. G. HARDING. Bacteria and wound healing. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2004, 17(2), 91-96. ISSN 0951-7375.
- [29] EL-SHARKAWY, H., A. KANTARCI, J. DEADY, H. HASTURK, H. LIU, M. ALSHAHAT a T. E. VAN DYKE. Platelet-Rich Plasma: Growth Factors and Pro- and Anti-Inflammatory Properties. *Journal of Periodontology*. 2007, 78(4), 661-669. ISSN 0022-3492.
- [30] ENGBRETSSEN, L., K. STEFFEN, J. ALSOUSOU, E. ANITUA, N. BACHL, R. DEVILEE, P. EVERTS, B. HAMILTON, J. HUARD, P. JENOURE, F. KELBERINE, E. KON, N. MAFFULLI, G. MATHESON, O. MEI-DAN, J. MENETREY, M. PHILIPPON, P. RANDELLI, P. SCHAMASCH, M. SCHWELLNUS, A. VERNEC a G. VERRALL. IOC consensus paper on the use of platelet-rich plasma in sports medicine. *British Journal of Sports Medicine*. 2010-11-24, 44(15), 1072-1081. ISSN 0306-3674.
- [31] ENGLERT, S. J., T. H. ESTEP a C. C. ELLIS-STOLL. Autologous platelet gel applications during cardiovascular surgery: effect on wound healing. *The Journal of extracorporeal technology*. 2005, 37(2), 148-52. ISSN 0022-1058.
- [32] EPPLEY, B. L., J. E. WOODSELL a J. HIGGINS. Platelet Quantification and Growth Factor Analysis from Platelet-Rich Plasma: Implications for Wound Healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2004, 114(6), 1502-1508. ISSN 0032-1052.
- [33] EVERTS, P.A., R.J.J. DEVILEE, C. BROWN MAHONEY, A. VAN ERP, C.J.M. OOSTERBOS, M. STELLENBOOM, J. T. A. KNAPE a A. VAN ZUNDERT. Exogenous Application of Platelet-Leukocyte Gel during Open Subacromial Decompression Contributes to Improved Patient Outcome. *European Surgical Research*. 2008, 40(2), 203-210. ISSN 0014-312X.
- [34] FALANGA, V., F. GRINNELL, B. GILCHREST, Y. T. MADDOX a A. MOSHELL. Workshop on the Pathogenesis of Chronic Wounds. *Journal of Investigative Dermatology*. 1994, 102(1), 125-127. ISSN 0022-202X.

- [35] FEARMONTI, R., J. BOND, ERDMANN D. a H. LEVINSON. A Review of Scar Scales and Scar Measuring Devices. *ePlasty: Open Access Journal of Plastic Surgery*. 2010, 13(10), 354-363. ISSN 1937-5719. Dostupné z: http://www.eplasty.com/index.php?option=com_content&id=457&catid=171:volume-10-eplasty-2010&Itemid=121
- [36] FOSTER, K. N., R. F. MULLINS, D. G. GREENHALGH, R. L. GAMELLI, P. GLAT, Ch. W. LENTZ, S. A. KAHN, C. BRANDIGI, P. FREDLUND a W. A. ALEXANDER. Recombinant human thrombin: safety and immunogenicity in pediatric burn wound excision. *Journal of Pediatric Surgery*. 2011, 46(10), 1992-1999. ISSN 0022-3468.
- [37] FRANCO, D., T. FRANCO, A. M. SCHETTINO, J. M. T. FILHO a F. S. VENDRAMIN. Protocol for Obtaining Platelet-Rich Plasma (PRP), Platelet-Poor Plasma (PPP), and Thrombin for Autologous Use. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2012, 36(5), 1254-1259. ISSN 0364-216X.
- [38] FREI, R. et al. The role of growth factors in the human organism and their use in medicine, especially in orthopedics and traumatology. *Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae Cechoslovaca*. 2008, 75(4), 247-252. ISSN 0001-5415.
- [39] FROUM, S.J. et al Effect of platelet-rich plasma on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus grafts: three bilateral case reports. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2002, 22(1), 45-53. ISSN 0198-7569.
- [40] GANGEMI, E. N., D. GREGORI, P. BERCHIALLA, E. ZINGARELLI, M. CAIRO, D. BOLLERO, J. GANEM, R. CAPOCELLI, F. CUCCURU, P. CASSANO, D. RISSO a M. STELLA. Epidemiology and risk factors for pathologic scarring after burn wounds. *Archives of Facial Plastic Surgery*. 2008,10(2), 93-102. ISSN: 1521-2491.
- [41] GAUGLITZ, Gerd a Hans KORTING. Hypertrophic Scarring and Keloids: Pathomechanisms and Current and Emerging Treatment Strategies. *Molecular Medicine*. 2011, 17(1-2), 113-125. ISSN 1076-1551.
- [42] GIBBLE, J. W. a P. M. NESS. Fibrin glue: the perfect operative sealant?. *Transfusion*. 1990, 30(8), 741-747. ISSN 0041-1132.
- [43] GRANDE, J. P. Role of Transforming Growth Factor- β in Tissue Injury and Repair. *Experimental Biology and Medicine*. 1997, 214(1), 27-40. ISSN 1535-3702.
- [44] GRAZIANI, F., S. IVANOVSKI, S. CELI, F. DUCCI, M. TONETTI a M. GABRIELE. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. *Clinical Oral Implants Research*. 2006, 17(2), 212-219. ISSN 1600-0501.
- [45] GREENHALGH, D. G., R. L. GAMELLI, J. COLLINS, R. SOOD, D. W. MOZINGO, T. E. GRAY a W. A. ALEXANDER. Recombinant Thrombin: Safety and Immunogenicity in Burn Wound Excision and Grafting. *Journal of Burn Care*. 2009, 30(3), 371-379. ISSN 1559-047X.
- [46] GUMULEC, J. Glykoproteiny destičkové membrány z hlediska jejich genetických změn. *Vnitřní lékařství*. 2005, 51(7), 833-839. ISSN 0042-773X.

- [47] HAKL, Marek. Základní farmakoterapie bolesti. *Practicus*. 2012, 5, 35-38. ISSN 1213-8711.
- [48] HAKL, Marek a Radovan HŘIB. Farmakologická léčba chronické nenádorové bolesti. *Urologie pro praxi*. 2006, 5, 247-249. ISSN 1803-5299.
- [49] HAWKINS, H. K. – PEREIRA, C. T. Pathophysiology of the burn scar. In *Total Burn Care*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. Chapter 48, 608-619. ISBN 978-1-4160-3274-8.
- [50] HEMINGTON-GORSE, S. J. A comparison of laser Doppler imaging with other measurement techniques to assess burn depth. *Journal of Wound Care*. 2005, 14(4), 151-153. ISSN 0969-0700.
- [51] HOM, D. B. The Healing Effects of Autologous Platelet Gel on Acute Human Skin Wounds. *Archives of Facial Plastic Surgery*. 2007, 9(3), 174-183. ISSN 1521-2491.
- [52] CHENG, Ch. M., C. MEYER-MASSETTI a S.R. KAYSER. A review of three stand-alone topical thrombins for surgical hemostasis. *Clinical Therapeutics*. 2009, 31(1), 32-41. ISSN 0149-2918.
- [53] CHING, Yiu-Hei et al. The use of growth factors and other humoral agents to accelerate and enhance burn wound healing. *Eplasty*. 2011, 11, e41. ISSN 1937-5719. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3212033/>
- [54] ITALIANO, J. E., J. L. RICHARDSON, S. PATEL-HETT, E. BATTINELLI, A. ZASLAVSKY, S. SHORT, S. RYEOM, J. FOLKMAN a G. L. KLEMENT. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet granules and differentially released. *Blood*. 2007-10-25, 111(3), 1227-1233. ISSN 0006-4971.
- [55] Jeng, J.C., et al. Laser Doppler imaging determines need for excision and grafting in advance of clinical judgment: a prospective blinded trial. *Burns*. 2003, 29(7), 665-670. ISSN 0305-4179.
- [56] KAKUDO, Natsuko, Satoshi KUSHIDA, Tatsuya MINAKATA, Kenji SUZUKI a Kenji KUSUMOTO. Platelet-rich plasma promotes epithelialization and angiogenesis in a split-thickness skin graft donor site. *Medical Molecular Morphology*. 2011, 44(4), 233-236. ISSN 1860-1480.
- [57] KASSOLIS, J. D., P. S. ROSEN a M. A. REYNOLDS. Alveolar Ridge and Sinus Augmentation Utilizing Platelet-Rich Plasma in Combination With Freeze-Dried Bone Allograft: Case Series. *Journal of Periodontology*. 2000, 71(10), 1654-1661. ISSN 0022-3492.
- [58] KAZAKOS, K., D.N. LYRAS, D. VERETTAS, K. TILKERIDIS a M. TRYFONIDIS. The use of autologous PRP gel as an aid in the management of acute trauma wounds. *Injury*. 2009, 40(8), 801-805. ISSN 0020-1383.

- [59] KHALAFI, R. S., D. W. BRADFORD a M. G. WILSON. Topical application of autologous blood products during surgical closure following a coronary artery bypass graft. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2008, 34(2), 360-364. ISSN 1010-7940.
- [60] KEVY, S. V. a M. S. JACOBSON. Comparison of methods for point of care preparation of autologous platelet gel. *The Journal of extra-corporeal technology*. 2004, 36(1), 28-35. ISSN 0022-1058.
- [61] KLOSOVÁ, Hana a Leo KLEIN. Chirurgické výkony v léčbě popáleninového traumatu. *Rozhledy v chirurgii*. 2013, 92(5), 269-74. ISSN 0035-9351.
- [62] KOBAYASHI, Y., Y. KAWAGUCHI, T. MIZUTA, T. KUWASHIRO, S. OEDA, N. OZA, H. TAKAHASHI, S. IWANE, Y. EGUCHI, K. ANZAI, I. OZAKI a K. FUJIMOTO. Metabolic factors are associated with serum alanineaminotransferase levels in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Gastroenterology*. 2011, 46(4), 529-535. ISSN 0944-1174.
- [63] KONDRUP, J., et al. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clinical Nutrition*. 2003, 22(4), 415-421. ISSN 0261-5614.
- [64] KÖNIGOVÁ, Radana a Josef BLÁHA. *Komplexní léčba popáleninového traumatu*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2010, 430 s. ISBN 978-802-4616-704.
- [65] KRAEMER, B. F., R. A. CAMPBELL, H. SCHWERTZ, M. J. CODY, Z. FRANKS, N. D. TOLLEY, W. H. A. KAHR, S. LINDEMANN, P. SEIZER, Ch. C. YOST, G. A. ZIMMERMAN, A. S. WEYRICH a F. R. DELEO. Novel Anti-bacterial Activities of β -defensin 1 in Human Platelets: Suppression of Pathogen Growth and Signaling of Neutrophil Extracellular Trap Formation. *PLoS Pathogens*. 2011-11-10, 7(11), e1002355. ISSN 1553-7366. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002355. Dostupné z: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.ppat.1002355>
- [66] KROLL, M.H. et al. Platelets and shear stress. *Blood*. 1996, 88(5), 1525-1541. ISSN 0006-4971.
- [67] KUBISZ, P. *Trombocyty a trombocytopenie*. Martin: Osveta, 1987. ISBN 80-8063-046-1.
- [68] LACCI, Kathleen M. a Alan DARDIK. Platelet-Rich Plasma: Support for Its Use in Wound Healing. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 2010, 83(1), 1-9. ISSN 0044-0086.
- [69] LEVY, O. Antimicrobial proteins and peptides of blood: templates for novel antimicrobial agents. *Blood*. 2000, 96(8), 2664-2672. ISSN 0006-4971.
- [70] LINDEBOOM, J. A. H., K. R. MATHURA, I. H. A. AARTMAN, F. H. M. KROON, D. M. J. MILSTEIN a C. INCE. Influence of the application of platelet-enriched plasma in oral mucosal wound healing. *Clinical Oral Implants Research*. 2007, 18(1), 133-139. ISSN 1600-0501.
- [71] LOBO, S. M. Sequential C-reactive protein measurements in patients with serious infections: does it help?. *Critical Care*. 2012, 16(3), 130. ISSN 1364-8535.
- [72] LOMAX, Christopher a Oren TRAUB. Topical Thrombins: Benefits and Risks. *Pharmacotherapy*. 2009, 29(7), part 2, 8S-12S. ISSN 1875-9114.

- [73] LOPEZ-FERNANDEZ, R., J. RAMIREZ-MELGOZA, N.R. MARTINEZ-AGUILAR, A. LEON-CHAVEZ, D. MARTINEZ-FONG a J.A. GONZALEZ-BARRIOS. Growth factor-enriched autologous plasma improves wound healing after surgical debridement in odontogenic necrotizing fasciitis: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2011, 5(98). DOI:10.1186/1752-1947-5-98. Dostupné z: <http://www.jmedicalcasereports.com/content/5/1/98>
- [74] MA, L. Proteinase-activated receptors 1 and 4 counter-regulate endostatin and VEGF release from human platelets. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005, 102(1), 216-220. ISSN 0027-8424.
- [75] MARX, R. E., E. R. CARLSON, R. M. EICHSTAEDT, S. R. SCHIMMELE, J. E. STRAUSS a K. R. GEORGEFF. Platelet-rich plasma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1998, 85(6), 638-646. ISSN 1079-2104.
- [76] MARX, Robert E. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2004, 62(4), 489-496. ISSN 0278-2391.
- [77] MÁRQUEZ-DE-ARACENA, R. et al. Subconjunctival application of plasma platelet concentrate in the treatment of ocular burns. Preliminary results. *Archives of the Spanish Society of Ophthalmology*. 2007, 82(8). ISSN 0365-6691.
- [78] MATRAS, H. Die Wirkungen verschiedener Fibrinpräparate auf Kontinuität-störungen der Rattenhaut. *Osterreichische Zeitschrift für Stomatologie*. 1970, 67(9), 338-59. ISSN 0029-9642.
- [79] MCKILLUP, S., *Statistics Explained. An Introductory Guide for Life Scientists*, Cambridge University Press, Cambridge, 1st edition, 2006, ISBN 0-521-54316-9. URL <http://www.cambridge.org/9780521835503>.
- [80] MIHÁL, M. Význam proteinů akutní fáze a neutrofilních granulocytů při diagnostice bakteriálního zánětu. *Pediatric pro praxi*. 2001, 5, 213-216. ISSN 1213-0494.
- [81] MICHELSON, Alan D. *Platelets*. 3rd ed. Oxford: Academic, 2013. ISBN 978-012-3878-373.
- [82] MISHRA, A. a T. PAVELKO. Treatment of Chronic Elbow Tendinosis With Buffered Platelet-Rich Plasma. *American Journal of Sports Medicine*. 2006-07-21, 34(11), 1774-1778. ISSN 0363-5465.
- [83] MOOJEN, D. J. F., P. A.M. EVERTS, R.-M. SCHURE, E. P. OVERDEVEST, A. VAN ZUNDERT, J. T. A. KNAPE, R. M. CASTELEIN, L. B. CREEMERS a W. J. A. DHERT. Antimicrobial activity of platelet-leukocyte gel against *Staphylococcus aureus*. *Journal of Orthopaedic Research*. 2008, 26(3), 404-410. ISSN 0736-0266.
- [84] MÜLLEROVÁ, D. Obezita u žen. *Postgraduální medicína*. 2013, 15(1), 6-12. ISSN 1212-4184.

- [85] MUSTOE, T. A., R. D. COOTER, M. H. GOLD, F. D. R. HOBBS, A.-A. RAMELET, P. G. SHAKESPEARE, M. STELLA, L. TÉOT, F. M. WOOD a U. E. ZIEGLER. International Clinical Recommendations on Scar Management. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2002, 110(2), 560-571. ISSN 0032-1052.
- [86] NOSÁL', Radomír a Viera JANČINOVÁ. *Krvné doštičky v biológii a medicíne*. Vyd. 1. Bratislava: Veda, 1990, 195 s. ISBN 80-224-0124-2.
- [87] O'GOSHI, K. Suction Chamber Method for Measurement of Skin Mechanics: The Cutometer®. In: SERUP, Jørgen, B JEMEC a Gary L GROVE. *Handbook of non-invasive methods and the skin*. 2nd ed. Boca Raton: CRC/Taylor, 2006, s. 579-82. ISBN 9780849314377
- [88] OH, Robert C. a Thomas R. HUSTEAD. Příčiny a diagnostika mírného zvýšení koncentrací jaterních aminotransferáz. *Medicína po promoci*. 2012, 13(2), 40-44. ISSN: 1212-9445.
- [89] OLIVEIRA, G. V., D. CHINKES, Ch. MITCHELL, G. OLIVERAS, H. K. HAWKINS a D. N. HERNDON. Objective Assessment of Burn Scar Vascularity, Erythema, Pliability, Thickness, and Planimetry. *Dermatologic Surgery*. 2005, 31(1), 48-58. ISSN 1076-0512.
- [90] PALLUA, N., T. WOLTER a M. MARKOWICZ. Platelet-rich plasma in burns. *Burns*. 2010, 36(1), 4-8. ISSN 0305-4179.
- [91] PECKA, Miroslav. *Laboratorní hematologie v přehledu*. Český Těšín: FINIDR, 2006. ISBN 80-866-8200-5.
- [92] PEPYS, Mark B. a Gideon M. HIRSCHFIELD. C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation*. 2003-6-15, 111(12), 1805-1812. ISSN 0021-9738.
- [93] PIETRZAK, William S. a Barry L. EPPLEY. Platelet Rich Plasma: Biology and New Technology. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2005, 16(6), 1043-1054. ISSN 1049-2275.
- [94] PRUCHNIEWSKI, D., T. PAWLOWSKI, J. MORKOWSKI, a S. MACKIEWICZ. C-reactive protein in management of children's burns. *Ann Clin Res*. 1987, 19(5), 334-8. ISSN 0003-4762.
- [95] RADEK, Katherine a Richard GALLO. Antimicrobial peptides: natural effectors of the innate immune system. *Seminars in Immunopathology*. 2007-4-18, 29(1), 27-43. ISSN 1863-2297.
- [96] RAGHOEBAR, G. M., J. SCHORTINGHUIS, R. S. B. LIEM, J. L. RUBEN, J. E. VAN DER WAL a A. VISSINK. Does platelet-rich plasma promote remodeling of autologous bone grafts used for augmentation of the maxillary sinus floor?. *Clinical Oral Implants Research*. 2005, 16(3), 349-356. ISSN 1600-050.
- [97] ROBIONY, M., F. POLINI, F. COSTA a M. POLITI. Osteogenesis distraction and platelet-rich plasma for bone restoration of the severely atrophic mandible: Preliminary results. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2002, 60(6), 630-635. ISSN 0278-2391.

- [98] ROBSON, Martin C. WOUND INFECTION. *Surgical Clinics of North America*. 1997, 77(3), 637-650. ISSN 0039-6109.
- [99] ROY, S., J. DRIGGS, H. ELGHARABLY, S. BISWAS, M. FINDLEY, S. KHANNA, U. GNYAWALI, V. K. BERGDALL a Ch. K. SEN. Platelet-rich fibrin matrix improves wound angiogenesis via inducing endothelial cell proliferation. *Wound Repair and Regeneration*. 2011, 19(6), 753-766. ISSN 1067-1927.
- [100] SCHEPULL, T., J. KVIST, H. NORRMAN, M. TRINKS, G. BERLIN a P. ASPENBERG. Autologous Platelets Have No Effect on the Healing of Human Achilles Tendon Ruptures: A Randomized Single-Blind Study. *The American Journal of Sports Medicine*. 2011-01-04, 39(1), 38-47. ISSN 0363-5465.
- [101] SCHNEIDERKA, Petr. *Kapitoly z klinické biochemie*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2000, 284 s. ISBN 80-246-0140-0.
- [102] SHAILAJA S. JAYWANT a ANURADHA V. PAI. A comparative study of pain measurement scales in acute burn patients. *The Indian Journal of Occupational Therapy*. 2003, 35(3), 13-17. ISSN 0445-706.
- [103] SINGLA, N. K., K. N. FOSTER, W. A. ALEXANDER a J. P. PRIBBLE. Safety and Immunogenicity of Recombinant Human Thrombin: A Pooled Analysis of Results from 10 Clinical Trials. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2012, 32(11), 998-1005. ISSN 0277-0008.
- [104] SINGLA, N.K., A.P. GASPARIS, J.L. BALLARD, J.M. BARON, M.D. BUTINE, J.P. PRIBBLE a W.A. ALEXANDER. Immunogenicity and safety of re-exposure to recombinant human trombin in surgical hemostasis. *The Journal of the American College of Surgeons*. 2011, 213 (6), 722-7. ISSN 1072-7515.
- [105] SMITH, Simon E. a Thomas S. ROUKIS. Bone and Wound Healing Augmentation with Platelet-Rich Plasma. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*. 2009, 26(4), 559-588. ISSN 0891-8422.
- [106] STAMMERS, A. H., TROWBRIDGE C. C., MURDOCK J. D., YEN B. R., KLAYMAN M. H., HESS W. F., WOODS E. L., ANDREYCHIK D. A. Establishment of a quality control program for platelet gel preparation: a comparison of four commercial devices. *Journal of Extracorporeal Technology*. 2004, 36, 111. ISSN 0022-1058.
- [107] STEED, D. L. et al. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. *Journal of the American College of Surgeons*. 1996, 183(1), 61-64. ISSN 1072-7515.
- [108] STETINSKY, J., H. KLOSOVA, H. KOLAROVA a J. ZAPLETALOVA. The blood perfusion monitoring in the burn wound area by LDI in a process of healing time and its clinical meaning. *Burns*. 2011, 37, S4-. ISSN 0305-4179.
- [109] SUH, Hyunsuk a Joon Pio HONG. *One Stage Allogenic Acellular Dermal Matrices (ADM) and Split-Thickness Skin Graft with Negative Pressure Wound Therapy*. GORE, Madhuri. Skin Grafts. Madhuri Gore. InTech, 2013, s. 35-50. ISBN 978-953-51-0973-0

- [110] ŠLECHTOVÁ, J. Hemostáza – jak ji možná neznáme. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2007, 15(36), 97-101. ISSN 1210-7921.
- [111] TANG, Y.-Q., M. R. YEAMAN a M. E. SELSTED. Antimicrobial Peptides from Human Platelets. *Infection and Immunity*. 2002, 70(12), 6524-6533. ISSN 0019-9567.
- [112] TRAVIS, James, Jan POTEPA a Hiroshi MAEDA. Are bacterial proteinases pathogenic factors?. *Trends in Microbiology*. 1995, 3(10), 405-407. ISSN 0966-842X.
- [113] TRENGOVE, Naomi J., Helle BIELEFELDT-OHMANN a Michael C. STACEY. Mitogenic activity and cytokine levels in non-healing and healing chronic leg ulcers. *Wound Repair and Regeneration*. 2000, 8(1), 13-25. ISSN 1067-1927.
- [114] TROWBRIDGE, CC. et al Use of platelet gel and its effects on infection in cardiac surgery. *Journal of Extracorporeal Technology*. 2005, 37(4), 381-6. ISSN 0022-1058.
- [115] URBÁNEK, P. Příčiny a diagnostika mírného zvýšení koncentrací jaterních aminotransferáz - komentář. *Medicína po promoci*. 2012, 13(2), 45-46. ISSN: 1212-9445.
- [116] VIVEK, G. K. a B. H. SRIPATHI RAO. Potential for osseous regeneration of platelet rich plasma: a comparative study in mandibular third molar sockets. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*. 2009, 8(4), 308-311. ISSN 0972-8279.
- [117] Watkins, Denis a G. Allan Holloway. An instrument to measure cutaneous blood flow using the Doppler shift of laser light. *IEEE transactions on biomedical engineering*. 1978, 25(1), 28-33. ISSN 0018-9294.
- [118] WERTHER, K., I. J. CHRISTENSEN a H. J. NIELSEN. Determination of vascular endothelial growth factor (VEGF) in circulating blood: significance of VEGF in various leucocytes and platelets. *Scandinavian Journal of Clinical*. 2002, 62(5), 343-350. ISSN 0036-5513.
- [119] WHEELAND, R.G. Keloids and hypertrophic scars. *Cutaneous Medicine and Surgery*. Kenneth A. Arndt. W.B. Saunders, 1996, s. 900-5. ISBN 978-072-1648-545.
- [120] WHITMAN, D. H., R. L. BERRY a D. M. GREEN. Platelet gel: An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1997, 55(11), 1294-1299. ISSN 0278-2391.
- [121] WHITEHEART, S. W. Platelet granules: surprise packages. *Blood*. 2011-08-04, 118(5), 1190-1191. ISSN 0006-4971.
- [122] YANG, H. S., J. SHIN, S. H. BHANG, J.-Y. SHIN, J. PARK, G.-I. IM, Ch.-S. KIM a B.-S. KIM. Enhanced skin wound healing by a sustained release of growth factors contained in platelet-rich plasma. *Experimental and Molecular Medicine*. 2011, 43(11), 622-629. ISSN 1226-3613.
- [123] ZAPATA et al. Efficacy and safety of the use of autologous plasma rich in platelets for tissue regeneration: a systematic review. *Transfusion*. Volume 49, January, 2009. ISSN 1537-2995

- [124] ZARBOCK, A., R. K. POLANOWSKA-GRABOWSKA a K. LEY. Platelet-neutrophil-interactions: Linking hemostasis and inflammation. *Blood Reviews*. 2007, 21(2), 99-111. ISSN 0268-960X.
- [125] *ClinicalTrials.gov: A service of the U.S. National Institutes of Health* [online]. [cit. 2013-11-22]. Dostupné z: <http://www.w3.org/1999/xhtml>
- [126] *WOLFRAM: Wolfram Research* [online]. Champaign, IL [cit. 2013-09-02]. Dostupné z: <http://www.wolfram.com/>
- [127] LOWRY, Richard. ©RICHARD LOWRY. *VassarStats: Website for Statistical Computation* [online]. 1998-2013 [cit. 2013-12-02]. Dostupné z: <http://www.vassarstats.net/>
- [128] *WOLFRAM: The Wolfram Mathematica Documentation Center* [online]. Champaign, IL [cit. 2013-09-02]. Dostupné z: <http://reference.wolfram.com/mathematica/guide/Mathematica.html>
- [129] *WOLFRAM: Statistical Data Analysis* [online]. Champaign, IL [cit. 2013-11-04]. Dostupné z: <http://reference.wolfram.com/mathematica/guide/Statistics.html>
- [130] BOMBARO, K. M., L. H. ENGRAV, G. J. CARROUGHER, S. A. WIECHMAN, L. BAUCHER, B. A. COSTA, D. M. HEIMBACH, F. P. RIVARA a S. HONARI. What is the prevalence of hypertrophic scarring following burns?. *Burns*. 2003, vol. 29, issue 4, s. 299-302. ISSN 0305-4179.
- [131] BOSWELL, S. G., B. J. COLE, E. A. SUNDMAN, V. KARAS a L. A. FORTIER. Platelet-Rich Plasma: A Milieu of Bioactive Factors. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. 2012, 28(3), 429-439. ISSN 0749-8063.
- [132] DEITCH, E. A., T. M. WHEELAHAN, M. P. ROSE, J. CLOTHIER a J. COTTER. Hypertrophic Burn Scars. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 1983, 23(10), 895-898. ISSN 0022-5282.
- [133] GRAHAM, J. S., K. T. SCHOMACKER, R. D. GLATTER, C. M. BRISCOE, E. H. BRAUE a K. S. SQUIBB. Efficacy of laser debridement with autologous split-thickness skin grafting in promoting improved healing of deep cutaneous sulfur mustard burns. *Burns*. 2002, 28(8), 719-730. ISSN 0305-4179.
- [134] HARRISON, Caroline A. a Sheila MACNEIL. The mechanism of skin graft contraction: An update on current research and potential future therapies. *Burns*. 2008, 34(2), 153-163. ISSN 0305-4179.
- [135] HOROWITZ, Mardi Jon. Stress response syndromes. 2nd ed. Northvale, N.J: Aronson, 1992. ISBN 978-087-6682-982.
- [136] KLOSOVÁ, H., J. ŠTĚTINSKÝ, I. BRYJOVÁ, S. HLEDÍK a L. KLEIN. Objective evaluation of the effect of autologous platelet concentrate on post-operative scarring in deep burns. *Burns*. 2013, 39(6), 1263-76. ISSN 0305-4179c.
- [137] LAWRENCE, J. W., S. T. MASON, K. SCHOMER a M. B. KLEIN. Epidemiology and impal of scarring after burn Indry:a systematic review of the literature. *Journal of Burn Care and Research*. 2012, 33(1), 136-46. ISSN 1559-047X.

- [138] LEW, W.K. a F.A. WEAVER. Clinical use of topical trombin as a surgical hemostat. *Biologics*. 2008, 2(4), 593-9. ISSN 1045-1056.
- [139] LEWIS, W.H.P. a K.K.Y. SUN. Hypertrophic scar: a genetic hypothesis. *Burns*. 1990, 16(3), 176-178. ISSN 0305-4179.
- [140] MARCK, R. E., H. L. MONTAGNE, W. E. TUINEBREIJER a R. S. BREEDERVELD. Time course of thrombocytes in burn patients and its predictive value for outcome. *Burns*. 2013, 39(4), 714-722. ISSN 0305-4179.
- [141] MCDONALD, W. SCOTT a EDWIN A. DKITCH. Hypertrophic Skin Grafts in Burned Patients: A Prospective Analysis of Variables. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 1987, 27(2), 147-150. ISSN 0022-5282.
- [142] PACHL, Jan a Karel ROUBÍK. Základy anesteziologie a resuscitační péče dospělých i dětí. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2003, 374 s. Učební texty Univerzity Karlovy v Praze. ISBN 80-246-0479-5.
- [143] PROCHAZKA, V., H. KLOSOVA, J. STETINSKY, J. GUMULEC, K. VITKOVA, D. SALOUNOVA, J. DVORACKOVA, H. BIELNIKOVA, P. † KLEMENT, V. LEVAKOVA, T. OCELKA, L. PAVLISKA, P. KOVANIC a G. L. KLEMENT. Addition of platelet concentrate to Dermo-Epidermal Skin Graft in deep burn trauma reduces scarring and need for revision surgeries. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University*. 2013 Sep 27. ISSN 1213-8118.
- [144] SOFFER, E., J. P. OUHAYOUN a F. ANAGNOSTOU. Fibrin sealants and platelet preparations in bone and periodontal healing. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2003, 95(5), 521-528. ISSN 10792104.
- [145] SPOTNITZ, W. D., S. G. BURKS a R. PRABHU. Fibrin-Based Adhesives and Hemostatic Agents. *Tissue Adhesives in Clinical Medicine*. James V. Quinn. PMPH-USA, 2005, s. 77-112. ISBN 9781550092820.
- [146] TANG, Y.-Q., M. R. YEAMAN a M. E. SELSTED. Antimicrobial Peptides from Human Platelets. *Infection and Immunity*. 2002, 70(12), 6524-6533. ISSN 0019-9567.
- [147] TEDSTONE, J. E. a N. TARRIER. An investigation of the prevalence of psychological morbidity in burn-injured patients. *Burns*. 1997, 23(7), 550-554. ISSN 0305-4179.
- [148] VAN LOEY, Nancy E. E. a Maarten J. M. VAN SON. Psychopathology and Psychological Problems in Patients with Burn Scars. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2003, 4(4), 245-272. ISSN 1175-0561.