

Másodfokú égési sérülések vizsgálata komplex megközelítéssel: a kísérleti patkánymodelltől a humán adatok metaanalíziséig

PhD tézis

Dr. Csenkey Alexandra

PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika Manuális Tanszék
Sebészeti, Traumatológiai és Fül-Orr-Gégészeti Osztály

PTE ÁOK Transzlációs Medicina Intézet
Termofiziológia tanszék

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos

Programvezető: Prof. Dr. Vereczkei András

Témavezetők: Dr. Józsa Gergő és Dr. Garami András



2023.

Bevezetés

Az égési sérülés a bőr vagy más szerves szövetek károsodása, amit általában hő okoz. Ennek oka lehet azonban súrlódás, elektromosság, sugárzás, radioaktivitás és bizonyos vegyi anyagokkal való érintkezés. A forrázást forró folyadék vagy gáz, leggyakrabban forró ital, forró étel vagy gőz okozza (Gardiner et al., 2009). A forrázás leggyakrabban öt éven aluli gyermekeket érinti (Tintinalli, 2009). A forró tárgyak érintése, a gyermekek égési sérüléseinek 20-30%-át okozza (Wolf et al., 2018). A forrázás általában felületos és részleges égési sérülést okoz, de - különösen hosszan tartó érintkezés esetén - teljes vastagságú égési sérüléseket is okozhat (Maguire et al., 2008). Elektromosság által okozott égési sérüléseket kis (kevesebb, mint 1000 V) és nagy energiájú (1000 V, vagy magasabb) csoportokká oszthatjuk. (Tintinalli, 2009). Gyermekeknél az elektromos égési sérüléseket leggyakrabban az elektromos vezetékek (60%) és a konnektorok (14%) okozzák (Wolf et al., 2018.) A vegyi anyagok az égési sérülések 2–11%-áért, és az égéssel összefüggő halálesetek közel 30%-áért felelősek (Hardwicke et al., 2012). A kémiai égési sérüléseket, számos különböző vegyület okozhatja (Tintinalli, 2009). Ezek többsége erős lúg (55%) vagy erős sav (26%) (Hardwicke et al., 2012). A leggyakoribb vegyszerek közé tartozik a kénsav, a nátrium-hipoklorit és a halogénezett szénhidrogének (Tintinalli, 2009). A hidrogén-fluorid különösen mély égési sérüléseket okoz (Makarovsky et al., 2008). A legtöbb kémiai égési sérülés a lenyelésből ered (Tintinalli, 2009). Az égési sérülések többsége otthon (69%) vagy munkahelyen (9%) történik, ezek többsége baleset, 2%-a mások által elkövetett testi sérülés, 1-2%-a öngyilkossági kísérlet eredménye (Peck, 2011). Fontos kiemelni, az egyéb, nem véletlen égési sérüléseket is, mert a forrázás vagy a tűz által okozott sérülések miatt kórházba került gyermekek 3-10%-a mögött bántalmazás áll. Jellemzően élesen meghatározott határa van, és gyakran szimmetrikus (Maguire et al., 2008). A bántalmazásra erősen utaló egyéb jelek közé tartozik a körkörös égés, a fröcskölés nyomainak hiánya, az egyenletes mélységű égési sérülések, és az elhanyagolás vagy visszaélés egyéb kapcsolódó jelei (Herndon, 2012). Speciális esete az égési sérüléseknek a tiltakozó önégetés (Peck, 2011). Pakisztánban a savas égési sérülések, az összes szándékos égési sérülés 13%-át teszik ki, és gyakran családon belüli erőszakhoz kapcsolódnak. (Blanchard et al., 2016). A tűz által okozott égési sérülések általában gyakoribbak a hidegebb éghajlaton (Peck, 2011). A fejlődő országokra jellemző kockázati tényezők közé tartozik a nyílt tűzön, vagy a földön való főzés (Herndon, 2012).

Az égési sérülés súlyosságát számos tényező befolyásolja, úgymint a sérülés mélysége, a kiterjedése, az érintkezési idő és a sérülés mechanizmusa. További befolyásoló tényező a

gyermek életkora és általános állapota, valamint a regionális és társadalmi-gazdasági tényezők. Egyértelműen megállapítható, hogy a társadalmilag és gazdaságilag fejlettebb országokban sokkal kedvezőbbek a kezelési lehetőségek és ezáltal a gyógyhajlam is (American Burn Association, 2016; Brusselsaers et al., 2010; Peck, 2021).

A betegséggel kapcsolatos legújabb epidemiológiai adatok bizonyítják a téma fontosságát és relevanciáját. Világszerte évente 6 millió beteg fordult naponta égési sérülések miatt orvoshoz. Az égési sérülések meglehetősen gyakoriak a fejlett országokban is. Például az Egyesült Királyságban (az összlakosság > 60 millió) évente körülbelül 250 000 ember szenved égési sérüléseket, és közülük 300-an halnak meg sérülések következtében, ami súlyos terhet jelent az egészségügyi rendszerre és a gazdaságra (American Burn Association, 2016; Peck, 2021). Közel félmillió beteg részesül orvosi kezelésben az Egyesült Államokban (lakossága körülbelül 314 millió). Sajnos több mint 5000-en halnak meg égési sérülésekben azon 1,25 millió ember közül, akik évente égési sérüléseket szenvednek (American Burn Association, 2016; Brusselsaers et al., 2010; Peck, 2021). Egy szisztematikus áttekintés szerint Európában az égési sérülések halálozási aránya 1,4% és 18% között mozog (Brusselsaers et al., 2010). Magyarországon 100 ezer lakosra évente 1-1,5 halálos égési sérülés, 11-13 kórházi kezelést igénylő és 40-50 járóbeteg kezelést igénylő eset fordul elő, ami világviszonylatban alacsonynak mondható. A fejlett országokhoz hasonlóan, a két leginkább érintett populáció az 5 év alatti gyermekek és a 65 év feletti felnőttek (Beers, 2004; Csorba, 2005).

Az égési sérülések körülbelül 90%-a a fejlődő országokban fordul elő (Peck, 2011). Ez részben a túlnépesedésnek, részben a nem biztonságos főzési módoknak köszönhető (Peck, 2011). A halálos égési sérülések csaknem 60%-a Délkelet-Ázsiában történik, 12:100 000 arányban (Herndon, 2012). A fejlett világban a felnőtt férfiaknál kétszer olyan gyakori a halálozás égési sérülések következtében, mint a nőknél. Ennek valószínűleg az az oka, hogy a férfiak gyakrabban vesznek részt veszélyes és magas kockázatú foglalkozásokban. Számos fejlődő országban azonban a nőknél nagyobb az égési sérülések kockázata, mint a férfiaknál, ennek oka a konyhai balesetek, illetve a családon belüli erőszak. A fejlődő országokban, a gyermekek égési halálozása több, mint tízszerese a fejlett országokéhoz képest (Peck, 2011). Összességében az égési sérülés a tizenöt leggyakoribb halálok közé tartozik a gyermekek körében (Herndon, 2012).

A klinikai gyakorlatban az égési sérüléseket gyakran az érintett bőrfelület mérete alapján osztályozzák. A sérülés mértékét legjobban a teljes testfelület (%TBSA) égési sérülés által

érintett százalékos arányával lehet leírni, továbbá a seb mélységével is jellemezhető, ami lehet felületes, részleges vagy teljes vastagságú égés.

Ez utóbbi besorolás közül a felületes égési sérülések jellemzően nem igényelnek kórházi felvételt és speciális orvosi kezelést, míg a legsúlyosabb, teljes vastagságú égési sérüléseknél mindig műtéti beavatkozásra van szükség. A részleges vastagságú (korábban másodfokú vagy II-es) égési sérülések esetén azonban az al csoportok és terápiás lehetőségeik összetettebbek.

A felületes másodfokú (korábban: II/A vagy II/1) égések a hámréteget érintik, és áthatolnak a bőr papilláris rétegén. Nedves és vörös felületek, folyadékkal teli hólyagok és erős érintési fájdalom jellemzi őket. A mély, másodfokú égési sérülések (II/B vagy II/2) a bőr mélyebb retikuláris rétegét érintik. Ilyen sérüléseknél a bőr általában száraz, fehér vagy tompavörös színű, hólyagok is előfordulhatnak, és viszonylag kevésbé fájdalmas (Jozsa et al., 2017; Markiewicz-Gospodarek et al., 2022; Rowan et al., 2015; Wasiak et al., 2013). A mély, másodfokú égési sérülések bőrátültetést és műtetet igényelhetnek, míg a felületes formák általában nem igényelnek sebészeti beavatkozást (Epeneu and Alina, 2015).

Ez utóbbi forma konzervatív terápiái közül több helyi kezelési lehetőség is elérhető, ilyenek például az ezüst-szulfadiazin tartalmú krémek, az ezüst tartalmú habkötszerek, illetve cink-hialuronát tartalmú gélek (Csenkey et al., 2022; Jozsa et al., 2018). Jelenleg azonban nincs jól bevált és széles körben elfogadott helyi kezelés a felületes másodfokú égési sérülésekre. A tényleges kezelés kiválasztása elsősorban az egyéni tapasztalatok és az intézményi szokások alapján történik. Nem meglepő, hogy a legtöbb rendelkezésre álló kezelési lehetőség bizonyos előnyökkel jár az égési sebek gyógyulásában. Több kötszer hatásának közvetlen összehasonlítása azonban a sebgyógyulás különböző időpontjaiban nem történt, részben azért, mert nem áll rendelkezésre megbízható és könnyen reprodukálható modell, amely az összehasonlításhoz használható lenne. Egy ilyen preklinikai modell hiánya akadályozhatja a legmegfelelőbb kezelés bizonyítékokon alapuló kiválasztását.

A helyi kezelés kiválasztásakor a sebgyógyulásra gyakorolt jótékony hatások mellett figyelembe kell venni a kötőscsere során szükséges érzéstelenítést is. Az ismételt érzéstelenítés (altatás) (pl. a rendszeres kötőscsere fájdalmának enyhítésére), különösen gyermekkorban, a kognitív funkciók károsodásával járhat. A többször altatott újszülöttek és 6 hónaposnál fiatalabb csecsemők kognitív funkcióinak károsodására nagyobb az esély (Oba et al., 2019). Más pszichológiai tényezők is megnehezíthetik a gyógyulást, mint például a trauma és a test megjelenésének megváltozása, ami torz énképhez és pszichológiai problémákhoz vezethet.

Ebből is látszik, hogy az égés utáni rehabilitáció nagyon összetett, sok speciális területet érint, és nagy kihívást jelent.

Az irodalmi adatok alapján nincs egyértelmű ajánlás a profilaktikus szisztémás antibiotikum használatára a gyermekkori égési sérülésekben szenvedő betegeknél. A szisztémás antibiotikumokat azokban az esetekben javasolt használni, amikor egyértelmű fertőzésre utaló jelek figyelhetők meg. Az Egyesült Királyság égési központjainak körülbelül 60%-ának azonban nem volt hivatalos antibiotikum használati szabályzata, és nem volt konszenzus az antibiotikum-profilaxissal kapcsolatban (Papini et al., 1995). Az antibiotikumok nem megfelelő alkalmazása égési sérüléseknél növelheti a szövődmények esélyét, és antibiotikum-rezisztenciához vezethet, ami növeli az egészségügyi költségeket mind a betegek, mind a közösség számára (Thorpe et al., 2018).

Célok

Munkánk során többoldalú transzlációs kutatási megközelítést alkalmaztunk az égési sérülések kezelésének, patomechanizmusainak, valamint klinikai jelentőségének tanulmányozására.

1. Új, preklinikai modell kifejlesztését tűztük ki célul a részleges vastagságú másodfokú égési sérülések kezelési lehetőségeinek tanulmányozására. A vizsgálatban négy hagyományos lokális kezelési módszer hatását hasonlítottuk össze, három különböző időpontban, vizsgálva a sebgyógyulás idejét, mértékét és küllemét.
2. Megvizsgáltuk kötszer kombinációban az Aquacel Ag foam és Curiosa gél együttes alkalmazásának hatékonyságát gyermekkori felületes égési sérülések kezelése kapcsán.
3. Az égési sérülések jelenleg alkalmazott klinikai kezelési módszereinek vizsgálata során metaanalízissel vizsgáltuk a profilaktikus antibiotikus kezelés szükségességét felületes másodfokú égési sérülések esetén.

Módszerek

1. Preklinikai kísérlet

1.1 Állatok

Az alapkutatói kísérletekben 90 felnőtt hím Wistar patkányt használtunk. A patkányokat standard műanyag ketrecekben tartottuk, ahol a környezeti hőmérsékletet $\sim 22^{\circ}\text{C}$ -on és a páratartalmat $\sim 35\%$ -on tartottuk. A szoba 12 órás világos-sötét ciklusban működött. A normál rágcsálótáp és csapvíz ad libitum volt elérhető. A kísérletek idején a patkányok súlya 298-466 g volt. Valamennyi eljárás a Pécsi Tudományegyetem Munkahelyi Állatjóléti Bizottsága által jóváhagyott protokollok alapján történt (engedélyszám: BA02/2000–15/2018, jóváhagyva 2018. április 18-án), és összhangban voltak a Nemzeti Etikai Környezetvédelmi Minisztérium és az Állatkutatói Tanács és az Európai Közösségek Tanácsa (86/609/EGK) előírásaival.

1.2 Felületi, részleges vastagságú égési sérülés kialakítása

A patkányokat ketamin-xilazin koktél intraperitoneális adagolásával altattuk el [78 mg/kg (Richter Gedeon Plc.) és 13 mg/kg (Eurovet Animal Health BV)]. A tarkójukat 3×3 cm-es területen borotváltuk, majd előkészítettük őket az égési seb kialakítására.

Az égési sérülés kialakítására forrasztókészüléket (Industa HF-5100; Stannol Inc.) használtunk. A készülék ék alakú égető felülettel rendelkezett. Mindkét oldalán 4×4 mm-es sík felülettel (M-4,2-HF modell; Stannol Inc.). Korábbi vizsgálatok során a kontakt égési sebeket úgy hozták létre, hogy az eszköz hegyét $60\text{--}200^{\circ}\text{C}$ -ra melegítették fel, és különböző kísérleti modellekben 2-60 másodpercig közvetlen érintkezésben tartották a bőrrel (további részletek: Csenkey et al., 2022). Ezen adatok alapján kísérleteinkben 130°C -os hőt és 30 másodperces érintkezési időt választottunk az égető eszköz hegye és a patkány bőre között. Az égető eszköz csúcsának teljes (4×4 mm) lapos oldalát folyamatosan közvetlen érintkezésben tartottuk a bőrrel, anélkül, hogy extra toló- vagy húzóerőt alkalmaztunk volna, hogy minimalizáljuk az ütés változékonyságát.

1.3 Kezelési csoportok

A négy kezelési módszer alapján négy csoportot alakítottunk ki: az ezüst-szulfadiazin krémmel (Dermazin; LEK Pharmaceuticals, Ljubljana, Szlovénia), az ezüst ion tartalmú habkötszerrel (Aquacel Ag; ConvaTec Ltd., Deeside, Egyesült Királyság), a cink-hialuronát tartalmú géllal

(Curiosa; Richter Gedeon Nyrt., Budapest, Magyarország), illetve az ezüst ion tartalmú habkötszer és cink-hialuronát tartalmú géllal kombináltan kezelt csoportokat vizsgáltuk. Az égési sérülést egy összetartó kötéssel (Peha-haft; Paul Hartmann AG, Heidenheim, Németország) és egy perforált műanyag fóliával fedtük le. Ez utóbbira azért volt szükség, hogy az állat ne vakarja meg a sebet, és ne vegye le a kötést.

1.4 Szövetminta és szövettan vizsgálat

A szövettani mintákat 5, 10 és 22 nappal az égési sérülés előidézése után vettünk. A beavatkozáshoz a patkányt ugyanúgy érzéstelenítettük és altattuk, mint az égés kialakításánál. (lásd fent). A kötés eltávolítása után a teljes sebet egy 2 cm × 2 cm-es szövetminta közepén kimetszettük. A kimetszett szövetminták a bőr összes rétegét és az alatta lévő izomréteg egy részét tartalmazták. A mintagyűjtés után a patkányt nátrium-tiopentállal [400 mg/kg intraperitoneálisan (Thiobarbital; B. Braun Medical SA, Barcelona, Spanyolország)] túlaltattuk.

A szövettani vizsgálatához az összegyűjtött szövetmintákat 10%-os formalin oldatba helyeztük. Két nappal később a biopsziát kórszövettani vizsgálatra küldtük. A szövetmintákat etanolos oldatok fokozatos sorozatában dehidratáltuk, paraffinba ágyasztuk, és körülbelül 3 µm-es metszetekre vágtuk. A hematoxylin-eosin festést a rutin eljárás szerint egy Leica ST 4040 lineáris automata festővel (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Németország) végeztük. A szövettani változásokat fénymikroszkóp alatt (DM500; Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Németország) patológusok értékelték, akik a kísérlet részleteiről (pl. melyik állat milyen kezelést kapott) információval nem rendelkeztek.

A komplex szövettani értékelések magukban foglalták a reepiteliizáció mértékének és a végső sebösszehúzódság mértékének felmérését. Az 5. napon az égett reziduum %-ot vizsgáltuk, ami a szabad felszín (be nem gyógyult felület) százalékos aránya volt, az égési seb teljes átmérőjéhez viszonyítva.

A 10. napon a seb reepithelializációját egy 3 pontos rendszerrel értékeltük. A 0 fejezi ki, hogy nem történt reepithelializáció, az 1: a részlegesen záródott, a 2: a több rétegben záródott sebfelszínt jelenti.

Végül a 22. napon a hegvastagságot, a bazális epidermális sejtek és a dermis legalsó sejtrétege közötti távolság alapján mértük.

1.5 Statisztikai elemzés

A be nem gyógyult seb százalékos arányára, az újhámképződés pontszámaira és a hegvastagságra vonatkozó adatokat egyutas ANOVA-val, majd Fisher-féle LSD post hoc teszttel hasonlítottuk össze. A statisztikai elemzésekhez a Sigmaplot 11.0 (Systat Software, San Jose, CA, USA) szoftvert használtuk. A szignifikancia szintet $p < 0,05$ értékre állítottuk be. Minden adatot átlag \pm standard hibaként (SEM) adtuk meg.

2. Klinikai vizsgálat

2014. január 1. és 2017. január 31. között prospektív klinikai vizsgálatot végeztünk a Pécsi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinika Sebészeti Osztályán. Harminchét olyan gyermeket vontunk be a vizsgálatba felületes és vegyes típusú másodfokú égési sérüléssel, akiknél az égési sérülést cink-hialuronát tartalmú géllal és Aquacel Ag habkötszerrel kombinációban kezeltük. Az esetek közel 90%-ában az égési sérülés felületes másodfokú volt. A cink-hialuronát tartalmú gélt és az ezüst ion tartalmú habkötszert a sebtisztítás után alkalmaztuk, ami magában foglalta a hólyagok eltávolítását (bullectomia), de az égett epidermist nem. Azokban az esetekben, amikor az égés mélysége az első ellátás során pontosan nem volt megállapítható (II/1 vagy II/2), ezüst-nitrát oldatot használtunk 24 órán keresztül. A következő napon az égés mélységét egy szakember újra felmérte. Az elsődleges kezelés során a sebtisztítást és a hólyag eltávolítást szedációban vagy általános érzéstelenítésben végeztük. Felületes égés esetén (II/A) a fent leírt konzervatív terápiát (Aquacel Ag habkötés cink-hialuronát géllal) alkalmaztuk. Azokban az esetekben, amikor az égési mélység II/B fokú (vagy mélyebb volt), a betegeket kizártuk a vizsgálatból. Az ezüst ion tartalmú habkötszer és cink-hialuronát tartalmú géllal kombinált betegeknél a kötést a második napon ellenőriztük, majd a hatodik vagy a hetedik napon eltávolítottuk. A kötszer kombináció klinikai alkalmazását 2010-ben a Magyar Gyermeksebészeti Bizottság orvosi bizottsága elfogadta és engedélyezte.

3. Meta-analízis

3.1 Keresési stratégia

A tanulmány a szisztematikus áttekintések és a metaanalízis protokollok preferált irányelveit követte. Elemzésünk kérdését a Résztvevők (Participants), Beavatkozás (Intervention), Összehasonlítás (Comparison), Eredmény (Outcome) (PICO) modellel fogalmaztuk meg: égési sérülést szenvedett gyermekeknél a szisztémás antibiotikum profilaxis fertőzéses szövődményekre gyakorolt hatását kívántuk felmérni. Metaanalízisünket a PROSPERO regisztrálta (regisztrációs szám: CRD42018102498).

A Cochrane Library, az EMBASE és a PubMed adatbázisokban a kezdetektől 2019. év augusztusáig kerestünk megfelelő dokumentumokat a következő keresőkulccsal: „(antibiotikum* VAGY antimikrobiális*) ÉS (profilaxis VAGY profilaktikus) ÉS (égés* VAGY forrázás VAGY láng) ÉS (gyermekgyógyász* VAGY gyermek*)”. A találatokat humán vizsgálatokra szűrtük. A keresés konkrét példájaként az EMBASE adatbázisban, amely a legtöbb cikket azonosította, az (antibiotikum* VAGY antimikrobiális*) ÉS (profilaxis VAGY profilaktikus) AND (égés* VAGY forrázás VAGY láng) AND (gyermekgyógyászati*) kifejezés. VAGY gyermek* került be, és 230 találatot eredményezett, ami 213 vizsgálatra csökkent az „humán” szűrő kiválasztása után.

3.2 Vizsgálat kiválasztása és adatkinyerés

A beazonosított cikkek címeinek és absztraktjainak átvilágítása után megkaptuk a potenciálisan alkalmas közleményeket. Olyan tanulmányokat is bevontunk, amelyek összehasonlították az égési sérülések szisztémás és lokális szövődményeinek esetszámát a szisztémás antibiotikum profilaxisban részesülő és nem részesülő gyermekek között. Az antibiotikum profilaxist úgy határoztuk meg, hogy szisztémás antibakteriális gyógyszert adnak olyan betegeknek, akiknél nem igazoltak fertőzést és szisztémás gyulladáshoz vezető tüneteket. A sebfertőzést lokális szövődménynek tekintettük, míg a szisztémás szövődmények közé tartozott a szepszis és a toxikus sokk szindróma jelenléte. A bevont vizsgálatokból kinyertük a származási országot, a betegpopuláció jellemzőit (mintanagyság, életkor, TBSA) és a különböző kezelési csoportokban (azaz szisztémás antibiotikum profilaxissal vagy anélkül) előforduló szövődményeket az égési sérülést szenvedett gyermekeknél. A metaanalízisben szereplő tanulmányok minőségét a Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled studies és a Newcastle-Ottawa Skála segítségével végeztük.

3.3 Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzés a metaanalízis standard módszerei szerint történt. A betegeket az alapján csoportosítottuk, hogy kaptak-e vagy sem szisztémás antibiotikum profilaxis kezelést. Összevont esélyhányadost (OR) 95%-os konfidencia-intervallumot (CI) számítottunk az égési sérülést szenvedett gyermekek fertőzőes szövődményeinek elemzésére. Valamennyi forest plot-ban a véletlen hatás modellt alkalmaztuk DerSimonian-Laird becsléssel. Az OR-t úgy számítottuk ki, hogy az antibiotikummal kezelt csoportban a fertőzőes esetek és a fertőzés nélküli esetek arányát elosztottuk a szisztémás antibiotikum profilaxis nélküli csoportban meghatározott aránnyal. A statisztikai heterogenitást az I^2 statisztikai próbával határoztuk meg ($p < 0,1$, ami szignifikáns heterogenitást jelez), míg a publikációs torzítást a funnel plot-ok használatával értékeltük a korábban leírtak szerint (Olah et al., 2018; Rumbus et al., 2017). A klinikai eredmények heterogenitását különböző alcsoportok (életkor, jövedelem, TBSA, szövődmény típusa) létrehozásával vizsgáltuk. A szenzitivitás elemzés (vagyis egy-egy vizsgálat eltávolítása az elemzések közül, és az OR újraszámítása, hogy megvizsgáljuk az egyes tanulmányok hatását) nem mutatott különbséget a végső összesített eredmények között. Az elemzéseket a Stata 11 SE szoftverrel (StataCorp LLC, College Station, TX, USA) végeztük.

Eredmények

1. Preklinikai kísérlet

Valamennyi patkánynál megerősítettük, hogy az égés kialakítására alkalmazott módszer felületi, másodfokú égési sérülést eredményezett. Standard körlümények között szövettanilag is igazolt felületes másodfokú égési modell került kidolgozásra.

1.1 A nem epitheliális sebterület százalékos aránya az égési sérülést követő ötödik napon

A kezelésnek szignifikáns hatása volt a sebgyógyulásra az 5. napon a nem epitheliális felület százalékos aránya alapján az égés teljes átmérőjéhez viszonyítva. A post hoc analízis kimutatta, hogy a cink-hialuronát gél és a kombinált kezelés szignifikánsan kisebb arányt eredményezett a nem epithelizált területen ($29 \pm 10\%$, illetve $28 \pm 13\%$), mint az ezüst-szulfadiazin krém ($69 \pm 4\%$; $p < 0,01$ mindkettőhöz képest). Ezen túlmenően az ezüst ion tartalmú habkötszer kezelés

hatására a nem epitheliális terület csökkent ($47 \pm 8\%$) az ezüst-szulfadiazinhoz képest. Ebben az esetben azonban a különbség nem érte el a szignifikancia szintjét ($p = 0,080$).

1.2 A reepithelizáció mértéke az égési sérülést követő 10. napon

Tíz nappal az égési sérülés kialakítása után, a legtöbb patkányban (a 28 állat közül 20-nál) a reepithelizáció különböző mértékben megkezdődött, így egy egészen egyszerű pontozási rendszert alkalmaztunk a seb gyógyulásának értékelésére. Ha a seb legalább egy része nem kezdett reepithelizálódni, akkor 0 pontot kapott, amikor a seb reepithelizálódott, de csak részben (azaz egyetlen rétegben), 1 pontot kapott, amikor a seb több rétegben teljesen lezáródott, 2 pontot kapott.

A kezelés hatása összességében szignifikáns volt a reepithelializációs pontszámra ($p < 0,001$). Megállapítottuk, hogy az ezüst-szulfadiazin krémmel kezelt csoportban volt a legalacsonyabb ($0,2 \pm 0,2$) a reepithelizáció mértéke. Ugyanakkor, a másik három kezelési csoportban a pontszámok szignifikánsan magasabbak voltak. Ezüst tartalmú habköszernél $1,0 \pm 0,2$ ($p = 0,008$), cink-hialuronátnál $1,0 \pm 0,4$ ($p = 0,012$), a kombinált kezelés esetén pedig $2,0 \pm 0,0$ ($0,001$). Figyelemre méltó, hogy a kombinált kezelés esetén az összes patkány pontszáma 2 volt, azaz az összes metszetben a seb több rétegben teljesen záródott, ami magasabb volt, mint a többi kezelési csoport pontszáma ($p < 0,001$ vs. ezüsthab és $p = 0,002$ vs. cink-hialuronát).

1.3 Az égési seb hegvastagsága az égési sérülést követő 22. napon

Az égési sérülést követő 22. napon a sebek teljesen reepithelializálódtak minden patkányban. A gyógyulási folyamat további értékelése érdekében elemeztük, hogy van-e különbség a hegvastagságban a kezelt csoportok között, mivel a megnövekedett hegvastagság a hipertrófiás hegesezés indikátora lehet, ami égési sérülések után is komoly kihívást jelent (Finnerty et al., 2016).

Azt találtuk, hogy a hegvastagság a kombinációs kezeléssel kezelt csoportban volt a legkisebb ($560 \pm 42 \mu\text{m}$), ami szignifikánsan kisebb, mint az ezüst-szulfadiazin krémmel kezelt csoportban ($712 \pm 38 \mu\text{m}$; $p = 0,024$).

2. Klinikai vizsgálat

A cink-hialuronát kezelés előnyösnek bizonyult az újonnan kifejlesztett preklinikai modellünkben (lásd fent), ugyanakkor arra is kíváncsiak voltunk, hogy az előnye humán betegekben is kimutathatók-e. Emiatt egy kis esetszámú, egyközpontú klinikai vizsgálatot végeztünk (Jozsa et al., 2018). A vizsgált gyerekek többsége öt évnél fiatalabb volt. A nemek szerinti megoszlást tekintve a 37 sérült gyermekből 27 fiú, 10 lány volt. Ez a nemek aránya hasonló a nemzetközi és európai előfordulási arányokhoz, vagyis a fiúk (73%) nagyobb valószínűséggel szenvednek égési sérülést (Jozsa et al., 2018).

A kéz égési sérüléseinek okait tekintve a fűtőtest vagy a tűzhely tenyérrel való érintése volt a leggyakoribb, míg a háztartási eszközök és a forró víz okozta sérülések is gyakoriak voltak. A mintában csak egy gyermeknek volt elektromos sérülése.

Nem diagnosztizáltunk sebfertőzést az Aquacel Ag hab kötszerrel kombinált cink-hialuronát tartalmú géllal kezelt betegeknek. Általánosságban elmondható, hogy az első kezelés után 6-7 nappal az égett terület hámrétegződése volt megfigyelhető, ami megfelel az ilyen típusú égési sérülések más kezelési módszerek eredményeivel. Legutóbbi tanulmányunkban ugyanez a kombinált kezelés hasonlóan jobb eredményekhez vezetett, amikor gyermekeknek a kézen kívüli testrészek felületen másodfokú égési sérüléseiknél alkalmaztuk (Jozsa et al., 2017).

3. Meta-analízis

Az égési sérülések és kezeléseik jelentőségének tanulmányozására irányuló utolsó megközelítésünkben metaanalízist végeztünk annak felmérésére, hogy szükséges-e a profilaktikus szisztémás antibiotikum kezelés felületen égési sérülés esetében (Csenkey et al., 2019).

3.1 Közlemények beválogatása

2019. augusztusáig az elektronikus irodalomkutatás 432 humán tanulmányt azonosított három adatbázisból: a Cochrane Library, az EMBASE és a PubMed összesen. A duplikátumok kizárása után 349 cikk maradt, amelyeket cím és absztrakt alapján átvizsgáltunk a felvételi kritériumok szempontjából. Ezenkívül 41 cikk teljes szövegét néztük át, és végül hat publikációt találtunk statisztikai elemzésre alkalmasnak (Chahed et al., 2014; Ergun et al., 2004;

Mulgrew et al., 2014; Rashid et al., 2005; Rosanova et al., 2013; Sheridan et al., 2001), amelyek összesen 1735 beteg adatait tartalmazták.

3.2 A szisztémás antibiotikum profilaxis hatásai a helyi és szisztémás fertőzéses szövődményekre égési sérülést szenvedett gyermekeknél

Elsődlegesen azt elemeztük, hogy a szisztémás antibiotikum profilaxis hatással van-e az OR-re akár lokális, akár szisztémás fertőzéses szövődmények esetén. Azok a vizsgálatok kerültek be az első elemzésbe, amelyek külön számoltak be a helyi (Ergun et al., 2004; Sheridan et al., 2001), vagy szisztémás szövődmények (Ergun et al., 2004; Mulgrew et al., 2014; Rashid et al., 2005) esetszámáról. A szisztémás antibiotikumok profilaktikus alkalmazása nem okozott szignifikáns változást a szisztémás fertőzések esélyében (OR = 0,74; 95% CI, 0,38, 1,45). A lokális szövődményeket illetően az antibiotikumok alkalmazása szintén nem járt szignifikáns hatással a két bevont vizsgálatban, de az átlagolt eredmény (OR = 0,99; 95% CI, 0,40, 2,47) megkérdőjelezhető a vizsgálatok alacsony száma miatt ebben az alcsoportban. Az összes (lokális és szisztémás együtt) fertőzéses szövődmény esélye ugyancsak nem különbözött szignifikánsan az antibiotikummal kezelt és a nem kezelt csoportok között (OR = 0,82; 95% CI, 0,48, 1,40).

3.3 A fertőzések esélye a szisztémás antibiotikum profilaxissal kezelt vagy nem kezelt égési sérülést szenvedett gyermekek között

A vizsgálatokat az égési sérülések kimenetelének ismert kockázati tényezői szerint is alcsoportokba osztottuk, ha elegendő adat állt rendelkezésre. Ellentétben az előző elemzéssel (forest plot), ahol a szisztémás és lokális szövődményeket megkülönböztettük egymástól, metaanalízisünk további részében az összes (vagyis lokális és szisztémás) szövődményt összesítve vettük figyelembe. Így két olyan vizsgálatot is bevonhattunk az elemzésbe, amelyekben a lokális és szisztémás szövődmények számát külön nem közölték. Szintén indokolta a lokális és szisztémás szövődmények összevonását, hogy nem találtunk szignifikáns különbséget a OR-ben a szisztémás és lokális szövődmények között (lásd fenn).

A betegpopulációk életkora alapján a vizsgálatokat két alcsoportra osztottuk, amelyek csak gyermekekre korlátozódtak (tíz éven aluliak), vagy 16 év alatti serdülőkre is. A szisztémás antibiotikum profilaxis egyik korcsoportban sem változtatott a szövődmények kialakulásának esélyén. Az OR a fiatalabb (csak gyermekek) csoportban 1,75 (95% CI, 0,24, 13,09), míg az

idősebb, serdülőket is magában foglaló csoportban 1,19 (95% CI, 0,44, 3,19). Az antibiotikum profilaxis akkor sem volt hatással a fertőzések esélyére, ha az elemzésben szereplő mind a hat vizsgálatot kombináltuk (OR = 1,35, 95% CI, 0,44, 4,18).

Az égési sérülések által érintett átlagos TBSA alapján a tanulmányokat kevesebb mint 20% vagy több mint 20% TBSA csoportokba soroltuk. A szisztémás antibiotikum-profilaxisnak nem volt szignifikáns hatása a fertőzések esélyére a 20%-nál kevesebb TBSA-val rendelkező alcsoportban (OR = 0,84, 95% CI, 0,37, 1,91). Hasonlóképpen, az OR szintén nem volt szignifikáns abban az alcsoportban, ahol a sérülés több mint 20% TBSA volt, ez a csoport azonban csak két vizsgálatot tartalmazott, ami nem elegendő megfelelően alapos metaanalízishez; így az összevont eredmények megkérdőjelezhetők.

A vizsgált országok gazdasági helyzetét a “World Bank Data” alapján kategorizáltuk közepes és magas jövedelmű alcsoportokra. Elemzésünk egyik alcsoportban sem igazolta az antibiotikum profilaxis szignifikáns hatását a fertőzések esélyére. A magas jövedelmű alcsoportban az OR 1,35 (95% CI, 0,21, 8,77) volt. Az antibiotikumok alkalmazása szintén hatástalan volt mindkét közepes jövedelmű országban készült tanulmány esetén. Mindazonáltal óvatosságra van szükség az átlagos esélyhányados tekintetében, mivel utóbbi alcsoportban kevés a vizsgálat.

Diszkusszió

Végső célunk ebben a munkában az égési sérülések jellemzőinek tanulmányozása volt többszemponútú, translációs kutatási megközelítéssel: kísérleti modellezéssel, metaanalízissel és humán kísérletekkel. Ennek a komplex megközelítésnek a segítségével sikerült 1) új preklinikai modellt kidolgoznunk a felületés másodfokú égési sérülések vizsgálatára és az égési sérülések terápiás lehetőségeinek összehasonlítására; 2) bemutatni az Aquacel Ag foam és cink-hialuronát kezelés előnyeit az új preklinikai modellben és égési sérüléseket szenvedő humán betegekben, és 3) metaanalízissel kimutatni, hogy a profilaktikus antibiotikum kezelés alkalmazása nem jár előnyökkel az égési sérüléseket szenvedő gyermekek fertőzések szövődésének előfordulása szempontjából.

Vizsgálatunk első részében egy új, könnyen hozzáférhető patkánymodellt mutattunk be a felületés másodfokú égési sérülések és a sebgyógyulás értékelésére, amely különböző kezelési lehetőségek preklinikai tesztelésére használható. Ebben a modellben négy kezelés hatását

hasonlítottuk össze a sebregeneráció különböző mutatóira. Kimutattuk, hogy a cink-hialuronát gél és az ezüst ion tartalmú habkötszer kombinációja volt a legelőnyösebb a többi kezeléshez képest. Ezzel szemben az ezüst ion tartalmú habkötszer vagy a cink-hialuronát önmagában is jobb volt, mint az ezüst-szulfadiazin krém. Korábban különböző preklinikai módszereket alkalmaztak az égési sérülések patomechanizmusának és terápiás lehetőségeinek tanulmányozására, azonban egy könnyen hozzáférhető és reprodukálható, költséghatékony, in vivo állatmodell a preklinikai vizsgálatokhoz még kidolgozásra várt. Vizsgálatunk során a felületes másodfokú égési sérülések patkánymodelljét dolgoztuk ki, amely megfelel az összes előbb felsorolt kritériumoknak (Csenkey et al., 2022). Ehhez standardizált előkészítést (felnőtt hím Wistar patkányok, tarkóbőr, érzéstelenítés, borotválás, fertőtlenítés), égetési módszereket (kereskedelemben kapható 4×4 mm-es sík felületű forrasztókészülék, 130°C -os melegítés, 30 másodperces kontakt idő, ill. állandó nyomás), valamint beavatkozás utáni eljárásokat (a seb lefedése kötéssel és perforált műanyag fóliával) alkalmaztunk. Előbbiek révén megbízhatóan reprodukálhattuk a szövettanilag igazolt felületes, másodfokú égési sebeket, amelyek a bőr dermo-epidermalis papilláris régiójába behatoltak, de nem terjedtek mélyebb rétegekre. A patkányt – mint széles körben elérhető, megfizethető kísérleti modellt – már korábban is használták égési sérülések vizsgálatára (Guo et al., 2007; Gurfinkel et al., 2010; Priya et al., 2002; Sakamoto et al., 2016; Tavares Pereira Ddos et al., 2012; Venter et al., 2015). E tanulmányok közül azonban csak kettő számolt be a felületes, másodfokú égési sérülések sikeres előidézéséről (Sakamoto et al., 2016; Venter et al., 2015). Ezzel szemben a többinél, az égés mélysége mély (Guo et al., 2007; Tavares Pereira Ddos et al., 2012), teljes vastagságú (Gurfinkel et al., 2010) vagy ismeretlen volt (Priya et al., 2002). A szerzők mindkét felületes, másodfokú égést létrehozó korábbi tanulmányban saját maguk gyártották vagy módosították a az égési seb kialakítására használt eszközt, ami korlátozza azok széles körű hozzáférhetőségét. Vizsgálatunkban - tudomásunk szerint - először használtunk kereskedelmi forgalomban kapható forrasztóberendezést változtatás nélkül. Ezenkívül leírtuk, hogyan használtuk égési sérülések kiváltására, ami világszerte lehetővé teszi tudományos kutatásban való alkalmazását (Csenkey et al., 2022).

Meg kell azonban jegyezni, hogy bár a patkánybőr az emberi bőrhöz hasonló elsődleges rétegekből (hám, irha) áll, egyedi bőrmorfológiája miatt nem utánozza tökéletesen az emberi bőr architektúráját. Ezért annak ellenére, hogy a jelenlegi és a korábbi vizsgálatokban patkányokat használtak égési kutatásra, óvatossá kell lenni a patkányokon kapott eredmények kiértékelésekor, ha humán kísérlet a további cél. Mindazonáltal a kidolgozott modell nagyon

jól alkalmazható az emberi betegek számára már elérhető égési kezelési lehetőségek összehasonlítására. Ismereteink szerint hozzánk hasonlóan standardizált körülmények között (azaz egységes modellben) történő párhuzamos összehasonlításokról nem számoltak be.

Felületes másodfokú égési sérüléseknél a konzervatív terápia az elsődleges, míg a sebészeti beavatkozások általában nem indokoltak. Konzervatív kezelés esetén kulcsfontosságú a sebet fertőtlenítőszerrel leöblíteni, az elhalt szövet eltávolítása előtt. Ez a folyamat, az úgynevezett debridement, meglehetősen fájdalmas, ezért gyakran fájdalomcsillapító gyógyszereket vagy általános érzéstelenítést alkalmaznak. A seb gyógyulása során a megmaradt hámfüggelékekből származó hámsejtek a még ép részekről a sérült területekre utaznak, hogy megkezdjék a gyógyulási folyamatot (Pastar et al., 2014). A konzervatív kezelések egyik fő célja a hámképződési folyamat és ezáltal a seb gyógyulásának elősegítése. A konzervatív kezelések nagyon hatékonyak a felületes másodfokú égési sérüléseknél, mivel lefedik az érintett területeket. Antimikrobiális vegyületeket is szállíthatnak, hogy megakadályozzák az égési seb fertőzését és progresszióját. Jelenleg számos konzervatív kezelést alkalmaznak (Rowan et al., 2015), de ezek standardizált körülmények közötti összehasonlítása ritka, ezért a különböző kísérletek eredményei csak közvetetten (pl. metaanalízissel) hasonlíthatók össze. Ezek azonban az elemzett vizsgálatok módszertani minősége és heterogenitása miatt nem mindig optimálisak.

Munkánkban négy kezelési lehetőséget (lásd alább) hasonlítottunk össze különböző sebgyógyulási paraméterek tekintetében a felületes részleges vastagságú égési sérülések új patkánymodelljében.

1) Az ezüst-szulfadiazin (pl. Dermazin) antibakteriális hatást vált ki, és elősegíti az újbóli hámképződést; alacsony költsége és egyszerű alkalmazása hozzájárul a klinikai gyakorlatban való széles körű elterjedéséhez, ami azt is megmagyarázza, hogy korábbi vizsgálatokban miért lehetett kontroll kezelésként alkalmazni. Használata azonban napi kötszercserét igényel, és sárgás lepedéket képez az égési helyen, ami megnehezíti az égési seb mélységének felmérését.

2) A Hydrofiber (pl. Aquacel Ag hab) egy újabb kötszertípus, amely külső poliuretán vízálló filmréteget tartalmaz, amely egy többrétegű, 1,2%-os ezüst ion tartalmú nedvszívó felületet vesz körül. A többrétegű párna habszivacs lapot és hidrofiber technológiájú lemezt tartalmaz. A sebváladék felszívódása a hidroszálas réteg gélesedéséhez vezet, ami segít nedvesen tartani a sebet és elősegíti a sebgyógyulást, miközben megelőzi a fertőzéseket. A kötés kényelmes, eltávolítása fájdalommentes, érzéstelenítést nem igényel.

3) A cink-hialuronát gél (pl. Curiosa) jelentős molekulatömegének és a hialuronát tartalom negatív töltésének köszönhetően segít fenntartani a nedves környezetet, ami elősegíti a gyógyulási folyamatot és csökkenti a fájdalmat másodfokú égési sérüléseknél. Ezenkívül a cink hozzáadása hozzájárul a gyulladáscsökkentő és antimikrobiális hatáshoz, így megfelelő alternatívát jelent a helyi sebkezeléshez.

4) A 2) és 3) kombinációja, amely korábbi klinikai vizsgálatok során jobban teljesített, mint a többi konzervatív módszer (Blanchard et al., 2016; Borges Rosa de Moura et al., 2022; Eldad et al., 1991; Hernandez, 2011; Jozsa et al., 2017; 2018; Juhasz et al., 2012; Markiewicz-Gospodarek et al., 2022; Mehta et al., 2019; Wasiak et al., 2013).

Kísérleteink során azt találtuk, hogy az ezüst-szulfadiazin kevésbé előnyös, mint a kombinált kezelés mindhárom értékelési ponton, mint a cink-hialuronát az 5. és 10. napon, és az ezüst ion tartalmú habkötszer a 10. napon. A kombinált kezelés jobb eredményt hozott, mint a másik három beavatkozás. Ez volt az egyetlen módszer, amely a 22. napon jelentősen csökkentette a hegképződést az ezüst-szulfadiazinhoz képest. Ezek az eredmények összhangban vannak azokkal a korábbi tanulmányokkal, amelyek megkérdőjelezzik az ezüst-szulfadiazin rutinszerű használatát az égési sérülések modern kezelésében (Blanchard et al., 2016; Borges Rosa de Moura et al., 2022; Jozsa et al., 2017; 2018; Mehta et al., 2019; Wasiak et al., 2013). Eredményeink rávilágítanak arra is, hogy az új kezelési lehetőségek, mint az ezüst ion tartalmú habkötszer és a cink-hialuronát vagy ezek kombinációja jobb égési sebgyógyulást eredményezhet az ezüst-szulfadiazinhoz képest. Annak mechanizmusa, hogy a kombinált kezelés miért volt jobb, mint az ezüst ion tartalmú habkötszer vagy a cink-hialuronát önmagában, jövőbeni vizsgálatok tárgyát képezi. Feltételezhető azonban, hogy az ezüst- és cink ionok egyidejű jelenléte a kötszerben további előnyös hatásokat fejt ki a sebgyógyulásra. Ennek megfelelően, korábbi vizsgálatokban az ezüst és a cink kombinációja fokozott antibakteriális hatást eredményezett gyulladásgátló és antioxidáns válaszokkal együtt, továbbá a sebgyógyulás javulásával, hám újraképződéssel és kollagén lerakódással járt együtt, amikor in vivo mechanikai (nem égési) sebek kötszereként használták (Borges Rosa de Moura et al., 2022; Kyomuhimbo et al., 2019; Lu et al., 2017).

Munkánk második részében egyközpontú klinikai vizsgálatban kimutattuk, hogy az Aquacel Ag foam és cink-hialuronát gél együttes alkalmazása nagyon hatékony kezelés égési sérülést szenvedett gyermekbetegeknél (Jozsa et al., 2018). A Magyarországon végzett négy éven

keresztül tartó prospektív vizsgálatunk során 37 felületes és vegyes típusú másodfokú kézégésben szenvedő gyermeket kezeltünk egyszerre Aquacel Ag habbal és cink-hialuronát géllal. A mély, másodfokú kézégésben (II/B vagy II/2) szenvedő gyermekeket kizártuk a vizsgálatból. Vizsgálatunk korlátai közé tartozik, hogy csak egy központban végeztük, és csak egy módszert alkalmaztunk. A betegeket nem kontrolláltuk, és nem randomizáltuk. A vizsgálat felépítése miatt a II/B fokú égési mélységű gyermekeket nem vontuk be ebbe a vizsgálatba, tehát az, hogy ilyen esetekben is előnyös lenne-e ugyanaz a kombinált kezelés jövőbeni vizsgálatok tárgya marad. Az összes olyan beteget, akinél égési sérülést diagnosztizáltunk <5% TBSA-val, ezzel a módszerrel kezeltük. A modern kötszerek miatt a hámképződés általában a hatodik napon történt, fertőzéses eset nem volt.

A kéz égési sérüléseinek konzervatív kezelése a széles körben alkalmazott ezüst-szulfadiazin kenőccsel nehéz, szivárgó, nehezen tolerálható zsírréteget hoz létre. Ez a vastag, tapadó réteg a megfelelő égési mélység meghatározását is nagyon megnehezíti. A vizsgálat előtt az ezüst-szulfadiazin volt a gold standard a felületes égési sérülések kezelésében központunkban. Ennek a kezelésnek a hátrányai a napi kötőcsere szükségessége és az égési mélység felmérésének nehézségei voltak. A hagyományos módszerekkel kezelt gyerekeknél naponta, vagy minden második napon altatást kellett alkalmazni a kötszer cseréjéhez. Ezzel szemben az ezüstöt tartalmazó habkötést a seb begyógyulásáig lehetett használni, ezért ismételt altatásra nem volt szükség.

A kevert típusú égési sérülések kezelése továbbra is nagy kihívást jelent, és az, hogy a konzervatív kezelés kellően meggyőző-e vagy sem, továbbra is széles körben vitatott téma maradt. A koherens és mély másodfokú égési seb kezelése sebészeti beavatkozás, míg a vegyes típusú másodfokú égési sebek konzervatív módszerekkel is hatékonyan kezelhetők. A gyerekek közel 90%-ánál az első beavatkozásnál Curiosa (cink-hialuronát) géllal kombinált Aquacel Ag habkötést használtunk. A kötést a második napon ellenőriztük, majd a hatodik-hetedik napon eltávolítottuk. A második napi kontroll elengedhetetlen volt a kötés állapotának ellenőrzéséhez. Ha a kötés tiszta volt, a kötszer cseréje felesleges volt. Azokban az esetekben, amikor megállapítottuk, hogy a kötszer szennyezett, kicseréltük, ami megmagyarázza, miért ellenőriztük a sebet a második napon.

Az ezüst tartalmú Hydrofiber kötszer cinket tartalmazó hialuron géllal kombinálva, általában hatékony a fertőzések ellen és elősegíti a sebgyógyulást. A kötszer kényelmes és könnyen felhelyezhető a kézre, továbbá optimális környezetet teremt a megfelelő sebgyógyuláshoz (Lau et al., 2016). A hagyományos kezelésekkal ellentétben, az Aquacel Ag hab és a cink-hialuronát

kötszer kombinációjának felvitele, cseréje és eltávolítása fájdalommentes. Ennek az új módszernek a döntő szempontja, hogy a kevesebb kontrollvizsgálat és kötéscsere miatt csökken a gyermek fizikai megterhelése és az őt emiatt érő stressz. A kevesebb kötéscsere és altatás miatt a gyermekekénti kezelés hozzávetőleges költsége felére csökkent. Jelenleg csak néhány klinikai tanulmány áll rendelkezésre az irodalomban az Aquacel Ag habkötszer alkalmazásáról felületes másodfokú égési sérüléseket szenvedő gyermekeknél. Ezekben a vizsgálatokban a kórházi tartózkodás időtartama szignifikánsan rövidebb volt az Aquacel Ag csoportban (Brown et al., 2016; Paddock et al., 2007; Saba et al., 2009). Ezenkívül az Aquacel Ag csoportban a kötszer csere gyakorisága 3-4-szer alacsonyabb volt, mint a standard kötözési csoportban (Lau et al., 2016).

Az új állatmodellben és klinikai körülmények között alkalmazott kötszerek hatékonyságának elemzése után tanulmányoztuk, hogy a profilaktikus antibiotikumok hasznosak-e a gyermekek felületes másodfokú égési sérüléseihez kapcsolódó fertőzőes szövődmények megelőzésében. A kérdés megválaszolására standard metaanalízis módszereket alkalmaztunk, és kimutattuk, hogy a szisztémás antibiotikum profilaxisnak nincs jótékony hatása a gyermekkori égési sérülések fertőzőes szövődményeinek kockázatára. Összesen 1735 beteg adatait elemezve azt találtuk, hogy egyetlen beteg alcsoportban sem volt kimutatható előny profilaktikus antibiotikum kezelés esetén összehasonlítva az antibiotikum kezelés nélküli égési sérültekkel. Az égési sérülés után a legnagyobb félelem a fertőzőes szövődmény. A felületes égési sérülések, amelyek csak az epidermist érintik, általában nem igényelnek speciális orvosi ellátást. Ellenben, a mélyebb égési sérüléseknél, amelyek behatolnak a dermisbe, vagy károsítják a teljes irhát és esetleg még a mélyebb szöveteket is, az égési sérülés mélységével arányosan nő a fertőzőes szövődmények esélye (Church et al., 2006). A mélyebb égési sérülések általában komplex konvencionális és sebészeti beavatkozásokat igényelnek. Ezek közül a gyermekekénél a felületes másodfokú égési sérülések a leggyakoribbak. A mélyebb égési sérülések elsődleges kezelése során alkalmanként szisztémás antibiotikum profilaxist indítanak, annak ellenére, hogy nincs klinikai bizonyíték az antimikrobiális kezelés ilyen indikációjára. Valójában a "The International Society for Burn Injuries" azt javasolja, hogy kerüljék a profilaktikus szisztémás antibiotikumokat akut égési sérülések esetén, amely iránymutatás részben a felnőtt égési sérülésekkel kapcsolatos adatok metaanalízisén alapul (Avni et al., 2010; Barajas-Nava et al., 2013). Gyermekkori égési sérüléseknél azonban nem végeztek korábban metaanalízist, legjobb tudomásunk szerint csak egy szisztematikus áttekintés jelent meg, amelyből hiányzott a kvantitatív statisztikai elemzés (Lee et al., 2009). Munkánk ezt a hiányt

kívánta pótolni hat cikk metaanalízisével, amelyeket kiterjedt szakirodalmi keresés alapján azonosítottunk. Kimutattuk, hogy a szisztémás antibiotikum profilaxis nem csökkenti a szisztémás és az összes fertőzések szövődmény esélyét. Valójában, amikor elemzésünkbe bevontuk mind a hat alkalmas vizsgálatból származó összes fertőző szövődményt, azt találtuk, hogy a fertőzés kialakulásának általános esélye 35%-kal magasabb az antibiotikummal kezelt betegeknél ($n = 917$), mint azoknál a betegeknél, akik nem kaptak antibiotikus profilaxist ($n = 818$), amint azt a teljes 1,35-ös OR (95% CI, 0,44, 4,18) is jelzi. A különbség azonban nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét.

Az elemzett tanulmányok közül kettő, a fertőzések szövődmények magasabb arányáról számolt be égési sérülést szenvedett gyermekeknél, akik antibiotikus profilaxisban részesültek (Ergun et al., 2004; Rosanova et al., 2013). Úgy gondolták, hogy ez a rezisztens mikroorganizmusok túlszaporodása miatt következett be, ami oportunisták által okozott fertőzéseket eredményezett a húgyutakban, a légutakban és a középfülben. Az antibiotikum-profilaxis nem akadályozta meg a sebfertőzést vagy a potenciális halálos következményeket Chahed és munkatársai vizsgálatában 80 égési sérülést szenvedett gyermekben (Chahed et al., 2014), amely tudomásunk szerint az egyetlen randomizált klinikai vizsgálat, amely a szisztémás antibiotikum profilaxis szükségességének vizsgálatára irányult. Hasonlóképpen, két másik tanulmány is arra a következtetésre jutott, hogy az antibiotikus profilaxis szükségtelen volt (Mulgrew et al., 2014; Sheridan et al., 2001). Míg egy további vizsgálat arra jutott, hogy a profilaktikus antibiotikumok megelőzhetik a toxikus sokk szindrómát 50 égési sérülést szenvedett gyermekbeteg adatai alapján (Rashid et al., 2005). Meg kell azonban jegyezni, hogy az utóbbi vizsgálatban a teljes vizsgálati populációban csak három beteg vált szeptikussá: kettő (39-ből) az antibiotikummal kezelt csoportban és egy (11-ből) a profilaxis nélküli csoportban. Az alacsony számok miatt ezeket az eredményeket óvatosan kell értelmezni, amint azt a szerzők is megjegyezték. A profilaktikus antibiotikumok hatékonyságának hiányát illetően metaanalízisünk eredményei összhangban vannak a legtöbb korábbi humán tanulmányban, egy szisztematikus áttekintésben és a közelmúltban kiadott irányelvekben levont következtetésekkel. Ezenkívül az azonosított cikkekben közölt adatok kvantitatív szintézisével eredményeink megerősítik a szisztémás antibiotikum-profilaxis elkerülésére vonatkozó bizonyítékokat a gyermekkori égési sérüléseknél. A publikált adatok összevonása és az általános fertőzési arány elemzése azonban elfedheti az antibiotikumok potenciálisan jótékony hatását a gyermek betegek egy-egy specifikus alcsoportjában. Ezért a metaanalízist különböző alcsoportokban is elvégeztük, amelyeket az azonosított vizsgálatokban közölt ismert kockázati

tényezők alapján határoztunk meg. Három olyan paramétert találtunk, amelyekről kellő részletességgel számoltak be az alcsoport elemzéséhez: életkor, TBSA és az adott ország gazdasági helyzete. Ezért ezen paraméterek alapján alcsoportokba soroltuk a betegeket. Figyelemre méltó, hogy a három alcsoport egyikében sem volt statisztikai különbség a fertőzések esélyében a szisztémás antibiotikum profilaxisban részesülő és nem részesülő gyermekek között. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a szisztémás antibiotikum profilaxis kerülendő gyermekkori égési sérüléseknél, függetlenül a betegek életkorától, a TBSA nagyságától és az ország gazdasági helyzetétől.

Metaanalízisünk korlátait is meg kell említeni. A kiterjedt adatbázis keresés ellenére, a végső elemzésbe csak hat tanulmány került be. Ez elegendő volt a kvantitatív szintézishez, de amikor alcsoportokra osztottuk a vizsgálatokat, esetenként csoportonként csak két vizsgálat maradt. Bár a Cochrane Library áttekintése feltárta, hogy számos metaanalízist végeznek két tanulmányból, nem szabad messzemenő következtetéseket levonni az ilyen kis alcsoportok metaanalíziséből. A metaanalízisünkben szereplő valamennyi tanulmány egyközpontú vizsgálat volt, a retrospektívtől a prospektíven át, a randomizált klinikai vizsgálatokig. Minőségértékelésünk szerint csak három tanulmány minősült jó minőségűnek (good quality), míg kettő közepes (fair), egy pedig gyenge minőségűnek (poor quality). Az égési sérülések mélységét a betegpopulációkban nem elemezték kellő részletességgel ahhoz, hogy lehetővé tegyék a fertőző kimenetel külön-külön alcsoportos elemzését a részleges és a teljes vastagságú égési sérüléseknél. Nem tudtunk elegendő adatot kinyerni az égési sérüléstől a terápia kezdéséig tartó latenciára, és a szisztémás antibiotikum profilaxis időtartamára vonatkozóan sem. A gyermekeknél már az égési sérülések elszenvedése előtt jelenlévő fertőző társbetegségek (vagy ezek hiánya) a vizsgálatokból nem volt megállapítható. Végül, a gyerekeknek adott antibiotikumok változatosak voltak a vizsgálatokban. Míg a megelőzésre leggyakrabban penicillint adtak, néhány esetben cefalosporinokat és makrolidokat is alkalmaztak, míg az egyik vizsgálatban nem definiálták a használt antibiotikumot. Mindezek a tényezők befolyásolhatják a fertőzéses komplikációk kialakulását (akár szisztémás, akár lokális) az égési sérüléseket szenvedő gyermek betegeknél. Ezeket a tényezőket azonban nem tudtuk figyelembe venni jelen metaanalízisben az adatok hiánya miatt. Az említett statisztikai, módszertani és klinikai különbségek a vizsgálati tervben magyarázhatják a vizsgálataink között megfigyelhető jelentős mértékben magas heterogenitást ($I^2 = \sim 80\%$), amit azt elemzésünkben megfigyeltünk. A megállapított heterogenitás miatt, a "random effect" modelljét alkalmaztuk metaanalízisünk összes forest plot-jában. Elvégeztünk egy szenzitivitás analízist is annak megerősítésére, hogy

nem egyetlen tanulmány befolyásolta önmagában az eredményeinket. Továbbra is lehetséges azonban, hogy a módszertani eltérések csökkentésére irányuló valamennyi megközelítésünk ellenére, az elemzett vizsgálatok alacsony száma, eltérő tervezése és minősége, valamint nagy heterogenitása negatívan befolyásolta eredményeinket.

Konklúzió

Könnyen kivitelezhető és reprodukálható patkánymodellt dolgoztunk ki a felületes másodfokú égési sérülések vizsgálatára. Négy kezelési módszer összehasonlításával kimutattuk, hogy ez a modell alkalmas különböző kezelési lehetőségek preklinikai tesztelésére. A vizsgált kezelések közül az ezüst ion tartalmú habkötszer és a cink-hialuronát tartalmú gél kombinációja jobb volt a többi módszerhez képest a sebgyógyulás különböző paramétereit alapján.

Égési sérülést szenvedett gyermekek klinikai vizsgálata során kimutattuk, hogy a konzervatív kezelések paradigmájának megváltoztatása időszerű lehet, mivel az új kezelési lehetőségek, mint például a cink-hialuronát előnyösebbek, mint a hagyományos kezelések (pl. ezüst-szulfadiazin).

Továbbá, az égési sérülést szenvedett gyermekek profilaktikus antibiotikum kezelésének hasznosságát vizsgáló metaanalízisünk azt mutatta, hogy a rutin antibiotikum profilaxisnak nincs haszna a fertőző szövődények megelőzésében. Az irodalomban rendelkezésre álló adatok metaanalízise kvantitatívan alátámasztotta azt az álláspontot, hogy gyermekkori égési sérülések esetén kerülni kell a szisztémás antibiotikum profilaxis rutinszerű alkalmazását. A rendelkezésre álló adatok kvantitatív szintézise mellett, amely ismereteink szerint a maga területén az első, rámutattunk a vizsgálati tervezés és adatszolgáltatás bizonyos korlátaira, amelyek hasznosak lehetnek a jövőbeni klinikai vizsgálatok tervezése során. Multinacionális, randomizált, ellenőrzött vizsgálatok indokoltak, hogy megerősítsék megállapításainkat, és egyértelműen igazolják, hogy a rutin szisztémás antibiotikum profilaxis nem javallt gyermekkori égési sérülések esetén.

Köszönetnyilvánítás

Elsősorban témavezetőimnek, Józsa Gergőnek és Garami Andrásnak köszönöm a doktori tanulmányaim során nyújtott rengeteg segítséget, folyamatos támogatást és végtelen türelmet. Ezúton is szeretném megköszönni Vajda Péternek és Hegyi Péternek, hogy felvettek doktorandusznak tanszékeikre és folyamatos támogattak a munkám során.

Továbbá szeretném megköszönni Vida Líviának és Kajtár Bélának a patológiai és szövettani vizsgálatokban nyújtott segítségüket.

Hálával tartozom a Termofiziológia Tanszék kutatócsoportjának, különösen Pákai Eszternek, Hargitai Emmának és Várnagyné Rózsafi Anikónak a kísérlet minden részében nyújtott segítségükért.

Külön szeretném megköszönni Lőrincz Abának a tanulmány statisztikai részében nyújtott segítségét.

Végül, de nem utolsósorban szeretném megköszönni a családomnak, hogy türelemmel és szeretettel bátorítottak és mindvégig mellettem álltak.

Publikációk és előadások

Kumulatív impakt faktor (IF): 29,533

A PhD munkához kapcsolódó impact faktor: 8,596

Összes citáció: 122

PhD munkához kapcsolódó publikációk:

Alexandra Csenkey, Emma Hargitai, Eszter Pákai, Bela Kajtar, Livia Vida, Aba Lőrincz, Marin Gergics, Péter Vajda, Gergő Józsa, András Garami.

Effectiveness of four topical treatment methods in a rat model of superficial partial-thickness burn injury: the advantages of combining zinc-hyaluronan gel with silver foam dressing.

Injury 53, 3912-19, 2022

doi: [10.1016/j.injury.2022.09.062](https://doi.org/10.1016/j.injury.2022.09.062)

IF: 2,687 Q1

Alexandra Csenkey, Gergő Józsa, Noémi Gede, Eszter Pákai, Benedek Tinusz, Zoltán Rumbus, Anita Lukacs, Zoltán Gyöngyi Z, Péter Hamar, Róbert Sepp, Andrej A. Romanovsky, Péter Hegyi, Péter Vajda, András Garami.

Systemic antibiotic prophylaxis does not affect infectious complications in paediatric burn injury: A meta-analysis. PLOS ONE 14, e0223063, 2019

doi: [10.1371/journal.pone.0223063](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223063)

IF: 4,092 Q1

Gergő Józsa, Péter Vajda, András Garami, **Alexandra Csenkey**, Zsolt Juhász.

Treatment of partial thickness hand burn injuries in children with combination of silver foam dressing and zinc-hyaluronic gel: Case reports.

Medicine 97, e9991, 2018

doi: [10.1097/MD.00000000000009991](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009991)

IF: 1,817 Q3

Egyéb, PhD munkához nem kapcsolódó publikációk:

Istvan Ruzsics, Péter Mátrai, Peter Hegyi, David Nemeth, Tenk Judit, **Alexandra Csenkey**, Balint Eross, Gabor Varga, Marta Balasko, Erika Petervari, Gabor Veres, Robert Sepp, Zoltan Rakonczay, Aron Vincze, Andras Garami, Zoltan Rumbus.

Noninvasive ventilation improves the outcome in patients with pneumonia-associated respiratory failure: Systematic review and meta-analysis.

J Infect Public Health 15, 349-59, 2022

doi: [10.1016/j.jiph.2022.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.02.004)

IF: 7,537 Q1

Andras Garami, Yury Shimansky, Zoltan Rumbus, Vizin Lillo, Robson, Nelli Farkas, Judit Hegyi, Zsolt Szakács, Margit Solymár, **Alexandra Csenkey**, Dan Chiche, Ram Kapil, Donald Kyle, Wade Horn, Péter Hegyi, Andrej Romanovsky, (2020).

Hyperthermia induced by transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) antagonists in human clinical trials: Insights from mathematical modeling and meta-analysis.

Pharmacol Ther 208, 107474, 2020.

doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107474.

IF: 13,4 Q1 (D1)

Bakonyi Tibor, **Csenkey Alexandra**, Sterbenz Tamás: A felnőtt FIBA világválogányok dobogósainak utánpótláskori versenytapasztalat szempontjából való elemzése a 2000-es olimpiától a 2019-es világbajnokságig.

Magyar Sporttudományi Szemle, 2020 (21. évf.), 6. (88.) sz. 54-60. old.

Bakonyi Tibor, **Csenkey Alexandra**, Tóth Miklós, Földesiné Szabó Gyöngyi, Radák Zsolt, Martos Éva, Szabó Tamás, Jászberényi József, Halasi Tamás, Kende Tamás, Mocsai Lajos
Élethosszig tartó aktivitás - Egy lehetséges új kutatás-fejlesztés útján
Magyar Sporttudományi Szemle, 2020. (21. évf.), 6. (88.) sz. 71-81. old.

Nemzetközi szóbeli és poszter előadások

Alexandra Csenkey, Emma Hargitai, Eszter Pákai, Béla Kajtár, Livia Vida, Péter Vajda, András Garami, Gergő Józsa

Examination of the effectiveness of different treatment methods on animal combustion models
17th Congress of Hungarian Association of Paediatric Surgeons (HAPS) with International Participation

9-11 September 2021, Pécs (Hungary)

Alexandra Csenkey, Emma Hargitai, Eszter Pákai, Béla Kajtár, Livia Vida, Aba Lőrincz, András Garami and Józsa Gergő

Experimental Study of the Effectiveness of Different Treatment Methods in a Rat Model of Superficial Partial-Thickness Burn Injury

19th European Burns Association Congress Turin, Italy, 7–10 September 2022

Keringer, P; Rumbus, Z; Miko, A; **Csenkey A**; Gáspár, P; Pakai, E; Oláh, E; Khidhir, N; Füredi, N; Horváth-Szalai, Z; Zsiboras, Cs; Solymár, M; Polyák, É; Gaszner, B; Garami, A

Acute effects of saccharin on the energetic homeostasis in rodents

Published: 2018

Conference: 7th International Conference on the Physiology and Pharmacology of Temperature Regulation (PPTR) 2018-10-07 Split, Croatia

Országos szóbeli és poszter előadások

Csenkey Alexandra, Vajda Péter, Juhász Zsolt, Józsa Gergő, Garami András

A kéz másodfokú égési sérülésének kezelése ezüst tartalmú habkötszer és cink tartalmú gél kombinált használatával gyermekkorban. Magyar Élettani Társaság Vándorgyűlése, Szeged, 2018. jún. 27-30.

Csenkey Alexandra, Józsa Gergő, Gede Noémi, Tinusz Benedek, Rumbus Zoltán, Lukács Anita, Gyöngyi Zoltán, Hamar Péter, Sepp Róbert, Andrej Romanovsky, Hegyi Péter, Vajda Péter, Garami András

Profilaktikus antibiotikum használata égési sérült gyermekekben: klinikai vizsgálatok meta-analízise XXV. Gyermektraumatológiai Vándorgyűlés 2018. október 25-27. – Tata

Csenkey Alexandra, Hargitai Emma, Pákai Eszter, Rumbus Zoltán, Kajtár Béla, Vida Lívია, Vajda Péter, Garami András, Józsa Gergő
Állatkísérletes égés modellen végzett különböző kezelési módszerek eredményességének vizsgálata
Magyar Gyermeksebész Társaság 2021. ÉVI TUDOMÁNYOS ÜLÉSE ÉS FIATALOK FÓRUMA Szeged, 2021. június 4-5.

Hargitai Emma, **Csenkey Alexandra**, Garami András
Profilaktikus antibiotikum használata gyermekkori égési sérülésekben: klinikai vizsgálatok meta-analízise, 34 OTDK, Orvos- és Egészségtudományi Szekció, Operatív orvostudományok - Mellkasi- hasi- és plasztikai sebészet, transzplantációs sebészet II. Tagozat, 2019.04.26, Debrecen

Hargitai Emma, **Csenkey Alexandra**, Garami András
Különböző kezelési módszerek összehasonlítása másodfokú égési sérülés állatmodelljében II. Semmelweis Tehetségkonferencia 2020.02.15-16., Szarvas

Hargitai Emma, **Csenkey Alexandra**, Garami András
Profilaktikus antibiotikum használata gyermekkori égési sérülésekben: klinikai vizsgálatok meta-analízise PTE TDK - 2019.02.21. - III. Hely – Pécs

Hargitai Emma, **Csenkey Alexandra**, Garami András
Profilaktikus antibiotikum használata gyermekkori égési sérülésekben: klinikai vizsgálatok meta-analízise PTE TDK - 2020.02.28. - I. Hely – Pécs

Referenciák

- American Burn Association. „Burn Incidence and Treatment in the United States: 2016 Fact Sheet.” American Burn Association, 2016.
- Artz CP, Moncrief JA. „The Treatment of Burns.” (Philadelphia, WB Saunders Company), 1969.
- Avni T, Levcovich A, Ad-El DD, Leibovici L, Paul M. „Prophylactic antibiotics for burns patients: systematic review and meta-analysis.” *BMJ* 340, c241, 2010.
- Barajas-Nava LA, Lopez-Alcalde J, Roque i Figuls M, Sola I, Bonfill Cosp X. „Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection.” *Cochrane Database Syst Rev*, CD008738, 2013.
- Beers MH (ed). „MSD Orvosi kézikönyv a családban.”, 2004.
- Blanchard C, Brooks L, Ebsworth-Mojica K, Didione L, Wucher B, Dewhurst S, et al. „Zinc pyrithione improves the antibacterial activity of silver sulfadiazine ointment.” *mSphere* 1, e00194-16, 2016.
- Borges Rosa de Moura F, Antonio Ferreira B, Helena Muniz E, Benatti Justino A, Gabriela Silva A, de Azambuja Ribeiro RIM, et al. „Antioxidant, anti-inflammatory, and wound healing effects of topical silver-doped zinc oxide and silver oxide nanocomposites.” *Int J Pharm* 617, Article 121620, 2022.
- Brown M, Dalziel SR, Herd E, et al. „A randomized controlled study of silver-based burns dressing in a pediatric emergency department.” *J Burn Care Res* 37, 340–7, 2016.
- Brusselsaers N, Monstrey S, Vogelaers D, Hoste E, Blot S. „Severe burn injury in Europe: a systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality.” *Crit Care* 14, R188, 2010.
- Chahed J, Ksia A, Selmi W, Hidouri S, Sahnoun L, Krichene I, et al. „Burns injury in children: is antibiotic prophylaxis recommended?” *Afr J Paediatr Surg* 11, 323–5, 2014.
- Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R. „Burn wound infections.” *Clin Microbiol Rev* 19, 403–34, 2006.
- Csenkey A, Jozsa G, Gede N, Pakai E, Tinusz B, Rumbus Z, Lukacs A, Gyongyi Z, Hamar P, Sepp R, Romanovsky AA, Hegyi P, Vajda P, Garami A. „Systemic antibiotic prophylaxis does not affect infectious complications in pediatric burn injury: A meta-analysis.” *PLoS ONE* 14, e0223063, 2019.
- Csenkey A, Hargitai E, Pakai E, Kajtar B, Vida L, Lorincz A, Gergics M, Vajda P, Jozsa G and Garami A. „Effectiveness of four topical treatment methods in a rat model of superficial partial-thickness burn injury: the advantages of combining zinc-hyaluronan gel with silver foam dressing.” *Injury* 53, 3912-19, 2022.
- Csorba É. „A gyermekkori és fiatalkori égések kezelési stratégiája.”, 2005.
- Edlich RF, Farinholt HM, Winters KL, Britt LD, Long WB, 3rd. „Modern concepts of treatment and prevention of lightning injuries.” *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants* 15, 185–96, 2005.
- Eldad A, Simon GA, Kadar T, Kushnir M. „Immediate dressing of the burn wound—will it change its natural history?” *Burns* 17, 233-38, 1991.
- Epeneu N, Alina CD. *Pediatric Burns and Scalds – Modern Therapeutic Concepts.*, 2015.
- Ergun O, Celik A, Ergun G, Ozok G. „Prophylactic antibiotic use in pediatric burn units.” *Eur J Pediatr Surg* 14, 422–6, 2004.
- Finnerty CC, Jeschke MG, Branski LK, Barret JP, Dziewulski P, Herndon DN. „Hypertrophic scarring: the greatest unmet challenge after burn injury.” *Lancet* 388, 1427-36, 2016.

- Gardiner, M, Eisen S, Murphy, C (eds). „Training in Paediatrics, Oxford Speciality Training” (Oxford: Oxford University Press), 2009.
- Guo HF, Ali RM, Hamid RA, Zaini AA, Khaza'ai H. „A new model for studying deep partial-thickness burns in rats.” *Int J Burns Trauma* 7, 107-11, 2017.
- Gurfinkel R, Singer AJ, Cagnano E, Rosenberg L. „Development of a novel animal burn model using radiant heat in rats and swine.” *Acad Emerg Med* 17, 514-520, 2010.
- Hardwicke J, Hunter T, Staruch R, Moiemmen, N. „Chemical burns--an historical comparison and review of the literature.” *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries* 38, 383–7, 2012.
- Hernandez R. „Silver sulfadiazine creame versus topical application in second degree burns.” *Rev Mex Pediatr* 78, 56-59, 2011.
- Herndon DE (ed). „Total Burn Care.”, Elsevier, 2012.
- ISBI Practice Guidelines Committee, Steering Subcommittee, & Advisory Subcommittee. „ISBI Practice Guidelines for Burn Care.” *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries* 42, 953–1021, 2016.
- Juhasz I, Zoltán P, Erdei I. „Treatment of partial thickness burns with Zn-hyaluronan: lessons of a clinical pilot study.” *Ann Burns Fire Disasters* 25, 82-85, 2012.
- Jozsa G, Toth E, Juhasz Z. „New dressing combination for the treatment of partial thickness burn injuries in children.” *Ann Burns Fire Disasters* 30, 43-46, 2017.
- Jozsa G, Vajda P, Garami A, Csenkey A, Juhasz Z. „Treatment of partial thickness hand burn injuries in children with combination of silver foam dressing and zinc-hyaluronic gel.” *Medicine*, 97, e9991, 2018.
- Kyomuhimbo HD, Michira IN, Mwaura FB, Derese S, Feleni U, Iwuoha EI. „Silver–zinc oxide nanocomposite antiseptic from the extract of *Bidens pilosa*.” *SN Appl Sci* 1, 681, 2019.
- Lau CT, Wong KK, Tam P. „Silver containing hydrofiber dressing promotes wound healing in paediatric patients with partial thickness burns.” *Pediatr Surg Int* 32, 577–81, 2016.
- Lee F, Wong P, Hill F, Burgner D, Taylor R. „Evidence behind the WHO guidelines: hospital care for children: what is the role of prophylactic antibiotics in the management of burns?” *J Trop Pediatr* 55, 73–7, 2009.
- Lu Z, Gao J, He Q, Wu J, Liang D, Yang H, et al. „Enhanced antibacterial and wound healing activities of microporous chitosan-Ag/ZnO composite dressing.” *Carbohydr Polym* 156, 460-69, 2017.
- Maguire S, Moynihan S, Mann M, Potokar T, Kemp AM. „A systematic review of the features that indicate intentional scalds in children.” *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries* 34, 1072–81, 2008.
- Makarovsky I, Markel G, Dushnitsky T, Eisenkraft A. „Hydrogen fluoride--the protoplasmic poison.” *The Israel Medical Association journal: IMAJ* 10, 381–5, 2008.
- Markiewicz-Gospodarek A, Koziol M, Tobiasz M, Baj J, Radzikowska-Buchner E, Przekora A. „Burn wound healing: clinical complications, medical care, treatment, and dressing types: the current state of knowledge for clinical practice.” *Int J Environ Res Public Health*, 19, 1338, 2022.
- Mehta MA, Shah S, Ranjan V, Sarwade P, Philipose A. „Comparative study of silver-sulfadiazine-impregnated collagen dressing versus conventional burn dressings in second-degree burns.” *J Family Med Prim Care* 8, 215-19, 2019.
- Mulgrew S, Khoo A, Cartwright R, Reynolds N. „Morbidity in pediatric burns, toxic shock syndrome, and antibiotic prophylaxis: a retrospective comparative study.” *Ann Plast Surg* 72, 34–7, 2014.
- Oba S, Isil CT, Turk H, Karamursel S, Aksu S, Kaba M, et al. „Evaluation of neurotoxicity of multiple anesthesia in children using visual evoked potentials.” *Sisli Etfal Hastan Tip Bul* 53, 284-89, 2019.

Olah E, Poto L, Hegyi P, Szabo I, Hartmann P, Solymar M, et al. „Therapeutic whole-body hypothermia reduces death in severe traumatic brain injury if the cooling index is sufficiently high: meta-analyses of the effect of single cooling parameters and their integrated measure.” *J Neurotrauma* 35, 2407–17, 2018.

Paddock HN, Fabia R, Giles S, et al. „A silver impregnated antimicrobial dressing reduces hospital length of stay for pediatric patients with burns.” *J Burn Care Res* 28, 409–11, 2007.

Papini RP, Wilson AP, Steer JA, McGrouther DA, Parkhouse N. „Wound management in burn centres in the United Kingdom.” *Br J Surg* 82: 505–9, 1995.

Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC, Ramirez H, Nusbaum AG, Sawaya A, et al. „Epithelialization in wound healing: a comprehensive review. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 3, 445-64, 2014.

Peck MD. „Epidemiology of burns throughout the world. Part I: Distribution and risk factors.” *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries* 37, 1087–100, 2011.

Peck MD. „Epidemiology of burns throughout the World. Part II: Intentional burns in adults.” *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries* 38, 630–7, 2012.

Peck MD. „Epidemiology of burn injuries globally.”, 2021. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-burn-injuries-globally>

Peden M, Oyegbite K, Ozanne-Smith J, et al. (eds). „World Report on Child Injury Prevention. Geneva: World Health Organization; 2008.” Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310641/>

Priya KS, Gnanamani A, Radhakrishnan N, Babu M. „Healing potential of *Datura alba* on burn wounds in albino rats.” *J Ethnopharmacol* 83, 193-99, 2002.

Rashid A, Brown AP, Khan K. „On the use of prophylactic antibiotics in prevention of toxic shock syndrome.” *Burns* 31: 981–5, 2005.

Rosanova MT, Stambouliau D, Lede R. „Infections in burned children: epidemiological analysis and risk factors.” *Arch Argent Pediatr* 111: 303–8, 2013.

Rowan MP, Cancio LC, Elster EA, Burmeister DM, Rose LF, Natesan S, et al. „Burn wound healing and treatment: review and advancements.” *Crit Care*, 19, 243, 2015.

Rumbus Z, Matics R, Hegyi P, Zsiboras C, Szabo I, Illes A, et al. „Fever is associated with reduced, hypothermia with increased mortality in septic patients: a meta-analysis of clinical trials.” *PLoS ONE* 12, e0170152, 2017.

Saba SC, Tsai R, Glat P. „Clinical evaluation comparing the efficacy of aquacel ag hydrofiber dressing versus petrolatum gauze with antibiotic ointment in partial-thickness burns in a pediatric burn center.” *J Burn Care Res* 30, 380–5, 2009.

Sakamoto M, Morimoto N, Ogino S, Jinno C, Kawaguchi A, Kawai K, et al. „Preparation of partial-thickness burn wounds in rodents using a new experimental burning device.” *Ann Plast Surg* 76, 652-58, 2016.

Sheridan RL, Weber JM, Pasternack MS, Tompkins RG. „Antibiotic prophylaxis for group A streptococcal burn wound infection is not necessary.” *J Trauma* 51: 352–5, 2001.

Tavares Pereira Ddos S, Lima-Ribeiro MH, de Pontes-Filho NT, Carneiro-Leão AM, Correia MT. „Development of animal model for studying deep second-degree thermal burns.” *J Biomed Biotechnol* 2012, Article 460841, 2012.

Thorpe KE, Joski P, Johnston KJ. „Antibiotic-resistant infection treatment costs have doubled since 2002, now exceeding \$2 billion annually.” *Health Aff (Millwood)* 37: 662–9, 2018.

Tintinalli, JE (ed). *Tintinalli's Emergency Medicine: „A Comprehensive Study Guide”* (New York, NY, McGraw-Hill Medical), 2010.

Venter NG, Monte-Alto-Costa A, Marques RG. „A new model for the standardisation of experimental burn wounds.” *Burns* 41, 542-47, 2015.

Wasiak J, Cleland H, Campbell F, Spinks A. „Dressings for superficial and partial thickness burns.” *Cochrane Database Syst Rev*, Article Cd002106, 2013.

Wolf SE, Cancio LC, Pruitt BA. „Chapter 3 - Epidemiological, Demographic and Outcome Characteristics of Burns, in *Total Burn Care*” (Herndon DN ed; Elsevier) 14-27.e12, 2018.

Wylock P. „The life and times of Guillaume Dupuytren, 1777-1835.” (Brussels: Brussels University Press), 2010.