

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku Sveučilište u Dubrovniku

Institut Ruđer Bošković

Doktorski studij Molekularne bioznanosti

Renata Letica - Brnadić

„Imunomodulacijski učinak traneksamične kiseline kod ugradnje totalne endoproteze koljena na limfocitne subpopulacije Th1, Th2 i Treg“

Doktorski rad predložen je Sveučilišnom vijeću za poslijediplomske studije u svrhu stjecanja akademskog stupnja doktora znanosti na Doktorskom studiju Molekularne bioznanosti – modul biomedicina

Doktorski rad

Zagreb 2024.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Sveučilište u Dubrovniku
Institut Ruđer Bošković
Doktorski studij Molekularne bioznanosti

Doktorski rad

Znanstveno područje: Interdisciplinarno područje znanosti
Znanstvena polja: Temeljne medicinske znanosti i Biologija

Imunomodulacijski učinak traneksamične kiseline kod ugradnje totalne endoproteze koljena na limfocitne subpopulacije Th1, Th2, Treg

Renata Letica-Brnadić

Doktorski rad je izrađen u: Klinici za traumatologiju Zagreb, Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice

Mentor/i: prof.dr.sc. Višnja Nesek Adam, prim.dr.med.
izv.prof.dr.sc. Srećko Sabalić dr.med.

Kratki sažetak doktorskog rada: U istraživanju smo na modelu sterilne traume, koji predstavlja operativni zahvat ugradnje totalne endoproteze koljena (TEP), pratili promjene pojedinačnih komponenti imunološkog sustava, Th1, Th2 i Treg subpopulaciju limfocita u promjenjivom okruženju, primjenom antifibrinolitika traneksamične kiseline (TRAXA). Istraživanje je provedeno na uzorku od 25 ispitanika, podijeljenih u 2 skupine: kontrolna i ispitivana skupina u kojoj je ordinirana TRAXA. Imunomodulacijski učinak se pratio analizom limfocitnih subpopulacija periferne krvi protočnom citometrijom. Studija je pokazala da TRAXA modulira adaptivni imunološki odgovor 24 sata nakon operativnog zahvata na što ukazuje omjer Th1/Th2. U kontrolnoj skupini je zabilježeno značajno smanjenje omjera Th1/Th2 koje ukazuje na usmjeravanje reakcije prema protuupalnom odgovoru. Nije dokazan utjecaj traneksamične kiseline na populaciju Treg limfocita u ranom poslijeoperativnom periodu. Spoznaja o vremenskoj kaskadi imunološkog odgovora i imunološkim stanicama koje u njoj sudjeluju, otvara put prema mogućnosti njihove modulacije kako bi se stvorilo povoljno okruženje za regeneraciju tkiva i obranu od prijetećih patogena.

Broj stranica: 110

Broj slika: 3

Broj tablica: 47

Broj literaturnih navoda: 87

Jezik izvornika: hrvatski

Ključne riječi: trauma, traneksamična kiselina, upala, imunološka tolerancija, T-regulatorni limfociti, Th1 stanice, Th2 stanice

Datum javne obrane:

Povjerenstvo za javnu obranu:

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.

Doktorski rad je pohranjen u: Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici Zagreb, Ul. Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb; Gradskoj i sveučilišnoj knjižnici Osijek, Europska avenija 24, Osijek; Sveučilištu Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Trg sv. Trojstva 3, Osijek

BASIC DOCUMENTATION CARD

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek
University of Dubrovnik
Ruđer Bošković Institute
Doctoral Study of Molecular biosciences

PhD thesis

Scientific Area: Interdisciplinary area of science
Scientific Fields: basic medical sciences and biology

The immunomodulatory effect of tranexamic acid on lymphocyte subpopulations Th1, Th2, Treg in total knee arthroplasty

Renata Letica-Brnadić

Thesis performed at: University Hospital of Traumatologa Zagreb, Clinical hospital center Sisters of Mercy

Supervisor/s: prof.dr.sc. Višnja Nesek Adam, prim.dr.med.
izv.prof.dr.sc. Srećko Sabalić dr.med.

Short abstract: In the study, we used a sterile trauma model, which represents the operative procedure of total knee arthroplasty (TEP), to monitor changes in individual components of the immune system, Th1, Th2 and Treg subpopulation of lymphocytes in a changing environment, using the antifibrinolytic agent tranexamic acid (TRAXA). The research was conducted on a sample of 25 subjects, divided into 2 groups: a control group and a test group in which TRAXA was prescribed. The immunomodulating effect is monitored by analyzing lymphocyte subpopulations of peripheral blood by flow cytometry. The study showed that TRAXA modulates the adaptive immune response 24 hours after surgery as indicated by the Th1/Th2 ratio. In the control group, a significant decrease in the Th1/Th2 ratio was recorded, which indicates the direction of reactions towards an anti-inflammatory response. The influence of tranexamic acid on the population of Treg lymphocytes in the early postoperative period has not been proven. Knowledge of the time cascade of the immune response and the immune cells that participate in it opens the way to the possibility of their modulation in order to create a favorable environment for tissue regeneration and defense against threatening pathogens.

Number of pages: 110

Number of figures: 3

Number of tables: 47

Number of references: 87

Original in: Croatian

Key words: Trauma, Tranexamic acid, Inflammation, Immune tolerance, T- regulatory lymphocytes, Th1 cells, Th2 cells

Date of the thesis defense:

Reviewers:

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.

Thesis deposited in: National and University Library in Zagreb, Ul. Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb; City and University Library of Osijek, Europska avenija 24, Osijek; Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Trg sv. Trojstva 3, Osijek

SADRŽAJ

1. UVOD	5
1.1. Poslijetraumatska imunosupresija	6
1.2. Imunološki odgovor	9
1.3. Podrijetlo imunskih stanica	10
1.4. Urođeni imunski odgovor – upala	10
1.4.1. Sustav komplementa – izvršni mehanizam urođene imunosti	11
1.5. Koagulacijski sustav i upala	13
1.5.1. Koagulacija	13
1.5.2. Fibrinoliza	14
1.6. Stečeni imunski odgovor	15
1.6.1. Populacije limfocita	15
1.6.2. Glavne podskupine izvršnih CD4+ limfocita: Th1, Th2 i Th17 stanice	16
1.6.3. Podskupina izvršnih CD4+ limfocita: regulacijske T stanice (Treg).....	17
1.7. Prevencija perioperacijske alogene transfuzije krvi kod ugradnje TEP-a koljena	19
1.7.1. Traneksamična kiselina	19
1.7.2. Poslijeoperacijska autotransfuzija.....	21
1.8. Indikacija za alogenu transfuziju koncentratima eritrocita	21
1.8.1. Anemija	22
1.8.2. Klinička procjena.....	22
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA S HIPOTEZOM	23
3. ISPITANICI, METODE ISTRAŽIVANJA I MATERIJALI	26
3.1. Ispitanici	27
3.2. Metoda rada i materijali	31
3.2.1. Određivanje subpopulacija CD4+ limfocita: Th1, Th2 i Treg	31
3.2.2. Fibrinolička aktivnost	36
3.2.3. D-dimeri	36
3.3. Vremenski slijed uzorkovanja	36
3.4. Statističke metode	38
4. REZULTATI	39
4.1. Osnovna obilježja ispitanika	40
4.2. Razlike u vrijednostima biokemijskih pokazatelja između kontrolne skupina (bez primjene TRAXA-e) i ispitivane skupine (primjena TRAXA-e)	41
4.3. Razlike u raspodjeli ispitanika s obzirom na referentne vrijednosti biokemijskih pokazatelja između kontrolne i ispitivane skupite	50
4.4. Povezanost biokemijskih pokazatelja s vrijednostima udjela (%) limfocitne subpopulacije Th1, Th2, Treg i omjera Th1/Th2 u kontrolnoj skupini i ispitivanoj skupini	59
4.4.1. Povezanost biokemijski pokazatelja s Th1 (%)	59
4.4.2. Povezanost biokemijskih pokazatelja s Th2 (%)	66
4.4.3. Povezanost biokemijskih pokazatelja s Treg (%)	72
4.4.4. Povezanost biokemijskih pokazatelja s omjerom Th1/Th2	78

5.	<i>RASPRAVA</i>	85
6.	<i>ZAKLJUČCI</i>	92
7.	<i>CITIRANA LITERATURA</i>	95
8.	<i>SAŽETAK</i>	101
9.	<i>SUMMARY</i>	103
10.	<i>ŽIVOTOPIS</i>	105

1. UVOD

1.1. Poslijetraumatska imunosupresija

Tema znanstvenog istraživanja je praćenje imunomodulacijskog odgovora u traumi kod bolesnika podvrgnutih operacijskom zahvatu ugradnje totalne endoproteze koljena.

Na razvoj same ideje utjecala je spoznaja o važnosti uloge imunološkog sustava u obrani organizma od zaraznih i nezaraznih bolesti, kao i mogućnost razvoja bolesti u slučaju supresije ili hiperaktivnosti istog sustava. Polazna točka je bio svakodnevni rad u operacijskoj sali i činjenica o izloženosti pacijenata infektivnim bolestima u bolničkom okruženju, na koje se nadovezuje priroda imunoloških procesa koji su njima potaknuti.

Operacija ugradnje totalne endoproteze koljena (*eng. total endoprosthesis, TEP*) ubraja se među velike ortopedske zahvate kojim se distalni dio natkoljenice i proksimalni dio potkoljenice zamjenjuje ortopedskim implantatom što predstavlja traumu za organizam.

Tijekom izvođenja kirurškog zahvata u organizmu se pokreće kaskadni fiziološki proces hemostaze kojim organizam pokušava zaustaviti krvarenje. Proces započinje vazokonstrikcijom krvnih žila na mjestu ozljede. Zatim slijedi primarna hemostaza koja podrazumijeva stvaranje trombocitnog čepa i sekundarna hemostaza koju obilježava aktivacija procesa koagulacije i stvaranje ugruška. U isto vrijeme započinje fibrinoliza, proces otapanja krvnog ugruška. Oba procesa stvaranja i otapanja ugruška moraju biti u ravnoteži kako se ne bi razvilo patološko stanje hiperkoagulabilnosti ili krvarenja.

Krvarenje tijekom operacijskog zahvata i u poslijeoperacijskom periodu su uobičajena, a smrt kao posljedica iskrvarenja preventabilna odgovarajućim kirurškim tehnikama, volumnom nadoknadom krvnim pripravcima, kristaloidnim, koloidnim otopinama i primjenom farmakoloških lijekova kao što je antifibrinolitik traneksamična kiselina (1).

Operacijaski zahvat predstavlja traumu za organizam.

Trauma u organizmu pokreće nespecifičan imunološki odgovor na mjestu ozljede, a naziva se upala. Aktivirani prirodni i adaptivni imunološki odgovor je usmjeren na uklanjanje raspadnutih produkata ozlijeđenog tkiva. Ukoliko je inicijalni upalni odgovor na mjestu ozljede dovoljno snažan, razvit će se sistemski upalni odgovor, koji se naziva sindrom sustavna upalnog odgovora (*engl. systemic inflammatory response syndrome - SIRS*), a podrazumijeva upalni odgovor cijelog

organizma bez dokazanog izvora infekcije (2). Destruktivna upalna kaskada, spriječila bi ili odgodila cijeljenje (3).

U isto vrijeme se pokreće kompenzacijski protuupalni odgovor (*engl. compensatory anti-inflammatory response syndrom - CARS*) s ciljem ponovnog uspostavljanja imunološke homeostaze (4). Ukoliko imunosupresivni odgovor perzistira, povećava se sklonost nastanku infekcija (5). Zbog širokih kliničkih i laboratorijskih kriterija koje oba pojma SIRS/CARS obuhvaćaju, uvodi se novi, poslijetraumatska imunosupresija (*engl. post-traumatic immunosuppression - PTI*) koju karakterizira promjena na imunološkim stanicama: neutrofilija, monocitoza, povećan broj mezenhimalnih stromalnih stanica, smanjena ekspresija HLA-DR na monocitima, smanjena funkcija NK stanica (*eng. natural killer cell: NK stanica*), povećana limfocitna apoptoza, pomak homeostaze od Th1 prema Th2 fenotipu posredovan T-reg limfocitima, promjena razine lučenja različitih citokina (protuupalnih citokina: IL-10, IL-4; protu i proupalnih citokina: IL-6; proupalnih citokina: IL-2, TNF- α , IFN- γ), aktivacija sustava komplementa (C5a i C3a preko faktora VII – sustava tkivnog faktora, kojeg aktivira oštećenje stanice) (6).

Operacijski zahvat, kao i trauma, pridonosi nastanku PTI (7) (8).

PTI pogoršava hemoragija, alogena i autologna transfuzija, stres i imunosupresivni lijekovi (6).

Primjena antifibrinolitika-traneksamične kiseline (TRAXA), blokira fibrinolizu, a time i krvarenje u ranom poslijeoperacijskom periodu (9). Njezina primjena smanjuje volumen ordinirane autologne (10) i alogene (11) krvi, te posljedično smanjuje učestalost infekcijskih poslijeoperacijskih komplikacija (12).

Traneksamična kiselina ujedno smanjuje upalni odgovor koji bi mogao biti posredovan produktima fibrinske degradacije (3). Provedena studija na velikim kardiokirurškim operacijama, dokazala je korelaciju između smanjenog sistemskog upalnog odgovora i smanjene produkcije D-dimera, fibrin degradacijskog produkta, nakon primjene TRAXA-e (13).

Istraživanjima je potvrđeno da Treg limfociti, koji čine 6-8 % od svih CD4+ limfocita imaju bitnu ulogu u kontroli stečene i prirodene imunosti u traumi i sepsi (14) (15) (16). Treg limfociti uspostavljaju i održavaju imunološku toleranciju, homeostazu, tj. suprimiraju pretjerani imunosni odgovor organizma na vlastite i tuđe antigene (17).

Postoje dvije osnovne vrste regulatornih limfocita: prirodni Treg (*eng. natural*) koji se diferenciraju u timusu prepoznavanjem vlastitih peptida ili antigena nepatogenih mikroorganizama

i inducirani Treg (*eng. inducible*), koji nastaju na periferiji iz naivnih limfocita Th0 nakon susreta s određenim stranim antigenom i nazočnosti proupalnih citokina (16) (18).

Prirođeni Treg limfociti osim što pripadaju populaciji CD4⁺ T stanica, posjeduju CD25^{int/high}, receptor za IL-2, CD127^{low}, receptor za IL-7. Ekspresija CD 127^{low} omogućila je razlikovanje Treg limfocita od aktiviranih T limfocita protočnom citometrijom (18) (19).

Treg limfociti posreduju u pomaku homeostaze od Th1 prema Th2 odgovoru. Krajnji cilj Th2, protuupalne citokinske sekrecije je supresija Th1, proupalnog odgovora. Očuvanje Th1 staničnog odgovora je bitan u obrani kirurških pacijenata od patogenih mikroorganizama (5).

Opisana je povišena, supresivna aktivnost Treg u traumi, koja deprimira protektivni Th1 odgovor, do 7. dana u usporedbi sa zdravom populacijom (5). Alogena transfuzija inducira proliferaciju Treg CD4(+)/CD25(+)/Foxp3(+) i CD4(+)/CD25(high+)/CD127(low/-). Njihova razina se smanjuje 7. poslijeoperacijskog dana ispod bazalnih vrijednosti što je pokazala studija na ukupno 46 ortopedskih bolesnika, koji su praćeni do godine dana (20).

Sistemske imunološke odgovore kao i lokalno imunološko okruženje pridonose cijeljenju i regeneraciji tkiva utjecajem na različite populacije stanica kao što su matične stanice, mezenhimalne i hematopetske, koje se sve više koriste u liječenju.

U procesu cijeljenja mezenhimalne matične stanice (*eng. Mesenchymal Stem Cells, MSC*) su sposobne modulirati lokalno imunološko okruženje s ciljem regeneracije oštećenog tkiva. MSC luče različite citokine, kemokine i čimbenike rasta aktivacijom u mikrookolišu u kojem su smještene, a svoj najveći učinak ostvaruju djelovanjem na monocite/makrofage i regulatorne limfocite T (Treg) (21).

Potrebno je imati na umu da su sve stanice koje sudjeluju u procesu cijeljenja promjenjivog oblika i funkcije u skladu s imunološkim odgovorom organizma, često kratkog životnog vijeka, te se na odgovarajući poticaj proizvode ili se odbacuju prema potrebama organizma.

Ostaje otvoreno pitanje na koji način utječemo na modulaciju imunološkog sustava.

U znanstvenom radu želimo razumjeti uzrok promjena pojedinačnih komponenti imunološkog sustava, Treg, Th1 i Th2 stanica i prirodu procesa koji dovodi do promjena u populaciji imunoloških stanica u promjenjivom okruženju, primjenom antifibrinolitika u traumi.

1.2. Imunološki odgovor

Primarna funkcija imunološkog sustava je obrana organizma od stranih antigena, mikroorganizama i stranih kemijskih tvari. Imunološka reakcija će se dogoditi ukoliko strani antigen uđe u tijelo.

Imunostimulacijski molekularni antigeni obrasci DAMP (*eng. damage-associated molecular pattern*) se oslobađaju tijekom oštećenja tkiva. Sterilno oštećenje stanica i tkiva se događa tijekom traume, ishemije i opekline. U sterilnoj traumi DAMP pokreću nespecifičan imunološki odgovor na mjestu ozljede koji se naziva upala (22).

Operacijski zahvat ugradnje totalne endoproteze koljena se ubraja u velike ortopedske operacije i predstavlja model sterilne traume.

Prvi preduvjet za početak procesa regeneracije tkiva je eliminacija stranog antigena i tolerancija na vlastite antigene. Značajna karakteristika imunološkog sustava je postepeno smanjenje odgovora na antigen i ponovno uspostavljenje homeostaze koja je drugi važan preduvjet za pokretanje procesa regeneracije.

S ciljem uspostave homeostaze organizam pokreće kompenzantorni protuupalni odgovor CARS koji je prvi put opisao Bone 1996 godine (23) (24).

Kako bi se naglasila važnost imunološke supresije nakon sterilne traume uvodi se novi pojam PTI. Karakteriziraju ga, kako smo prethodno opisali, promjene na imunološkim stanicama: neutrofilija, monocitoza, povećan broj mezenhimalnih stromalnih stanica, smanjena ekspresija HLA-DR na monocitima, smanjena funkcija NK stanica (*natural killer: NK*), povećana limfocitna apoptoza, pomak homeostaze od Th1 prema Th2 fenotipu posredovan T-reg limfocitima, promjena razine lučenja različitih citokina (protuupalnih citokina: IL-10, IL-4; protu i proupalnih citokina: IL-6; proupalnih citokina: IL-2, TNF- α , IFN- γ), aktivacija sustava komplementa (C5a i C3a preko faktora VII –sustava tkivnog faktora, kojeg aktivira oštećenje stanice) (6).

Ukoliko imunosupresivni odgovor perzistira, povećava se sklonost nastanku infekcija (5).

1.3. Podrijetlo imunskih stanica

Stromalne stanice koštane srži osiguravaju fizičko okruženje u kojem iz pluripotentne hematopoetske matične stanice (*eng. hematopoietic stem cells, HSC*) koštane srži diferencijacijom nastaju stanice mijelopoetske i limfopoetske loze. Stanice mijelopoetske loze su eritrociti, granulociti (neutrofilni, eozinofilni, bazofilni), monociti/makrofagi i trombociti, dok se u stanice limfopoetske loze ubrajaju limfociti T i B, NK stanice (25).

Odrastao čovjek ima oko 7×10^9 leukocita u litri krvi. Normalan udio pojedinih vrsta leukocita je oko 62,0 % neutrofila, 2,3 % eozinofila, 0,4 %, bazofila, 5,3 % monocita, 30 % limfocita.

1.4. Urođeni imunski odgovor – upala

Jedan od osnovnih mehanizama obrane koji se pripisuje urođenom imunskom odgovoru je upala. Prirođeni imunski odgovor je izravan i nastupa odmah, jer su receptori za antigen urođenog imunskog odgovora kodirani naslijeđenim genima.

U fokusu našeg istraživanja je proces upale koji uz fizičke i kemijske barijere na površini epitelnih stanica kože, probavnog i dišnog sustava osigurava primarnu obranu organizma. Upalni proces se aktivira prepoznavanjem stranih antigena u koje ubrajamo molekularne obrasce patogenih mikroorganizama (*eng. pathogen-associated molecular patterns, PAMP*) kao i molekularne obrasce povezane s oštećenjem tkiva DAMP, koje oslobađaju oštećene ili umiruće stanice s ciljem uklanjanja istih.

Osnovne stanice koje se aktiviraju na mjestu ozljede su tkivni makrofagi koji regrutiraju polimorfonuklearne leukocite – neutrofile i cirkulirajuće monocite koji u tkivu sazrijevaju u makrofage, zatim mastocite, dendritičke stanice i prirodno ubilačke (*NK stanice, eng. natural killer*). Navedene stanice izražavaju receptore za prepoznavanje molekularnih obrazaca (*eng. pattern recognition receptors, PRR*), DAMP i PAMP kao i endotelne stanice (25).

Aktivacijom receptora smještenih na staničnim membranama TLR (*eng. Toll-like receptor*) i citosolu NLS (*eng. NOD-like receptors*) se pokreću unutar stanični signalni putovi koji pobuđuju transkripcijske čimbenike koji induciraju izražaj gena za produkte upalnog odgovora od kojih su najznačajniji citokini (26).

Aktivacijom makrofaga u okolno tkivo se oslobađaju proupalni citokini. U značajne proupalne citokine ubrajaju se interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) i tumor nekrotizirajući faktor alfa (TNF alfa) koji aktiviraju endotelne stanice na proizvodnju i izražaj prijanjajućih molekula selektina kako bi privukli leukocite na površinu endotelnih stanica. Kemokini, porodica proizvedenih citokina, izraženi na endotelnoj površini potiču usmjereno kretanje leukocita i monocita iz krvi u tkiva. Stvoreni kemokini aktiviraju leukocitne integrine koji posreduju njihovoj snažnoj adheziji na površini endotelne stanice. Tako vezani leukociti oštećuju endotel i migriraju kroz spojišta stijenki endotelnih stanica u oštećeno tkivo. Monociti koriste isti migracijski mehanizam (27).

Ukoliko je inicijalni upalni odgovor na mjestu ozljede dovoljno snažan, upalni medijatori će razviti SIRS, a podrazumijeva upalni odgovor cijelog organizma bez dokazanog izvora infekcije. Kriteriji SIRS-a su tjelesna temperatura iznad 38°C ili ispod 36°C, otkucaji srca veći od 90 otkucaja u minuti, brzina disanja veća od 20 udisaja/minuti ili parcijalni tlak CO₂ manji od 32 mmHg te broj leukocita veći od 12 x 10⁹/L ili manji od 4 x 10⁹/L ili preko 10 % nezrelih oblika (2).

Jedan od mnogobrojnih laboratorijskih bioloških markera upale je protein akutne faze, C- reaktivni protein (CRP). CRP je prisutan u plazmi ispod 5 mg/L. Sintetizira se u jetri, a njegovu transkripciju izravno regulira IL-6 (28).

1.4.1. Sustav komplementa – izvršni mehanizam urođene imunosti

U krvi i izvanstaničnim tekućinama se nalaze topive bjelančevine sustava komplementa koje su posrednik u imunološkim reakcijama i upalnom odgovoru. Aktivacijom komplementa se pokreće proteolitička kaskada u kojoj aktivirana bjelančevina komplementa, proteaza, potiče proteolitičko djelovanje sljedeće bjelančevine komplementa u kaskadi. Njihovom aktivacijom se pospješuje fagocitoza ili se na kraju kaskade stvara kompleks komplementarnih bjelančevina koje na membrani stanice tvore pore koje uzrokuju lizu stanice na kojoj se nalaze.

Poznata su tri glavna puta aktivacije komplementa klasični, alternativni i lektinski put, koji se međusobno razlikuju prema načinu prepoznavanja antigena. Aktivacija komplementa se smatra izvršnim mehanizmom urođene imunosti.

Klasični put podrazumijeva aktivaciju komplementa C1 vezanjem na protutijelo na površini antigena. Smatra se izvršnim mehanizmom humoralne imunosti koja je sastavnica adaptivne ili stečene imunosti.

Lektinski put podrazumijeva aktivaciju komponente komplementa C4 i C2 lektinom koji veže manozu na površini mikroorganizma.

Znanstvena misao je usmjerena na alternativni put aktivacije komplementa. Alternativni put podrazumijeva aktivaciju komplementa C3 u aktivne komponente C3b i C3a u plazmi nakon prepoznavanja stranog antigena. U prisutnosti DAMP-a ili PAMP-a reaktivni oblik C3b se kovalentno veže za površinu stanice i djeluje kao opsonin za poticanje fagocitoze te zajedno s Faktorom B tvori C3-konvertazu koja u kaskadi procesa aktivira više molekula C3 komplementa i pojačava njihovu aktivnost. Tako stvoreni C3b veže C3-konvertazu i tvori C5-konvertazu koja aktivira C5 komplement i stvara reaktivne oblike C5b i C5a.

Reaktivne C3a i C5a komponente komplementa se otpuštaju u plazmu i potiču akutnu upalu degranulacijom mastocita i aktivacijom endotelih stanica s posljedičnim učinkom na mobilizaciju i regrutiranje leukocita na mjestu upale.

Znanstveni radovi ukazuju na vezu sastavnica komplementne kaskade i proteolitičke koagulacijske kaskade u ranom odgovoru na oštećenje tkiva traumom.

Znanstveno je potvrđeno da produkt aktivacije komplementa C5a inducira aktivnost tkivnog faktora (TF), aktivatora vanjskog puta koagulacijske kaskade, u ljudskim endotelih stanicama (29).

Pokazatelji veze sustava komplementa i koagulacije su bolesti paroksizmalna noćna hemoglobinurija i atipični hemolitički uremijski sindrom u kojima pretjerana aktivacija komplementa dovodi do hiperkoagulacije i pretjerane upale što rezultira oštećenjem organa i njihovog zatajenja. Pronalazak terapije inhibitorima komplementa, anti-C5 antitijela dokaz je međusobne povezanost (30) (31).

Istraživanje ukazuje i na primarnu ulogu upalnih medijatora C5a ili TNF- α u pojačanoj ekspresiji tkivnog faktora (TF) u alveolarnim neutrofilima kod pacijenata s akutnim respiratornim distress sindromom (*eng. Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS*) (32).

1.5. Koagulacijski sustav i upala

1.5.1. Koagulacija

Koagulacijski sustav je sustav sekundarne hemostaze koji se pokreće s ciljem stabilizacije krvnog ugruška. Proteolitička kaskadna reakcija koagulacijskog sustava stvara fibrinsku mrežu na prethodno stvoreni trombocitni čep nastao tijekom procesa primarne hemostaze što rezultira nastankom koagulumu.

Koagulacijska kaskada započinje ozljedom endotela krvne žile u traumi. Cirkulirajući inaktivni oblici koagulacijskih faktora izlažu se tkivnom faktoru (eng. tissue factor, TF) koji se oslobađa iz monocita i leukocita vezanih za endotel. TF aktivira cirkulirajući FVII i tvori kompleks TF-FVIIa koji aktiviraju faktore X i IX. Aktivirani faktor Xa aktivira FV. Aktivirani faktor Xa i Va tvore protrombinazni kompleks koji katalizira pretvorbu protrombina u trombin. Prethodno opisana prva faza u koagulacijskom procesu se naziva aktivacija. Iza nje slijedi faza amplifikacije, umnožavanja i pojačavanja koagulacijskog procesa koja se odvija na površini trombocita.

Oštećenjem endotela trombociti prijanjaju na subendotelijalni kolagen. Trombociti se zatim vežu na izloženi von Willebrand factor (vWF). Time je započet proces njihove aktivacije koju novostvoreni trombin dodatno pojačava i potiče njihovu agregabilnost.

Trombin ujedno dodatno aktivira FV, VIII i IX. Aktivirani FVIIIa i FIXa tvore tenazni kompleks u zadnjoj fazi koagulacijske kaskade koja se naziva propagacija. Tenazni kompleks aktivira FX koji zajedno s prethodno aktiviranim FVa tvori dodatni protrombinazni kompleks s ciljem veće proizvodnje trombina.

Trombin katalizira pretvorbu fibrinogena u fibrin koji je zaslužan za stvaranje čvrstog ugruška. Trombin ujedno aktivira inhibitor fibrinolize (eng. *trombin activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI*) i FXIII s ciljem stabilizacije ugruška (33).

Sindrom traumom inducirane koagulopatije (TIC) je sustavno opisao Trans-agencijski konzorcij za koagulopatiju izazvanu traumom 2015. godine. TIC karakteriziraju defekti 'koagulacije', a pokretači traumatske koagulopatije i njezinih posljedica predstavljaju složene poremećaje u upalnoj i vaskularnoj/endotelnoj biologiji kao i defekte koagulacije/fibrinolize. Upalni medijatori i medijatori koagulacije imaju značajno međusobno i višestruko preklapajuće djelovanje (pro/antikoagulantno-fibrinolitičko i pro/antiupalno) (34).

Uvodi se novi pojam rani TIC (općenito unutar 6 sati od ozljede) kojeg karakterizira nemogućnost postizanja hemostaze/ ubrzanom fibrolizom što može dovesti do nekontroliranog krvarenja i dugotrajnog šoka, dok je kasni TIC (obično >24 sata nakon ozljede) predstavljen stanjem hiperkoagulacije/isključivanje fibrinolize. Prijelaz iz hipokoagulabilnosti u hiperkoagulabilnost može se dogoditi unutar nekoliko minuta ili sati ili biti odgođen danima (35).

1.5.2. Fibrinoliza

U isto vrijeme se pokreće proces otapanja ugruška koji se naziva fibrinoliza kako bi se zaustavilo stvaranja masivnog ugruška koji može okludirati krvnu žilu i zaustaviti dotok kisika tkivima. Fibrinoliza se odvija u dva koraka. Prvi korak je stvaranje plazmina iz plazminogena pomoću aktivatora plazminogena. Drugi korak je fibrinoliza, razgradnja fibrina pomoću plazmina (36).

Nema ujednačenog stava oko metode kvantifikacije brzine fibrinolize. Može se mjeriti vremenom lize euglobulina koja zahtijeva vrijeme, cirkulirajućim D-dimerima čiji je poluživot oko 16h i u novije vrijeme viskoelastičnim hemostatskim testovima, tromboelastografijom (TEG) i rotacijskom tromboelastometrijom (ROTEM).

Produkti razgradnje fibrina mogu modulirati upalni odgovor. Proteoliza fibrina pomoću plazmina dovodi do stvaranja različitih proizvoda razgradnje fibrina kao što su fragment E, fragment D, D-dimer, B β 15-42 i fragmenti α lanca (37). D-dimer je proupalni produkt, stimulira aktivaciju neutrofila i monocita te stimulira proizvodnju IL-6 (38).

Jedan sat nakon traumatske ozljede uočena je značajna aktivacija i potrošnja fibrinogena, FV, FXIII, aktivnost proteina C i proteina S, te povećanje D-dimera koje, ukazuje na progresivnu fibrinolizu (39).

Studija je dokazala povećanu razinu D-dimera 14 dana nakon ozljede tkiva. Razina D-dimera nije pokazale trend postupnog vraćanja u normalu unutar tri dana nakon traume, kako se trenutno vjeruje (40).

1.6. Stečeni imunosni odgovor

Stečena ili adaptivna imunost predstavlja sekundarni imunosni odgovor koji je specifičan za određeni antigen. Geni koji kodiraju antigene receptore adaptivne imunosti se stvaraju rekombinacijom gena na antigen u stanicama zrelih limfocita. Zbog toga se adaptivni imunosni odgovor razvija nekoliko dana.

Postoje dvije vrste adaptivne imunosti, stanična, posredovana limfocitima T, usmjerena protiv unutarstaničnih mikroorganizama i humoralna, koja se bazira na protutijelima koja stvaraju limfociti B, a usmjerena je protiv izvanstaničnih mikroorganizama. Kao što je prethodno spomenuto limfociti nastaju iz matičnih stanica koštane srži. Loza limfocita T sazrijeva u timusu, dok limfociti B sazrijevaju u koštanoj srži. Sazrijevanjem u koštanoj srži i timusu, nastaju zreli naivni limfociti koji se aktiviraju antigenom u perifernim limfnim tkivima kao što su limfni čvorovi, slezena, te imunosni sustav kože i sluznica. Naivni limfociti cirkuliraju perifernom krvlju i odumiru nakon 1-3 mjeseca ukoliko ne dođe do susreta s antigenom. Predočne stanice predočuju antigen u sklopu molekula glavnog kompleksa tkivne podudarnosti (*eng. major histocompatibility complex, MHC*) i kostimulatora naivnim T limfocitima. Nakon kontakta s antigenom aktivirani limfociti proliferiraju klonalnom ekspanzijom što znači da se povećava broj limfocita koji je specifičan za određeni antigen. Nastali izvršni limfociti imaju glavnu ulogu ukloniti antigen dok se ostali potomci diferenciraju u memorijske stanice. Uklanjanjem antigena iz organizma postupno se smanjuje imunosni odgovor.

Citokini imaju značajnu ulogu u regulaciji funkcije stanica stečene imunosti, tako što utječu na njihovu aktivaciju, rast i diferencijaciju.

1.6.1. Populacije limfocita

Limfocite T možemo podijeliti na dvije osnovne skupine izvršnih limfocita, pomagačke stanice T (*eng. helper T cell, Th*) i citotoksične limfocite T (*eng. cytotoxic T lymphocytes, CTL*). Pozornost u znanstvenom radu je usmjerena na pomagačke stanice T.

Limfociti se razlikuju prema funkciji i ekspresiji površinskih bjelančevina koje nazivamo biljezi, to su CD-molekule (*eng. cluster of differentiation*) označene brojevima. Izražaj površinskih biljega se mijenja u zavisnosti o razvojnom stadiju kroz koji prolazi pojedina limfocitna populacija

stanica. Način na koji utvrđujemo površinski biljeg postiže se vezanjem specifičnih protutijela na određeni biljeg na površini stanice. Označena protutijela specifičnim bojama služe kao dijagnostički alat za detekciju specifičnih biljega u protočnoj citometriji. Protočni citometar je dijagnostički instrument koji koristi opisanu tehnologiju i koji se primjenjuje u istraživanju.

Kako bi razlikovali limfocite prema razvojnom stadiju i u konačnici njihovoj primarnoj funkciji služimo se površinskim biljezima (41).

Za istodobno izdvajanje različite populacije limfocita koje promatramo u znanstvenom istraživanju koristimo se panelom od više obilježenih protutijela.

Površinski fenotipski biljeg zrelih pomagačkih limfocita je CD3+CD4+CD8-. Zastupljeni su 35 % - 60 % u perifernoj krvi, dok je ukupan broj u rasponu od 500 do 1500 stanica/mm³.

Površinski fenotipski biljeg zrelih citotoksičnih limfocita CD3+CD4-CD8+. Zastupljeni su 15 % - 40 % u perifernoj krvi, dok je ukupan broj u rasponu od 150 to 1,000 stanica/mm³.

U znanstvenom radu biljeg CD3+ označava biljeg svih T stanica, dok naivni limfociti koji nisu došli u kontakt sa antigenom na svojoj površini izražavaju izoformu površinske molekule CD45, ta se izoforma naziva CD45RA koja ih razlikuje od usmjerenih, memorijskih limfocita T koji na svojoj površini izražavaju izoformu CD45RO. Prema prethodno navedenom CD45RA negativne T stanice čine usmjerene/memorijske T stanice, Th1 ili Th2 tipa.

1.6.2. Glavne podskupine izvršnih CD4+ limfocita: Th1, Th2 i Th17 stanice

Izvršne pomagačke T stanice, fenotipski i funkcijski se mogu podijeliti u podskupine Th1, Th2 i Th17. Podskupine izvršnih CD4+ limfocita T nastaju iz naivnih CD4+ limfocita nakon susreta s antigenom i proizvode različite citokine kako bi potaknule različite imunološke odgovore na različite vrste patogena. Izlučeni citokini su glavno obilježje podskupina CD4+ limfocita. Specifični citokini koje proizvode Th1 i Th2 stanice sudjeluju u međusobnoj inhibiciji.

U znanstvenom istraživanju imunomodulacijski odgovor promatramo promjenom homeostaze od Th1 prema Th2 odgovoru na što ukazuje njihov omjer.

T pomoćne stanice tipa 1 (Th1) su podskup CD4+ T stanica koje se razlikuju od drugih podskupina limfocita CD4+ prema izražaju površinskih biljega i otpuštanju specifičnih proupalnih citokina

kao što su IFN- γ , IL-2 i TNF- α koji posreduju u aktiviranju drugih imunoloških stanica i doprinose staničnom imunološkom odgovoru protiv unutarstaničnih patogena, bakterija i virusa. Th1 stanice se mogu razlikovati od ostalih izvršnih CD4+ podskupa na temelju njihove ekspresije površinskih biljega za kemokinske receptore, CD183 (također poznate kao CXCR3) koji koristimo u znanstvenom istraživanju.

T pomoćne stanice tipa 2 (Th2) su također podskup CD4+ T stanica. Proizvode protuupalne citokine IL-4, IL-5 i IL-13 koji posreduju u aktiviranju imunoloških stanica u alergijskim reakcijama i obrani domaćina od parazitarne infekcije, te usmjeravaju imunološku reakciju prema humoralnom odgovoru. Za njihovu detekciju u znanstvenom radu se koristi površinski biljeg CD294.

Radovi su uspjeli dokazati da ozljeda povezana s traumom ili operacijom povećava ekspresiju Th2 stanica što dovodi do oslabljenog stanično posredovanog imuniteta te bi u konačnici moglo povećati sklonost nastanku infekcija (42).

Supresija ili promjena odgovora CD4+ T stanica pridonosi razvoju poslijetraumatske imunološke disfunkcije koja uključuje pomak ravnoteže Th1/Th2 prema Th2 odgovoru s popratnim gubitkom odgovora Th1 i pojačanom regulacijom Treg (43).

1.6.3. Podskupina izvršnih CD4+ limfocita: regulacijske T stanice (Treg)

Zbog značajne uloge u modulaciji imunološkog odgovora i mogućnosti za terapijski učinak, Treg stanice su privukle izniman interes istraživača.

Opisana su dva porijekla Treg stanica. Prvi je timus, gdje se Treg stanice stvaraju približno sinkronizirano s pozitivnom selekcijom konvencionalnih CD4+ T stanica, (tTreg). Većinu Treg na periferiji čine tTreg. Drugi je periferija, gdje brojni okidači induciraju gensku ekspresiju karakterističnu za Treg u konvencionalnim CD4+ T stanicama, (pTreg). Treg se također može inducirati in vitro iz konvencionalnih T stanica (iTregs).

Regulacijske T stanice igraju značajnu ulogu u regulaciji imunskog odgovora, održavanju tolerancije na vlastito supresijom limfocitnih stanica, supresiji pretjeranog imunološkog odgovora i u konačnici održavanju imunološke homeostaze.

Treg limfociti čine okosnicu znanstvenog istraživanja. Za njihovu detekciju rabi se biljeg CD3+CD4+CD25+CD127^{low} pri čemu CD25 predstavlja komponentu IL-2 receptora koji je bitan za staničnu proliferaciju i aktivaciju. Samo stanice s niskom razinom CD127 predstavljaju T regulacijske stanice. Memorijske stanice T, poput naivnih izražavaju veliki broj receptora za IL-7, CD127 za razliku od izvršnih stanica (42). Unutarstanični biljeg FoxP3⁺ se primjenjuje za identifikaciju mrtvih stanica.

Istraživanje na miševima je potvrdilo da populacija regulatornih limfocita izražava CD25, IL-2 receptor α lanac. Naime, suspenzija CD4⁺ stanica pripremljenih iz limfnih čvorova i slezene osiromašene CD25⁺ stanicama kod svih primatelja je spontano potaknula nastanak histološki i serološki potvrđene autoimune bolesti kao što su tiroiditis, gastritis, inzulitis, sijaladenitis, adrenalitis, ooforitis, glomerulonefritis i poliartritis (44) (45).

Zatim slijede znanstveni radovi u kojima je dokazana njihova uloga u održavanju imunološke tolerancije, supresiji autoimunosti te imunološke hiperreaktivnosti na patogene ili alergene (46) (47) (48).

Početak 2000-ih identificirani su ljudski CD25+CD4⁺ Treg limfociti s ekvivalentnom funkcijom i fenotipom onima kod miševa.

Naknadno je otkriveno je da CD25+CD4⁺ prirodni Tregs limfociti karakteristično izražavaju molekularnu ekspresiju transkripcijskog faktora Foxp3, kao 'glavnog regulatora' Treg stanične loze, pri čemu je njegova prisutnost dovoljna za određivanje njihovog fenotipa i funkcije. On je jedan od važnih ekspresijskih gena koji sudjeluje u aktivaciji ili supresiji gena za transkripcijske faktore koji određuju fenotipsko obilježje Treg (49) (50) (51).

Istraživanjima je Treg fenotip definiran kao CD3+CD4+CD25^{hi}FoxP3⁺. Budući da FoxP3 zahtijeva intracelularno bojanje definirani fenotip ograničava primjenjivost kod živih stanica. Zbog navedenog, istraživači su otkrili negativnu korelaciju između ekspresije IL-7 receptora (CD127) i ekspresije FoxP3, karakterizirajući Treg kao stanice niske ekspresije CD127 (52). Zaključeno je da fenotip CD3+CD4+CD25^{hi}CD127^{lo} predstavlja Treg populaciju i omogućava staničnu separaciju pomoću protočnog citometra (52).

Dokazana je značajna uloga Treg limfocita u nastanku tumora. Imunosupresijom Treg olakšavaju tumorskim stanicama da izbjegnu imunološki nadzor (53).

Novija istraživanja dokazuju regenerativnu ulogu Treg limfociti koji in vitro potiču diferencijaciju oligodendrocita i mijelinizaciju (54).

Bitno je naglasiti važnost prolupanog IL-2 za njihovo sazrijevanje i diferencijaciju.

Diferencijacija Treg stanica se može opisati u dva koraka. To su zrele Treg stanice, limfocitna populacija obilježena Foxp3–CD25^{hi}. Njihova izloženost IL-2 u konačnici može pretvoriti zrele Treg u potpuno diferencirane CD25⁺Foxp3⁺ stanice, budući su Treg jako ovisni o egzogenom IL-2 za svoje preživljavanje (55).

U aktivnim imunološkim odgovorima, IL-2 proizveden od strane aktiviranih T stanica potiče proliferaciju Treg, stabilizira ekspresiju FoxP3 i pojačava njihovu supresivnu aktivnost (46).

Prisutno je više mehanizama za supresiju posredovanu Treg limfocitima, uključujući one ovisne o staničnom kontaktu i one posredovane humoralnim čimbenicima, kao što su molekule stanične površine (CTLA-4, CD25, TIGIT, CD39 i CD73), citokini (IL-2, IL-10, TGF- β i IL-35) i izlučene ili unutarstanične molekule (granzim, ciklički AMP iIDO) (56).

1.7. Prevencija perioperacijske alogene transfuzije krvi kod ugradnje TEP-a koljena

1.7.1. Traneksamična kiselina

Traneksamična kiselina je sintetski reverzibilni kompetitivni inhibitor lizinskog receptora koji se nalazi na plazminogenu. Vezanjem za receptor sprečava se konverzija plazminogena u plazmin, a time enzimska razgradnja fibrinskog krvnog ugruška (57).

Lijek je otkrio Japanski bračni par Okamoto 1960. god.. Primarno se koristio za smanjenje krvarenja nakon vađenja zuba kod osoba s hemofilijom i za smanjenje obilnog menstrualnog krvarenja (58).

Meta-analiza 129 randomiziranih studija, koja je obuhvatila 10 488 pacijenata, je potvrdila da traneksamična kiselina smanjuje rizik od perioperacijske transfuzije krvi do jedne trećine, s manjim brojem smrtnih slučajeva nakon kirurških zahvata (59).

Smanjenje krvarenja je potvrdila i Poise-3 studija (*eng. Peri-Operative Ischemic Evaluation-3*) koja je uključila 9535 bolesnika podvrgnuta nekardijalnim operacijama kod kojih je primijenjena

traneksamična kiselina ili placebo. Traneksamična kiselina je dokazano smanjila krvarenje za 25 %. Nije utvrđeno da se učinci razlikuju ovisno o vrsti operacije. Studija je ujedno pratila učestalost mogućih komplikacija povezanih s razvojem tromboembolije, kao što su akutni srčani udar, ishemijski moždani udar, periferna arterijska tromboza i simptomatska venska tromboembolija. Dokazano je da je učestalost tromboembolijskih komplikacija u 14,2 % pacijenata koji su primali traneksamičnu kiselinu i 13,9 % onih koji su primali placebo (60).

Velika studija koja je istraživala primjenu traneksamične kiseline u kardiokirurškim zahvatima je *Atacas* (eng. *Aspirin and Tranexamic Acid for Coronary Artery Surgery*). Studija je obuhvatila ukupno 4661 pacijenta koji su bili planirani za operaciju koronarne arterije. Pacijenti su nasumično raspoređeni u grupe s ordiniranom traneksamičnom kiselinom ili placebo grupu. Udio smrtnih i trombotičkih komplikacija dogodio se u 16,7 % bolesnika u grupi s traneksamičnom kiselinom i 18,1 % u placebo grupi unutar 30 dana od operacije (61).

U Crash-2 studiji (eng. *Clinical Randomization of an Antifibrinolytic in Significant Hemorrhage*) je ispitivana primjena traneksamične kiseline unutar osam sati nakon ozljede kod 20 211 bolesnika s politraumom. Zaključeno je da rana primjena traneksamične kiseline, unutar tri sata od ozljede, značajno smanjuje smrtnost (62).

Nacionalni institut za zdravlje i izvrsnost skrbi (NICE) je 2015. godine upotrebu traneksamične kiseline postavio kao standard kvalitete, za odrasle osobe koje su podvrgnute operacijskom zahvatu kod kojeg se očekuje "umjeren (>500 ml) gubitak krvi". Primjenom antifibrinolitika se izbjegavaju rizici povezani s transfuzijom krvi kao što su infekcije, preopterećenje tekućinom ili davanje pogrešne transfuzije krvi. Svojom učinkom traneksamična kiselina može smanjiti duljinu boravka u bolnici i troškove liječenja (63).

Studija primjene traneksamične kiseline kod ortopedskih bolesnika je pokazala smanjenje gubitka krvi, poslijeoperacijske boli i markera upale kao što su CRP i IL-6 primjenom bolusa relativno visoke doze lijeka od 60 mg/kg prije operacije, praćenog s pet naknadnih primjena traneksamične kiseline u dozi od 1g intravenozno (64).

Istraživanje na in vitro modelu je pokazalo da rana primjena traneksamične kiseline štiti od razgradnje glikokaliksa, biomarkera povećane propusnosti i razvoja fibrinolitičkog fenotipa. To je

bilo povezano sa smanjenom adhezijom i transmigracijom neutrofila na endotel. Nije bilo razlika u niskim prema visokim koncentracijama traneksamične kiseline (65).

1.7.2. Poslijeoperacijska autotransfuzija

Poslijeoperacijska autotransfuzija je metoda kojom se poslijeoperativno iz drenova postavljenih u operacijsku ranu u operacijskoj sali, aseptičnom tehnikom, drenira krv u kolekcijski spremnik za sakupljanje krvi. Drenaža krvi se postiže negativnim tlakom. Antikoagulans unutar spremnika za prikupljanje krvi sprečava grušanje prikupljene krvi. Skupljena drenažna krv se filtrira i reinfundira bolesniku. Krv je potrebno reinfundirati unutar 6 sati nakon postavljanja sustava. Moguće je reinfundirati maksimalno dvije doze sakupljene krvi.

Studija je dokazala da reinfuzija prikupljene autologne krvi ne smanjuje potrebu za infuzijom alogene krvi. Osim toga, postupak povećava troškove liječenja bolesnika i također može dovesti do produljenog poslijeoperacijskog boravka u bolnici (66).

Ujedno, antikoagulirana autologna krv može poništiti poslijetraumatsku imunosupresiju što se pripisuje imunološkim stimulansima generiranim tijekom prikupljanja autologne krvi. Proupalni pokazatelji su bili ispod referentnih vrijednosti kod bolesnika koji nisu primali krv dok su izmjerene vrijednosti kod bolesnika koji su primili autolognu krv, uključujući IL-1 β , IL-2, IL-17A, interferon (IFN)- γ , faktor tumorske nekroze (TNF)- α i aneksin-A2, bile iznad referentnih. Također je izmjerena razina protuupalnih biomarkera: IL-4, IL-5, IL-10 i IL-13, bila ispod referentne vrijednosti (67).

1.8. Indikacija za alogenu transfuziju koncentratima eritrocita

Najčešća indikacija za transfuziju je akutni gubitak krvi veći od 1500 ml ili gubitak krvi veći od 30 % ukupnog volumena krvi. U novije vrijeme zbog ograničene dostupnosti krvnih pripravaka i mogućih komplikacija povezanih sa njihovom primjenom, prihvaćena je restriktivna strategija njihove primjene. U skladu s restriktivnom strategijom koja se koristi u većini ispitivanja, kliničari mogu odabrati prag od 7,5 g/dL za bolesnike koji pristupaju kardiokirurškom zahvatu i 8 g/dL za one koji pristupaju ortopedskim operacijama ili s već postojećom kardiovaskularnom bolešću (68).

Studija na 1206 bolesnika je pokazala da su bolesnici koji su bili podvrgnuti operaciji zamjene kuka i primili alogenu transfuziju krvi tijekom perioperacijskog razdoblja imali povećan rizik od poslijeoperacijske infekcije u usporedbi s onima koji su primili autolognu transfuziju krvi (69). Novija studija je pokazala da su razine CD3+ i CD4+ stanica kod bolesnika koji su primali alogenu krv bile izrazito niže od skupine bolesnika koji su primali autolognu krv, a razina IgE bila je izrazito viša od autologne skupine dva dana nakon transfuzije. To nadalje ukazuje da u usporedbi s alogenom transfuzijom krvi, autologna transfuzija krvi može poboljšati imunološki status bolesnika (70).

1.8.1. Anemija

Anemija je definirana prema vrijednosti hemoglobina (Hgb) kao, blaga, umjerena i teška. Kod odraslih žene u dobi od 15–65 godina vrijednost Hgb od 110–119 g/L definira se kao blaga anemija, Hgb 80–109 g/L srednje teška anemija i teška anemija Hgb <80 g/L. Kod odraslih muškaraca u dobi od 15–65 godina vrijednost Hgb od 110–129 g/L definira se kao blaga anemija, Hgb 80–109 g/L srednje teška anemija i teška anemija Hgb <80 g/L (33).

Studija na 2983 bolesnika je dokazala da je poslijeoperacijska anemija kao posljedica izvedenog operacijskog zahvata povezana s povećanim rizikom od infekcije, dužim boravkom u bolnici, zatajenjem srca i smrću (71).

1.8.2. Klinička procjena

U kliničkoj praksi prije odluke o primjeni krvnih pripravaka prema prethodno navedenoj restriktivnoj strategiji i vrijednost laboratorijskih parametara kao što je hemoglobin, potrebno je pratiti kliničku sliku bolesnika kao što je vrijednost krvnog tlaka, puls, diurezu, kapilarno punjenje te boju kože i sluznice. Hipotenzija se definira ukoliko je vrijednost sistoličkog tlaka niža od 90 mmHg te dijastoličkog tlaka niža od 60 mmHg kod odraslih osoba. Tahikardija je medicinski termin za ubrzani rad srca, odnosno broj otkucaja koji je veći od 100 u minuti. Pokazatelj adekvatne renalne perfuzije je satna diureza od 0,5 ml/kg/h. Pritiskom na nokat ili na grudnu kost procjenjujemo kapilarno punjenje. Kapilarno punjenje je pokazatelj centralne perfuzije i iznosi 2 do 4 sekunde. Ukoliko je kapilarno punjenje duže od 4 sekunde postavlja se sumnja na krvarenje. Klinički simptomi mučnine i povraćanja mogu ukazivati na hipoperfuziju.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA S HIPOTEZOM

Polazeći od pretpostavke o utjecaju antifibrinolitika traneksamične kiseline na imunološki odgovor u traumi posredovan fibrinskim degradacijskim produktima, ispitivat će se učinak traneksamične kiseline na brzinu fibrinolize i produkciju D-dimera te upalni odgovor praćenjem CRP-a. Ujedno će se ispitivati imunomodulacijski učinak traneksamične kiseline analizom limfocita Treg uz limfocitne supopulacije Th1 i Th2. Imunomodulacijski učinak se prati analizom limfocitnih subpopulacija periferne krvi protočnom citometrijom.

Ispitanici će se generirati iz populacije bolesnika planiranih za ugradnju TEP-a koljena, podijeljeni u 4 skupine po 25 pacijenata: ispitivanu skupinu (Grupa A) čine bolesnici koji će primiti antifibrinolitik traneksamičnu kiselinu, ispitivanu skupinu (Grupa B) čine bolesnici kod kojih će se primijeniti autologna krv, ispitivanu skupinu (Grupa C) čine bolesnici kod kojih će se prema kriterijima za transfuziju primijeniti alogena krv, dok kontrolnu skupinu (Grupa K) čine bolesnici koji neće imati indikaciju za primjenu transfuzije krvi, koji imaju kontraindikaciju za primjenu traneksamične kiseline ili se prema operateru ista neće ordinirati.

Limfociti u uzorcima periferne krvi ispitanika će biti obilježeni kombinacijama specifičnih protutijela za otkrivanje Th1, Th2 i Treg stanica i potom analizirani protočnom citometrijom, na protočnom citometru s četiri lasera i mogućnosti istovremene analize 24 fluorescencije.

Za istovremenu detekciju Th1 i Th2 stanica rabit će se panel od 5 monoklonskih protutijela obilježenih specifičnim fluorokromima, dok će se za detekciju T-regulacijskih stanica (Treg) rabit kombinacija 4 protutijela obilježenih specifičnim fluorokromima, pri čemu samo CD4+CD25+ stanice s niskom razinom CD127 predstavljaju T-regulacijske stanice.

Rezultat pojedine limfocitne subpopulacije biti će izražen kao postotak od svih pomagačkih (CD4+) stanica te kao apsolutni broj svih limfocita u perifernoj krvi.

Istraživanje će analizirati primjenu antifibrinolitika, traneksamične kiseline kod ugradnje TEP-a koljena i njezin utjecaj na krvarenje, nastanak poslijeoperativne anemije i moguću posljedičnu primjenu transfuzije krvi. Ujedno će se istraživati imunomodulacijski učinak traneksamične kiseline kao i posljedični upalni odgovor organizma.

U skladu s ciljem istraživanja postavljene su hipoteze:

1. Primjena antifibrinolitika, traneksamične kiseline, kod ugradnje TEP-a koljena će reducirati krvarenje.
2. Primjena antifibrinolitika, traneksamične kiseline, kod ugradnje TEP-a koljena će smanjiti poslijeoperativnu anemiju.
3. Primjena antifibrinolitika traneksamične kiseline utječe na brzinu fibrinolize i produkciju D-dimera.
4. Primjena antifibrinolitika traneksamične kiseline će modulirati upalni odgovor organizma na što ukazuje razina CRP-a.
5. Primjena antifibrinolitika traneksamične kiseline će modulirati imunološki odgovor na što ukazuje razina Th1, Th2 (omjer Th1/Th2) i Treg limfocita

Ocjena rada
u tijeku

3. ISPITANICI, METODE ISTRAŽIVANJA I MATERIJALI

3.1. Ispitanici

Provedeno je prospektivno kliničko istraživanje na Odjelu anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja, na Klinici za traumatologiju, Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice (KBCSM). Prikupljeni uzorci su nakon uzorkovanja, obrađeni na Odjelu za medicinska istraživanja i nove tehnologije.

Protokol studije je odobren od Etičkog povjerenstva KBCSM. Sva prava ispitanika su zaštićena sukladno napucima Helsinške deklaracije o biomedicinskim istraživanjima na ljudima iz 1965. godine.

Ispitanici su prije sudjelovanja informirani o istraživanju te su potpisali dobrovoljni pristanak za sudjelovanje.

U istraživanje će biti uključene skupine ispitanika koji su planirani za operacijski zahvat ugradnje totalne endoproteze koljena (TEP):

1. Kontrolna skupina (Skupina K): ispitanici koji neće imati indikaciju za primjenu transfuzije krvi i koji imaju kontraindikaciju za primjenu TRAXA-e ili kod kojih primjena TRAXA-e nije indicirana prema procijeni operatera.
2. Ispitivana skupina (Skupina A): ispitanici koji će tijekom ugradnje TEP-a koljena primiti antifibrinolitik TRAXA-u.
3. Ispitivana skupina (Skupina B): ispitanici s kontraindikacijom za primjenu TRAXA-e kod kojih će se, uz postojanje indikacije za transfuziju primijeniti autologna krv.
4. Ispitivana skupina (Skupina C): ispitanici s kontraindikacijom za primjenu TRAXA-e kod kojih će se, uz postojanje indikacije za transfuziju, primijeniti alogena krv.

Vremenski tijek koji je protekao od obrane teme doktorske disertacije i početka znanstvenog istraživanja ukazao je na napredak operacijskih tehnika i prihvatanja novih znanstvenih spoznaja u kliničkoj praksi.

Primjena autologne krvi podrazumijeva sakupljanje krvi uz pomoć drenažnog sustava, preko 2 drena postavljene intraartikularno i subfascijalno. Drenovi se spajaju preko Y-spojnice na sustav za autotransfuziju. Sustav je dizajniran da se omoguće multiple retransfuzije, unutar 6 sati poslijeoperacijski. Autolognu transfuziju indicira operater. Studija iz 2019. godine je objasnila da reinfuzija prikupljene autologne krvi ne smanjuje potrebu za infuzijom alogene krvi. Osim toga, povećava troškove liječenja bolesnika i može dovesti do produljenog poslijeoperacijskog boravka u bolnici (68), te je ovaj koncept napušten.

Autotrasfuzija se više ne primjenjuje kao metoda nadoknade krvnim pripravcima za operacijske zahvate ugradnje TEP-a koljena i zbog toga nije bilo moguće formirati skupinu ispitanika u kojoj je primijenjena autologna krv.

Napretkom operacijskih tehnika koji uključuje manje trajanje operacijskog zahvata s posljedičnim manjim oštećenjem tkiva koje ima za posljedicu manje krvarenje kao i zatvaranje operacijske rane bez postavljanja drenova, s ciljem tamponiranja iste koagulima stvorenim unutar zgloba i u potkožnom tkivu, pridonijeli su manjem gubitku krvi u ranom poslijeoperacijskom razdoblju. Prethodno opisani operacijski pristup koji se primjenjuje kod većine bolesnika ne zahtjeva davanje alogene krvi od 6 sati do 3. dana poslije operacije. Smanjenju transfuzije alogene krvi su pridonijele i nove smjernice za nadoknadu krvnih pripravaka kod nižih vrijednosti hemoglobina (70). Prethodna saznanja o mogućim komplikacijama nakon primjene alogene transfuzije, kao i o nepotrebnom smanjenju zaliha krvi u transfuzijskim centrima, potaknula su razmatranje alternativnih pristupa u transfuzijskoj medicini. Zbog prethodno navedenih razloga, nije bilo moguće uključiti grupu ispitanika kod kojih bi se alogena transfuzija primjenjivala u ranom poslijeoperacijskom razdoblju.

Indikacija za transfuziju alogene krvi je akutni gubitak oko 15 % volumena cirkulirajuće krvi (procijenjeni volumen krvi za odrasle žene iznosi 65 ml/kg, te odrasle muškarce 75 ml/kg) i simptomi akutnog gubitka krvi (hipotenzija-sistolčki tlak < 90 mmHg, tahikardija > 110/min., boja kože i sluznice, kapilarno punjenje, slabost, mučnina, diureza), te razina Hgb 8 dg/dL ovisno o pridruženim bolestima i hemodinamskoj stabilnosti bolesnika.

Zbog navedenog, definirane su dvije skupine bolesnika: kontrolna skupina i skupina bolesnika kod kojih je primijenjen antifibrinolitik, traneksamična kiselina.

Veličina skupine ispitanika planirana je prema prethodnoj studiji autora Islam NWM i sur. koji su 2014. god. dokazali reverziju poslijetraumatske imunosupresije u 25 ispitanika koji su primili citratom antikoaguliranu autotransfuziju kod operacije ugradnje totalne endoproteze koljena (8).

S obzirom na dosadašnja istraživanja (84-86) uočavanje razlika u kontinuiranim varijablama između tri mjerenja (početno, nakon 24 i 72 sata) uz efekt $f = 0,27$, razinu značajnosti od 0,05 i snagu 0,80, minimalna potrebna veličina uzorka je 24 ispitanika (G*Power, 3.1.9.4).

Prvi probir ispitanika proveden je prema definiranim kriterijima uključivanja i isključivanja.

Kriteriji za uključivanje ispitanika bili su:

Bolesnici ASA I-III statusa predviđeni za operacijski zahvat TEP-koljena

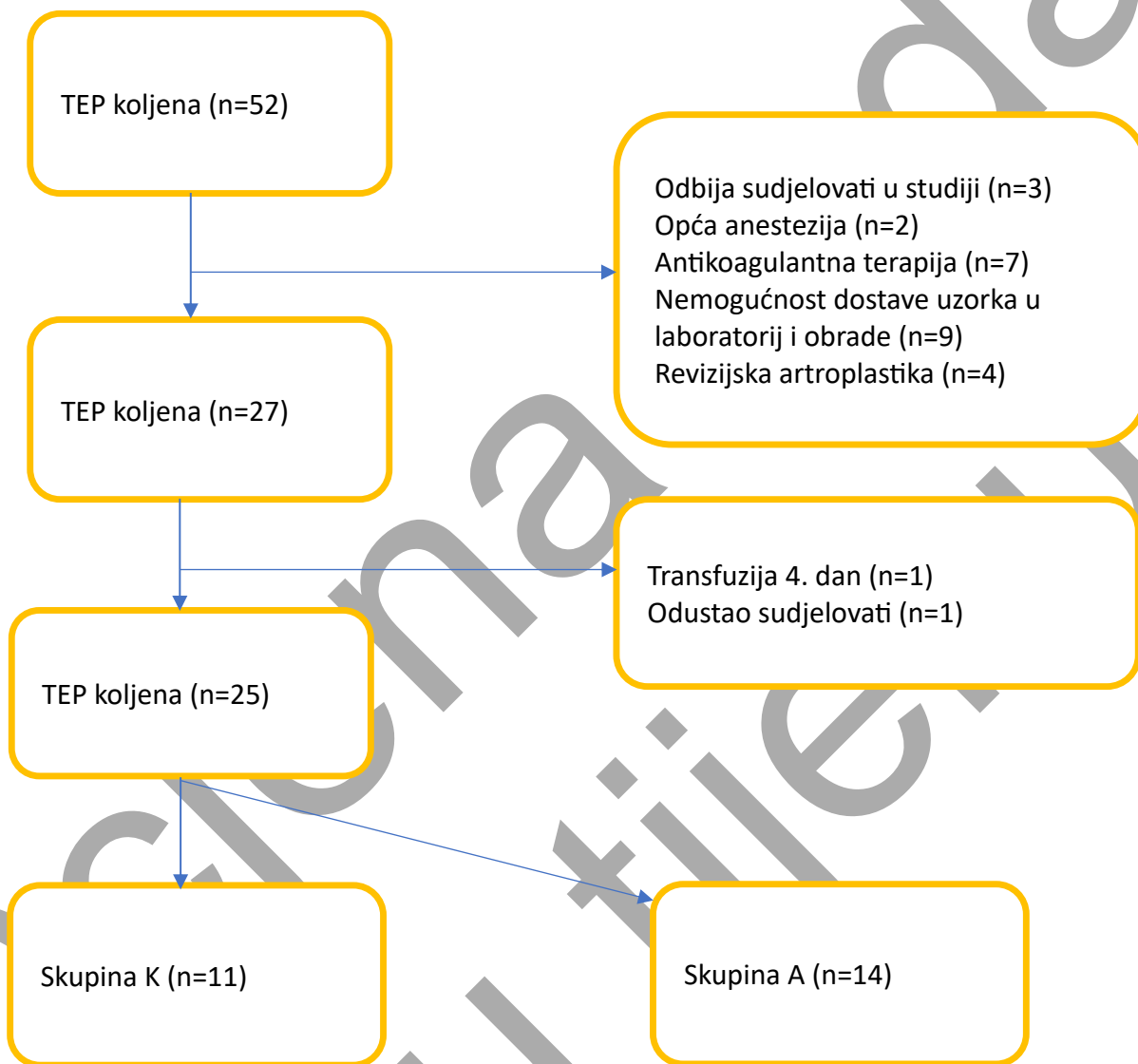
- zadovoljavajući laboratorijski pokazatelji (krvna slika, koagulacija, pokazatelji bubrežne funkcije, sediment urina)
- ispunjeni kriteriji i suglasnost bolesnika za spinalnu anesteziju
- potpisan informirani pristanak za primjenu transfuzije ili TRAXA-e
- potpisani informirani pristanak za dobrovoljno sudjelovanje u istraživanju

Kriteriji za isključivanje ispitanika bili su:

- opća anestezija
- revizijska artroplastika
- akutna infekcija
- pogoršanje kronične bolesti
- postojeća aktivna maligna, autoimuna i hematološka bolest na terapiji
- bubrežno zatajenje
- ciroza jetre
- kronična antikoagulacijska terapija
- kombinirana primjena alogene krvi i TRAXA-e

Drugi probir se odnosi na bolesnika kod kojih je TRAXA kontraindicirana, kao što je alergijska reakcija na TRAXA-u, preboljeli tromboembolijski incident (srčani ili moždani udar, duboka venska tromboza) poznati rizik tromboze ili tromboembolijskog incidenta (trombogena valvularna

bolest, trombogeni poremećaj ritma, poremećaj koagulacije - hiperkoagulabilnost), epilepsija, bolesnika na oralnim kontraceptivima, poznata retinalna arterijska ili venska okluzija.



Slika 1. Dijagram tijeka istraživanja

Operacijski zahvat je izveden u spinalnoj anesteziji, spinalnom iglom 25-26 G (Quincke), na razini L3/L4 lumbalnog segmenta kralježnice. Primijenjen je lokalni anestetik bupivakain u dozi od 15mg. Bolesnici su sedirani tijekom operacijskog zahvata midazolamom u dozi od 0.3mg/kg intravenski. Prije izvođenja anestezije postavljen je neinvazivni integrirani monitoring vitalnih funkcija: EKG (puls; 1/min), SaO₂ (%), frekvencija disanja (fd:1/60min.), RR (mmHg). Svi bolesnici su imali postavljena dva periferna venska puta i urinarni kateter za praćenje diureze (ml/24h).

3.2. Metoda rada i materijali

Nakon dobivene suglasnosti bolesnika potpisivanjem informiranog pristanka uzimali su se uzorci krvi za analizu. Uzorke krvi su prikupljale medicinske sestre na odjelu ili anesteziološki tehničari u operacijskoj sali prema prethodno definiranom protokolu.

3.2.1. Određivanje subpopulacija CD4⁺ limfocita: Th1, Th2 i Treg

Imunomodulacijski učinak se pratio analizom limfocitnih subpopulacija periferne krvi protočnom citometrijom.

Limfociti u uzorcima periferne krvi ispitanika (100 µL iz epruveta s EDTA) su obilježeni kombinacijama specifičnih protutijela za otkrivanje Th1, Th2 i Treg stanica i potom analizirani protočnim citometrom. Sve analize su rađene na protočnom citometru ZE5 Bio-Rad (California, SAD) s četiri lasera i mogućnosti istovremene analize 24 fluorescencije.

Korišteni materijali u radu su:

PE anti-human CD3 antibody, FITC anti-human CD4 antibody, APC anti-human CD45RA antibody, Brilliant Violet 421™ anti-human CD183 (CXCR3) Antibody, PE/Cyanine7 anti-human CD294 (CRTH2) Antibody, Brilliant Violet 421™ anti-human CD127 (IL-7R α) Antibody, CD25:RPE-Cy5, Human Seroblock, Staining Buffer, BD Pharm Lyse™.

Protočni citometar ZE5, Bio-Rad (4 lasera, 24 boje).

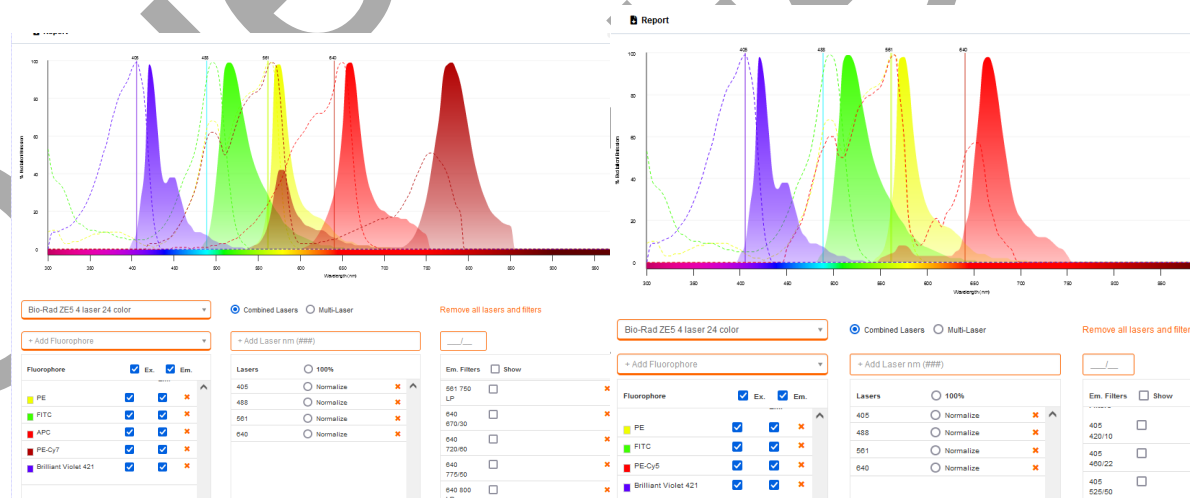
Tablica 1. Laseri i filteri koji su korišteni u eksperimentu:

FLUOROKROM	LASER	FILTER
PE	Yellow Green (561 nm)	577/15
FITC	Blue (488 nm)	509/24
APC	Red (640 nm)	670/30
BV421	Violet (405 nm)	420/10
PE-Cy7	Yellow Green (561 nm)	750 LP
RPE-Cy5	Yellow Green (561 nm)	670/30

Prikaz fluorokroma u spectraviewer-u (Bio-Rad, <https://www.bio-rad-antibodies.com/spectraviewer.html>)

CD3 – PE
 CD4 – FITC
 CD45RA – APC
 CD183 – BV421
 CD294 – PE-CY7

CD3 - PE
 CD4 – FITC
 CD25 – RPE-Cy5
 CD127 – BV421



Slika 2. Prikaz fluorokroma

3.2.1.1. Obilježavanje stanica za Th1, Th2 i Treg panel

Za istovremeno otkrivanje Th1 i Th2 stanica koristio se panel od pet monoklonskih protutijela bilježenih specifičnim fluorokromima: CD45RA – APC, CD294 – PE-CY7, CD183 – BV421, CD3 – PE, pri čemu biljeg CD3 označava biljeg svih T-stanica, CD4 – FITC, označava sve pomagačke limfocite T, CD45RA - negativne T stanice čine usmjerene/memorijske T stanice (Th1 ili Th2 tipa), dok biljeg CD183 karakterizira Th1 stanice, a biljeg CD294 Th2 stanice. Biljezi CD3, CD4, CD45RA, CD183 i CD295 produkt su tvrtke Bio-Legend (San Diego, SAD).

Za otkrivanje T regulacijskih stanica (Treg) koristio se panel od četiri protutijela obilježenih specifičnim fluorokromima - CD3 – PE, CD4 – FITC, CD25 – RPE-Cy5, CD127 – BV421, pri čemu samo CD4+CD25+ stanice s niskom razinom CD127 predstavljaju T regulacijske stanice. Biljezi CD3, CD4, CD25, CD127 produkt su tvrtke Bio-Legend (San Diego, SAD).

Rezultati pojedine limfocitne subpopulacije su izraženi kao postotak od svih pomagačkih (CD4+) stanica i kao apsolutni broj svih limfocita u perifernoj krvi.

3.2.1.2. Laboratorijski protokol

Za pripremu uzorka bolesnika koristila se epruveta za kompletnu krvnu sliku (KKS) – (K3EDTA). Prije pipetiranja je bilo potrebno dobro promiješati epruvetu 8-10 puta, a prije puštanja na analizator ZE5 bilo je potrebno ispisati nalaz KKS.

Liziranje eritrocita

U 2 BD Falcon polistirenske epruvete od 5 mL (potrebno je obilježiti svaku brojem protokola pacijenta i oznakom P1 ili P2) odpipetirano je po 100 µL pune krvi pazeći da se nastavkom ne dodiruju stijenke. U svaku epruvetu je bilo potrebno dodati po 2 mL prethodno razrijeđenog (1:10) sredstva za liziranje (priprema za 1 uzorak pacijenta: 400 µL BD Pharm Lyse + 3600 µL ultra čiste vode), potom se ista začepila zelenim čepovima te promiješala na vorteksu brzinom od 1000 rpm 15 sekundi. Uzorci su ostavljeni u mraku 15 minuta, zaštićeni od svjetla na sobnoj temperaturi.

Pranje

U svaku epruvetu je bilo potrebno dodati po 2 mL pufera za pranje (eng. staining buffer). Epruvete su začepljene zelenim čepovima. Uzorci su promiješani na vorteksu brzinom od 1000 rpm 15 sekundi te centrifugirani na centrifugi, mega star 3. 0R odabirom programa 6 (300 g, 5 minuta na sobnoj temperaturi). Nakon 5 minuta iz svake epruvete je odliven supernatant polaganim izokretanjem. Na kraju su epruvete izokrenute na papir da se ostatak tekućine iscijedi. Ponovno je dodano po 2 ml pufera za pranje i postupak je ponovljen.

Dodavanje bloka za Fc-receptore

Nakon odlijevanja supernatanta dodano je po 5 μ L human seroblock-a u talog na dnu epruvete. Epruveta je promiješana na vorteksu brzinom od 1000 rpm 15 sekundi te su uzorci ostavljeni u mraku 10 minuta zaštićeni od svjetla na sobnoj temperaturi.

Obilježavanje stanica protutijelima

Prije korištenja je bilo potrebno sve bočice s protutijelima promiješati na vorteksu brzinom od 600 rpm 10 sekundi a zatim „spinati“ reagens u centrifugi 15 sekundi (kod laminara). Prilikom pipetiranja bočice s protutijelima pazilo se da se nastavak minimalno duboko uranja u reagens.

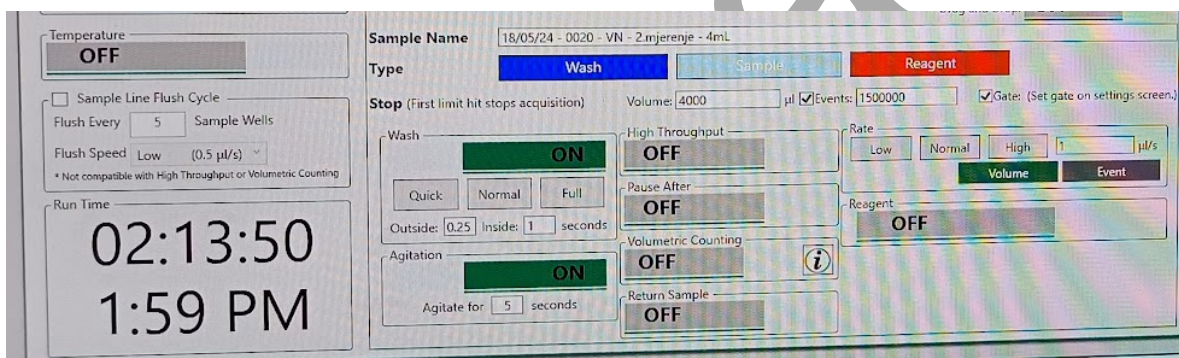
U svaku epruvetu je bilo potrebno dodati po 5 μ L svakog specifičnog protutijela prema redoslijedu:

	P1-Th1 i Th2	P2-Treg
1.	CD3-PE	CD3-PE
2.	CD4-FITC	CD4-FITC
3.	CD45RA-APC	CD127-BV421
4.	CD183-BV421	CD25-RPE-Cy5
5.	CD294-PE-CY7	

Tablica 2. Specifična protutijela

Epruvete smo promiješali na vorteksu brzinom od 1000 rpm 15 sekundi te ih ostavili u mraku 20 minuta zaštićene od svjetla na sobnoj temperaturi. Ponovili smo postupak pranja opisan pod točkom 2. Nakon zadnjeg odlijevanja supernatanta dodali smo 4 mL pufera za resuspenziju stanica za čitanje na citometru (BD FACStow Sheath Fluid) koji se nalazi ispod protočnog citometra.

U akviziciji (eng. acquisition) – postavljenje (Plate Setup): Volume = 4000 uL, ✓Events = 1500000, staviti kvačicu na Gate, Agitation ON, Wash ON – Normal, Rate High 1,5 uL/s.



Slika 3. Postavljanje parametara na citometru

3.2.1.3. Strategija stavljanja vrata (eng. gating strategy)

Strategija stavljanja vrata podrazumijeva izdvajanje populacije stanica od interesa na temelju relativne veličine i složenosti stanica.

Strategija stavljanja vrata za Th1 i Th2 limfocite

1. Stavljanje vrata oko regije svih leukocita i ograničavanje od smeća ('debrisa').
2. Stavljanje vrata oko regije singlet stanica svih leukocita i isključivanje dubleta.
3. Stavljanje vrata oko limfocitne regije iz regije singleta ukupnih leukocita.
4. Stavljanje vrata oko regije singlet stanica svih limfocita i isključivanje dubleta.
5. Stavljanje vrata oko regije CD3+ limfocita iz regije singleta limfocita.
6. Stavljanje vrata oko regije CD4+ limfocita iz regije CD3+ limfocita.
7. Stavljanje vrata oko regije CD45RA- iz regije CD3+CD4+ limfocita.
8. Stavljanje vrata oko regije CD183+ (Th1) iz regije CD3+CD4+CD45RA- limfocita.
9. Stavljanje vrata oko regije CD294+ (Th2) iz regije CD3+CD4+CD45RA- limfocita.

Strategija stavljanja vrata za Treg limfocite uključuje iste postupke od 1. – 6. točke. U zadnjem postupku se stavljaju vrata oko regije CD25^{high}CD127^{low} (Treg) iz regije CD3⁺CD4⁺ limfocita.

3.2.2. Fibrinolitička aktivnost

Fibrinolitička aktivnost plazme ispituje se euglobulinskim testom, neautomatiziranom metodom, makroskopskim očitavanjem lize ugruška. Pretragom se procjenjuje globalna fibrinolitička aktivnost plazme. Zakiseljavanjem plazme siromašne trombocitima (PPP) octenom kiselinom nastaje precipitat ili tzv. euglobulinska frakcija koja sadrži fibrinolitičke komponente: aktivator plazminogena, plazminogen, inhibitor aktivatora plazminogena 1 (PAI-1), alfa-2 antiplazmin i fibrinogen. Supernatant s tako nastalim precipitatom se odstrani (odbaci), a nastali precipitat (euglobulinska frakcija) bogat fibrinolitičkim sastavnicama se otopi dodatkom boratnog pufera, nakon čega se dodatkom kalcijevog klorida fibrinogen istaloži te nastaje in vitro "ugrušak" čije se vrijeme liziranja (u minutama) mjeri makroskopskim pregledom u određenim vremenskim intervalima (svakih 10 minuta) do potpune lize. Referentni interval brzine fibrinolize je 90-240 minuta, hiperfibrinolize < 60min., hipofibrinolize > 240min. Ubrzana fibrinoliza povećan rizik krvarenja.

3.2.3. D-dimeri

Molekule D-dimeri se određuju automatiziranom enzim-imunofluorimetrijskom metodom (ELFA) na uređaju VIDAS proizvođača bioMérieux. Koristi monoklonska protutijela specifična za različite epitope D-dimera. Senzitivnost testa je 98%.

3.3. Vremenski slijed uzorkovanja

Vremenski tijek od 5 godina koji je protekao od obrane teme doktorske disertacije i početka znanstvenog istraživanja ukazao je na brže otpuštanje bolesnika iz bolnice zbog napretka operacijskih tehnika i prihvaćanja novih znanstvenih spoznaja u kliničkoj praksi.

Zbog navedenog nije bilo moguće uzorkovati 5. i 7. poslijeoperacijski dan kako je prethodno planirano, jer se bolesnici otpuštaju iz bolnice četvrti dan.

Nakon provedbe pilot studije na 4 bolesnika te analizom limfocitnih subpopulacija na protočnom citometru uvidjeli smo da nije bilo značajnih promjena u limfocitnim subpopulacijama 6 sati poslije operacijskog zahvata, te se isti nisu uzimali u navedenom periodu.

Limfocitne subpopulacije Th1, Th2 i Treg su praćene u vremenskom slijedu kao što je opisano:

1. uzorak, prije operacije:

T0 (Th1, Th2, Treg) - Kontrolna skupina (Skupina K)

T0 (Th1, Th2, Treg) - Ispitivana skupina (Skupina A)

2. uzorak 24 sata poslije operacije:

T1 (Th1, Th2, Treg) - Kontrolna skupina (Skupina K)

T1 (Th1, Th2, Treg) - Ispitivana skupina (Skupina A)

3. uzorak 72 sata poslije operacije:

T2 (Th1, Th2, Treg) - Kontrolna skupina (Skupina K)

T2 (Th1, Th2, Treg) - Ispitivana skupina (Skupina A)

U istom vremenskom slijedu su praćeni laboratorijski pokazatelji KKS, diferencijalna krvna slika (DKS), CRP.

Fibrinolitička aktivnost i D-dimeri su praćeni 24 sata poslije operacijski zbog istodobnog utjecaja niskomolekularnog heparina (*eng. Low Molecular Weight Heparin, LMWH*) na koagulacijski sustav. LMWH se ordinira svim bolničkim pacijentima 8 – 12 sati ili 24 sata nakon zahvata u slučaju traumatske lumbalne punkcije.

Pokazatelji koagulacije (fibrinogen, protrombinsko vrijeme - PV, aktivno parcijalno tromboplastinsko vrijeme - APTV) su praćeni u istom vremenskom slijedu.

Fibrinolitička aktivnost i D-dimeri su praćeni u vremenskom slijedu kao što je opisano:

1. uzorak, prije operacije:

T0 (D-dimeri, fibrinoliza) - Kontrolna skupina (Skupina K)

T0 (D-dimeri, fibrinoliza) - Ispitivana skupina (Skupina A)

2. uzorak poslije operacije:

T1 (D-dimeri, fibrinoliza) - Kontrolna skupina (Skupina K), 6 sati poslije zahvata

T1 (D-dimeri, fibrinoliza) - Ispitivana skupina (Skupina A), 6 sati nakon prve doze TRAXA-e, a dva sata prije niskomolekularnog heparina (LMWH)

3. uzorak 24 sata poslije operacije:

T2 (D-dimeri, fibrinoliza) - Kontrolna skupina (Skupina K)

T2 (D-dimeri, fibrinoliza) - Ispitivana skupina (Skupina A)

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli su testirane Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli je testirana Shapiro-Wilkovim testom. Kontinuirani podatci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kontinuiranih varijabli između dva mjerenja testirane su Wilcoxonovim testom (Hodges Lehmannova razlika medijana s pripadnim 95% rasponom pouzdanosti razlike), a između dviju nezavisnih skupina su testirane Mann-Whitneyevim U testom (Hodges Lehmannova razlika medijana s pripadnim 95% rasponom pouzdanosti razlike). Razlike kontinuiranih varijabli između tri mjerenja testirane su Friedmanovim testom (Post hoc test Conover). Ocjene povezanosti dana je Spearmanovim koeficijentom korelacije ρ (Rho). Za sve višestruke analize koristila se Bonferronijeva korekcija (72) (73).

Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na α (alpha) = 0,05. Za statističku analizu koristili su se statistički paket MedCalc® Statistical Software version 23.0.6 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024) i SPSS 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Izješće o provedenom istraživanju načinjeno je prema smjernicama za izvješćavanje rezultata istraživanja u biomedicini i zdravstvu (74).

Ocjena rada u tijeku

4. REZULTATI

4.1. Osnovna obilježja ispitanika

Istraživanje je provedeno na 25 ispitanika (bolesnika planiranih za ugradnju TEP-a koljena), od kojih je 11 (44 %) bez primjene TRAXA-e, a 14 (56 %) s primijenjenom TRAXA-om. Muškaraca je 14 (56 %), a žena 11 (44 %), bez značajne razlike u odnosu na skupine. Prisutne pridružene bolesti se bilježi kod 9 (36 %) ispitanika, a do sada ih je 10 (40 %) imalo neku operaciju bez saznanja o prethodnim transfuzijskim nadoknadama i bez značajne razlike u odnosu na skupine.

Tablica 4.1.1. Osnovna i klinička obilježja ispitanika u odnosu na skupine

	Broj (%) ispitanika			P*
	bez primjene TRAXA-e	primjena TRAXA-e	Ukupno	
Spol				
Muškarci	7 (64)	7 (50)	14 (56)	0,69
Žene	4 (36)	7 (50)	11 (44)	
Pridružene bolesti	6 (55)	3 (21)	9 (36)	0,12
<i>St. Post trombophlebitis</i>	1 / 6	0 / 3	1 / 9	> 0,99
<i>Mb. Coronarius</i>	1 / 6	0 / 3	1 / 9	> 0,99
<i>Nephrectomia ppt. Ca</i>	1 / 6	0 / 3	1 / 9	> 0,99
<i>Etilismus (delirij)</i>	1 / 6	0 / 3	1 / 9	> 0,99
<i>CVI</i>	1 / 6	0 / 3	1 / 9	> 0,99
<i>Thyreoidectomia ppt. Ca</i>	1 / 6	0 / 3	1 / 9	> 0,99
Limfom kože	0 / 6	1 / 3	1 / 9	0,33
Alergija	0 / 6	1 / 3	1 / 9	0,33
Anemija	0 / 6	1 / 3	1 / 9	0,33
Trombocitopenija	0 / 6	1 / 3	1 / 9	0,33
Prethodni operacijski zahvati	5 (45)	5 (36)	10 (40)	0,70

*Fisherov egzakti test

Medijan dobi ispitanika je 68 godina (interkvartilnog raspona od 62 do 73 godine) u rasponu od 53 do 78 godina, bez značajne razlike u odnosu na skupine. Indeks tjelesne mase je medijana 30,94 kg/m² (interkvartilnog raspona od 28,22 kg/m² do 34,36 kg/m²) u rasponu od najmanje 24,21 kg/m² do 38,10 kg/m², bez uočene značajne razlike između skupina.

Tablica 4.1.2. Razlike u dobi, tjelesnoj masi, visini i indeksu tjelesne mase s obzirom na skupine

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	bez primjene TRAXA-e	primjena TRAXA-e			
Dob (godine)	67 (62 – 70)	70 (64 – 75)	3,5	-4 do 9	0,36
Tjelesna masa (kg)	88 (84 – 98)	87 (80 – 95)	-2	-14 do 7	0,64
Tjelesna visina (cm)	170 (166 – 177)	165 (160 – 176)	-4	-12 do 6	0,42
Indeks tjelesne mase (kg/m ²)	31,55 (28,21 – 35,95)	30,86 (28,4 – 33,68)	-0,69	-4,82 do 3,28	0,79

*Mann Whitney U test

4.2. Razlike u vrijednostima biokemijskih pokazatelja između kontrolne skupina (bez primjene TRAXA-e) i ispitivane skupine (primjena TRAXA-e)

Značajna je razlika u početnim vrijednostima hemoglobina (Mann Whitney U test, $p = 0,04$) i hematokrita (Mann Whitney U test, $p = 0,03$), mjerenih prije operativnog zahvata, između skupine pacijenata kod kojih nije primijenjena TRAXA-a i skupine pacijenata kod kojih je primijenjena TRAXA.

Analizom pojedinačnih parametara eritrocita, hemoglobina i hematokrita unutar pojedine skupine uočava se značajna razlika vrijednosti sva tri parametra (Fridemanov test, $p < 0,001$) između tri mjerenja, ali bez statistički značajne razlike među skupinama. Zabilježena je značajna razlika u vrijednosti trombocita unutar pojedine skupine između prvog i druga dva mjerenja kod pacijenta kod kojih nije primijenjena TRAXA (Fridemanov test, $p < 0,001$) i skupine pacijenata kod kojih je primijenjena TRAXA (Fridemanov test, $p = 0,02$). Nije uočena značajna razlika u vrijednosti trombocita između dvije opisane skupine.

Tablica 4.2.1. Razlike u vrijednostima eritrocita, hemoglobina, hematokrita i trombocita između skupina i između tri mjerenja

	Medijan (interkvartilni raspon)				Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	bez primjene TRAXA-e	P [†]	primjena TRAXA-e	P [†]			
Eritrociti [$\cdot 10^{12}/L$]							
1. mjerenje	4,60 (4,41 – 5,12)		4,41 (4,11 – 4,79)		-0,29	-0,81 do 0,17	0,14
2. mjerenje	3,74 (3,33 – 4,07)	<0,001 [‡]	3,75 (3,35 – 4,05)	<0,001 [‡]	0,04	-0,37 do 0,39	0,87
3. mjerenje	3,13 (3,08 – 3,27)		3,55 (3,24 – 3,69)		0,28	-0,41 do 0,55	0,22
Hemoglobin [g/L]							
1. mjerenje	143 (134 – 146)		129 (118 – 136)		-11	-20 do 0	0,04
2. mjerenje	112 (100 – 120)	<0,001 [‡]	111 (96 – 119)	<0,001 [‡]	-3	-14 do 11	0,62
3. mjerenje	94 (92 – 97)		104 (95 – 108)		7	-10 do 14	0,30
Hematokrit [L/L]							
1. mjerenje	0,42 (0,41 – 0,45)		0,39 (0,37 – 0,41)		-0,04	-0,07 do 0	0,03
2. mjerenje	0,35 (0,29 – 0,36)	<0,001 [‡]	0,34 (0,30 – 0,36)	<0,001 [‡]	0	-0,04 do 0,03	0,96
3. mjerenje	0,29 (0,27 – 0,29)		0,31 (0,29 – 0,33)		0,02	-0,03 do 0,05	0,26
Trombociti [$\cdot 10^9/L$]							
1. mjerenje	260 (206 – 230)		230 (196 – 258)		-32	-70 do 23	0,31
2. mjerenje	207 (175 – 230)	<0,001 [§]	194 (179 – 247)	0,02 [§]	-5	-40 do 36	0,82
3. mjerenje	210 (162 – 248)		195 (168 – 214)		-12	-62 do 41	0,43

*Mann Whitney U test; [†]Friedmanov test (između mjerenja) (*Post hoc test* Conover)

[‡]na razini $P < 0,05$ značajno se razlikuju sva mjerenja

[§]na razini $P < 0,05$ značajno se razlikuju mjerenja (1) vs. (2,3)

Testirale su se razlike u vrijednostima leukocita, neutrofilnih granulocita, eozinofilnih granulocita i monocita. Zabilježene su statistički značajne razlike u vrijednosti eozinofilnih granulocita (Mann Whitney U test, $p = 0,04$) između obje skupine pacijenata u trećem mjerenju, 72 sata poslije operativnog zahvata. Medijan eozinofilnih granulocita u kontrolnoj skupini pacijenata kod kojih nije primjenjena TRAXA je $0,29 \times 10^9/L$ (interkvartilnog raspona od $0,23 \times 10^9/L$ do $0,44 \times 10^9/L$). Analizirani medijan eozinofilnih granulocita u ispitivanoj skupini je $0,19 \times 10^9/L$ (interkvartilnog raspona od $0,11 \times 10^9/L$ do $0,26 \times 10^9/L$). Ujedno je zabilježena značajna razlika u izmjenjenim vrijednostima leukocita unutar pojedine grupe. Značajne se razlike (Friedmanov test, $p < 0,001$)

nalaze između prvog mjerenja i druga dva mjerenja u grupi u kojoj nije primijenjena TRAXA što ukazuje na prisutnu leukocitozu i 72 sata nakon operativnog zahvata u kontrolnoj skupini. Kod skupine pacijenata u kojoj nije ordinira TRAXA postoji značajna razlika (Friedmanov test, $p < 0,001$) u svim mjerenjima unutar skupine s tendencijom smanjenja leukocitoze 72 sata nakon operativnog zahvata. Prisutna je značajna razlika (Friedmanov test, $p < 0,001$) u vrijednosti neutrofilnih granulocita unutar obje skupine između sva tri mjerenja s najvišim vrijednostima 24 sata nakon traume i tendencijom postepenog pada 72 sata nakon operativnog zahvata. Značajno su niže vrijednosti monocita u prvom mjerenju u odnosu na druga dva mjerenja (Friedmanov test, $p < 0,001$) unutar obje skupine.

Tablica 4.2.2. Razlike u vrijednostima leukocita, neutrofilnih granulocita, eozinofilnih granulocita i monocita između skupina ispitanika i između tri mjerenja

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	bez primjene TRAXA-e	primjena TRAXA-e			
Leukociti [$\cdot 10^9/L$]					
1. mjerenje	5,5 (4,9 – 8,1)	5,9 (5,0 – 6,8)	-0,3	-2,3 do 1,1	0,64
2. mjerenje	8,6 (7,5 – 8,9)	9,2 (8,2 – 10,3)	0,8	-0,7 do 1,8	0,47
3. mjerenje	8,3 (6,5 – 9,4)	7,8 (6,9 – 8,5)	-0,6	-1,9 do 1,4	0,50
Neutrofilni granulociti [%]					
1. mjerenje	56 (54 – 59)	53 (50 – 55)	-3,4	-7,2 do 1,2	0,11
2. mjerenje	73 (70 – 77)	71 (67 – 77)	-1,5	-7,5 do 4,5	0,52
3. mjerenje	64 (59 – 67)	59 (55 – 66)	-3,7	-10,1 do 2,7	0,23
Neutrofilni granulociti [$\cdot 10^9/L$]					
1. mjerenje	3,0 (2,8 – 4,4)	3,3 (2,7 – 3,8)	-0,31	-1,5 do 0,48	0,37
2. mjerenje	6,1 (5,4 – 7,2)	6,9 (5,3 – 8,0)	0,46	-1,19 do 1,81	0,57
3. mjerenje	4,9 (4,03 – 6,2)	4,9 (3,9 – 5,4)	-0,42	-1,65 do 0,78	0,42
Eozinofilni granulociti [$\cdot 10^9/L$]					
1. mjerenje	0,20 (0,13 – 0,27)	0,14 (0,10 – 0,18)	-0,05	-0,13 do 0,02	0,10
2. mjerenje	0,07 (0,01 – 0,12)	0,06 (0,01 – 0,11)	-0,01	-0,07 do 0,05	0,68
3. mjerenje	0,29 (0,23 – 0,44)	0,19 (0,11 – 0,26)	-0,13	-0,25 do 0	0,04
Eozinofilni granulociti [%]					
1. mjerenje	3,1 (2,8 – 3,2)	2,3 (1,6 – 3,6)	-0,8	-1,5 do 0,4	0,08
2. mjerenje	0,8 (0,1 – 1,3)	0,6 (0,08 – 1,5)	0	-0,8 do 0,7	0,86

3. mjerenje	3,5 (2,8 – 5,2)		2,4 (1,7 – 4,0)		-1,2	-2,6 do 0,1	0,07
Monociti [$\cdot 10^9/L$]							
1. mjerenje	0,49 (0,41 – 0,69)		0,55 (0,43 – 0,69)		0,03	-0,12 do 0,17	0,70
2. mjerenje	0,84 (0,80 – 0,95)	<0,001	0,79 (0,76 – 1,06)	0,002	-0,03	-0,18 do 0,24	0,62
3. mjerenje	0,86 (0,68 – 0,89)		0,83 (0,68 – 0,97)		0,02	-0,18 do 0,18	0,85
Monociti [%]							
1. mjerenje	8,5 (6,6 – 9,9)		9,4 (8,5 – 10,9)		1,4	-0,4 do 2,9	0,16
2. mjerenje	10,8 (9,2 – 11,7)	<0,001	9,5 (8,7 – 11,3)	0,79	-0,2	-2 do 1,8	0,62
3. mjerenje	10,3 (8,7 – 11,6)		10,7 (9,1 – 12,7)		0,6	-1,4 do 2,7	0,56

*Mann Whitney U test; [†]Friedmanov test (između mjerenja) (Post hoc test Conover)

[‡]na razini $P < 0,05$ značajno se razlikuju mjerenja (1) vs. (2,3)

[§]na razini $P < 0,05$ značajno se razlikuju sva mjerenja

^{||}na razini $P < 0,05$ značajno se razlikuju mjerenja (1) vs. (2,3)

^{**}na razini $P < 0,05$ značajno se razlikuju mjerenja (2) vs. (1,3)

Nije uočena značajna razlika između kontrolne i ispitivane skupine u broju limfocita između mjerenja, no uočena je značajna razlika u njihovom kretanju unutar pojedine skupine. U skupini pacijenata kod kojih je ordinirana TRAXA prisutan je značajni pad (Friedmanov test, $p < 0,001$) u broju limfocita izmjerenih 24 sata nakon traume u usporedbi s njihovim početnim vrijednostima. Broj limfocita se povećava 72 sata nakon traume na početnu vrijednost. U Kontrolnoj skupini pacijenata zabilježena je značajna razlika (Friedmanov test, $p < 0,001$) u broju limfocita između sva tri mjerenja. Nakon zabiljezene limfopenije 24 sata nakon traume u kontrolnoj skupini, uočen je porast vrijednosti limfocita 72 sata nakon traume koji nije dosegao početne vrijednosti.

Protein akutne faze, CRP bilježi značajnu razliku vrijednosti (Friedmanov test, $p < 0,001$) unutar pojedine skupine, između sva tri mjerenja s tendencijom rasta i nakon 72h, ali bez značajne razlike u vrijednosti između kontrolne i ispitivane skupine.

Tablica 4.2.3. Razlike u vrijednostima limfocita i C reaktivnog proteina (CRP) između skupina ispitanika i između tri mjerenja

	Medijan (interkvartilni raspon)				Razlika	95% raspon pouzdanosti	P^*
	bez primjene TRAXA-e	P^{\dagger}	primjena TRAXA-e	P^{\dagger}			
Limfociti [$\cdot 10^9/L$]							
1. mjerenje	1,9 (1,6 – 2,5)	<0,001 [§]	1,9 (1,7 – 2,3)	<0,001 [‡]	0,03	-0,44 do 0,41	0,89
2. mjerenje	1,3 (1,0 – 1,6)		1,3 (1,1 – 1,8)		0,05	-0,31 do 0,47	0,75

3. mjerenje	1,7 (1,4 – 2,1)		1,8 (1,5 – 2,4)		0,12	-0,38 do 0,65	0,57
Limfociti [%]							
1. mjerenje	33 (30 – 35)		35 (31 – 37)		2	-1,3 do 6,7	0,26
2. mjerenje	15 (12 – 18)	<0,001 [§]	15 (11 – 21)	<0,001 [§]	1,5	-3,8 do 6,2	0,60
3. mjerenje	22 (18 – 26)		27 (21 – 30)		3,5	-1,6 do 9	0,09
C-reaktivni protein [$\cdot 10^9/L$]							
1. mjerenje	1,7 (1,1 – 2,8)		2,3 (1,3 – 6,6)		0,4	-0,4 do 4,8	0,31
2. mjerenje	51,1 (39,6 – 64,5)	<0,001 [§]	57 (41,1 – 75,6)	<0,001 [§]	4,4	-12 do 22,4	0,54
3. mjerenje	121 (95,7 – 141,5)		119,9 (112,6 – 153,7)		7,6	-25,6 do 40,9	0,76

*Mann Whitney U test; †Friedmanov test (između mjerenja) (*Post hoc test* Conover)

[‡]na razini $P < 0,05$ značajno se razlikuju mjerenja (2) vs. (1,3)

[§]na razini $P < 0,05$ značajno se razlikuju sva mjerenja

^{||}na razini $P < 0,05$ značajno se razlikuju mjerenja (1) vs. (2,3)

Analizom leukograma uočene su značajne razlike (Friedmanov test, $p < 0,001$) u vrijednostima udjela segmentiranih neutrofilnih granulocita unutar kontrolne skupine između sva tri mjerenja s najvišim udjelom 24 sata nakon traume. Isto tako je zabilježena značajna razlika (Friedmanov test, $p < 0,001$) u vrijednosti udjela segmentiranih neutrofilnih granulocita unutar ispitivane skupine između prvog i druga dva mjerenja.

Analizom udjela limfocita prisutna je značajna razlika (Friedmanov test, $p < 0,001$) unutar ispitivane skupine između prvog i druga dva mjerenja. Uočen je porast udjela limfocita u leukogramu 24 sata nakon traume, za razliku od kontrolne skupine u kojoj je zabilježena značajna razlika (Friedmanov test, $p < 0,001$) u udjelu limfocita između sva tri mjerenja. Limfopenija je zabilježena 24 sata nakon traume s tendencijom njihova porasta nakon 72h no ispod početnih vrijednosti.

Tablica 4.2.4. Razlike u vrijednostima udjela segmentiranih i neselementiranih neutrofilnih granulocita, monocita i limfocita između skupina ispitanika i između tri mjerenja u diferencijalnoj krvnoj slici (DKS)

	Medijan (interkvartilni raspon)				Razlika	95% raspon pouzdanosti	P^*
	bez primjene TRAXA-e	$P^†$	primjena TRAXA-e	$P^†$			
Segmentirani neutrofilni granulociti [%]							
1. mjerenje	55 (50 – 58)		54 (48 – 57)		-1	-7 do 4	0,48
2. mjerenje	74 (69 – 77)	<0,001 [§]	66 (63 – 83)	<0,001	-3	-11 do 8	0,69

3. mjerenje	64 (59 – 66)		56 (51 – 64)		-5	-13 do 2	0,13
Nesegmentirani neutrofilni granulociti [%]							
1. mjerenje	2 (1 – 3)		2 (2 – 3)		0	0 do 1	0,91
2. mjerenje	3 (2 – 4)	0,18	2 (1 – 5)	> 0,99	-0,5	-2 do 2	0,55
3. mjerenje	1 (1 – 1)		2 (1 – 2)		0	0 do 1	0,28
Limfociti [%]							
1. mjerenje	34 (33 – 36)		54 (48 – 57)		-1	-7 do 4	0,48
2. mjerenje	15 (13 – 20)	<0,001 [§]	66 (63 – 83)	<0,001	-3	-11 do 8	0,69
3. mjerenje	27 (20 – 29)		56 (51 – 64)		-5	-13 do 2	0,13
Monociti [%]							
1. mjerenje	7 (6 – 8)	0,15 ^{**}	7 (6 – 9)	0,94 [‡]	0	-1 do 2	0,55
2. mjerenje	7 (6 – 9)		8 (5 – 9)		0	-3 do 2	0,79

*Mann Whitney U test; †Friedmanov test (između mjerenja) (*Post hoc test* Conover); **Wilcoxonov test

[‡]na razini P < 0,05 značajno se razlikuju mjerenja (2) vs. (1,3)

[§]na razini P < 0,05 značajno se razlikuju sva mjerenja

^{||}na razini P < 0,05 značajno se razlikuju mjerenja (1) vs. (2,3)

Analizom parametara koagulacije nije bilo značajne razlike u brzini fibrinolize između ispitivane i kontrolne skupine.

Zabilježena je značajna razlika (Friedmanov test, p < 0,001) u vrijednosti D-dimera unutar ispitivane skupine između sva tri mjerenja. Najveća produkcija D-dimera je zabilježena 24h nakon operativnog zahvata s tendencijom smanjenja vrijednosti nakon 72h za razliku od kontrolne grupe u kojoj je zabilježena značajna razlika (Friedmanov test, p < 0,001) unutar skupine nakon prvog i druga dva mjerenja. U skupini u kojoj nije ordinirana TRAXA vrijednost D-dimera raste 24 sata nakon traume s tendencijom produkcije iste vrijednosti i nakon 72 sata. Nije zabilježena značajna razlika u vrijednosti D-dimera između ispitivane i kontrolne skupine.

Vrijednost fibrinogena se statistički značajno mijenja (Friedmanov test, p < 0,001) unutar ispitivane i kontrolne skupine. Zabilježeno je smanjenje vrijednosti fibrinogena 24 sata nakon operacije i porast vrijednosti 72 sata nakon traume na početnu vrijednost u kontrolnoj skupini. Isti trend pada vrijednosti 24 sata nakon traume je zabilježen u ispitivanoj skupini uz porast vrijednosti iznad početnih 72 sata nakon traume u ispitivanoj skupini. Nema značajne razlike između kontrolne i ispitivane skupine. Kretanje vrijednosti PV-a i APTV-a je unutar referentnog intervala.

Tablica 4.2.5. Razlike u vrijednostima, brzine fibrinolize, D-dimera, fibrinogena, protrombinskog vremena (PV) i aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV) između skupina i unutar pojedine skupine

	Medijan (interkvartilni raspon)				Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	bez primjene TRAXA-e	P [†]	primjena TRAXA-e	P [†]			
Protrombinsko vrijeme [%]							
1. mjerenje	115 (109 – 123)		114 (105 – 119)		-4	-14 do 5	0,32
2. mjerenje	114 (99 – 119)	0,009[‡]	107 (104 – 115)	0,79	-3	-12 do 7	0,48
3. mjerenje	118 (107 – 120)		114 (103 – 123)		-2	-13 do 9	0,71
Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme [s]							
1. mjerenje	23,9 (23,8 – 24,8)		24,7 (23 – 25,6)		0,5	-1,3 do 1,7	0,58
2. mjerenje	23,6 (22,8 – 24,8)	0,02[§]	22,9 (21,9 – 25,7)	0,04	-0,5	-2 do 1,2	0,53
3. mjerenje	25,8 (23,3 – 28,2)		25,1 (24,8 – 26,1)		-0,3	-3 do 2,1	0,86
Fibrinogen [g/L]							
1. mjerenje	3,5 (3,3 – 4,5)		3,7 (3,1 – 3,9)		-0,1	-0,8 do 0,4	0,76
2. mjerenje	3,1 (2,5 – 3,6)	<0,001[‡]	3,1 (2,6 – 3,5)	<0,001^{**}	0,1	-0,5 do 0,6	0,74
3. mjerenje	3,9 (3,7 – 4,5)		4,4 (3,3 – 4,8)		0	-0,7 do 0,9	0,95
D-dimeri [mg/L FEU]							
1. mjerenje	0,50 (0,34 – 0,81)		0,44 (0,29 – 0,68)		-0,07	-0,31 do 0,15	0,41
2. mjerenje	4,02 (4,02 – 4,09)	<0,001^{**}	4,23 (3,04 – 4,44)	<0,001^{**}	0,14	-0,98 do 0,42	0,20
3. mjerenje	4,02 (3,16 – 4,17)		2,63 (1,79 – 4,13)		-1,23	-2 do 0,07	0,10
Fibrinoliza [min]							
1. mjerenje	210 (203 – 210)		210 (210 – 210)		0	0 do 0	0,58
2. mjerenje	210 (185 – 210)	0,26	210 (170 – 210)	0,14	0	-30 do 0	0,58
3. mjerenje	210 (203 – 210)		210 (210 – 210)		0	0 do 10	0,23

*Mann Whitney U test; †Friedmanov test (između mjerenja) (*Post hoc test Conover*)

[‡]na razini P < 0,05 značajno se razlikuju mjerenja (2) vs. (1,3)

[§]na razini P < 0,05 značajno se razlikuju mjerenja (3) vs. (1,2)

^{||}na razini P < 0,05 značajno se razlikuju mjerenja (2) vs. (3)

^{**}na razini P < 0,05 značajno se razlikuju sva mjerenja

^{††}na razini P < 0,05 značajno se razlikuju mjerenja (1) vs. (2,3)

Nije zabilježena značajna razlika u udjelu Th1 limfocita unutar kontrolne i ispitivane skupine kao niti između skupina.

Prisutna je značajna razlika (Friedmanov test, p<0,001) u apsolutnom broju Th1 unutar ispitivane skupine. Naime, bilježi se smanjenje apsolutne vrijednosti Th1 u ispitivanoj skupini 24 sata nakon

traume s tendencijom porasta broja Th1 limfocita na početne vrijednosti 72 sata nakon traume. Trend kretanja apsolutnih vrijednosti Th1 je proporcionalan kretanju ukupnog broju limfocita u perifernoj krvi ispitivane skupine.

U kontrolnoj skupini pacijenata zabilježene su različite apsolutne vrijednosti Th1 između sva tri mjerenja. Nakon zabilježenog značajnog pada vrijednosti Th1 u kontrolnoj skupini 24 sata nakon traume, uočen je porast vrijednosti Th1 limfocita 72 sata nakon traume koje nisu dosegnule početne vrijednosti. Trend kretanja apsolutnih vrijednosti Th1 je proporcionalan kretanju ukupnog broju limfocita u perifernoj krvi ispitivane skupine.

Iako je udio Th2 limfocitne subpopulacije u perifernoj krvi mali, zabilježena je značajna razlika ($p < 0,001$) u udjelu Th2 limfocita unutar ispitivane i kontrolne skupine. U kontrolnoj skupini je zabilježen stilistički značajan porast (Friedmanov test, $p < 0,001$) njihovog udjela nakon 24 sata i porast njihova udjel nakon 72 sata na početne vrijednosti. U ispitivanoj skupini se mogu uočiti statistički značajne promjene (Friedmanov test, $p < 0,001$) između sva tri mjerenja, porasta udjela Th2 limfocita nakon 24 sata i smanjenje njihova udjela 72 sata nakon traume ispod početnih vrijednosti.

Isti statistički značajni (Friedmanov test, $p < 0,001$) trend promjena u apsolutnom broju Th2 limfocita je zabilježen unutar ispitivane skupine dok nema statistički značajnog kretanja apsolutnog broja Th2 limfocita unutar kontrolne skupine.

Omjer subpopulacije limfocita Th1/Th2 ukazuje na smjer kretanja imunološkog odgovora. Zabilježeno je statistički značajno (Friedmanov test, $p < 0,001$) smanjenje omjera Th1/Th2 u kontrolnoj skupini 24 sata nakon traume što ukazuje na pomak homeostaze prema Th2 odgovoru kojeg obilježava produkcija protuupalnih citokina. Nije bilo statistički značajne promjene u omjeru limfocitnih subpopulacija unutra ispitivane skupine kao niti između kontrolne i ispitivane skupine.

Tablica 4.2.6. Razlike u vrijednostima limfocitne subpopulacije Th1, Th2 i omjera Th1/Th2 između skupina i unutar pojedine skupine

	Medijan (interkvartilni raspon)				Razlika	95% raspon pouzdanosti	P^*
	bez primjene TRAXA-e	P^{\ddagger}	primjena TRAXA-e	P^{\ddagger}			
Th1 [%]							

1. mjerenje	18,2 (13,2 – 23,5)		19,8 (15,2 – 31,6)		5,6	-3 do 15,2	0,18
2. mjerenje	15,9 (10,6 – 25,3)	0,32	20,6 (11,8 – 29,2)	0,12	4,7	-4,4 do 13,3	0,25
3. mjerenje	16,5 (9,9 – 19,8)		18,9 (16,4 – 28,6)		6,7	-1 do 13,5	0,13
Th1 [$\cdot 10^9/L$]							
1. mjerenje	0,129 (0,062 – 0,189)		0,173 (0,117 – 0,237)		0,051	-0,015 do 0,131	0,13
2. mjerenje	0,062 (0,052 – 0,124)	<0,001[‡]	0,116 (0,038 – 0,153)	<0,001[§]	0,026	-0,024 do 0,088	0,33
3. mjerenje	0,100 (0,049 – 0,132)		0,142 (0,088 – 0,255)		0,047	-0,024 do 0,145	0,17
Th2 [%]							
1. mjerenje	1,5 (0,93 – 1,78)		1,50 (1,0 – 2,1)		0,10	-0,50 do 0,70	0,68
2. mjerenje	1,7 (1,23 – 2,28)	<0,001[§]	1,80 (1,10 – 2,10)	<0,001[‡]	-0,10	-0,70 do 0,70	0,83
3. mjerenje	1,3 (1,03 – 1,78)		1,10 (0,85 – 1,7)		-0,10	-0,6 do 0,4	0,64
Th2 [$\cdot 10^9/L$]							
1. mjerenje	0,0069 (0,0005 – 0,013)		0,011 (0,009 – 0,018)		0,003	-0,003 do 0,009	0,25
2. mjerenje	0,008 (0,005 – 0,012)	0,32	0,007 (0,003 – 0,011)	<0,001[‡]	-0,001	-0,005 do 0,003	0,78
3. mjerenje	0,007 (0,005 – 0,011)		0,008 (0,006 – 0,014)		0,001	-0,002 do 0,006	0,53
Th1/Th2							
1. mjerenje	11,4 (8,6 – 18,7)		13,6 (6,7 – 18,5)		-0,32	-6,1 do 7,3	0,91
2. mjerenje	9,1 (6,4 – 15,6)	0,01	11,6 (7,1 – 25,4)	0,06	4,04	-2,7 do 15,5	0,25
3. mjerenje	15,4 (6,8 – 17,6)		16,1 (9,2 – 23,4)		2,6	-6,2 do 11,9	0,53

*Mann Whitney U test; †Friedmanov test (između mjerenja) (*Post hoc test* Conover)

‡na razini $P < 0,05$ značajno se razlikuju sva mjerenja

§na razini $P < 0,05$ značajno se razlikuju mjerenja (2) vs. (1,3)

||na razini $P < 0,05$ značajno se razlikuju mjerenja (1) vs. (2)

Analizom rezultata apsolutne vrijednosti Treg limfocita prikazana je značajna razlika vrijednosti 24 sata nakon traume unutar kontrolne skupine (Friedmanov test, $p < 0,001$) kao i unutar ispitivane skupine (Friedmanov test, $p = 0,005$). Trend smanjenja vrijednosti Treg limfocita proporcionalna je smanjenju ukupnog broja limfocita u perifernoj krvi.

Tablica 4.2.7. Razlike u vrijednostima limfocitne subpopulacije Treg između skupina i unutar pojedine skupine

Medijan (interkvartilni raspon)		P^{\dagger}	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95% raspon pouzdanosti	P^*
bez primjene TRAXA-e			primjena TRAXA-e				

Treg [%]							
1. mjerenje	5,7 (5,5 – 6,9)	0,90	5,6 (5,0 – 6,1)	0,71	-0,25	-1,5 do 0,5	0,46
2. mjerenje	5,9 (5,0 – 6,9)		5,3 (4,7 – 6,3)		-0,6	-1,5 do 0,3	0,29
3. mjerenje	6,5 (5,9 – 7,2)		5,5 (5,3 – 6,03)		-0,8	-1,7 do 0,4	0,06
Treg [$\cdot 10^9/L$]							
1. mjerenje	0,046 (0,031 – 0,055)		0,037 (0,031 – 0,045)		-0,006	-0,022 do 0,009	0,33
2. mjerenje	0,023 (0,022 – 0,029)	<0,001 [‡]	0,024 (0,009 – 0,039)	0,005 [‡]	-0,002	-0,014 do 0,012	0,83
3. mjerenje	0,043 (0,030 – 0,061)		0,039 (0,034 – 0,049)		-0,005	-0,024 do 0,012	0,60

*Mann Whitney U test; †Friedmanov test (između mjerenja) (*Post hoc test* Conover)

[‡]na razini $P < 0,05$ značajno se razlikuju mjerenja (2) vs. (1,3)

4.3. Razlike u raspodjeli ispitanika s obzirom na referentne vrijednosti biokemijskih pokazatelja između kontrolne i ispitivane skupine

Nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika s obzirom na referentne vrijednosti biokemijskih pokazatelja s obzirom na primjenu TRAXA-e (Tablica 4.3.1. – Tablica 4.3.13.).

Tablica 4.3.1. Razlike u raspodjeli ispitanika prema referentnim vrijednostima eritrocita u odnosu na skupine

Eritrociti	Broj (%) ispitanika			<i>P</i> *
	bez primjene TRAXA-e	primjena TRAXA-e	Ukupno	
1. mjerenje				
Ispod referentne	0	2 (14)	2 (8)	0,39
Referentna vrijednost	7 (64)	10 (71)	17 (68)	
Iznad referentne vrijednosti	4 (36)	2 (14)	6 (24)	
2. mjerenje				
Ispod referentne	7 (64)	8 (57)	15 (60)	>0,99
Referentna vrijednost	4 (36)	6 (43)	10 (40)	
3. mjerenje				
Ispod referentne	9 (82)	12 (100)	21 (91)	0,22
Referentna vrijednost	2 (18)	0	2 (9)	

*Fisherov egzaktini test

Tablica 4.3.2. Razlike u raspodjeli ispitanika prema referentnim vrijednostima eritrocita u odnosu na skupine

Hemoglobin	Broj (%) ispitanika			P*
	bez primjene TRAXA-e	primjena TRAXA-e	Ukupno	
1. mjerenje				
Ispod referentne	0	4 (29)	4 (16)	0,06
Referentna vrijednost	11 (100)	9 (64)	20 (80)	
Iznad referentne vrijednosti	0	1 (7)	1 (4)	
2. mjerenje				
Ispod referentne	8 (73)	10 (71)	18 (72)	>0,99
Referentna vrijednost	3 (27)	4 (29)	7 (28)	
3. mjerenje				
Ispod referentne	11 (100)	14 (100)	25 (100)	-

*Fisherov egzakti test

Tablica 4.3.3. Razlike u raspodjeli ispitanika prema referentnim vrijednostima eritrocita u odnosu na skupine

Hematokrit	Broj (%) ispitanika			P*
	bez primjene TRAXA-e	primjena TRAXA-e	Ukupno	
1. mjerenje				
Ispod referentne	0	3 (21)	3 (12)	0,23
Referentna vrijednost	11 (100)	10 (71)	21 (84)	
Iznad referentne vrijednosti	0	1 (7)	1 (4)	
2. mjerenje				
Ispod referentne	7 (64)	10 (71)	17 (68)	> 0,99
Referentna vrijednost	4 (36)	4 (29)	8 (32)	
3. mjerenje				
Ispod referentne	10 (91)	12 (100)	22 (96)	0,48
Referentna vrijednost	1 (9)	0	1 (4)	

*Fisherov egzakti test

Tablica 4.3.4. Razlike u raspodjeli ispitanika prema referentnim vrijednostima trombocita u odnosu na skupine

Trombociti	Broj (%) ispitanika			P*
	bez primjene TRAXA-e	primjena TRAXA-e	Ukupno	
1. mjerenje				
Ispod referentne	0	1 (7)	1 (4)	>0,99
Referentna vrijednost	11 (100)	13 (93)	24 (96)	
2. mjerenje				
Ispod referentne	0	2 (15)	2 (8)	0,48
Referentna vrijednost	11 (100)	11 (85)	22 (92)	
3. mjerenje				
Ispod referentne	3 (27)	2 (18)	5 (23)	>0,99
Referentna vrijednost	8 (73)	9 (82)	17 (77)	

*Fisherov egzakti test

Tablica 4.3.5. Razlike u raspodjeli ispitanika prema referentnim vrijednostima leukocita u odnosu na skupine

Leukociti	Broj (%) ispitanika			P*
	bez primjene TRAXA-e	primjena TRAXA-e	Ukupno	
1. mjerenje				
Referentna vrijednost	10 (91)	14 (100)	24 (96)	0,44
Iznad referentne vrijednosti	1 (9)	0 (0)	1 (4)	
2. mjerenje				
Referentna vrijednost	9 (82)	7 (54)	16 (67)	0,21
Iznad referentne vrijednosti	2 (18)	6 (46)	8 (33)	
3. mjerenje				
Referentna vrijednost	9 (82)	11 (92)	20 (87)	0,59
Iznad referentne vrijednosti	2 (18)	1 (8)	3 (13)	

*Fisherov egzakti test

Tablica 4.3.6. Razlike u raspodjeli ispitanika prema referentnim vrijednostima neutrofilnih granulocita [%; $\cdot 10^9/L$] u odnosu na skupine

	Broj (%) ispitanika			P*
	bez primjene TRAXA-e	primjena TRAXA-e	Ukupno	
Neutrofilni granulociti [%]				
1. mjerenje				
Ispod referentne	0	1 (7)	1 (4)	>0,99
Referentna vrijednost	11 (100)	12 (86)	23 (92)	
Iznad referentne vrijednosti	0	1 (7)	1 (4)	
2. mjerenje				
Referentna vrijednost	5 (45)	7 (54)	12 (50)	>0,99
Iznad referentne vrijednosti	6 (55)	6 (46)	12 (50)	
3. mjerenje				
Referentna vrijednost	11 (100)	11 (92)	22 (96)	>0,99
Iznad referentne vrijednosti	0	1 (8)	1 (4)	
Neutrofilni granulociti [$\cdot 10^9/L$]				
1. mjerenje				
Ispod referentne vrijednosti	0	1 (7)	1 (4)	>0,99
Referentna vrijednost	11 (100)	13 (93)	24 (96)	
2. mjerenje				
Referentna vrijednost	7 (64)	6 (46)	13 (54)	0,39
Iznad referentne vrijednosti	4 (36)	7 (54)	11 (46)	
3. mjerenje				
Referentna vrijednost	9 (82)	12 (100)	21 (91)	0,22
Iznad referentne vrijednosti	2 (18)	0	2 (9)	

*Fisherov egzaktni test

Tablica 4.3.7. Razlike u raspodjeli ispitanika prema referentnim vrijednostima limfocita [%; $\cdot 10^9/L$] u odnosu na skupine

	Broj (%) ispitanika			P*
	bez primjene TRAXA-e	primjena TRAXA-e	Ukupno	
Limfociti [%]				
1. mjerenje				
Referentna vrijednost	11 (100)	14 (100)	25 (100)	-
2. mjerenje				
Ispod referentne	9 (90)	7 (54)	16 (70)	0,09
Referentna vrijednost	1 (10)	6 (46)	7 (30)	

3. mjerenje				
Ispod referentne	3 (30)	3 (25)	6 (27)	>0,99
Referentna vrijednost	7 (70)	9 (75)	16 (73)	
Limfociti [$\cdot 10^9/L$]				
1. mjerenje				
Referentna vrijednost	11 (100)	14 (100)	25 (100)	-
2. mjerenje				
Ispod referentne	4 (36)	5 (38)	9 (38)	>0,99
Referentna vrijednost	7 (64)	8 (62)	15 (63)	
3. mjerenje				
Ispod referentne	1 (9)	1 (8)	2 (9)	>0,99
Referentna vrijednost	10 (91)	10 (83)	20 (87)	
Iznad referentne vrijednosti	0	1 (8)	1 (4)	

*Fisherov egzakti test

Tablica 4.3.8. Razlike u raspodjeli ispitanika prema referentnim vrijednostima monocita [$\%$; $\cdot 10^9/L$] u odnosu na skupine

	Broj (%) ispitanika			P*
	bez primjene TRAXA-e	primjena TRAXA-e	Ukupno	
Monociti [%]				
1. mjerenje				
Referentna vrijednost	11 (100)	13 (93)	24 (96)	>0,99
Iznad referentne vrijednosti	0	1 (7)	1 (4)	
2. mjerenje				
Referentna vrijednost	10 (91)	10 (77)	20 (83)	0,60
Iznad referentne vrijednosti	1 (9)	3 (23)	4 (17)	
3. mjerenje				
Referentna vrijednost	9 (82)	8 (67)	17 (74)	0,64
Iznad referentne vrijednosti	2 (18)	4 (33)	6 (26)	
Monociti [$\cdot 10^9/L$]				
1. mjerenje				
Referentna vrijednost	10 (91)	13 (93)	23 (92)	>0,99
Iznad referentne vrijednosti	1 (9)	1 (7)	2 (8)	
2. mjerenje				
Referentna vrijednost	6 (55)	7 (54)	13 (54)	>0,99
Iznad referentne vrijednosti	5 (45)	6 (46)	11 (46)	

3. mjerenje				
Referentna vrijednost	5 (45)	7 (58)	12 (52)	0,68
Iznad referentne vrijednosti	6 (55)	5 (42)	11 (48)	

*Fisherov egzakti test

Tablica 4.3.9. Razlike u raspodjeli ispitanika prema referentnim vrijednostima eozinofilnih granulocita [%; $\cdot 10^9/L$] u odnosu na skupine

	Broj (%) ispitanika			P*
	bez primjene TRAXA-e	primjena TRAXA-e	Ukupno	
Eozinofilni granulociti [%]				
1. mjerenje				
Referentna vrijednost	11 (100)	14 (100)	25 (100)	-
2. mjerenje				
Referentna vrijednost	11 (100)	14 (100)	25 (100)	-
3. mjerenje				
Referentna vrijednost	11 (100)	14 (100)	25 (100)	-
Eozinofilni granulociti [$\cdot 10^9/L$]				
1. mjerenje				
Referentna vrijednost	10 (91)	14 (100)	24 (96)	0,44
Iznad referentne vrijednosti	1 (9)	0	1 (4)	
2. mjerenje				
Referentna vrijednost	11 (100)	14 (100)	25 (100)	-
3. mjerenje				
Referentna vrijednost	8 (73)	11 (92)	19 (83)	0,32
Iznad referentne vrijednosti	3 (27)	1 (8)	4 (17)	

*Fisherov egzakti test

Tablica 4.3.10. Razlike u raspodjeli ispitanika prema referentnim vrijednostima segmentiranih i nesegmentiranih neutrofilnih granulocita [%] u odnosu na skupine

	Broj (%) ispitanika		Ukupno	P*
	bez primjene TRAXA-e	primjena TRAXA-e		
Segmentirani neutrofilni granulociti [%]				
1. mjerenje				
Ispod referentne	0	2 (15)	2 (8)	0,48
Referentna vrijednost	11 (100)	11 (85)	22 (92)	
2. mjerenje				
Referentna vrijednost	5 (45)	7 (64)	12 (55)	0,67
Iznad referentne vrijednosti	6 (55)	4 (36)	10 (45)	
3. mjerenje				
Ispod referentne	0	1 (9)	1 (5)	> 0,99
Referentna vrijednost	10 (100)	10 (91)	20 (95)	
Nesegmentirani neutrofilni granulociti [%]				
1. mjerenje				
Referentna vrijednost	4 (67)	3 (75)	7 (70)	> 0,99
Iznad referentne vrijednosti	2 (33)	1 (25)	3 (30)	
2. mjerenje				
Referentna vrijednost	4 (44)	5 (63)	9 (53)	0,64
Iznad referentne vrijednosti	5 (56)	3 (38)	8 (47)	
3. mjerenje				
Referentna vrijednost	11 (100)	14 (100)	25 (100)	-

*Fisherov egzakti test

Tablica 4.3.11. Razlike u raspodjeli ispitanika prema referentnim vrijednostima limfocita [%], monocita [%], i CRP-a u odnosu na skupine

	Broj (%) ispitanika			P*
	bez primjene TRAXA-e	primjena TRAXA-e	Ukupno	
Limfociti [%]				
1. mjerenje				
Referentna vrijednost	11 (100)	11 (85)	22 (92)	0,48
Iznad referentne vrijednosti	0	2 (15)	2 (8)	
2. mjerenje				
Ispod referentne Referentna vrijednost	8 (73)	6 (55)	14 (64)	0,66
	3 (27)	5 (45)	8 (36)	
3. mjerenje				
Ispod referentne Referentna vrijednost	2 (20)	1 (9)	3 (14)	0,59
	8 (80)	10 (91)	18 (86)	
Monociti [%]				
1. mjerenje				
Referentna vrijednost	11 (100)	12 (92)	23 (96)	> 0,99
Iznad referentne vrijednosti	0	1 (8)	1 (4)	
2. mjerenje				
Referentna vrijednost	10 (91)	11 (100)	21 (95)	> 0,99
Iznad referentne vrijednosti	1 (9)	0	1 (5)	
CRP				
1. mjerenje				
Referentna vrijednost	11 (100)	10 (71)	21 (84)	0,11
Iznad referentne vrijednosti	0	4 (29)	4 (16)	
2. mjerenje				
Iznad referentne vrijednosti	11 (100)	14 (100)	25 (100)	-
3. mjerenje				
Iznad referentne vrijednosti	11 (100)	14 (100)	25 (100)	-

*Fisherov egzaktni test

Tablica 4.3.12. Razlike u raspodjeli ispitanika prema referentnim vrijednostima PV-a (%), APTV-a (s), i fibrinogena [g/L] u odnosu na skupine

	Broj (%) ispitanika			P*
	bez primjene TRAXA-e	primjena TRAXA-e	Ukupno	
PV [%]				
1. mjerenje				
Referentna vrijednost	11 (100)	14 (100)	25 (100)	-
2. mjerenje				
Referentna vrijednost	11 (100)	14 (100)	25 (100)	-
3. mjerenje				
Referentna vrijednost	11 (100)	14 (100)	25 (100)	-
APTV [s]				
1. mjerenje				
Ispod referentne	1 (9)	3 (21)	4 (16)	0,60
Referentna vrijednost	10 (91)	11 (79)	21 (84)	
2. mjerenje				
Ispod referentne	4 (36)	7 (50)	11 (44)	0,69
Referentna vrijednost	7 (64)	7 (50)	14 (56)	
3. mjerenje				
Ispod referentne	3 (27)	2 (15)	5 (21)	0,63
Referentna vrijednost	8 (73)	11 (85)	19 (79)	
Fibrinogen [g/L]				
1. mjerenje				
Referentna vrijednost	6 (55)	5 (36)	11 (44)	0,44
Iznad referentne vrijednosti	5 (45)	9 (64)	14 (56)	
2. mjerenje				
Referentna vrijednost	8 (73)	11 (79)	19 (76)	> 0,99
Iznad referentne vrijednosti	3 (27)	3 (21)	6 (24)	
3. mjerenje				
Referentna vrijednost	1 (9)	4 (31)	5 (21)	0,33
Iznad referentne vrijednosti	10 (91)	9 (69)	19 (79)	

*Fisherov egzaktni test

Tablica 4.3.13. Razlike u raspodjeli ispitanika prema referentnim vrijednostima D-dimera (mg/L FEU) i brzine fibrinolize (min.) u odnosu na skupine

	Broj (%) ispitanika		Ukupno	P*
	bez primjene TRAXA-e	primjena TRAXA-e		
D-dimeri [mg/L FEU]				
1. mjerenje				
Referentna vrijednost	6 (55)	9 (64)	15 (60)	0,70
Iznad referentne vrijednosti	5 (45)	5 (36)	10 (40)	
2. mjerenje				
Referentna vrijednost	0	1 (7)	1 (4)	> 0,99
Iznad referentne vrijednosti	11 (100)	13 (93)	24 (96)	
3. mjerenje				
Iznad referentne vrijednosti	11 (100)	14 (100)	25 (100)	-
Brzina fibrinolize [min]				
1. mjerenje				
Referentna vrijednost	11 (100)	14 (100)	25 (100)	-
2. mjerenje				
Ispod referentne	0	3 (21)	3 (12)	0,23
Referentna vrijednost	11 (100)	11 (79)	22 (88)	
3. mjerenje				
Referentna vrijednost	11 (100)	14 (100)	25 (100)	-

*Fisherov egzaktni test

4.4. Povezanost biokemijskih pokazatelja s vrijednostima udjela (%) limfocitne subpopulacije Th1, Th2, Treg i omjera Th1/Th2 u kontrolnoj skupini i ispitivanoj skupini

4.4.1. Povezanost biokemijski pokazatelja s Th1 (%)

Spermanovim koeficijentom korelacije uočava se da postoji jaka negativna korelacija između udjela početne vrijednosti subpopulacije Th1 limfocita i indeksa tjelesne mase ($Rho = -0,733$), u skupni ispitanika bez primjene TRAXA-e, te pozitivna veza između vrijednosti subpopulacije Th1 limfocita nakon 72 sata i vrijednosti hemoglobina ($Rho = 0,661$) (Tablica 4.4.1.1).

Tablica 4.4.1.1. Povezanost Th1 (%) u tri točke mjerenja s dobi, ITM i biokemijskim pokazateljima u skupini bez primjene TRAXA-e (kontrolna skupina).

bez primjene TRAXA-e	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	Th1 (%) – 0. mjerenje	Th1 (%) – 24 sata	Th1 (%) – 72 sata
Dob	0,050 (0,90)	0,200 (0,61)	0,067 (0,86)
ITM	-0,733 (0,02)	-0,533 (0,14)	-0,650 (0,06)
Eritrociti			
1. mjerenje	0,269 (0,42)	0,187 (0,58)	0,301 (0,37)
2. mjerenje	0,018 (0,96)	-0,127 (0,71)	0,036 (0,92)
3. mjerenje	-0,227 (0,50)	-0,491 (0,13)	-0,391 (0,23)
Hemoglobin			
1. mjerenje	0,524 (0,10)	0,528 (0,09)	0,661 (0,03)
2. mjerenje	0,223 (0,51)	0,041 (0,90)	0,187 (0,58)
3. mjerenje	0,141 (0,68)	-0,15 (0,66)	-0,178 (0,60)
Hematokrit			
1. mjerenje	0,442 (0,17)	0,396 (0,23)	0,475 (0,14)
2. mjerenje	0,014 (0,97)	-0,171 (0,62)	-0,055 (0,87)
3. mjerenje	-0,179 (0,60)	-0,479 (0,14)	-0,451 (0,16)
Trombociti			
1. mjerenje	-0,400 (0,22)	-0,400 (0,22)	-0,273 (0,42)
2. mjerenje	-0,309 (0,36)	-0,445 (0,17)	-0,255 (0,45)
3. mjerenje	-0,427 (0,19)	-0,564 (0,07)	-0,400 (0,22)
Leukociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,223 (0,51)	0,050 (0,88)	0,073 (0,83)
2. mjerenje	-0,465 (0,15)	-0,333 (0,32)	-0,173 (0,61)
3. mjerenje	-0,032 (0,93)	-0,055 (0,87)	0,150 (0,66)
Neutrofilni granulociti [%]			
1. mjerenje	-0,200 (0,56)	-0,155 (0,65)	0,036 (0,92)
2. mjerenje	-0,014 (0,97)	-0,264 (0,43)	-0,046 (0,89)
3. mjerenje	-0,173 (0,61)	-0,155 (0,65)	-0,182 (0,59)
Neutrofilni granulociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,309 (0,36)	-0,091 (0,79)	0,001 (>0,99)
2. mjerenje	-0,400 (0,22)	-0,364 (0,27)	-0,173 (0,61)
3. mjerenje	-0,145 (0,67)	-0,118 (0,73)	0,036 (0,92)

U skupini ispitanika bez primjene TRAXA-e, postoji pozitivna korelacija između vrijednosti udjela subpopulacije Th1 limfocita i udjela monocita 24 sata nakon traume ($Rho = 0,639$). Povećanjem udjela monocita, stanica urođenog imunološkog odgovora, 24 sata nakon traume povećava se udjel Th1 limfocita u istom vremenu.

Prati se negativna korelacija udjela Th1 stanica 72 sata nakon traume ($Rho = -0,606$) i udjela eozinofilnih granulocita 24 sata nakon traume. Porast udjela eozinofilnih granulocita 24h nakon operativnog zahvata smanjuje udio Th1 limfocita 72 sata nakon traume.

Tablica 4.4.1.2. Povezanost Th1 (%) u tri točke mjerenja s limfocitima, monocitima, eozinofilnim granulocitima, segmentiranim i nesegmentiranim neutrofilnim granulocitima u skupini bez primjene TRAXA-e (kontrolna skupina)

bez primjene TRAXA-e	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost)		
	Th1 (%) – 0. mjerenje	Th1 (%) – 24 sata	Th1 (%) – 72 sata
Limfociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,227 (0,50)	-0,045 (0,89)	-0,091 (0,79)
2. mjerenje	-0,036 (0,92)	0,255 (0,45)	0,282 (0,40)
3. mjerenje	0,011 (>0,99)	-0,027 (0,94)	0,100 (0,77)
Limfociti [%]			
1. mjerenje	0,292 (0,38)	0,155 (0,65)	-0,009 (0,98)
2. mjerenje	0,036 (0,92)	0,145 (0,67)	0,011 (>0,99)
3. mjerenje	0,173 (0,61)	0,155 (0,65)	0,127 (0,71)
Monociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,196 (0,56)	-0,023 (0,95)	-0,036 (0,92)
2. mjerenje	-0,114 (0,74)	0,064 (0,85)	0,091 (0,79)
3. mjerenje	0,173 (0,61)	0,073 (0,83)	0,232 (0,49)
Monociti [%]			
1. mjerenje	0,164 (0,63)	0,173 (0,61)	0,118 (0,73)
2. mjerenje	0,487 (0,13)	0,639 (0,03)	0,570 (0,07)
3. mjerenje	0,305 (0,36)	0,342 (0,30)	0,360 (0,28)
Eozinofilni granulociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,545 (0,08)	-0,182 (0,59)	-0,191 (0,57)
2. mjerenje	-0,521 (0,10)	-0,507 (0,11)	-0,553 (0,08)
3. mjerenje	-0,447 (0,17)	-0,356 (0,28)	-0,233 (0,49)
Eozinofilni granulociti [%]			
1. mjerenje	-0,816 (<0,001)	-0,507 (0,11)	-0,548 (0,08)
2. mjerenje	-0,523 (0,10)	-0,523 (0,10)	-0,606 (0,04)
3. mjerenje	-0,382 (0,25)	-0,245 (0,47)	-0,209 (0,54)
Segmentirani neutrofilni granulociti			
1. mjerenje	-0,233 (0,49)	-0,238 (0,48)	-0,087 (0,80)
2. mjerenje	0,110 (0,75)	-0,151 (0,66)	0,023 (0,95)

3. mjerenje	-0,476 (0,16)	-0,457 (0,18)	-0,494 (0,15)
Nesegmentirani neutrofilni granulociti			
1. mjerenje	-0,765 (0,08)	-0,412 (0,42)	-0,677 (0,14)
2. mjerenje	-0,385 (0,31)	-0,427 (0,25)	-0,342 (0,37)
3. mjerenje	0,414 (0,27)	0,518 (0,15)	0,621 (0,07)

Nema značajne povezanosti subpopulacije Th1 limfocita (%) u tri točke mjerenja s dobi, ITM i biokemijskim pokazateljima u skupini s primjenom TRAXA-e (ispitivana skupina)

Tablica 4.4.1.3. Povezanost subpopulacije Th1 limfocita (%) u tri točke mjerenja s dobi, ITM i biokemijskim pokazateljima u skupini s primjenom TRAXA-e (ispitivana skupina)

primjena TRAXA-e	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	Th1 (%) – 0. mjerenje	Th1 (%) – 24 sata	Th1 (%) – 72 sata
Dob	0,227 (0,43)	0,164 (0,58)	0,077 (0,80)
ITM	0,440 (0,13)	0,377 (0,20)	0,294 (0,35)
Eritrociti			
1. mjerenje	0,015 (0,96)	0,070 (0,81)	0,096 (0,75)
2. mjerenje	-0,007 (0,98)	0,013 (0,96)	0,322 (0,28)
3. mjerenje	0,109 (0,74)	0,09 (0,78)	0,418 (0,18)
Hemoglobin			
1. mjerenje	-0,066 (0,82)	0,051 (0,86)	0,011 (>0,99)
2. mjerenje	-0,068 (0,82)	-0,031 (0,92)	0,319 (0,29)
3. mjerenje	0,158 (0,62)	0,207 (0,52)	0,462 (0,13)
Hematokrit			
1. mjerenje	-0,060 (0,84)	0,030 (0,92)	0,022 (0,94)
2. mjerenje	-0,183 (0,53)	-0,107 (0,72)	0,221 (0,47)
3. mjerenje	0,141 (0,66)	0,242 (0,45)	0,459 (0,13)
Trombociti			
1. mjerenje	-0,247 (0,40)	-0,103 (0,73)	-0,019 (0,95)
2. mjerenje	-0,203 (0,51)	-0,069 (0,82)	0,021 (0,95)
3. mjerenje	0,018 (0,96)	-0,046 (0,89)	0,173 (0,61)
Leukociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,158 (0,59)	-0,024 (0,93)	0,060 (0,84)
2. mjerenje	-0,336 (0,26)	-0,109 (0,72)	0,042 (0,90)
3. mjerenje	0,032 (0,92)	0,218 (0,50)	0,406 (0,19)
Neutrofilni granulociti [%]			
1. mjerenje	0,178 (0,54)	0,356 (0,21)	0,366 (0,22)
2. mjerenje	-0,154 (0,62)	-0,083 (0,79)	0,049 (0,88)
3. mjerenje	-0,203 (0,53)	-0,245 (0,44)	-0,021 (0,95)

Neutrofilni granulociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,191 (0,51)	-0,009 (0,98)	0,049 (0,87)
2. mjerenje	-0,176 (0,57)	-0,025 (0,94)	0,105 (0,75)
3. mjerenje	-0,210 (0,51)	-0,112 (0,73)	0,193 (0,55)

Nema značajne povezanosti subpopulacije Th1 limfocita (%) u tri točke mjerenja s limfocitima, monocitima, eozinofilnim granulocitima, segmentiranim i nesegmentiranim neutrofilnim granulocitima kod primjene TRAXA-e (ispitivana skupina)

Tablica 4.4.1.4. Povezanost Th1 (%) u tri točke mjerenja s limfocitima, monocitima, eozinofilnim granulocitima, segmentiranim i nesegmentiranim neutrofilnim granulocitima kod primjene TRAXA-e (ispitivana skupina)

primjena TRAXA-e	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	Th1 (%) – 0. mjerenje	Th1 (%) – 24 sata	Th1 (%) – 72 sata
Limfociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,064 (0,83)	-0,106 (0,72)	0,011 (0,97)
2. mjerenje	-0,239 (0,43)	-0,101 (0,74)	-0,074 (0,82)
3. mjerenje	0,161 (0,62)	0,361 (0,25)	0,231 (0,47)
Limfociti [%]			
1. mjerenje	0,253 (0,38)	0,079 (0,79)	0,055 (0,86)
2. mjerenje	0,052 (0,87)	0,019 (0,95)	-0,154 (0,63)
3. mjerenje	0,448 (0,14)	0,476 (0,12)	0,266 (0,40)
Monociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,330 (0,25)	-0,214 (0,46)	-0,234 (0,44)
2. mjerenje	0,063 (0,84)	-0,061 (0,84)	0,410 (0,19)
3. mjerenje	-0,343 (0,28)	-0,151 (0,64)	0,007 (0,98)
Monociti [%]			
1. mjerenje	-0,394 (0,16)	-0,423 (0,13)	-0,558 (0,05)
2. mjerenje	0,407 (0,17)	0,110 (0,72)	0,350 (0,27)
3. mjerenje	-0,280 (0,38)	-0,322 (0,31)	-0,322 (0,31)
Eozinofilni granulociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,406 (0,15)	-0,498 (0,07)	-0,347 (0,25)
2. mjerenje	-0,396 (0,18)	-0,357 (0,23)	-0,561 (0,06)
3. mjerenje	-0,302 (0,34)	-0,054 (0,87)	-0,319 (0,31)
Eozinofilni granulociti [%]			
1. mjerenje	-0,377 (0,18)	-0,502 (0,07)	-0,426 (0,15)
2. mjerenje	-0,343 (0,25)	-0,304 (0,31)	-0,507 (0,09)
3. mjerenje	-0,322 (0,31)	-0,147 (0,65)	-0,517 (0,08)

Segmentirani neutrofilni granulociti			
1. mjerenje	0,176 (0,56)	0,239 (0,43)	0,413 (0,18)
2. mjerenje	0,041 (0,90)	0,123 (0,72)	0,261 (0,47)
3. mjerenje	0,082 (0,81)	-0,018 (0,96)	0,209 (0,54)
Nesegmentirani neutrofilni granulociti			
1. mjerenje	-0,316 (0,68)	0,316 (0,68)	0,500 (0,67)
2. mjerenje	-0,430 (0,29)	-0,454 (0,26)	-0,449 (0,31)
3. mjerenje	-0,488 (0,33)	-0,488 (0,33)	-0,683 (0,13)

Značajna je, negativna i jaka korelacija između udjela Th1 subpopulacije limfocita i vrijednosti fibrinogena prije operacije (Rho = -0,746) i 24h nakon traume (Rho = -0,731) koja ukazuje da što je viša vrijednost fibrinogena prije operacije i 24 sata nakon traume udio Th1 limfocita je manji. Uočena je povezanost fibrinogena koji ima značajnu ulogu u stabilizaciji koagulacijskog ugruška i adaptivnog imunološkog sustava. Nema značajne povezanosti udjela Th1 limfocita i D-dimera u kontrolnoj skupini.

Tablica 4.4.1.5. Povezanost Th1 (%) u tri točke mjerenja s biokemijskim pokazateljima (CRP, PV, APTV, fibrinogen, D-dimeri, brzina fibrinolize) u skupini bez TRAXA-e (kontrolna skupina)

bez primjene TRAXA-e	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	Th1 (%) – 0. mjerenje	Th1 (%) – 24 sata	Th1 (%) – 72 sata
CRP			
1. mjerenje	-0,373 (0,26)	-0,558 (0,07)	-0,576 (0,06)
2. mjerenje	-0,127 (0,71)	-0,036 (0,92)	-0,136 (0,69)
3. mjerenje	-0,191 (0,57)	-0,200 (0,56)	-0,318 (0,34)
PV			
1. mjerenje	-0,220 (0,52)	-0,092 (0,79)	-0,239 (0,48)
2. mjerenje	-0,342 (0,30)	-0,142 (0,68)	-0,379 (0,25)
3. mjerenje	-0,156 (0,65)	-0,014 (0,97)	-0,233 (0,49)
APTV			
1. mjerenje	-0,306 (0,36)	-0,342 (0,30)	-0,224 (0,51)
2. mjerenje	-0,173 (0,61)	-0,164 (0,63)	0,064 (0,85)
3. mjerenje	-0,205 (0,55)	-0,264 (0,43)	-0,337 (0,31)
Fibrinogen			
1. mjerenje	-0,746 (0,01)	-0,513 (0,11)	-0,490 (0,13)
2. mjerenje	-0,731 (0,01)	-0,612 (0,04)	-0,598 (0,05)
3. mjerenje	-0,419 (0,20)	-0,387 (0,24)	-0,497 (0,12)

D-dimeri			
1. mjerenje	0,136 (0,69)	0,118 (0,73)	0,118 (0,73)
2. mjerenje	0,293 (0,38)	0,184 (0,59)	0,244 (0,47)
3. mjerenje	-0,149 (0,66)	0,079 (0,82)	0,060 (0,86)
Fibrinoliza			
1. mjerenje	-0,065 (0,85)	-0,194 (0,57)	-0,194 (0,57)
2. mjerenje	0,005 (0,99)	-0,111 (0,75)	-0,095 (0,78)
3. mjerenje	-0,174 (0,61)	-0,267 (0,43)	-0,209 (0,54)

Nema značajne povezanosti subpopulacije Th1 limfocita (%) u tri točke mjerenja s biokemijskom pokazateljima (CRP, PV, APTV, fibrinogen, D-dimeri, brzina fibrinolize) u skupini s primjenom TRAXA-e (ispitivana skupina).

Tablica 4.4.1.6. Povezanost subpopulacije Th1 limfocita (%) u tri točke mjerenja s biokemijskom pokazateljima (CRP, PV, APTV, fibrinogen, D-dimeri, brzina fibrinolize) u skupini s primjenom TRAXA-e (ispitivana skupina)

primjena TRAXA-e	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	Th1 (%) – 0. mjerenje	Th1 (%) – 24 sata	Th1 (%) – 72 sata
CRP			
1. mjerenje	-0,075 (0,8)	0,129 (0,66)	0,143 (0,64)
2. mjerenje	-0,14 (0,65)	-0,102 (0,74)	0,147 (0,65)
3. mjerenje	-0,203 (0,53)	-0,416 (0,18)	-0,035 (0,91)
PV			
1. mjerenje	-0,115 (0,70)	0,001 (>0,99)	-0,047 (0,88)
2. mjerenje	-0,267 (0,36)	-0,206 (0,48)	-0,119 (0,70)
3. mjerenje	0,066 (0,83)	0,309 (0,31)	0,196 (0,54)
APTV			
1. mjerenje	-0,207 (0,48)	-0,208 (0,47)	-0,140 (0,65)
2. mjerenje	-0,319 (0,27)	-0,198 (0,50)	-0,347 (0,25)
3. mjerenje	0,058 (0,85)	-0,204 (0,50)	-0,032 (0,92)
Fibrinogen			
1. mjerenje	-0,035 (0,90)	0,007 (0,98)	0,130 (0,67)
2. mjerenje	0,037 (0,90)	0,039 (0,90)	0,303 (0,31)
3. mjerenje	0,218 (0,47)	0,344 (0,25)	0,569 (0,05)
D-dimeri			
1. mjerenje	0,286 (0,32)	0,103 (0,73)	0,176 (0,56)

2. mjerenje	0,396 (0,16)	0,498 (0,07)	0,474 (0,10)
3. mjerenje	0,229 (0,45)	0,255 (0,4)	0,287 (0,37)
Fibrinoliza			
1. mjerenje	0,051 (0,86)	0,001 (>0,99)	0,057 (0,85)
2. mjerenje	-0,215 (0,46)	-0,271 (0,35)	-0,108 (0,73)
3. mjerenje	0,306 (0,33)	0,131 (0,68)	0,001 (>0,99)

4.4.2. Povezanost biokemijskih pokazatelja s Th2 (%)

Uočava se značajna i negativna korelacija vrijednosti udjela Th2 limfocita i vrijednosti hemoglobina (Rho = -0,684) i hematokrita (Rho = -0,632) u trećoj točki mjerenja, 72 sata nakon operativnog zahvata. Udio vrijednosti Th2 limfocita je veći što je vrijednost hemoglobina i hematokrita manja u 3. točki mjerenja.

Tablica 4.4.2.1. Povezanost subpopulacije Th2 limfocita (%) u tri točke mjerenja s dobi, ITM-om, eritrocitima, hemoglobinom, hematokritom, trombocitima, leukocitima te neurofilnim granulocitima u skupini bez TRAXA-e (kontrolna skupina)

bez primjene TRAXA-e	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	Th2 (%) – 0. mjerenje	Th2 (%) – 24 sata	Th2 (%) – 72 sata
Dob	-0,45 (0,22)	-0,092 (0,81)	-0,370 (0,33)
ITM	0,117 (0,77)	0,042 (0,91)	0,134 (0,73)
Eritrociti			
1. mjerenje	-0,178 (0,60)	-0,189 (0,58)	-0,098 (0,77)
2. mjerenje	-0,191 (0,57)	-0,260 (0,44)	-0,192 (0,57)
3. mjerenje	-0,451 (0,16)	-0,528 (0,09)	-0,525 (0,10)
Hemoglobin			
1. mjerenje	-0,130 (0,70)	-0,055 (0,87)	-0,032 (0,93)
2. mjerenje	-0,155 (0,65)	-0,247 (0,46)	-0,158 (0,64)
3. mjerenje	-0,589 (0,06)	-0,594 (0,05)	-0,684 (0,02)
Hematokrit			
1. mjerenje	-0,212 (0,53)	-0,203 (0,55)	-0,155 (0,65)
2. mjerenje	-0,194 (0,57)	-0,278 (0,41)	-0,230 (0,50)
3. mjerenje	-0,527 (0,10)	-0,560 (0,07)	-0,632 (0,04)
Trombociti			
1. mjerenje	0,442 (0,17)	0,278 (0,41)	0,434 (0,18)
2. mjerenje	0,264 (0,43)	0,096 (0,78)	0,219 (0,52)
3. mjerenje	0,383 (0,25)	0,128 (0,71)	0,269 (0,42)
Leukociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	0,265 (0,43)	0,404 (0,22)	0,410 (0,21)
2. mjerenje	0,210 (0,54)	0,242 (0,47)	0,227 (0,50)

3. mjerenje	-0,247 (0,46)	-0,105 (0,76)	-0,133 (0,70)
Neutrofilni granulociti [%]			
1. mjerenje	0,041 (0,90)	0,018 (0,96)	0,123 (0,72)
2. mjerenje	-0,164 (0,63)	-0,354 (0,29)	-0,249 (0,46)
3. mjerenje	-0,273 (0,42)	-0,187 (0,58)	-0,251 (0,46)
Neutrofilni granulociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	0,146 (0,67)	0,292 (0,38)	0,288 (0,39)
2. mjerenje	0,146 (0,67)	0,123 (0,72)	0,137 (0,69)
3. mjerenje	-0,251 (0,46)	-0,059 (0,86)	-0,142 (0,68)

Nema značajne povezanosti subpopulacije Th2 limfocita (%) u tri točke mjerenja s limfocitima, monocitima, eozinofilnim granulocitima, segmentiranim i neselementiranim neutrofilnim granulocitima u skupini bez TRAXA-e (kontrolna skupina).

Tablica 4.4.2.2. Povezanost Th2 (%) u tri točke mjerenja s limfocitima, monocitima, eozinofilnim granulocitima, segmentiranim i neselementiranim neutrofilnim granulocitima u skupini bez TRAXA-e (kontrolna skupina)

bez primjene TRAXA-e	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost)		
	Th2 (%) – 0. mjerenje	Th2 (%) – 24 sata	Th2 (%) – 72 sata
Limfociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	0,018 (0,96)	0,214 (0,53)	0,132 (0,70)
2. mjerenje	0,360 (0,28)	0,583 (0,06)	0,452 (0,16)
3. mjerenje	0,050 (0,88)	0,114 (0,74)	0,082 (0,81)
Limfociti [%]			
1. mjerenje	-0,167 (0,62)	-0,187 (0,58)	-0,252 (0,46)
2. mjerenje	0,191 (0,57)	0,273 (0,42)	0,187 (0,58)
3. mjerenje	0,296 (0,38)	0,223 (0,51)	0,251 (0,46)
Monociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	0,205 (0,54)	0,226 (0,50)	0,291 (0,39)
2. mjerenje	0,126 (0,71)	0,317 (0,34)	0,252 (0,46)
3. mjerenje	-0,174 (0,61)	-0,116 (0,73)	-0,151 (0,66)
Monociti [%]			
1. mjerenje	0,005 (0,99)	-0,046 (0,89)	-0,014 (0,97)
2. mjerenje	-0,074 (0,83)	0,136 (0,69)	0,083 (0,81)
3. mjerenje	-0,066 (0,85)	-0,055 (0,87)	-0,030 (0,93)
Eozinofilni granulociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	0,328 (0,32)	0,474 (0,14)	0,470 (0,14)
2. mjerenje	0,256 (0,45)	0,188 (0,58)	0,261 (0,44)
3. mjerenje	0,316 (0,34)	0,346 (0,30)	0,372 (0,26)
Eozinofilni granulociti [%]			
1. mjerenje	0,510 (0,11)	0,566 (0,07)	0,546 (0,08)
2. mjerenje	0,216 (0,52)	0,147 (0,67)	0,207 (0,54)
3. mjerenje	0,551 (0,08)	0,483 (0,13)	0,580 (0,06)
Segmentirani neutrofilni granulociti			

1. mjerenje	0,165 (0,63)	0,044 (0,90)	0,205 (0,55)
2. mjerenje	-0,119 (0,73)	-0,272 (0,42)	-0,216 (0,52)
3. mjerenje	-0,171 (0,64)	-0,095 (0,79)	-0,258 (0,47)
Nesegmentirani neutrofilni granulociti			
1. mjerenje	0,045 (0,93)	-0,029 (0,96)	0,177 (0,74)
2. mjerenje	0,129 (0,74)	0,137 (0,72)	0,043 (0,91)
3. mjerenje	0,001 (>0,99)	0,156 (0,69)	0,104 (0,79)

Uočena je negativna korelacija između udjela Th2 limfocita 24 sata nakon traume i dobi pacijenta (Rho = -0,533). Početne vrijednosti granulocita su u značajnoj, jakoj i negativnoj korelaciji s udjelom Th2 limfocita u sve tri mjerne točke.

Tablica 4.4.2.3. Povezanost Th2 (%) u tri točke mjerenja s dobi, ITM-om, eritrocitima, hemoglobinom, hematokritom, trombocitima, leukocitima te neurofilnim granulocitima u skupini s primjenom TRAXA-e (ispitivana skupina)

primjena TRAXA-e	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	Th2 (%) – 0. mjerenje	Th2 (%) – 24 sata	Th2 (%) – 72 sata
Dob	-0,412 (0,14)	-0,533 (0,04)	-0,261 (0,39)
ITM	0,189 (0,54)	0,119 (0,7)	0,160 (0,62)
Eritrociti			
1. mjerenje	0,163 (0,58)	0,182 (0,53)	0,013 (0,97)
2. mjerenje	0,115 (0,69)	0,153 (0,60)	0,024 (0,94)
3. mjerenje	0,140 (0,66)	0,211 (0,51)	0,080 (0,80)
Hemoglobin			
1. mjerenje	0,236 (0,42)	0,271 (0,35)	0,050 (0,87)
2. mjerenje	0,195 (0,50)	0,249 (0,39)	0,098 (0,75)
3. mjerenje	0,244 (0,45)	0,327 (0,30)	0,259 (0,42)
Hematokrit			
1. mjerenje	0,268 (0,36)	0,289 (0,32)	0,104 (0,74)
2. mjerenje	0,219 (0,45)	0,290 (0,31)	0,160 (0,60)
3. mjerenje	0,144 (0,65)	0,279 (0,38)	0,173 (0,59)
Trombociti			
1. mjerenje	0,261 (0,37)	0,329 (0,25)	0,355 (0,23)
2. mjerenje	-0,008 (0,98)	0,147 (0,63)	0,198 (0,54)
3. mjerenje	-0,028 (0,94)	-0,009 (0,98)	0,106 (0,76)
Leukociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,453 (0,10)	-0,524 (0,05)	-0,460 (0,11)
2. mjerenje	-0,078 (0,80)	0,043 (0,89)	-0,085 (0,79)
3. mjerenje	-0,484 (0,11)	-0,436 (0,16)	-0,378 (0,23)
Neutrofilni granulociti [%]			

1. mjerenje	-0,44 (0,12)	-0,244 (0,40)	-0,534 (0,06)
2. mjerenje	0,163 (0,59)	0,219 (0,47)	0,042 (0,90)
3. mjerenje	-0,233 (0,47)	-0,088 (0,79)	-0,322 (0,31)
Neutrofilni granulociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,614 (0,02)	-0,630 (0,02)	-0,655 (0,02)
2. mjerenje	0,114 (0,71)	0,219 (0,47)	0,046 (0,89)
3. mjerenje	-0,421 (0,17)	-0,350 (0,26)	-0,406 (0,19)

Nema značajne povezanosti udjela Th2 limfocita u tri točke mjerenja s limfocitima, monocitima, eozinofilnim granulocitima, segmentiranim i nesegmentiranim neutrofilnim granulocitima kod primjene TRAXA-e.

Tablica 4.4.2.4. Povezanost Th2 (%) u tri točke mjerenja s limfocitima, monocitima, eozinofilnim granulocitima, segmentiranim i nesegmentiranim neutrofilnim granulocitima kod primjene TRAXA-e (ispitivana skupina)

primjena TRAXA-e	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	Th2 (%) – 0. mjerenje	Th2 (%) – 24 sata	Th2 (%) – 72 sata
Limfociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,264 (0,36)	-0,415 (0,14)	-0,212 (0,49)
2. mjerenje	-0,509 (0,08)	-0,412 (0,16)	-0,410 (0,19)
3. mjerenje	-0,268 (0,40)	-0,325 (0,30)	-0,103 (0,75)
Limfociti [%]			
1. mjerenje	0,332 (0,25)	0,193 (0,51)	0,462 (0,11)
2. mjerenje	-0,154 (0,62)	-0,211 (0,49)	-0,053 (0,87)
3. mjerenje	0,138 (0,67)	0,025 (0,94)	0,255 (0,42)
Monociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	0,009 (0,98)	-0,118 (0,69)	-0,025 (0,94)
2. mjerenje	0,051 (0,87)	0,031 (0,92)	-0,007 (0,98)
3. mjerenje	-0,018 (0,96)	-0,028 (0,93)	-0,064 (0,84)
Monociti [%]			
1. mjerenje	0,519 (0,06)	0,364 (0,20)	0,520 (0,07)
2. mjerenje	0,127 (0,68)	0,001 (>0,99)	0,085 (0,79)
3. mjerenje	0,367 (0,24)	0,293 (0,36)	0,191 (0,55)
Eozinofilni granulociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,117 (0,69)	-0,177 (0,54)	-0,158 (0,61)
2. mjerenje	-0,181 (0,55)	-0,273 (0,37)	-0,107 (0,74)
3. mjerenje	-0,122 (0,71)	-0,083 (0,80)	0,053 (0,87)
Eozinofilni granulociti [%]			
1. mjerenje	0,149 (0,61)	0,087 (0,77)	0,141 (0,65)
2. mjerenje	-0,120 (0,70)	-0,228 (0,45)	-0,025 (0,94)
3. mjerenje	0,025 (0,94)	0,007 (0,98)	0,159 (0,62)

Segmentirani neutrofilni granulociti			
1. mjerenje	-0,338 (0,26)	-0,156 (0,61)	-0,429 (0,16)
2. mjerenje	0,161 (0,64)	0,298 (0,37)	0,081 (0,83)
3. mjerenje	-0,446 (0,17)	-0,322 (0,33)	-0,440 (0,18)
Nesegmentirani neutrofilni granulociti			
1. mjerenje	-0,632 (0,37)	-0,632 (0,37)	-0,500 (0,67)
2. mjerenje	-0,236 (0,57)	-0,006 (0,99)	-0,333 (0,47)
3. mjerenje	0,488 (0,33)	0,198 (0,71)	0,198 (0,71)

Početna vrijednost udjela Th2 limfocita u značajnoj je i pozitivnoj vezi s vrijednostima D-dimera u trećem mjerenju ($Rho = 0,630$), dok u ostalim vrijednostima povezanosti nisu značajne.

Tablica 4.4.2.5. Povezanost Th2 (%) u tri točke mjerenja s biokemijskim pokazateljima (CRP, PV, APTV, fibrinogen, D-dimeri, brzina fibrinolize) u skupini bez TRAXA-e (kontrolna skupina)

bez primjene TRAXA-e	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	Th2 (%) – 0. mjerenje	Th2 (%) – 24 sata	Th2 (%) – 72 sata
CRP			
1. mjerenje	-0,376 (0,25)	-0,418 (0,20)	-0,424 (0,19)
2. mjerenje	-0,123 (0,72)	-0,018 (0,96)	-0,160 (0,64)
3. mjerenje	-0,150 (0,66)	0,027 (0,94)	-0,205 (0,54)
PV			
1. mjerenje	0,124 (0,72)	0,230 (0,50)	0,115 (0,74)
2. mjerenje	0,499 (0,12)	0,497 (0,12)	0,472 (0,14)
3. mjerenje	0,092 (0,79)	0,248 (0,46)	0,110 (0,75)
APTV			
1. mjerenje	-0,215 (0,53)	-0,286 (0,39)	-0,174 (0,61)
2. mjerenje	0,128 (0,71)	0,132 (0,70)	0,137 (0,69)
3. mjerenje	0,073 (0,83)	-0,148 (0,66)	0,023 (0,95)
Fibrinogen			
1. mjerenje	0,259 (0,44)	0,365 (0,27)	0,343 (0,30)
2. mjerenje	0,307 (0,36)	0,300 (0,37)	0,335 (0,31)
3. mjerenje	-0,009 (0,98)	-0,014 (0,97)	0,005 (0,99)
D-dimeri			
1. mjerenje	-0,096 (0,78)	-0,137 (0,69)	-0,037 (0,92)
2. mjerenje	0,162 (0,63)	0,097 (0,78)	0,067 (0,84)
3. mjerenje	0,630 (0,04)	0,588 (0,06)	0,596 (0,05)
Fibrinoliza			
1. mjerenje	-0,323 (0,33)	-0,421 (0,20)	-0,324 (0,33)
2. mjerenje	-0,259 (0,44)	-0,286 (0,39)	-0,239 (0,48)
3. mjerenje	-0,134 (0,69)	-0,256 (0,45)	-0,076 (0,82)

Značajna je negativna korelacije uočena između razite CRP-a i udjela Th2 limfocita 24 sata nakon traume (Rho = -0,569). Naime, viša razina CRP-a i manji udio Th2 limfocita ukazuje na prisutan proupalni odgovor. Ostale ocjene povezanosti nisu značajne.

Tablica 4.4.2.6. Povezanost Th2 (%) u tri točke mjerenja s biokemijskim pokazateljima (CRP, PV, APTV, fibrinogen, D-dimeri, brzina fibrinolize) skupini s primjenom TRAXA-e (ispitivana skupina)

primjena TRAXA-e	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	Th2 (%) – 0. mjerenje	Th2 (%) – 24 sata	Th2 (%) – 72 sata
CRP			
1. mjerenje	-0,261 (0,37)	-0,254 (0,38)	-0,180 (0,56)
2. mjerenje	-0,502 (0,08)	-0,569 (0,04)	-0,569 (0,05)
3. mjerenje	-0,322 (0,31)	-0,438 (0,15)	-0,457 (0,13)
PV			
1. mjerenje	-0,205 (0,48)	-0,216 (0,46)	-0,388 (0,19)
2. mjerenje	-0,447 (0,11)	-0,507 (0,06)	-0,569 (0,04)
3. mjerenje	-0,169 (0,58)	-0,097 (0,75)	-0,218 (0,50)
APTV			
1. mjerenje	-0,090 (0,76)	-0,217 (0,46)	-0,106 (0,73)
2. mjerenje	0,088 (0,77)	0,022 (0,94)	0,145 (0,64)
3. mjerenje	0,114 (0,71)	-0,129 (0,67)	0,225 (0,48)
Fibrinogen			
1. mjerenje	0,140 (0,63)	0,083 (0,78)	0,29 (0,34)
2. mjerenje	0,094 (0,75)	0,088 (0,77)	0,325 (0,28)
3. mjerenje	-0,103 (0,74)	-0,088 (0,78)	0,105 (0,75)
D-dimeri			
1. mjerenje	-0,021 (0,94)	-0,080 (0,79)	0,117 (0,70)
2. mjerenje	-0,243 (0,40)	-0,170 (0,56)	-0,140 (0,65)
3. mjerenje	0,035 (0,91)	-0,071 (0,82)	0,044 (0,89)
Fibrinoliza			
1. mjerenje	0,128 (0,66)	0,153 (0,60)	0,173 (0,57)
2. mjerenje	-0,182 (0,53)	-0,126 (0,67)	-0,160 (0,60)
3. mjerenje	0,088 (0,79)	-0,088 (0,79)	0,001 (>0,99)

4.4.3. Povezanost biokemijskih pokazatelja s Treg (%)

Ocjena povezanosti biokemijskih pokazatelja s udjelom Treg dana je Spearmanovim koeficijentom korelacije. Uočava se negativna korelacije između vrijednosti udjela Treg limfocita u prvom (Rho = -0,624) i drugom mjerenju (Rho = -0,634) s početnim udjelom neutrofilnih granulocita. Postoji i negativna korelacija početne vrijednosti udjela Treg limfocita s brojem leukocita (Rho = -0,786) i neutrofilnih granulocita 72 sata nakon traume (Rho = -0,862) u kontrolnoj skupini.

Tablica 4.4.3.1. Povezanost Treg (%) u tri točke mjerenja s dobi, ITM-om, eritrocitima, hemoglobinom, hematokritom, trombocitima, leukocitima te neurofilnim granulocitima u skupini bez TRAXA-e (kontrolna skupina)

bez primjene TRAXA-e	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	Treg (%) – 0. mjerenje	Treg(%) – 24 sata	Treg (%) – 72 sata
Dob	0,322 (0,40)	0,048 (0,91)	-0,252 (0,59)
ITM	-0,017 (0,97)	-0,506 (0,20)	-0,667 (0,10)
Eritrociti			
1. mjerenje	-0,634 (0,04)	-0,287 (0,42)	-0,050 (0,90)
2. mjerenje	-0,055 (0,87)	-0,165 (0,65)	-0,092 (0,81)
3. mjerenje	-0,119 (0,73)	-0,317 (0,37)	-0,008 (0,98)
Hemoglobin			
1. mjerenje	-0,616 (0,04)	-0,043 (0,91)	0,223 (0,56)
2. mjerenje	-0,018 (0,96)	-0,091 (0,80)	-0,151 (0,70)
3. mjerenje	0,092 (0,79)	0,001 (>0,99)	-0,202 (0,60)
Hematokrit			
1. mjerenje	-0,46 (0,15)	0,05 (0,89)	0,207 (0,59)
2. mjerenje	0,065 (0,85)	-0,109 (0,76)	-0,212 (0,58)
3. mjerenje	-0,038 (0,91)	-0,356 (0,31)	-0,485 (0,19)
Trombociti			
1. mjerenje	-0,018 (0,96)	0,207 (0,57)	0,444 (0,23)
2. mjerenje	-0,147 (0,67)	0,001 (>0,99)	0,301 (0,43)
3. mjerenje	0,018 (0,96)	-0,067 (0,85)	0,301 (0,43)
Leukociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,414 (0,21)	-0,122 (0,74)	0,001 (>0,99)
2. mjerenje	-0,143 (0,68)	-0,433 (0,21)	-0,071 (0,86)
3. mjerenje	-0,786 (<0,001)	-0,36 (0,31)	0,122 (0,75)
Neutrofilni granulociti [%]			

1. mjerenje	-0,624 (0,04)	-0,634 (0,04)	0,059 (0,88)
2. mjerenje	0,120 (0,73)	0,009 (0,98)	0,643 (0,06)
3. mjerenje	-0,385 (0,24)	-0,323 (0,36)	-0,008 (0,98)
Neutrofilni granulociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,541 (0,09)	-0,323 (0,36)	0,001 (>0,99)
2. mjerenje	-0,220 (0,52)	-0,348 (0,33)	0,008 (0,98)
3. mjerenje	-0,862 (<0,001)	-0,482 (0,16)	0,017 (0,97)

Pozitivan koeficijent korelacije ukazuje na povezanost početne vrijednosti udjela Treg limfocita i udjela limfocita u perifernoj krvi ($Rho = 0,630$), dok ostale povezanosti nisu značajne.

Tablica 4.4.3.2. Povezanost Treg (%) u tri točke mjerenja s limfocitima, monocitima, eozinofilnim granulocitima, segmentiranim i nesegmentiranim neutrofilnim granulocitima u skupini bez TRAXA-e (kontrolna skupina)

bez primjene TRAXA-e	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost)		
	Treg (%) – 0. mjerenje	Treg(%) – 24 sata	Treg (%) – 72 sata
Limfociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,183 (0,59)	0,104 (0,78)	-0,192 (0,62)
2. mjerenje	-0,275 (0,41)	-0,128 (0,72)	-0,151 (0,70)
3. mjerenje	-0,266 (0,43)	-0,073 (0,84)	-0,142 (0,72)
Limfociti [%]			
1. mjerenje	0,630 (0,04)	0,566 (0,09)	0,042 (0,91)
2. mjerenje	0,193 (0,57)	0,220 (0,54)	-0,218 (0,57)
3. mjerenje	0,431 (0,19)	0,213 (0,55)	-0,293 (0,44)
Monociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,110 (0,75)	0,262 (0,46)	0,071 (0,86)
2. mjerenje	-0,432 (0,18)	-0,162 (0,65)	-0,193 (0,62)
3. mjerenje	-0,405 (0,22)	0,006 (0,99)	0,155 (0,69)
Monociti [%]			
1. mjerenje	0,165 (0,63)	0,238 (0,51)	-0,025 (0,95)
2. mjerenje	-0,427 (0,19)	0,065 (0,86)	-0,137 (0,73)
3. mjerenje	0,078 (0,82)	0,341 (0,33)	0,234 (0,54)
Eozinofilni granulociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,211 (0,53)	0,018 (0,96)	0,159 (0,68)
2. mjerenje	-0,147 (0,67)	-0,120 (0,74)	-0,269 (0,48)
3. mjerenje	-0,240 (0,48)	-0,037 (0,92)	0,134 (0,73)
Eozinofilni granulociti [%]			
1. mjerenje	0,074 (0,83)	0,009 (0,98)	0,123 (0,75)
2. mjerenje	-0,102 (0,77)	-0,148 (0,68)	-0,353 (0,35)

3. mjerenje	0,128 (0,71)	0,256 (0,48)	0,301 (0,43)
Segmentirani neutrofilni granulociti			
1. mjerenje	-0,36 (0,28)	-0,302 (0,4)	0,210 (0,59)
2. mjerenje	-0,083 (0,81)	-0,601 (0,07)	-0,278 (0,47)
3. mjerenje	-0,512 (0,13)	-0,500 (0,17)	-0,235 (0,58)
Nesegmentirani neutrofilni granulociti			
1. mjerenje	0,677 (0,14)	0,088 (0,87)	-0,632 (0,37)
2. mjerenje	-0,409 (0,27)	-0,069 (0,87)	0,018 (0,97)
3. mjerenje	-0,211 (0,59)	0,446 (0,27)	0,638 (0,12)

Prati se negativna i značajna korelacija vrijednosti udjela Treg limfocita i neutrofilnih granulocita 24 sata ($Rho = -0,565$) nakon operativnog zahvata.

Pozitivna korelacija između ukupnog broja leukocita ($Rho = 0,736$) i neutrofilnih granulocita ($Rho = 0,622$) prije operativnog zahvata i udjela Treg limfocita 72 sata nakon operativnog zahvata potvrđuje međusobnu ovisnost prirodnog i stečenog upalnog odgovora.

Tablica 4.4.3.3. Povezanost Treg (%) u tri točke mjerenja s dobi, ITM-om, eritrocitima, hemoglobinom, hematokritom, trombocitima, leukocitima te neutrofilnim granulocitima u skupini s primjenom TRAXA-e (ispitivana skupina)

primjena TRAXA-e	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	Treg (%) – 0. mjerenje	Treg (%) – 24 sata	Treg (%) – 72 sata
Dob	0,044 (0,88)	0,042 (0,89)	0,152 (0,62)
ITM	0,146 (0,63)	0,272 (0,37)	-0,028 (0,93)
Eritrociti			
1. mjerenje	-0,117 (0,69)	0,211 (0,47)	0,385 (0,19)
2. mjerenje	-0,363 (0,20)	0,029 (0,92)	0,179 (0,56)
3. mjerenje	-0,309 (0,33)	0,093 (0,77)	-0,085 (0,79)
Hemoglobin			
1. mjerenje	-0,171 (0,56)	-0,009 (0,98)	0,315 (0,29)
2. mjerenje	-0,330 (0,25)	0,024 (0,93)	0,158 (0,61)
3. mjerenje	-0,424 (0,17)	0,063 (0,85)	-0,257 (0,42)
Hematokrit			
1. mjerenje	-0,050 (0,87)	0,210 (0,47)	0,337 (0,26)
2. mjerenje	-0,261 (0,37)	0,027 (0,93)	0,121 (0,69)
3. mjerenje	-0,332 (0,29)	-0,021 (0,95)	-0,337 (0,28)
Trombociti			
1. mjerenje	-0,117 (0,69)	-0,401 (0,16)	-0,433 (0,14)
2. mjerenje	0,017 (0,96)	-0,311 (0,30)	-0,676 (0,02)

3. mjerenje	-0,436 (0,18)	-0,393 (0,23)	-0,474 (0,14)
Leukociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	0,208 (0,48)	0,168 (0,57)	0,736 (<0,001)
2. mjerenje	-0,306 (0,31)	-0,490 (0,09)	0,042 (0,90)
3. mjerenje	-0,34 (0,28)	-0,149 (0,64)	0,078 (0,81)
Neutrofilni granulociti [%]			
1. mjerenje	-0,057 (0,85)	-0,313 (0,28)	0,047 (0,88)
2. mjerenje	-0,410 (0,16)	-0,565 (0,04)	-0,007 (0,98)
3. mjerenje	-0,231 (0,47)	-0,105 (0,74)	-0,218 (0,50)
Neutrofilni granulociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	0,128 (0,66)	-0,022 (0,94)	0,622 (0,02)
2. mjerenje	-0,410 (0,16)	-0,601 (0,03)	-0,028 (0,93)
3. mjerenje	-0,308 (0,33)	-0,062 (0,85)	-0,078 (0,81)

Značajna, pozitivna i jaka veza ukazuje na međuovisnost ukupnog broja limfocita prije operativnog zahvata i udjela Treg limfocita 72 sata nakon operativnog zahvata ($Rho = 0,755$), te udjela limfocita u drugom mjerenju i udjela Treg limfocita 24 sata nakon operativnog zahvata ($Rho = 0,572$).

Tablica 4.4.3.4. Povezanost Treg (%) u tri točke mjerenja s limfocitima, monocitima, eozinofilnim granulocitima, segmentiranim i nesegmentiranim neutrofilnim granulocitima kod primjene TRAXA-e (ispitivana skupina)

primjena TRAXA-e	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	Treg (%) – 0. mjerenje	Treg(%) – 24 sata	Treg (%) – 72 sata
Limfociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	0,246 (0,40)	0,385 (0,17)	0,755 (<0,001)
2. mjerenje	0,358 (0,23)	0,429 (0,14)	0,332 (0,29)
3. mjerenje	-0,056 (0,86)	-0,011 (0,97)	0,246 (0,44)
Limfociti [%]			
1. mjerenje	0,053 (0,86)	0,377 (0,18)	-0,022 (0,94)
2. mjerenje	0,497 (0,08)	0,572 (0,04)	0,085 (0,79)
3. mjerenje	0,014 (0,97)	0,063 (0,85)	0,134 (0,68)
Monociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	0,211 (0,47)	0,169 (0,56)	0,515 (0,07)
2. mjerenje	-0,309 (0,31)	0,046 (0,88)	0,441 (0,15)
3. mjerenje	-0,154 (0,63)	-0,214 (0,5)	0,324 (0,30)
Monociti [%]			
1. mjerenje	0,115 (0,70)	0,053 (0,86)	-0,169 (0,58)

2. mjerenje	0,080 (0,80)	0,416 (0,16)	0,190 (0,55)
3. mjerenje	0,231 (0,47)	-0,175 (0,59)	0,373 (0,23)
Eozinofilni granulociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,055 (0,85)	0,090 (0,76)	0,107 (0,73)
2. mjerenje	0,521 (0,07)	0,355 (0,23)	-0,011 (0,97)
3. mjerenje	0,168 (0,60)	0,069 (0,83)	-0,201 (0,53)
Eozinofilni granulociti [%]			
1. mjerenje	-0,029 (0,92)	0,091 (0,76)	-0,252 (0,41)
2. mjerenje	0,534 (0,06)	0,366 (0,22)	-0,035 (0,91)
3. mjerenje	0,399 (0,20)	0,081 (0,80)	-0,162 (0,62)

Prati se negativna korelacija između udjela Treg limfocita i fibrinogena 72 sata nakon traume. Što je viša vrijednost fibrinogena, udio Treg limfocita je manji u perifernoj krvi treći poslijeoperativni dan (Rho = -0,819).

Tablica 4.4.3.5. Povezanost Treg (%) u tri točke mjerenja s s biokemijskim pokazateljima (CRP, PV, APTV, fibrinogen, D-dimeri, brzina fibrinolize) u skupini bez TRAXA-e (kontrolna skupina)

bez primjene TRAXA-e	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	Treg (%) – 0. mjerenje	Treg(%) – 24 sata	Treg (%) – 72 sata
CRP			
1. mjerenje	0,451 (0,16)	-0,214 (0,55)	-0,365 (0,33)
2. mjerenje	0,587 (0,06)	0,287 (0,42)	0,134 (0,73)
3. mjerenje	0,046 (0,89)	0,250 (0,49)	-0,084 (0,83)
PV			
1. mjerenje	0,001 ($\geq 0,99$)	-0,302 (0,40)	-0,706 (0,03)
2. mjerenje	0,53 (0,09)	0,515 (0,13)	-0,176 (0,65)
3. mjerenje	0,406 (0,21)	0,282 (0,43)	-0,695 (0,04)
APTV			
1. mjerenje	-0,539 (0,09)	-0,486 (0,15)	0,080 (0,84)
2. mjerenje	-0,578 (0,06)	-0,323 (0,36)	0,343 (0,37)
3. mjerenje	0,143 (0,68)	0,291 (0,42)	0,210 (0,59)
Fibrinogen			
1. mjerenje	-0,152 (0,65)	-0,249 (0,49)	-0,214 (0,58)
2. mjerenje	0,001 ($>0,99$)	0,001 ($>0,99$)	-0,055 (0,89)
3. mjerenje	0,331 (0,32)	-0,439 (0,20)	-0,819 (0,01)
D-dimeri			
1. mjerenje	0,128 (0,71)	-0,220 (0,54)	-0,418 (0,26)
2. mjerenje	0,055 (0,87)	-0,110 (0,76)	0,064 (0,87)
3. mjerenje	0,343 (0,3)	0,009 (0,98)	0,128 (0,74)

Fibrinoliza			
1. mjerenje	-0,065 (0,85)	-0,459 (0,18)	-0,275 (0,47)
2. mjerenje	-0,229 (0,50)	-0,400 (0,25)	-0,300 (0,43)
3. mjerenje	-0,293 (0,38)	-0,701 (0,02)	-0,455 (0,22)

Postoji pozitivna korelacija udjela Treg limfocita, CRP-a (Rho = 0,751; Rho = 0,667) i D-dimera (Rho = 0,586) 72 sata poslije operacije što potvrđuje povezanost akutnog upalnog odgovora u traumi, produkata razgradnje fibrinogena i udjela Treg limfocita treći poslijeoperativni dan. Ujedno se prati pozitivna korelacija početnog udjela Treg limfocita i početnih vrijednosti fibrinogena (Rho = 0,555) u ispitivanoj skupini.

Tablica 4.4.3.6. Povezanost Treg (%) u tri točke mjerenja s biokemijskim pokazateljima (CRP, PV, APTV, fibrinogen, D-dimeri, brzina fibrinolize) u skupini s primjenom TRAXA-e (ispitivana skupina)

primjena TRAXA-e	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	Treg (%) – 0. mjerenje	Treg(%) – 24 sata	Treg (%) – 72 sata
CRP			
1. mjerenje	0,467 (0,09)	0,241 (0,41)	0,474 (0,10)
2. mjerenje	-0,017 (0,96)	0,090 (0,77)	0,751 (<0,001)
3. mjerenje	-0,207 (0,52)	0,192 (0,55)	0,667 (0,02)
PV			
1. mjerenje	0,085 (0,77)	-0,162 (0,58)	0,415 (0,16)
2. mjerenje	-0,093 (0,75)	-0,085 (0,77)	0,371 (0,21)
3. mjerenje	-0,421 (0,15)	-0,486 (0,09)	-0,056 (0,86)
APTV			
1. mjerenje	-0,132 (0,65)	-0,026 (0,93)	0,359 (0,23)
2. mjerenje	0,184 (0,53)	-0,015 (0,96)	-0,004 (0,99)
3. mjerenje	0,311 (0,30)	0,433 (0,14)	0,208 (0,52)
Fibrinogen			
1. mjerenje	0,555 (0,04)	0,286 (0,32)	0,163 (0,59)
2. mjerenje	0,163 (0,58)	0,149 (0,61)	-0,079 (0,80)
3. mjerenje	-0,217 (0,48)	-0,008 (0,98)	0,085 (0,79)
D-dimeri			
1. mjerenje	0,154 (0,60)	0,266 (0,36)	-0,003 (0,99)
2. mjerenje	0,376 (0,18)	0,339 (0,24)	0,247 (0,42)
3. mjerenje	0,279 (0,36)	0,064 (0,84)	0,586 (0,04)

Fibrinoliza			
1. mjerenje	0,203 (0,49)	0,127 (0,67)	-0,201 (0,51)
2. mjerenje	-0,188 (0,52)	-0,017 (0,95)	-0,122 (0,69)
3. mjerenje	-0,262 (0,41)	0,044 (0,89)	0,001 (>0,99)

4.4.4. Povezanost biokemijskih pokazatelja s omjerom Th1/Th2

Postoji negativna i značajna korelacija između omjera Th1/Th2 i ITM u sve tri točke mjerenja, kao i negativna povezanost početne vrijednosti trombocita s omjerom Th1/Th2 72 sata nakon zahvata (Rho = -0,655).

Tablica 4.4.4.1. Povezanost omjera Th1/Th2 u tri točke mjerenja s dobi, ITM-om, eritrocitima, hemoglobinom, hematokritom, trombocitima, leukocitima te neurofilnim granulocitima u skupini bez TRAXA-e (kontrolna skupina)

bez primjene TRAXA-e	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	Th1/Th2 1. mjerenje	Th1/Th2 2. mjerenje	Th1/Th2 3. mjerenje
Dob	0,117 (0,77)	-0,083 (0,83)	0,283 (0,46)
ITM	-0,683 (0,04)	-0,767 (0,02)	-0,700 (0,04)
Eritrociti			
1. mjerenje	0,478 (0,14)	0,337 (0,31)	0,246 (0,47)
2. mjerenje	0,373 (0,26)	0,209 (0,54)	0,264 (0,43)
3. mjerenje	0,227 (0,50)	0,036 (0,92)	0,191 (0,57)
Hemoglobin			
1. mjerenje	0,583 (0,06)	0,547 (0,08)	0,56 (0,07)
2. mjerenje	0,46 (0,15)	0,360 (0,28)	0,255 (0,45)
3. mjerenje	0,474 (0,14)	0,378 (0,25)	0,442 (0,17)
Hematokrit			
1. mjerenje	0,581 (0,06)	0,562 (0,07)	0,553 (0,08)
2. mjerenje	0,356 (0,28)	0,222 (0,51)	0,203 (0,55)
3. mjerenje	0,277 (0,41)	0,122 (0,72)	0,211 (0,53)
Trombociti			
1. mjerenje	-0,391 (0,23)	-0,482 (0,13)	-0,655 (0,03)
2. mjerenje	-0,191 (0,57)	-0,300 (0,37)	-0,464 (0,15)
3. mjerenje	-0,336 (0,31)	-0,327 (0,33)	-0,455 (0,16)

Leukociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,169 (0,62)	-0,301 (0,37)	-0,273 (0,42)
2. mjerenje	-0,333 (0,32)	-0,355 (0,28)	-0,114 (0,74)
3. mjerenje	0,214 (0,53)	-0,014 (0,97)	0,073 (0,83)
Neutrofilni granulociti [%]			
1. mjerenje	-0,227 (0,50)	-0,218 (0,52)	-0,200 (0,56)
2. mjerenje	0,068 (0,84)	0,132 (0,70)	0,118 (0,73)
3. mjerenje	-0,182 (0,59)	-0,145 (0,67)	-0,027 (0,94)
Neutrofilni granulociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,182 (0,59)	-0,355 (0,28)	-0,264 (0,43)
2. mjerenje	-0,245 (0,47)	-0,255 (0,45)	-0,091 (0,79)
3. mjerenje	0,091 (0,79)	-0,127 (0,71)	0,045 (0,89)

Značajna je i negativna korelacija između omjera Th1/Th2, 24 sata ($Rho = -0,645$) i 72 sata nakon operativnog zahvata ($Rho = -0,808$) i vrijednosti eozinofilnih granulocita.

Tablica 4.4.4.2. Povezanost omjera Th1/Th2 u tri točke mjerenja s limfocitima, monocitima, eozinofilnim granulocitima, segmentiranim i nesegmentiranim neutrofilnim granulocitima u skupini bez TRAXA-e (kontrolna skupina)

bez primjene TRAXA-e	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost)		
	Th1/Th2 1. mjerenje	Th1/Th2 2. mjerenje	Th1/Th2 3. mjerenje
Limfociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,036 (0,92)	-0,273 (0,42)	-0,227 (0,50)
2. mjerenje	-0,091 (0,79)	-0,173 (0,61)	0,073 (0,83)
3. mjerenje	0,227 (0,50)	0,018 (0,96)	0,055 (0,87)
Limfociti [%]			
1. mjerenje	0,337 (0,31)	0,292 (0,38)	0,241 (0,47)
2. mjerenje	0,009 (0,98)	-0,082 (0,81)	0,009 (0,98)
3. mjerenje	0,136 (0,69)	0,136 (0,69)	0,001 (>0,99)
Monociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,169 (0,62)	-0,200 (0,55)	-0,323 (0,33)
2. mjerenje	-0,128 (0,71)	-0,251 (0,46)	-0,296 (0,38)
3. mjerenje	0,401 (0,22)	0,269 (0,42)	0,319 (0,34)
Monociti [%]			
1. mjerenje	0,073 (0,83)	0,255 (0,45)	0,109 (0,75)
2. mjerenje	0,271 (0,42)	0,294 (0,38)	0,110 (0,75)

3. mjerenje	0,287 (0,39)	0,369 (0,26)	0,333 (0,32)
Eozinofilni granulociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,518 (0,10)	-0,645 (0,03)	-0,509 (0,11)
2. mjerenje	-0,416 (0,20)	-0,580 (0,06)	-0,808 (<0,001)
3. mjerenje	-0,324 (0,33)	-0,553 (0,08)	-0,543 (0,08)
Eozinofilni granulociti [%]			
1. mjerenje	-0,862 (<0,001)	-0,940 (<0,001)	-0,770 (0,01)
2. mjerenje	-0,422 (0,20)	-0,569 (0,07)	-0,807 (<0,001)
3. mjerenje	-0,418 (0,20)	-0,555 (0,08)	-0,645 (0,03)

Tablica 4.4.4.3. Povezanost omjera Th1/Th2 u tri točke mjerenja s dobi, ITM-om, eritrocitima, hemoglobinom, hematokritom, trombocitima, leukocitima te neurofilnim granulocitima u skupini s primjenom TRAXA-e (ispitivana skupina)

primjena TRAXA-e	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	Th1/Th2 1. mjerenje	Th1/Th2 2. mjerenje	Th1/Th2 3. mjerenje
Dob	0,464 (0,11)	0,442 (0,13)	0,298 (0,32)
ITM	0,035 (0,91)	-0,042 (0,90)	-0,014 (0,97)
Eritrociti			
1. mjerenje	-0,286 (0,34)	-0,212 (0,49)	0,030 (0,92)
2. mjerenje	-0,176 (0,57)	-0,129 (0,67)	0,047 (0,88)
3. mjerenje	-0,091 (0,78)	-0,133 (0,68)	-0,021 (0,95)
Hemoglobin			
1. mjerenje	-0,374 (0,21)	-0,209 (0,49)	0,016 (0,96)
2. mjerenje	-0,220 (0,47)	-0,154 (0,62)	-0,005 (0,99)
3. mjerenje	0,077 (0,81)	-0,109 (0,74)	-0,074 (0,82)
Hematokrit			
1. mjerenje	-0,252 (0,41)	-0,219 (0,47)	-0,019 (0,95)
2. mjerenje	-0,204 (0,50)	-0,163 (0,59)	-0,077 (0,80)
3. mjerenje	0,116 (0,72)	-0,011 (0,97)	0,018 (0,96)
Trombociti			
1. mjerenje	-0,377 (0,20)	0,055 (0,86)	-0,275 (0,36)
2. mjerenje	0,210 (0,51)	0,112 (0,73)	-0,140 (0,66)
3. mjerenje	-0,182 (0,59)	0,064 (0,85)	-0,191 (0,57)
Leukociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,165 (0,59)	0,577 (0,04)	0,379 (0,20)

2. mjerenje	-0,330 (0,30)	0,260 (0,42)	0,081 (0,80)
3. mjerenje	0,074 (0,82)	0,620 (0,03)	0,459 (0,13)
Neutrofilni granulociti [%]			
1. mjerenje	0,127 (0,68)	0,325 (0,28)	0,613 (0,03)
2. mjerenje	-0,448 (0,14)	0,007 (0,98)	-0,035 (0,91)
3. mjerenje	-0,007 (0,98)	-0,161 (0,62)	0,105 (0,75)
Neutrofilni granulociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,187 (0,54)	0,665 (0,01)	0,527 (0,06)
2. mjerenje	-0,301 (0,34)	0,063 (0,85)	0,014 (0,97)
3. mjerenje	0,123 (0,70)	0,326 (0,30)	0,322 (0,31)

Početne vrijednosti monocita u značajnoj su i negativnoj vezi s omjerom Th1/Th2 72 sata nakon zahvata ($Rho = -0,638$).

Tablica 4.4.4.4. Povezanost omjera Th1/Th2 u tri točke mjerenja s limfocitima, monocitima, eozinofilnim granulocitima, segmentiranim i nesegmentiranim neutrofilnim granulocitima kod primjene TRAXA-e (ispitivana skupina)

primjena TRAXA-e	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	Th1/Th2 1. mjerenje	Th1/Th2 2. mjerenje	Th1/Th2 3. mjerenje
Limfociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,077 (0,80)	0,308 (0,31)	0,121 (0,69)
2. mjerenje	0,515 (0,09)	0,333 (0,29)	0,350 (0,26)
3. mjerenje	0,070 (0,83)	0,559 (0,06)	0,280 (0,38)
Limfociti [%]			
1. mjerenje	0,225 (0,46)	-0,264 (0,38)	-0,313 (0,30)
2. mjerenje	0,448 (0,14)	0,032 (0,92)	0,032 (0,92)
3. mjerenje	0,084 (0,80)	0,210 (0,51)	0,042 (0,90)
Monociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,410 (0,16)	0,245 (0,42)	-0,047 (0,88)
2. mjerenje	-0,392 (0,21)	-0,123 (0,70)	-0,042 (0,90)
3. mjerenje	-0,385 (0,22)	0,245 (0,44)	0,014 (0,97)
Monociti [%]			
1. mjerenje	-0,443 (0,13)	-0,297 (0,32)	-0,638 (0,02)
2. mjerenje	-0,133 (0,68)	-0,259 (0,42)	-0,119 (0,71)
3. mjerenje	-0,552 (0,06)	-0,224 (0,48)	-0,308 (0,33)

Eozinofilni granulociti [$\cdot 10^9/L$]			
1. mjerenje	-0,187 (0,54)	-0,047 (0,88)	-0,193 (0,53)
2. mjerenje	0,219 (0,49)	0,176 (0,58)	-0,078 (0,81)
3. mjerenje	0,330 (0,30)	0,196 (0,54)	-0,046 (0,89)
Eozinofilni granulociti [%]			
1. mjerenje	-0,146 (0,63)	-0,234 (0,44)	-0,454 (0,12)
2. mjerenje	0,211 (0,51)	0,183 (0,57)	-0,113 (0,73)
3. mjerenje	0,217 (0,50)	0,077 (0,81)	-0,196 (0,54)

Postoji značajna i negativna korelacija omjera Th1/Th2, 24 sata ($Rho = -0,799$) i 72 sata nakon traume ($Rho = -0,849$) te vrijednosti fibrinogena 24 sata nakon traume u kontrolnoj skupini.

Tablica 4.4.4.5. Povezanost omjera Th1/Th2 u tri točke mjerenja s biokemijskim pokazateljima (CRP, PV, APTV, fibrinogen, D-dimeri, brzina fibrinolize) u skupini bez TRAXA-e (kontrolna skupina)

bez primjene TRAXA-e	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	Th1/Th2 1. mjerenje	Th1/Th2 2. mjerenje	Th1/Th2 3. mjerenje
CRP			
1. mjerenje	-0,032 (0,92)	-0,267 (0,43)	-0,203 (0,55)
2. mjerenje	-0,145 (0,67)	-0,118 (0,73)	0,209 (0,54)
3. mjerenje	-0,009 (0,98)	-0,155 (0,65)	0,018 (0,96)
PV			
1. mjerenje	-0,073 (0,83)	-0,147 (0,67)	-0,046 (0,89)
2. mjerenje	-0,416 (0,20)	-0,489 (0,13)	-0,543 (0,08)
3. mjerenje	-0,064 (0,85)	-0,247 (0,46)	-0,206 (0,54)
APTV			
1. mjerenje	-0,064 (0,85)	-0,105 (0,76)	-0,064 (0,85)
2. mjerenje	0,009 (0,98)	-0,073 (0,83)	0,136 (0,69)
3. mjerenje	-0,059 (0,86)	-0,073 (0,83)	-0,210 (0,54)
Fibrinogen			
1. mjerenje	-0,558 (0,07)	-0,787 (<0,001)	-0,636 (0,04)
2. mjerenje	-0,626 (0,04)	-0,799 (<0,001)	-0,849 (<0,001)
3. mjerenje	-0,314 (0,35)	-0,415 (0,20)	-0,519 (0,10)
D-dimeri			
1. mjerenje	0,109 (0,75)	0,155 (0,65)	-0,100 (0,77)

2. mjerenje	0,094 (0,78)	0,219 (0,52)	0,273 (0,42)
3. mjerenje	-0,442 (0,17)	-0,288 (0,39)	-0,126 (0,71)
Fibrinoliza			
1. mjerenje	0,129 (0,71)	0,065 (0,85)	0,065 (0,85)
2. mjerenje	0,211 (0,53)	0,053 (0,88)	0,053 (0,88)
3. mjerenje	-	-0,058 (0,87)	-0,377 (0,25)

Značajna je i pozitivna veza početnih vrijednosti CRP-a s omjerom Th1/Th2 ($Rho = 0,559$) nakon 24 sata od zahvata.

Tablica 4.4.4.6. Povezanost omjera Th1/Th2 u tri točke mjerenja s biokemijskim pokazateljima (CRP, PV, APTV, fibrinogen, D-dimeri, brzina fibrinolize) u skupini s primjenom TRAXA-e (ispitivana skupina)

primjena TRAXA-e	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	Th1/Th2 1. mjerenje	Th1/Th2 2. mjerenje	Th1/Th2 3. mjerenje
CRP			
1. mjerenje	-0,044 (0,89)	0,559 (0,04)	0,256 (0,40)
2. mjerenje	-0,361 (0,25)	0,455 (0,14)	0,389 (0,21)
3. mjerenje	-0,410 (0,19)	-0,046 (0,89)	0,095 (0,77)
PV			
1. mjerenje	-0,452 (0,12)	0,284 (0,35)	0,298 (0,32)
2. mjerenje	-0,419 (0,15)	0,419 (0,15)	0,298 (0,32)
3. mjerenje	-0,105 (0,75)	0,431 (0,16)	0,378 (0,23)
APTV			
1. mjerenje	-0,149 (0,63)	0,176 (0,56)	0,003 (0,99)
2. mjerenje	0,157 (0,61)	0,072 (0,82)	-0,105 (0,73)
3. mjerenje	0,207 (0,52)	-0,014 (0,97)	-0,238 (0,46)
Fibrinogen			
1. mjerenje	-0,066 (0,83)	0,260 (0,39)	-0,188 (0,54)
2. mjerenje	0,008 (0,98)	0,207 (0,50)	-0,207 (0,50)
3. mjerenje	0,060 (0,85)	0,439 (0,15)	0,144 (0,65)
D-dimeri			
1. mjerenje	0,383 (0,20)	-0,107 (0,73)	-0,069 (0,82)
2. mjerenje	0,524 (0,07)	0,346 (0,25)	0,444 (0,13)
3. mjerenje	-0,249 (0,44)	0,270 (0,40)	0,133 (0,68)

Fibrinoliza			
1. mjerenje	-0,057 (0,85)	-0,114 (0,71)	-0,228 (0,45)
2. mjerenje	-0,216 (0,48)	-0,018 (0,95)	-0,081 (0,79)
3. mjerenje	-	-	-

Ocjena rada
u tijeku

Ocjena rada u tijeku

5. RASPRAVA

U istraživanju smo na modelu sterilne traume, koji predstavlja operacijski zahvat ugradnje totalne endoproteze koljena pratili hematološke, imunološke i molekularne parametre upale kako bi pokušali objasniti uzrok promjena pojedinačnih komponenti imunološkog sustava Th1, Th2 i Treg subpopulacije limfocita i prirodu procesa koji dovodi do promjena u populaciji imunoloških stanica u promjenjivom okruženju, primjenom antifibrinolitika traneksamične kiseline (TRAXA). Isti parametri su uspoređeni s kontrolnom skupinom u kojoj nije bilo indikacije za nadoknadom krvnim pripravcima niti primjenom traneksamične kiseline ili je ista kontraindicirana zbog pridruženih bolesti.

Mnogobrojna znanstvena istraživanja o utjecaju traneksamične kiseline na smanjenje gubitak krvi kod politraume i velikih operativnih zahvata kao i nizak postotak trombogenih komplikacija (59) (60) (61) (62) su omogućila da se lijek uvede u kliničku praksu, koja prema NICA smjernicama od 2015. godine podrazumijeva njezinu primjenu kada je očekivani gubitak krvi veći od 500ml (63).

Optimalno vrijeme davanja lijeka, veličina doze, put i duljina primjene TRAXA-e još uvijek nisu uniformni.

Antifibrinolitik se primjenjuje s ciljem zaustavljanja prirodnog procesa fibrinolize koji nastupa u ranom periodu nakon traume. Promjene u fibrinolitičkom sustavu su opisane u sindromu traumom inducirane koagulopatije (TIC) 2015.godine. Rani TIC se manifestira unutar 6 sati od ozljede. Karakterizira ga nemogućnost postizanja hemostaze zbog ubrzane fibrolize što može dovesti do nekontroliranog krvarenja i dugotrajnog šoka. Kasni TIC nastupa obično 24 sata nakon ozljede i predstavlja stanje hiperkoagulabilnosti nastalo kao posljedica isključivanja fibrinolize. Prijelaz iz hipokoagulabilnosti u hiperkoagulabilnost može se dogoditi unutar nekoliko minuta ili sati ili biti odgođen danima (35).

Analizom utjecaja antifibrinolitika na koagulacijski proces, istraživanje je pokušalo obuhvatiti cjelovitost odgovora u traumi i utjecaj na imunološki odgovor koji je bitna odrednica u procesu regeneracije tkiva kao i obrani organizma na prijeteće infekcije.

Interpretacija rezultata koji govore o povezanosti traume, koagulacijskog procesa, upalnog odgovora i imunomodulacije produbljuje našu spoznaju o dinamici i složenosti regulacijskih procesa.

Iako su brojne studije kao Poise-3 (60), Atacas (61) i Crash-2 (62) dokazale smanjenje krvarenja i smrtnosti nakon primjene traneksamične kiseline, provedeno istraživanje nije pokazalo razliku u

opsegu krvarenja i stupnju poslijeoperacijske anemije između ispitivane i kontrolne skupine kod operativnog zahvata ugradnje TEP-a. Unapređenjem kirurških tehnika i usvajanjem novih znanstvenih spoznaja u kliničku praksu nije bilo moguće pratiti krvne gubitke na drenove. Naime, nove kirurške tehnike podrazumijevaju zatvaranje operativne rane bez postavljanja drenova, s ciljem tamponiranja iste koagulima stvorenim unutar zgloba i u potkožnom tkivu.

Dolazimo do pretpostavke da je unapređenje kirurških tehnika pridonijelo manjem gubitku krvi u ranom poslijeoperativnom periodu na što ukazuje analiza rezultata vrijednosti eritrocita, hemoglobina i hematokrita koja nije pokazala statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina bolesnika uz napomenu da je trajanje operativnog zahvata bilo približno jednako između različitih operatera.

Ostaje otvoreno pitanje o utjecaju traneksamične kiseline na koagulacijske parametre, brzinu fibrinolize i produkciju D-dimera.

Analizom parametara koagulacije nije bilo statistički značajne razlike (tablica 4.2.5.) u brzini fibrinolize između ispitivane i kontrolne skupine u sva tri mjerenja. Studija je pokazala da koncentracija TRAXA-e između 10 i 15 mg/l rezultira značajnom inhibicijom fibrinolize, dok su koncentracije između 5 i 10 mg/l djelomično inhibirale fibrinolizu (75). Prema usvojenom protokolu za operativni zahvat TEP-a koljena primjenjuje se doza od 2 g traneksamične kiseline u dvije podijeljene doze u razmaku od tri sata što je vrijeme poluzivota lijeka. Možemo zaključiti da ordinirana doza lijeka nije dovoljna za postizanje koncentracije koja bi utjecala na brzinu fibrinolize.

Rezultat fibrinolitičke aktivnosti je produkcija fibrin degradacijskih produkata kao što su D-dimeri s dokazanom proupalnom aktivnošću (38).

Analizom rezultata (tablica 4.2.5.) nije dokazana statistički značajna razlika vrijednosti D-dimera između ispitivane i kontrolne skupine, no uočena je statistički značajna razlika u kretanju vrijednosti D-dimera unutar ispitivane i kontrolne skupine. Unutar ispitivane skupine prati se statistički značajno smanjenje produkcije D-dimera 72h nakon operativnog zahvata. U kontrolnoj skupini u kojoj nije ordinirana TRAXA, vrijednost D-dimera raste 24 sata nakon traume s tendencijom produkcije iste vrijednosti i nakon 72 sata. Statistički značajna razlika u kretanju vrijednosti D-dimera unutar pojedine skupine ukazuje na inhibirajuća fibrinolitička svojstva traneksamične kiseline u ordiniranoj dozi u ispitivanoj skupini. Traneksamična kiselina ometa

fibrinolitički put smanjujući potrošnju fibrinogena i otapanje ugruška što se dokazuje smanjenim stvaranjem D-dimera (76).

Nastavno na primjenu antifibrinolitika traneksamične kiseline u istraživanju nije dokazana statistički značajna razlika u kretanju vrijednosti proteina akutne faze upale, CRP-a između ispitivanih skupina. Protein akutne faze, CRP bilježi statistički značajnu razliku vrijednosti unutar pojedine skupine (tablica 4.2.3.), između sva tri mjerenja s tendencijom rasta i nakon 72h. Prethodna studija je pokazala da visoke doze TRAXA-e, više od 6g intravenozno mogu oslabiti upalni učinak i modulirati imunološki odgovor kod pacijenata nakon totalne endoproteze koljena (77) što su tri puta više doze u odnosu na primijenjenu dozu u ovoj studiji.

Studija je dokazala imunomodulacijski utjecaj antifibrinolitika traneksamične kiseline na subpopulacije limfocita Th1 i Th2 kao i njihov omjer.

Postoji više faktora koji utječu na diferencijaciju CD4+ limfocita u podskupine Th1 i Th2 limfocita. Osim genetske pozadine, značajnu ulogu imaju stanice urođenog imunološkog odgovora koji proizvodnjom citokina doprinose usmjeravanju razvoja. Makrofagi koji čine prvu liniju obrane protiv stranih antigena potiču Th1 polarizaciju proizvodnjom IL12 ili Th2 polarizaciju proizvodnjom IL-4 (78), a time utječu na vrstu efektnog imunološkog odgovora.

Limfocitna subpopulacija Th1 ima značajnu ulogu u adaptivnom imunološkom odgovoru i obrani organizma od unutrastaničnih patogena, virusa i bakterija. Glavna funkcija Th1 stanica je aktiviranje staničnog imunološkog odgovora, dok limfocitna subpopulacija Th2 proizvodi protuupalne citokine interleukine-4 (IL-4), interleukin-5 (IL-5) i interleukin-13 (IL-13), koji su ujedno povezani s poticanjem IgE i eozinofilnog odgovora u atopiji (79). Glavna funkcija Th2 stanica je aktiviranje imunološkog odgovora posredovanog protutijelima koji je odgovoran za obranu organizma od izvanstraničnih patogena.

Analizom rezultata statističke obrade (tablica 4.2.6) prisutna je statistički značajna razlika u smanjenju apsolutne vrijednosti Th1 limfocita 24 sata nakon traume unutar obje skupine s tendencijom porasta broja Th1 limfocita 72 sata nakon operacije.

Iako je udio Th2 limfocitne subpopulacije u perifernoj krvi mali, zabilježen je statistički značajan porast u udjelu Th2 limfocita unutar ispitivane i kontrolne skupine nakon 24 sata. Isti statistički značajni trend promjena u apsolutnom broju Th2 limfocita je zabilježen unutar ispitivane skupine dok nema statistički značajnog kretanja apsolutnog broja Th2 limfocita unutar kontrolne skupine.

Opisana kretanja porasta Th2 limfocita i pada Th1 limfocita 24 sata nakon traume ukazuju na rano usmjeravanje imunološke reakcije utjecajem prirodnog imunološkog sustava u kojem značajnu ulogu imaju makrofagi s ciljem uspostave ravnoteže između protuupalnoga i prouupalnog odgovora.

Pokazatelj usmjeravanje imunološke reakcije je omjer subpopulacije limfocita Th1/Th2 koji nam ukazuje na smjer kretanja imunološkog odgovora. Zabilježeno je statistički značajno smanjenje omjera Th1/Th2 u kontrolnoj skupini 24 sata nakon traume što ukazuje na pomak homeostaze prema Th2 odgovoru kojeg obilježava produkcija protuupalnih citokina. Iz prikazanih rezultata možemo zaključiti da snažniji poslijetraumatski upalni odgovor, u kontrolnoj skupini u kojoj nije ordinirana TRAXA, usmjerava imunološku reakciju prema proizvodnji protuupalnih citokina 24 sata nakon traume s ciljem što bržeg postizanja imunološke homeostaze.

Prethodno navedeno usmjeravanje imunološkog odgovora potvrđuje statistički značajna razlika u vrijednosti eozinofilnih granulocita između kontrolne i ispitivane skupine 72 sata nakon operativnog zahvata. Protuuplani citokini Th2 odgovora su povezani s poticanjem IgE i eozinofilnog odgovora. Eozinofili pohranjuju i na stimulaciju brzo izlučuju prethodno formirane citokine koji iniciraju Th2, uključujući IL-4, IL-13, IL-6 i IL-25 (79).

Rezultati naše studije koreliraju sa studijom koja je proučavala omjer Th1/Th2 kod pacijenata s atopijom u različitom stadiju bolesti (83). U akutnoj fazi bolesti uočeno je značajno smanjenje omjera Th1/Th2 u usporedbi s omjerom limfocitne subpopulacije pacijenata u remisiji. Isto kretanje subpopulacije limfocita je zabilježeno kod pacijenata u kontrolnoj skupini koja nije dobila TRAXA-u.

Spermanovim koeficijentom je analizirana negativna korelacija između vrijednosti fibrinogena, Th1 limfocita i omjera Th1/Th2 limfocita (tablica 4.4.4.5.) što ukazuje na značajnu ulogu fibrinogena u usmjeravanju imunološkog odgovora prema Th2 limfocitnom protuupalnom odgovoru 24 sata nakon operativnog zahvata kod pacijenata kod kojih nije primijenjena TRAXA. Iz prethodnih studija je dokazana važna uloga fibrinogena i plazminogena u ranom upalnom odgovoru (80). Upalni odgovor bi mogao usmjeriti imunološki odgovor prema proizvodnji protuupalnih citokina s ciljem ranog postizanja imunološke homeostaze.

Treg stanice imaju supresivnu ulogu u ukupnom imunološkom odgovoru. Analizom rezultata apsolutne vrijednosti Treg limfocita (tablica 4.2.7.) je dokazano statistički značajno smanjenje vrijednosti Treg limfocita 24 sata nakon traume. Kretanje vrijednosti Treg je u korelaciji sa smanjenjem ukupnog broja limfocita u perifernoj krvi (tablica 4.2.3.).

Analizom udjela limfocita u diferencijalnoj krvnoj slici (tablica 4.2.4) vidljiva je statistički značajna razlika njihovog udjela unutar ispitivane skupine između prvog i druga dva mjerenja. Porast udjela limfocita u leukogramu ispitivane skupine 24 sata nakon traume ukazuje na raniju aktivaciju adaptivnog imunološkog odgovora u usporedbi s kontrolnom skupinom u kojoj je limfopenija zabilježena 24 sata nakon traume s tendencijom njihova porasta nakon 72h, no ispod početnih vrijednosti.

Brojne studije su ukazale na supresivnu aktivnost Treg limfocita (45) (46) (47), no bitno je ukazati da vrijeme njihove aktivacije korelira s oporavkom funkcije limfocita nakon traume. Iz prethodnih studija je dokazano da je neuspjeh u normalizaciji limfopenije kod teško ozlijeđenih pacijenata povezan sa značajno većom smrtnošću (81).

Rezultati naše studije koreliraju s studijom koja je proučavala razinu Treg kod pacijenata s atopijom u akutnoj fazi bolesti (83). U akutnoj fazi bolesti prisutne su niže vrijednosti Treg limfocita u usporedbi s bolesnicima u remisiji. Isto kretanje subpopulacije limfocita je zabilježeno kod obje skupine pacijenata.

Spermanovim testom korelacije prati se pozitivna korelacija u kretanju udjela Treg limfocita, CRP-a i D-dimera 72 sata poslije operacije u ispitivanoj skupini što ukazuje na moguću povezanost akutnog upalnog odgovora u traumi, produkata razgradnje fibrinogena (D-dimera) i udjela Treg limfocita treći poslijeoperativni dan. Razine CRP-a u plazmi rastu s oko 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ na više od 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ unutar 24–72 h nakon ozbiljnog oštećenja tkiva kao što je trauma (82).

Prethodno navedena pozitivna korelacija nije uočena kod pacijenata u kontrolnoj skupini.

Možemo zaključiti da je utjecaj različitog fenotipskog odgovora bitan u različitim vremenskim točkama s ciljem što ranije uspostave imunološke homeostaze i postizanja adekvatnog odgovora na strane antigene.

Ograničenja studije su veličina uzorka koja je bila relativno mala, moguća prisutna odstupanja u interpretaciji rezultata mjerenja pojedinih populacija limfocita protočnim citometrom kao i ograničeno vrijeme uzorkovanja do 3. dana poslije operativnog zahvata.

Usprkos ograničenjima vjerujem da je studija ukazala na opažanja koja bi u budućnosti mogla pridonijeti razumijevanju imunološkog zbivanja u sterilnoj traumi s ciljem personaliziranog pristupa pacijentima imunomodulacijom, radi bržeg uspostavljanjem imunološke homeostaze kako bi se stvorilo okruženje koje će pridonijeti bržoj regeneraciji tkiva i smanjenju mogućih infektivnih komplikacija u traumi kao što je operativni zahvat.

Ocjena rada u tijeku

6. ZAKLJUČCI

Na temelju rezultata dobivenih na ispitivanom uzorku bolesnika koji su pristupili operacijskom zahvatu ugradnje totalne endoproteze koljena (TEP) istraživanje donosi sljedeće zaključke:

1. Antifibrinolitik, traneksamična kiselina nije smanjila poslijeoperativno krvarenje niti posljedičnu anemiju kod operativnog zahvata ugradnje TEP-a do 3. dana nakon operativnog zahvata.
2. Rezultati studije nisu pokazali učinak antifibrinolitika traneksamične kiseline na brzinu fibrinolize u primijenjenoj dozi od 2 g intravenozno kod operacijskog zahvata TEP-a.
3. Primjena antifibrinolitika traneksamične kiseline smanjuje produkciju fibrin degradirajućih produkata, D-dimera u primijenjenoj dozi u ispitivanoj skupini 3. poslijeoperativni dan što ukazuje na njezina inhibirajuća fibrinolitička svojstva.
4. Operacijski zahvat ugradnje TEP-a u organizmu potiče proizvodnju proteina akutne faze, C-reaktivnog proteina (CRP) u obje skupine bolesnika što ukazuje na proupalni učinak sterilne traume.
5. Traneksamična kiselina modulira adaptivni imunološki odgovor 24 sata nakon operativnog zahvata na što ukazuje ravnoteža između proupalnog Th1 i protupalnog Th2 odgovora izražen omjerom Th1/Th2. Naime, u kontrolnoj skupini je zabilježeno značajno smanjenje omjera Th1/Th2 što ukazuje na usmjeravanje reakcije prema protuupalnom odgovoru.
6. Usmjeravanje reakcije prema Th2 protuupalnom odgovoru potvrđuje povećana produkcija eozinofila u kontrolnoj skupini budući da Th2 stanice potiču njihovu diferencijaciju.
7. Spermanovim koeficijentom korelacije uočena je negativna korelacije fibrinogena, Th1 limfocita kao i omjera Th1/Th2 što ukazuje na njegov proupalni učinak.
8. Nije dokazan utjecaj traneksamične kiseline na populaciju Treg limfocita u ranom poslijeoperativnom periodu. Njihovo povećanje prati postraumatski oporavak limfocitne funkcije.
9. Spermanovim testom korelacije prati se pozitivna korelacija u kretanju udjela Treg limfocita, CRP-a i D-dimera 72 sata poslije operacije u ispitivanoj skupini što ukazuje na značaj Treg limfocita u kasnoj imunološkoj reakciji na upalu budući da imaju supresivnu ulogu u imunološkoj reakciji organizma.

S obzirom na ograničenja primijenjene metodologije i malog broja ispitanika, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se potvrdile temeljne spoznaje koje bi mogle usmjeriti liječenje prema

individualnom odgovoru organizma. Spoznaja o vremenskoj kaskadi imunološkog odgovora i imunološkim stanicama koje u njoj sudjeluju otvara put prema njihovoj modulaciji.

Praćenjem imunološkog statusa bolesnika i boljim poznavanjem mehanizma poslijetraumatske imunosupresije omogućilo bi uvođenje pravovremenih i individualiziranih postupaka moduliranja imunološkog statusa bolesnika.

Ocjena rada
u tijeku

Ocjena rada
u tijeku

7. CITIRANA LITERATURA

1. Slipac, J. *Europske smjernice u praksi dokazanih postupaka za provedbu programa Patient Blood management*. s.l. : Medix, 2019. pp. 25: 222-229.
2. RC., Bone. *Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS)*. s.l. : Ann Intern Med, 1996. pp. 125: 680-687.
3. JM, Lord, et al. *The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment*. s.l. : Lancet, 2014. pp. 384: 1455-1465.
4. Ward, Nicholas S., Casserly, B. and Ayala, A. *The Compensatory Anti-inflammatory Response syndrome (CARS) in Critically ill patients*. s.l. : Clin Chest Med, 2008. pp. 29: 617-629.
5. Osuka, A, Ogura, H and Ueyama, M. *Immune response to traumatic injury: harmony and discordance of immune system homeostasis*. s.l. : Acute Medicine and Surgery, 2014. pp. 1:63-69.
6. Islam MN, Bradly BA, Ceredig R. *Sterile post-traumatic immunosuppression, Clinical & Translational Immunology*. 2016. p. 5(4):77.
7. Fragkou PC, Torrance HD, Pearse RM. *Perioperative blood transfusion is associated with a gene transcription profile characteristic of immunosuppression*. s.l. : Critical Care, 2014. pp. 18(5):541-x.
8. Islam NWM, Mehendale S, Hall M. *Post-traumatic immunosuppression is reversed by (2)anti-coagulated salvaged blood transfusion: deductions from studying immune status after knee arthroplasty*. s.l. : Clinical and Experimental Immunology, 2014. pp. 177(2):509-520.
9. B., Astedt. *Clinical pharmacology of tranexamic acid*. s.l. : Scand J Gastroenterol, 1987. pp. 22-25. Vol. 22.
10. Oremus k, Sostaric S, Trkulja V, Haspl M. *Influence of tranexamic acid on postoperative autologous blood retransfusion in primary total hip and knee arthroplasty: a randomized controlled trial*. *Transfusion*. 2014. pp. 54(1):31-41.
11. Da, Hanry, Pa, Charless and AJ, Moxey. *Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011.
12. R, Friedman, et al. *Allogeneic Blood Transfusions and Postoperative Infections After Total Hip or Knee Arthroplasty*. *J Bone Joint Surg Am*. 2014. pp. 96(4):272-278.
13. J.J., Jimenez, JL, Iribarren and L, Lorente. *Tranexamic acid attenuates inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery through blockade of fibrinolysis: a case control study followed by a randomized double-blind controlled trial*. s.l. : Crit Care, 2007. p. 117.
14. F, Venet, CS, Chung and H, Kherouf. *Increased circulating regulatory T cells (CD4+CD25+CD127-) contribute to lymphocyte anergy in septic shock patients*. 2009. pp. 35(4):678-686.
15. F, Venet, CS, Chung and G, Monneret. *Regulatory T cel populations in sepsis and trauma*. *J Leukoc Biol*. 2008. pp. 83(3):523-535.
16. Belkaid, Y. & Tarbell, K. *Regulatory T cells in the control of host- microorganism interactions*. s.l. : Annu. Rev. Immunol., 2009. pp. 7(11): 875-888.
17. I, Andreis. *Imunologija*. Zagreb : Medicinska Naklada, 2010.
18. Em, Shevach, Ra, DiPaolo and Andersson. *The lifestyle of naturally occurring CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells*. s.l. : Immunol Rev, 2006. pp. 212:60-73.

19. N, Seddiki, B, Santner-Nanan and J, Martinson. *Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells*. s.l. : J Exp Med, 2006. pp. 203(7):1693-700.
20. P, Spandidea, M, Rodi and A, Chatziantoniou. *Effect Of Allogeneic Blood Transfusion On Peripheral Blood Tregs and Cytokine Levels Of Patients That Underwent Joint Replacement Surgery*. *Blood*. 2013. pp. 122(21):2287-2287.
21. TJ, Kean, et al. *MSCs: Delivery Routes and Engraftment, Cell-Targeting Strategies, and Immune Modulation*. *Stem Cells Int*. 2013. pp. 1- 13.
22. R, Medzhitov. *Origin and physiological roles of inflammation*. *Nature*. 2008. pp. 454:428-35.
23. RC, Bone. *Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS*. *Crit Care Med*. 1996. pp. 24(7):1125-1128.
24. NS, Ward, B, Casserly and A, Ayala. *The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients*. *Clin Chest Med*. 2008. pp. 29(4):617-viii.
25. Hall, et al. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 12th edition*. Philadelphia : s.n., 2011.
26. A.K., Abbas, A.H., Lichtman and S, Pillai. *Stanična i molekularna imunologija*. Zagreb : Medicinska Naklada, 2018.
27. MT, Montero Vega and A, de Andreas Martin. *The significance of toll-like receptors in human diseases*. *Allergol Immunopathol*. 2009. pp. 37(5):252-263.
28. Noehring, SM, Goyal, A and Patel, BC. *Reactive Protein*. In: *StatPearls. Treasure Island (FL)*. s.l. : StatPearls, 2023.
29. K, Ikeda, et al. *C5a induces tissue factor activity on endothelial cells*. *Thromb Haemost*. 1997. pp. 77:394-398.
30. P, Hillmen, NS, Young and J, Schubert. *The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. s.l. : N Engl J Med, 2006. pp. 355(12):1233-1243.
31. RA, Gruppo and RP, Rother. *Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome*. s.l. : N Engl J Med, 2009. pp. 360(5):544-546.
32. K, Kambas and MM, Markiewski, Pneumatikos IA. *C5a and TNF-alpha up-regulate the expression of tissue factor in intra-alveolar neutrophils of patients with the acute respiratory distress syndrome*. *J Immunol*. 2008. pp. 180(11):7368-7375.
33. Barash, P. G., Cullen, B. F., Stoelting, R. K., Cahalan, M. K., Stock, M. C., & Ortega, R. *Clinical anesthesia*. s.l. : Wolters Kluwer Health, 2013. Vol. Seventh edition.
34. Mann KG, Freeman K. *TACTIC: Trans-Agency Consortium for Trauma-Induced Coagulopathy*.;13 Suppl 1(0 1):S63-S71. doi:10.1111/jth.12981. s.l. : J Thromb Haemost., 2015. pp. 13 Suppl 1(0 1):S63-S71.
35. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, et al. *Trauma-induced coagulopathy*. s.l. : Nat Rev Dis Primers., 2022. p. 8(1):25.
36. RA, Kirby NC, Bannish BE, Hudson NE, Tutwiler V. *Fibrinolysis: an illustrated review*. s.l. : Res Pract Thromb Haemost., 2023. p. 7(2):100081.
37. Jennewein C, Tran N, Paulus P, Ellinghaus P, Eble JA, Zacharowski K. *Novel aspects of fibrin(ogen) fragments during inflammation*. 2011. pp. 17(5-6):568-573.
38. Robson SC, Shephard EG, Kirsch RE. *Fibrin degradation product D-dimer induces the synthesis and release of biologically active IL-1 beta, IL-6 and plasminogen activator inhibitors from monocytes in vitro*. 1994. pp. 86(2):322-326.

39. Theusinger, Oliver M. MD, et al. *Changes in Coagulation in Standard Laboratory Tests and ROTEM in Trauma Patients Between On-Scene and Arrival in*. 2015. pp. 120(3):p 627-635.
40. Johna S, Cemaj S, O'Callaghan T, Catalano R. *Effect of tissue injury on D-Dimer levels: a prospective study in trauma patients*. 2002. pp. 8(1):CR5-CR8.
41. Maecker HT, McCoy JP, Nussenblatt R. *Standardizing immunophenotyping for the Human Immunology Project*. s.l. : Nat Rev Immunol., 2012. pp. 12(3):191-200.
42. Marik PE, Flemmer M. *The immune response to surgery and trauma: Implications for treatment*. s.l. : Trauma Acute Care Surg., 2012. pp. 73(4):801-808.
43. Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Miyazaki M. *Immunosuppression following surgical and traumatic injury*. s.l. : Surg Today, 2010. pp. 40:793-808.
44. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. *Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases*. s.l. : J Immunol, 1995. pp. 155(3):1151-64.
45. Itoh M, Takahashi T, Sakaguchi N, Kuniyasu Y, Shimizu J, Otsuka F, Sakaguchi S. *Thymus and autoimmunity: production of CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T cells as a key function of the thymus in maintaining immunologic self-tolerance*. s.l. : J Immunol, 1999. pp. 162(9):5317-26.
46. Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, Yagi H, Hori S, Fehervari Z, Shimizu J, Takahashi T, Nomura T. *Foxp3+ CD25+ CD4+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease*. s.l. : Immunol Rev, 2006. pp. 212:8-27.
47. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T & Ono M. *Regulatory T cells and immune tolerance*. 2008. pp. 133, 775-787 .
48. Belkaid, Y. and Tarbell, K. *Regulatory T cells in the control of host- microorganism interactions*. s.l. : Annu. Rev. Immunol, 2009. pp. 27: 551-589.
49. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. *Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells*. s.l. : Nat Immunol., 2003. pp. 4(4):330-6.
50. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. *Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3*. 2003. pp. 299(5609):1057-61.
51. Fontenot, J.D. *Regulatory T cell lineage specification by the forkhead transcription factor Foxp3*. *Immunity* 22, 329-341. 2005. pp. 329-341 .
52. Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, Szot GL, Lee MR, Zhu S, Gottlieb PA, Kapranov P, Gingeras TR, Fazekas de St Groth B, Clayberger C, Soper DM, Ziegler SF, Bluestone JA. *CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells*. *J Exp Med*. 2006 Jul 10;203(7):1701-11. doi: 10.1084/jem.20060772. Epub 2006 Jul 3. PMID: 16818678; PMCID: PMC2118339. 2006. pp. 203(7):1701-11.
53. Yamaguchi, T. & Sakaguchi S. *regulatory T cells in immune surveillance and treatment of cancer*. *Semin : Cancer Biol*, 2006. pp. 16, 115-123.
54. Dombrowski Y, O'Hagan T, Dittmer M, Penalva R, Mayoral SR, Bankhead P, Fleville S, Eleftheriadis G, Zhao C, Naughton M, Hassan R, Moffat J, Falconer J, Boyd A, Hamilton P, Allen IV, Kissenpfennig A, Moynagh PN, Evergren E, Perbal B, Williams AC, Ingram. *Regulatory T cells promote myelin regeneration in the central nervous system*. s.l. : Nat Neurosci., 2017. pp. 20(5):674-680.

55. Lio, C.w. & Hsieh, C.S. *A two-step process for thymic regulatory T cell development. Immunity* 28, 100–111. 2008. pp. 100–111 .
56. Sakaguchi S, Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, Yamaguchi T. *Regulatory T cells: how do they suppress immune responses?* 2009. pp. 21(10):1105-11.
57. D, Estcourt LJ, Brunskill SJ. *Antifibrinolytics (lysine analogues) for the prevention of bleeding in patients with haematological disorders.* 2013. p. (7):CD009733.
58. S, Sato S, Takada Y, Okamoto U. *An active stereo-isomer (trans-form) of AMCHA and its antifibrinolytic (antiplasminic) action in vitro and in vivo.* 1964. pp. 13:177-185.
59. K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. *Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis.* 2012. p. 344:e3054.
60. PJ, Marcucci M, Painter TW, *etal* POISE-3 Investigators. *Tranexamic acid in patients undergoing noncardiac surgery.* s.l. : N Engl J Med, 2022. pp. 386:-97.
61. PS, Smith JA, Forbes A. *etal* ATACAS Investigators of the ANZCA Clinical Trials Network. *Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery.* s.l. : N Engl J Med, 2017. pp. 376:-48.
62. Roberts I, Shakur H, Afolabi A, *etal* CRASH-2 collaborators. *The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial.* 2012. pp. 377:-101.
63. *Blood transfusion.* s.l. : NICE guideline NG24, 2015. p. Recommendation 1.1.5.
64. Lei YT, Xie JW, Huang Q, Huang W, Pei F. *The antifibrinolytic and anti-inflammatory effects of a high initial-dose tranexamic acid in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial.* s.l. : Int Orthop, 2020. pp. 44(3):477-486.
65. Carge, Michael MD, Diebel, Lawrence N. MD and Liberati, David M. MS. *The effect of tranexamic acid dosing regimen on trauma/hemorrhagic shock-related glycocalyx degradation and endothelial barrier permeability: An in vitro model* Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2022. pp. 92(5):p 812-820.
66. Y, Guo W, An L, Fang W, Liu Y, Wang X, An L. *Postoperative shed autologous blood reinfusion does not decrease the need for allogeneic blood transfusion in unilateral and bilateral total knee arthroplasty.* 2019.
67. Islam N, Whitehouse M, Mehendale S, *Post-traumatic immunosuppression is reversed by anti-coagulated salvaged blood transfusion: deductions from studying immune status after knee arthroplasty.* s.l. : Clin Exp Immunol., 2014. pp. 177:509-520.
68. Carson JL, Stanworth SJ, Guyatt G. *Red Blood Cell Transfusion: 2023 AABB International Guidelines.* 2023. pp. 330(19):1892–1902.
69. Steinitz D, Harvey EJ, Leighton RK, Petrie DP. *Is homologous blood transfusion a risk factor for infection after hip replacement?.* 2001. pp. 44(5):355-358.
70. PS, Richards T, Klein A. *etal* RELIEF Trial Investigators. *Postoperative anaemia and patient-centred outcomes after major abdominal surgery: a retrospective cohort study.* s.l. : J Anaesth, 2022.
71. *Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations.* Geneva : World Health Organization;, 2024.
72. W.W., Daniel. *Biostatistics: a foundation for analysis in the health sciences.* s.l. : John Wiley & Sons, Inc, 2012.
73. Armitage P, Perry G. *Statistical methods in medical research.* . s.l. : Wiley-Blackwell, 2001.

74. EQUATOR Network | Enhancing the QUALity and Transparency Of Health Research [Internet]. s.l. : Dostupno na: <https://www.equator-network.org/> , 2024.
75. Picetti, Robertoa, et al. *What concentration of tranexamic acid is needed to inhibit fibrinolysis? A systematic review of pharmacodynamics studies.* s.l.: A systematic review of pharmacodynamics studies. *Blood Coagulation & Fibrinolysis.*, 2019. pp. 30: 1-10.
76. Pong RP, Leveque JA, Edwards A, Yanamadala V, Wright AK, Herodes M, Sethi RK. *Effect of Tranexamic Acid on Blood Loss, D-Dimer, and Fibrinogen Kinetics in Adult Spinal Deformity Surgery.* . s.l. : *J Bone Joint Surg Am.* , 2018. pp. 100(9):758-764.
77. Zhang S, Xu H, Xie J, Cao G, Lei Y, Pei F. *Tranexamic acid attenuates inflammatory effect and modulates immune response in primary total knee arthroplasty: a randomized, placebo-controlled, pilot trial.* *Inflammopharmacology.* . 2020. pp. 28: 839-849.
78. Kaiko GE, Horvat JC, Beagley KW, Hansbro PM. *Immunological decision-making: how does the immune system decide to mount a helper T-cell response?.* *Immunology.* 2008. pp. 123(3):326-338.
79. Spencer LA, Weller PF. *Eosinophils and Th2 immunity: contemporary insights.* *Immunol Cell Biol.* . 2010. pp. 88(3):250-256.
80. Luyendyk JP, Schoenecker JG, Flick MJ. *The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation.* . s.l. : *Blood.*, 2019. pp. 133(6):511-520.
81. Heffernan DS, Monaghan SF, Thakkar RK, Machan JT, Cioffi WG, Ayala A. *Failure to normalize lymphopenia following trauma is associated with increased mortality, independent of the leukocytosis pattern.* s.l. : *Crit Care.*, 2012. p. 16(1):R12.
82. Ciubotaru I, Potempa LA, Wander RC. *Production of modified C-reactive protein in U937-derived macrophages.* *Exp Biol Med (Maywood).* 2005. pp. 230(10):762-70.
83. Yang YL, Pan YQ, He BS, Zhong TY. *Regulatory T cells and Th1/Th2 in peripheral blood and their roles in asthmatic children.* *Transl Pediatr.* 2013. pp. 2(1):27-33.
84. PS, Richards T, Klein A. *etalRELIEF Trial Investigators. Postoperative anaemia and patient-centred outcomes after major abdominal surgery: a retrospective cohort study.* 2022. pp. 129:-54.
85. Sakaguchi, S. *Foxp3+ CD25+ CD4+ natural regulatory T cells in dominant self- tolerance and autoimmune disease.* s.l. : *Immunol. Rev.*, 2006. pp. 212, 8-27 .
86. Y., Belkaid. *Regulatory T cells and infection: a dangerous necessity.* *Nat Rev Immunol.* 2007. pp. 7(11): 875-888.
87. Belkaid, Y. *Regulatory T cells and infection: a dangerous necessity.* s.l. : *Nat Rev Immunol*, 2007. pp. 7(11): 875-888.

Ocjena rada
u tijeku

8. SAŽETAK

U istraživanju smo na modelu sterilne traume, koji predstavlja operativni zahvat ugradnje totalne endoproteze koljena (TEP), pratili hematološke, imunološke i molekularne upalne parametre kako bi pokušali objasniti uzrok promjena pojedinačnih komponenti imunološkog sustava, Th1, Th2 i Treg subpopulacije limfocita i prirodu procesa koji dovodi do promjena u populaciji imunoloških stanica u promjenjivom okruženju, primjenom antifibrinolitika traneksamične kiseline (TRAXA). Istraživanje je provedeno na uzorku od 25 ispitanika, dobi od 62 do 73 godine, podijeljenih u 2 skupine: kontrolna i ispitivana skupina u kojoj je ordinirana TRAXA. Imunomodulacijski učinak se pratio analizom limfocitnih subpopulacija periferne krvi protočnom citometrijom. Traneksamična kiselina modulira adaptivni imunološki odgovor 24 sata nakon operativnog zahvata na što ukazuje ravnoteža između proupalnog Th1 i protupalnog Th2 odgovora izražen omjerom Th1/Th2. U kontrolnoj skupini je zabilježeno značajno smanjenje omjera Th1/Th2 što ukazuje na usmjeravanje reakcije prema protuupalnom odgovoru. Usmjeravanje reakcije potvrđuje povećana produkcija eozinofila u kontrolnoj skupini budući da Th2 stanice potiču njihovu diferencijaciju. Koeficijent korelacije ukazuje na mogući proupalni učinak fibrinogena. Nije dokazan utjecaj traneksamične kiseline na populaciju Treg limfocita u ranom poslijeoperativnom periodu. Spoznaja o vremenskoj kaskadi imunološkog odgovora i imunološkim stanicama koje u njoj sudjeluju otvara put prema mogućnosti njihove modulacije kako bi se stvorilo povoljno okruženje za regeneraciju tkiva i obranu od prijetećih patogena.

Ocjena rada
u tijeku

9. SUMMARY

In the study, we monitored hematological, immunological and molecular inflammatory parameters in a sterile trauma model, which represents a surgical procedure for the implantation of a total knee arthroplasty (TEP), in order to try to explain the cause of changes in individual components of the immune system, Th1, Th2 and Treg lymphocyte subpopulations and the nature of the process that leads to changes in the population of immune cells in a changing environment, with the use of the antifibrinolytic tranexamic acid (TRAXA). The study was conducted on a sample of 25 subjects, aged 62 to 73 years, divided into 2 groups: a control and a study group in which TRAXA was administered. The immunomodulatory effect was monitored by analyzing peripheral blood lymphocyte subpopulations by flow cytometry. Tranexamic acid modulates the adaptive immune response 24 hours after the surgical procedure, as indicated by the balance between pro-inflammatory Th1 and anti-inflammatory Th2 responses expressed by the Th1/Th2 ratio. In the control group, a significant decrease in the Th1/Th2 ratio was recorded, indicating a shift in the reaction towards an anti-inflammatory response. The direction of the reaction is confirmed by the increased production of eosinophils in the control group, since Th2 cells stimulate their differentiation. The correlation coefficient indicates a possible pro-inflammatory effect of fibrinogen. The influence of tranexamic acid on the population of Treg lymphocytes in the early postoperative period has not been proven. Knowledge of the temporal cascade of the immune response and the immune cells that participate in it opens the way to the possibility of their modulation in order to create a favorable environment for tissue regeneration and defense against threatening pathogens.

Ocjena rada
u tijeku

10. ŽIVOTOPIS

Renata Brnadić

Osobno

Ime	Renata Brnadić
Adresa	Orehovečki ogranak 47, 10000 Zagreb
Broj telefona	+385 98 340 722
E-adresa	rlbrnadic@gmail.com
Datum rođenja	09-10-1977
Mjesto rođenja	Slavonski brod
Spol	Žena
Nacionalnost	Hrvatsko
Bračni status	Udana
Vozačka dozvola	B

Radno iskustvo

doktor medicine - Pripravnički staž <i>Opća bolnica "Dr. Josip Benčević", A. Štampara 42, Slavonski Brod</i>	sij 2003 - velj 2004
doktor medicine <i>Služba hitne medicinske pomoći i sanitetskog prijevoza Dom zdravlja, Borovska 7, Slavonski Brod</i>	svi 2004 - ruj 2004
doktor medicine <i>Asistent na odjelu za anesteziju, reanimaciju i intenzivno liječenje, OB Dr. Josip Benčević, Slavonski Brod</i>	lis 2004 - sij 2007
Liječnik na specijalizaciji <i>Specijalističko usavršavanje iz anestezilogije, reanimatologije i intenzivnog liječenja, KBCSM, Zagreb</i>	svi 2007 - svi 2013
Specijalist anestezilogije, reanimatologije i intenzivnog liječenja <i>Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Klinika za traumatologiju, Zagreb</i>	svi 2013 - ruj 2021
Subspecijalist – intenzivne medicine <i>Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Klinika za traumatologiju, Zagreb</i>	ruj 2021 - kol 2024

Obrazovanje i osposobljavanje

Doktor medicine / Diplomski studij <i>Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Studij medicine u Osijeku, Osijek</i> 25.03.2004., Zagreb (Hrvatska), Položen stručni ispit za samostalan rad na poslovima doktora medicine Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi	ruj 1996 - stu 2002
Tečaj <i>Advance Life Support Provider Course (ALS), European resuscitation council, Osijek (Hrvatska)</i> 25.-27.06.2004.	lip 2004 - lip 2004
Poslijediplomski tečaj I. kategorije <i>Anesteziološki postupci u specifičnim sindromima, bolesnim stanjima, Zagreb (Hrvatska)</i> 26.-27.02.2010. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet Katedra za anestezilogiju i reanimatologiju	velj 2010 - velj 2010

<p>Tečaj <i>Kadaver workshop: anatomy for peripheral nerve blocks on upper and lower extremity, ESRA, Porto (Portugal)</i> 08.-11.09.2010. Kadaver radionica: anatomija za periferne živčane blokove na gornjim i donjim extremitetima Europsko društvo za regionalnu anesteziju i liječenje boli European society of regional anaesthesia and pain therapy (ESRA)</p>	<p>ruj 2024 - srp 2024</p>
<p>Poslijediplomski tečaj I. kategorije <i>Autotransfuzija, tromboprolifaksa i perioperacijsko krvarenje, Zagreb (Hrvatska)</i> 11.-12.03.2011. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet Katedra za anesteziologiju i reanimatologiju</p>	<p>ožu 2011 - ožu 2011</p>
<p>Tečaj <i>Bronhoskopie an der intensivstation; Austrijsko društvo za intenzivnu medicinu, Beč (Austrija)</i> 16.-19.02.2011., Bronhoskopija u jedinici intenzivnog liječenja</p>	<p>velj 2011 - velj 2011</p>
<p>Tečaj <i>Cadaver workshops: extremity and ultrasound guided blocks, ESRA, Dresden (Njemačka)</i> 07.-10.09.2011. Kadaver radionice: blokovi extremiteta i ultrazvukom vođeni blokovi Europsko društvo za regionalnu anesteziju i liječenje boli European society of regional anaesthesia and pain therapy (ESRA)</p>	<p>ruj 2011 - ruj 2011</p>
<p>Poslijediplomski tečaj I. kategorije <i>Mehanička respiracijska potpora; Sveučilište u Zagrebu, Dubrovnik (Hrvatska)</i> 14.-17.10.2011. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet Katedra za anesteziologiju i reanimatologiju</p>	<p>lis 2011 - lis 2011</p>
<p>Specijalistički ispit <i>Ministarstvo zdravlja, Zagreb</i> 28.05.2013., Zagreb Republika Hrvatska Ministarstvo zdravlja Položila specijalistički ispit iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja</p>	<p>svi 2013 - svi 2013</p>
<p>Studijski boravak <i>Klinik im Park Hirslanden AG, pod mentorstvom dr. med. Tomislav Gaspert, Zurich</i> Travanj 2016., Zurich Boravak tjedan dana u jedinici intenzivnog liječenja u Švicarskoj, Klinik im Park Hirslanden AG, pod mentorstvom dr. med. Tomislav Gaspert</p>	<p>ruj 2024 - srp 2024</p>
<p>Tečaj <i>Ultrazvukom vođena regionalna anestezija; Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka</i> 22. svibanj 2016.</p>	<p>svi 2016 - svi 2016</p>

Tečaj svi 2017 - svi 2017
Tečaj mehaničke ventilacije, OB Dr. Josip Benčević, Slavonski Brod
 25.-27. svibnja 2017.

Pain school ruj 2019 - ruj 2019
Klagenfurth Pain School; European Pain Federation, EFIC, Klagenfurt
 08.-13.09.2019.
 European Pain Federation, EFIC / Europska federacija za bol

Poslijediplomski studij velj 2020 - srp 2024
Doktorski studij Molekularne bioznanosti Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku, Osijek
Poslijediplomski doktorski interdisciplinarni studij Molekularne bioznanosti Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku
 07.veljače 2020., Zagreb
 Obrana teme doktorske disertacije naslova „Imunomodulacijski učinak traneksamične kiseline kod ugradnje totalne endoproteze koljena na limfocitne subpopulacije Th1, Th2 i Treg“

Subspecijalistički ispit ruj 2019 - ruj 2021
Uži specijalist – intenzivne medicine, Ministarstvo zdravlja, Zagreb
13.09.2021., Zagreb
Republika Hrvatska
Ministarstvo zdravlja
Položila ispit iz uže specijalizacije – intenzivne medicine

Zdravstveni menadžment – napredni nivo pro 2020 - pro 2021
Zdravstveni menadžment, Federalno ministarstvo zdravstva, Sarajevo
 18. prosinca 2021., Sarajevo
 Federalno ministarstvo zdravstava
 Položila završni ispit iz Zdravstveni menadžment – napredni nivo
 Završni rad: SWOT analiza u strateškom planiranju implementacije bolničke službe za liječenje akutne boli
 19.lipnja 2021., Sarajevo
 Federalno ministarstvo zdravstava
 Položila završni ispit iz Zdravstveni menadžment – srednji nivo
 05. prosinca 2020.
 Federalno ministarstvo zdravstava
 Položila završni ispit iz Zdravstveni menadžment – osnovni nivo

Tečaj stu 2022 - stu 2022
Certifikat Hrvatskog društva za liječenje boli Hrvatskog liječničkog zbora, Osijek
 27. studenog 2022., Osijek
 Certifikat Hrvatskog društva za liječenje boli Hrvatskog liječničkog zbora
 Stečena osnovna znanja i vještine za primjenu akupunkture u liječenju boli

Tečaj ožu 2023 - ožu 2023
Certifikat Hrvatskog društva za liječenje boli Hrvatskog liječničkog zbora, Osijek
 04. ožujka 2023.,
 Certifikat Hrvatskog društva za liječenje boli Hrvatskog liječničkog zbora
 Stečena osnovna teorijska znanja iz minimalno-invazivnih zahvata u liječenju kronične boli


Tečaj

Certifikat Hrvatskog društva za liječenje boli Hrvatskog liječničkog zbora, Osijek

03. lipnja 2023.,

Certifikat Hrvatskog društva za liječenje boli Hrvatskog liječničkog zbora

Simpozij Neuropataska bol, patofiziologija, dijagnostika i liječenje

 Publikacije
1. RADOVI:**1.1. Radovi zastupljeni u indeksnoj /citatnoj bazi WOS/ Current Contents Connect (CC-radovi)**

1. Pavic R, Margetic P, Bencic M, **Letica-Brnadić R**. Diagnostic value of US, MR and MR arthrography in shoulder instability. *International Journal of the Care of the Injured* 2013; 44(S3):26-32.
2. Bartolek Hamp D, **Letica-Brnadić R**, Cavrić G, Daraboš N. Occult pneumopericardium after isolated blunt chest trauma. *Postgrad Med J*. 2019 Jun;95(1124):343. doi: 10.1136/postgradmedj-2019-136489. Epub 2019 Apr 19. PMID: 31004042.

1.2. Radovi zastupljeni u indeksnoj /citatnoj bazi WOS/

1. Maldini B, Goranović T, Vučić M, Kovač J, Baranović S, **Letica-Brnadić R**. Difficult airway management at Sestre Milosrdnice University Hospital Center. *Acta Clinica Croatica* 2012; 51(3):473-476.
2. Maldini B, Novotny Z, **Letica-Brnadić R**, Brkljačić A, Bartolek D. Difficult Airway Management with Bonfils Fiberscope in Case of Emergency: Acute Abdomen with Ileus. *Acta Clinica Croatica* 2012; 51(3):483-487.
3. Bartolek D, Šakić-Zdravčević K, Finci D, **Letica-Brnadić R**, Prkačin I, Šakić Š et al. Comparison of early continuous epidural and intravenous opioid analgesia on haemodynamic changes after several pelvic fractures. *Periodicum Biologorum* 2011; 113:177-180.
4. **Letica Brnadić R**, Domijan M, Djulabić L, Mičković L, Domijan D, Lončar Z. Application of the suprascapular nerve block in the treatment of shoulder pain of different etiology – our experience, *Collegium Antropologicum* 2024, Vol 48

2. OSTALI RADOVI IN EXTENSO

5. Bartolek D, Munjiza A, Šakić-Zdravčević K, Finci D, **Letica-Brnadić R**, Merc M, et al. Subcoracoid brachial plexus block for analgesia in burn arm. *Liječnički Vjesnik* 2010; 132 (suppl.2):1-3
6. **Letica-Brnadić R**. Sistemske komplikacije neliječenog periapikalnog procesa prvog kutnjaka donje čeljusti. *Smile* 2024; Broj 46
7. **Letica-Brnadić R**. Primjena antifibrinolitika, traneksamične kiseline u stomatološkim zahvatima kod pacijenata na antiagregacijskoj i/ili antikoagulantnoj terapiji. *Medix (rujan/listopad)* 2024; Broj 162
8. **Letica-Brnadić R**. Virus herpes simpleks i dentalni zahvati. *Smile* 2024; Broj 47

3. SAŽECI**3.1. Sažeci indeksirani u indeksnoj/citatnoj bazi WOS/ Core Collection (SCIE, SSCI)**

1. Novotny Z, Kovac N, **Letica-Brnadić R**, Kos T. Pressure control ventilation vs. volume control ventilation in patients undergoing major abdominal surgery. *European Journal of Anaesthesiology, EJA*.2010; 27(47):94-95.

1. Bartolek D, **Letica-Brnadić R**, Šakić K. "CONTINUOUS EPIDURAL AND INTRAVENOUS OPIOID ANALGESIA ON HAEMODYNAMIC STABILITY AFTER SEVERAL PELVIC FRACTURE" RAMP 2011; (Abstract XXIX ESRA)
2. **Letica-Brnadić R**, Bartolek D, Zdravcevic-Sakic K, Elabjer E, Darabos N, Merc M. EFFICACY OF INTRAVENOUS FENTANIL IN ALLEVIATING PAIN DURING SPINAL NEEDLE INSERTION. RAMP 2010 (Abstract XXVIII ESRA)
3. **Letica-Brnadić R**, Djulabić L, Čengić T, Sabalić S. COMBINED FEMORAL AND LATERAL FEMORAL CUTANEOUS NERVE BLOCK FOR PERIOPERATIVE ANALGESIA IN PATIENT WITH SEVERE CARDIOVASCULAR DISEASE AND PULMONARY HYPERTENSION UNDERGOING FEMORAL FRACTURE REPAIR – A CASE REPORT. Acta Clin Croat, Vol. 61. (Suppl. 1) 2022
4. **Letica-Brnadić R**, Dobrić M, Vidović R, Beker T. „POST BURN TRACHEAL STENOSIS AND ELBOW CONTRACTURE-A RESCUE USING COMBINED REGIONAL ANESTHESIA FOR ARM SURGERY AND LEG AUTO GRAFTING" RAMP 2017; (Abstract XXXVI ESRA)
5. **Letica-Brnadić R**, Domijan M. Izvješće s 12th ESRA Cadaver Workshopa, Innsbruck 2024. (Liječničke novine)
6. **Letica-Brnadić R**, Hodalin Vidović. „REGIONAL ANAESTHESIA AND POSTOPERATIVE ANALGESIA IN ORTHOPAEDIC SURGERY" SEEFORT Book of abstract

☰ Prilagođeni odjeljak

Usmeno izlaganje na kongresima:

THE XXIX ANNUAL CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF REGIONAL ANAESTHESIA & PAIN THERAPY (ESRA) - Porto, Portugal; 2010. Best free paper, resident.

XXIII ALPE ADRIA SYMPOSIUM - Zagreb, Croatia; 2010.

30th ANNUAL CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF REGIONAL ANAESTHESIA AND PAIN THERAPY (ESRA) - Dresden, Germany; 2011.

4th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON REGIONAL ANAESTHESIA AND PAIN THERAPY - Zagreb, Croatia; 2011.

1st CROATIA CONGRESS OF AIRWAY MANAGEMENT WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION - Zagreb, Croatia; 2012.

SOUTH EAST EUROPEAN FORUM ON ORTHOPEDICS AND TRAUMATOLOGY (SEEFORT) - Dubrovnik, Croatia; 2017.

36th ANNUAL ESRA CONGRESS - Lugano, Switzerland; 2017.

8th CROATIAN CONGRESS OF REGIONAL ANAESTHESIA AND ANALGESIA - Zagreb, Croatia; 2022.