

Miha Ciringer¹, Dragica Maja Smrke²

Kronična rana – sodobni pristopi zdravljenja

Chronic Wound – Modern Treatment Modalities

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: celjenje ran, kronična rana, motnje celjenja, obloge za rane, kirurška oskrba rane

Rane kot posledica poškodbe ali bolezni so pomemben vzrok umrljivosti in invalidnosti v svetovnem merilu ne glede na starost. S staranjem prebivalstva se povečuje število bolnikov s kroničnimi ranami, za nastanek katerih so dejavnik tveganja najpogostejše kronične bolezni razvitega sveta, kot so periferna okluzivna žilna bolezen, sladkorna bolezen in maligna obolenja. Rane se celijo v stalnem zaporedju faz: vnetje, proliferacija in maturacija. Pri kroničnih ranah pride do motenj v poteku celjenja, posamezne faze se ne zaključijo, faza vnetja je podaljšana, sinteza medceličnine pa je zmanjšana. Ustrezna klinična obravnava kroničnih ran zajema različne kirurške posege. Pomembno vlogo pri zdravljenju imajo tudi moderni materiali za oskrbo ran. Z znanstvenim pristopom do celjenja tkiv in novimi metodami zdravljenja je mogoče hitreje okrevanje bolnikov in tudi večja ekonomska učinkovitost zdravljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: wound healing, chronic wound, healing impairment, wound dressings, surgical wound management

Wounds, either traumatic or as a consequence of disease, are among the leading causes of death and disability worldwide regardless of age. As a result of population aging, the number of patients suffering from chronic wounds of various etiologies is on an increase as well. Important risk factors for chronic wounds include peripheral occlusive artery disease, diabetes mellitus and neoplastic diseases. Wounds heal in an orderly sequence through several phases: phase of inflammation, proliferative phase, and maturation phase. Chronic wounds, however, do not heal in such manner: separate healing phases do not terminate, inflammation is prolonged, and wounds show a diminished proliferative activity. Clinical management of chronic wounds requires various surgical interventions and use of modern wound dressings. Due to recent research and new treatment modalities in this field, appropriate choice of methods is necessary for faster recovery of patients and cost-efficiency of treatment.

¹ Miha Ciringer, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; mihaciringer@gmail.com

² Prof. dr. Dragica Maja Smrke, dr. med., Klinični oddelek za kirurške okužbe, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

UVOD

Rane so posledica poškodb mehkih tkiv ali sistemske bolezni in predstavljajo pomemben vzrok umrljivosti ter invalidnosti v svetovnem merilu ne glede na starost. Zaradi staranja prebivalstva se v zadnjem času povečuje število bolnikov s kroničnimi ranami, ki so posledica osnovne bolezni. Ključni dejavniki tveganja za nastanek kroničnih ran so najpogostejše kronične bolezni razvitega sveta, kot so periferna arterijska okluzivna bolezen, ki je posledica napredujoče ateroskleroze, sladkorna bolezen in onkološka obolenja. Zdravljenje teh ran zahteva poleg ustrezne kirurške obravnave tudi zdravljenje osnovne bolezni. Kronične rane predstavljajo velik zdravstveni problem v razvitem svetu tudi v ekonomskem pogledu (1–4).

FIZIOLOGIJA CELJENJA RAN

Rana pomeni prekinitev strukture tkiva in nastane zaradi delovanja mehanskih, kemičnih ali bioloških dejavnikov (2, 3, 5). V idealnih razmerah se poškodovana tkiva nadomestijo s prvotnimi in funkcionalno enakovrednimi, kot se zgodi ob poškodbi jeter ali kosti, torej z regeneracijo. Poškodovana tkiva se lahko nadomestijo s tvorbo zunajceličnega matriksa in kolagena, z nastajanjem granulacijskega tkiva in kasneje brazgotine v procesu reparacije. Običajno se rane celijo s kombinacijo procesov reparacije in regeneracije, na kar vplivajo različni dejavniki, kot so proliferativna aktivnost tkiva, integriteta zunajceličnega matriksa in okužba (2, 6).

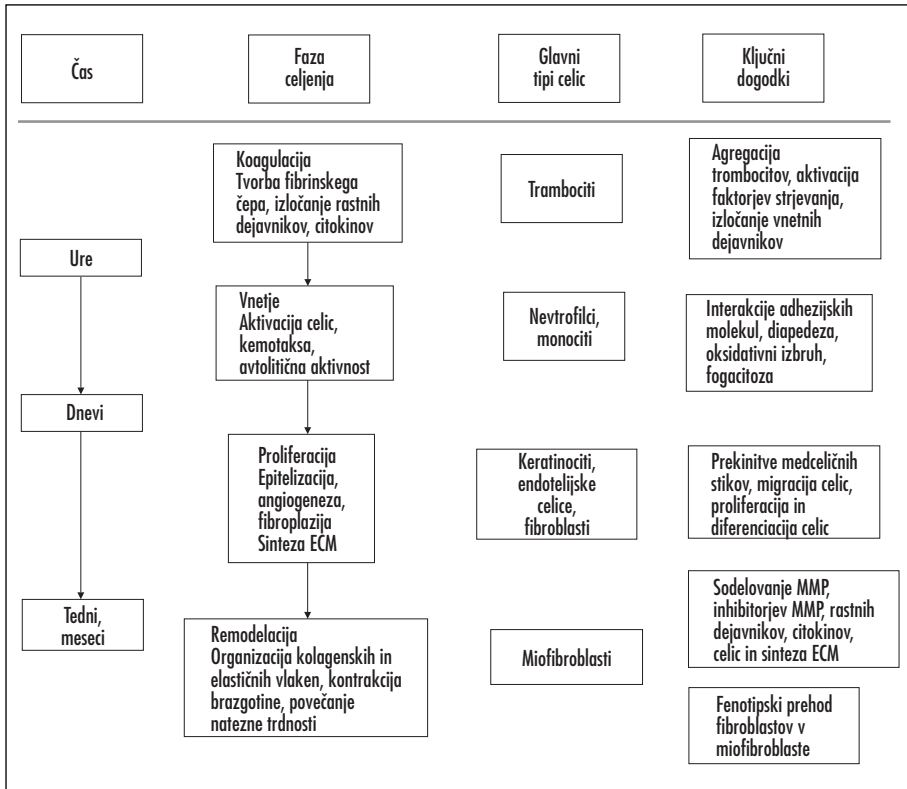
Celjenje je kompleksen proces, ki poteka v stalnem zaporedju faz. Osnovne faze so: vnetje, proliferacija in maturacija. Akutne rane se celijo v pravilnem zaporedju faz (slika 1) (2, 3, 5).

Organizem se neposredno po poškodbi odzove s hemostazo in vnetjem. Zadostno hemostazo omogočajo vazospazem poškodovanih žil, trombociti in faktorji strjevanja krvi, ki se aktivirajo ob izpostavljenem subendotelijskem kolagenu (intrinzična pot strjevanja krvi) ali stiku s tkivnim dejavnikom endotelijskih celic (ekstrinzična pot strjevanja krvi). V fazi vnetja organizem teži k vzpostavitvi pregrade med okolico in rano ter odstranitvi nekrotičnih celic, tujkov in bakterij. Značilna v tej fazi je povečana prepustnost žilja, migracija

vnetnih celic s kemotakso, sinteza citokinov in rastnih dejavnikov ter aktivacija celic. Polimorfonuklearni levkociti (PMN) so prve vnetne celice, ki preko tvorbe reaktivnih kisikovih spojin in fagocitoze odstranjujejo nekrotični debris, tujke in bakterije. Kemotakso in aktivacijo PMN posredujejo proteini komplemента, predvsem C3b in C3bi, C5a ter produkti arahidonske kisline (levkotrieni, prostaglandini). Migracijo PMN zagotavlja izražanje specifičnih adhezijskih molekul iz družine integrinov na njihovi celični membrani. Napredovanje PMN v tkivu omogočajo izmenične povezave integrinov s komponentami zunajceličnega matriksa (angl. *extracellular matrix*, ECM), kot je fibronektin, in izločanje tkivnih proteaz, ki razgrajujejo komponente ECM, kot so kolageni in elastin. Makrofagi se pojavijo v rani v fazi vnetja, vendar šele po 24–48 urah. Njihova naloga je prav tako fagocitoza, izločanje proteaz, vključno z matriksnimi metaloproteinazami (MMP), ki razgrajujejo ECM, tujke, bakterijske ostanke in omogočajo prodiranje makrofagov v tkivo. Makrofagi se v rani začnejo pojavljati, ko PMN začnejo izginiti, saj makrofagi inducirajo njihovo apoptozo, hkrati pa so odgovorni za prehod faze vnetja v proliferativno, v kateri imajo ključno vlogo (2, 6, 7).

Procesi, ki so značilni za proliferativno fazo, so: angiogeneza, fibroplazija in epitelizacija. Fibroblasti in žilne endotelijske celice se v rani aktivno razmnožujejo po vzpostavitvi hemostaze in akutnem vnetnem odgovoru. Makrofagi so vnetne celice, ki izločajo citokine in rastne dejavnike, pomembne za migracijo in proliferacijo fibroblastov, žilnih endotelijskih celic ter keratinocitov. Med pomembnejšimi rastnimi dejavniki so: trombocitni rastni dejavnik (angl. *platelet-derived growth factor*, PDGF), epidermalni rastni dejavnik (angl. *epidermal growth factor*, EGF), transformirajoči rastni dejavnik beta (angl. *transforming growth factor β*, TGF-β), fibroblastni rastni dejavniki (angl. *fibroblast growth factor*, FGF), vaskularni endotelijski rastni dejavnik (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), med citokini pa sta pomembna predvsem interleukin 1 (IL-1) in tumorje nekrotizirajoči faktor (angl. *tumor necrosis factor*, TNF).

Granulacijsko tkivo, ki nastaja na površini rane, je značilne rožnate barve z zrnatim



Slika 1. Prikaz poteka celjenja akutnih ran. ECM – ekstracelularni matriks, MMP – matriksne metaloproteinaze.

videzom. Histološko kaže številne nezrele kapilare, neorganizirana kolagenska vlakna in številne fibroblaste. Fibroblasti so najpomembnejše celice za sintezo kolagena, mukopolisaharidov in glikoproteinov, torej glavnih sestavin ECM. Najpomembnejši dejavnik fibroplazije je TGF- β , ki posredno, preko inhibicije genskega izražanja kolagenaz in z indukcijo sinteze njihovih inhibitorjev, povečuje sintezo kolagena in hkrati zavira delovanje kolagenaz. Aktivna sinteza kolagena se v rani zmanjša po štirih tednih, ko njegovo nastajanje uravnoteži delovanje kolagenaz in drugih MMP, kar nakazuje prehod proliferativne faze v fazo maturacije.

Nastanek novih kapilar v procesu angiogeneze omogoča aktivacija endotelijskih celic postkapilarnih venul. Endotelijske celice razgrajujejo lastno bazalno membrano s pomočjo proteaz in s tem povečajo svojo mobilnost v tkivu. Migraciji jim omogočajo interakcije

adhezijskih molekul, površinskih vaskularnih celičnih adhezijskih molekul 1 (VCAM-1), s komponentami ECM. Med najpomembnejšimi dejavniki migracije in proliferacije endotelijskih celic ter angiogeneze so fibroblastni rastni dejavniki (FGF-1, FGF-2), VEGF in PDGF. Za končni nastanek kapilar so kasneje pomembne medcelične interakcije endotelijskih celic ter interakcije med endotelijskimi celicami in ECM. Medcelične stike endotelijskih celic posredujejo tesni stiki in trombocitne endotelijske celične adhezijske molekule 1 (angl. *platelet endothelial cell adhesion molecule*, PECAM-1). Povezave ECM z endotelijskimi celicami pa posredujejo integrini β_1 .

Proces epitelizacije se začne že v nekaj urah po poškodbi. Za obnovo krovnege epitela so ključne bazalne celice epidermisa in bazalne celice kožnih adneksov. Keratinociti s teh področij omogočajo epitelizacijo preko naslednjega zaporedja sprememb: prekinitvev

celičnih stikov, migracija, proliferacija, diferenciacija in stratifikacija. Na enak način kot fibroblasti in endotelijske celice tudi keratinociti migrirajo v tkivu s pomočjo celičnih interakcij z ECM in izločanjem proteaz. Keratinociti začnejo pod vplivom EGF, TGF- α in keratinocitnega rastnega dejavnika izločati komponente ECM, ki kasneje tvorijo njihovo bazalno membrano. Med pomembnejšimi komponentami bazalne membrane so laminin, kolagen tipa IV in heparansulfat. Pomembna je tudi kontaktna inhibicija, saj se migracija keratinocitov po vzpostavitvi stikov z drugimi keratinociti ustavi, nadaljuje pa se njihova proliferacija in stratifikacija, torej vertikalna rast, in dokončna diferenciacija v korneocite. Epitelij na ta način zavzame svojo funkcijo in vzpostavi zanesljivo bariero med okolico in spodaj ležečimi tkivi (2, 3, 5-7).

Ključni dogodki v fazi maturacije so povečana organiziranost kolagenskih in elastičnih vlaken, zmanjšanje števila kapilar, kontrakcija rane in povečana natezna trdnost. Brazgotina s časom pobledi, kar je posledica zmanjšane števila kapilar in povečanja volumnske gostote kolagenskih vlaken v primerjavi z granulacijskim tkivom. Prehod med granulacijskim in brazgotinskim tkivom je posledica preoblikovanja ECM, za kar je ključno uravnoteženo delovanje MMP, tkivnih inhibitorjev MMP in sinteza komponent ECM, predvsem kolagena tipa I. Makrofagi, fibroblasti, sinovijske in epitelijske celice sintetizirajo MMP pod vplivom rastnih dejavnikov (PDGF, FGF), citokinov (IL-1, TNF), njihovo sintezo pa zavirajo TGF- β in steroidi. Kontrakcijo rane omogočajo diferencirani fibroblasti, imenovani miofibroblasti, ki so po svojih ultrastrukturnih značilnostih v marsičem podobni gladkomišičnim celicam, med drugim izražajo kontraktilna proteina gladkomišičnih celic α -aktin in vimentin. Kontrakcija brazgotine zmanjša njen volumen (2, 3, 5). Natezna trdnost rane se v prvem tednu po odstranitvi šivov vrne na 10% prvotne, v času prvega meseca in nekako do treh mesecev po odstranitvi šivov doseže natezna trdnost plato in znaša 70–80% prvotne natezne trdnosti. Povečanje natezne trdnosti in izboljšanje organizacije kolagenskih vlaken je posledica njihove kontinuirane sinteze in nastajanja križnih povezav med posameznimi fibrilami (6).

KRONIČNA RANA

Kadar se travmatske, kirurške ali druge rane ne zacelijo v 6–8 tednih, govorimo o kroničnih ranah. Posamezne faze celjenja so podaljšane, se med seboj prepletajo in se ne zaključijo. Dejavniki, ki zavirajo celjenje, so lahko eksogeni, npr. tujski ali okužba, ali endogeni, npr. neka sistemska bolezen, vplivajo lahko na katerokoli stopnjo procesa (tabela 1) (2, 3). Med kronične rane prištevamo tudi tiste, ki nastanejo spontano brez večje poškodbe, največkrat zaradi kronične sistemske bolezni. Najpogosteje se takšne rane pojavljajo v sklopu sladkorne bolezni, periferne arterijske okluzivne bolezni, kroničnega venskega popuščanja in zaradi lokalnega pritiska. Njihovo celjenje je zavrto, zdravljenje pa izredno težavno (1–3, 7, 8).

Motnje v celjenju

Motnje v celjenju se kažejo z zastojem v fazi vnetja, kar odražajo višje vrednosti citokinov,

Tabela 1. Etiološki dejavniki nastanka kroničnih ran.

Okužbe
Tujki
Kajenje
Ishemija: <ul style="list-style-type: none"> • srčnožilni dejavniki – srčno popuščanje, mikroangiopatije, makroangiopatije, vaskulitisi, hipertenzija, vensko popuščanje • pljučna obolenja – kronična obstruktivna pljučna bolezen, restriktivne pljučne bolezni • lokalni pritisk, edem
Metabolne bolezni: <ul style="list-style-type: none"> • sladkorna bolezen • kronične ledvične bolezni – uremija • kronične jetrne bolezni
Sistemske bolezni veziva
Maligna obolenja
Rentgensko sevanje
Malnutricija: <ul style="list-style-type: none"> • pomanjkanja vitaminov A, C • prenizek vnos proteinov • pomanjkanje mineralov – cink, železo
Zdravila: <ul style="list-style-type: none"> • kortikosteroidi • imunosupresivi • citostatiki

kot so IL-1, IL-6 in TNF- α , višje vrednosti tkivnih proteinaz, MMP in nižje vrednosti inhibitorjev MMP ter rastnih dejavnikov. Kronične rane imajo zmanjšano proliferativno in sintetsko aktivnost fibroblastov, zato je vsebnost kolagena, fibronektina in laminina manjša, granulacijsko tkivo pa posledično ne nastaja (2, 7).

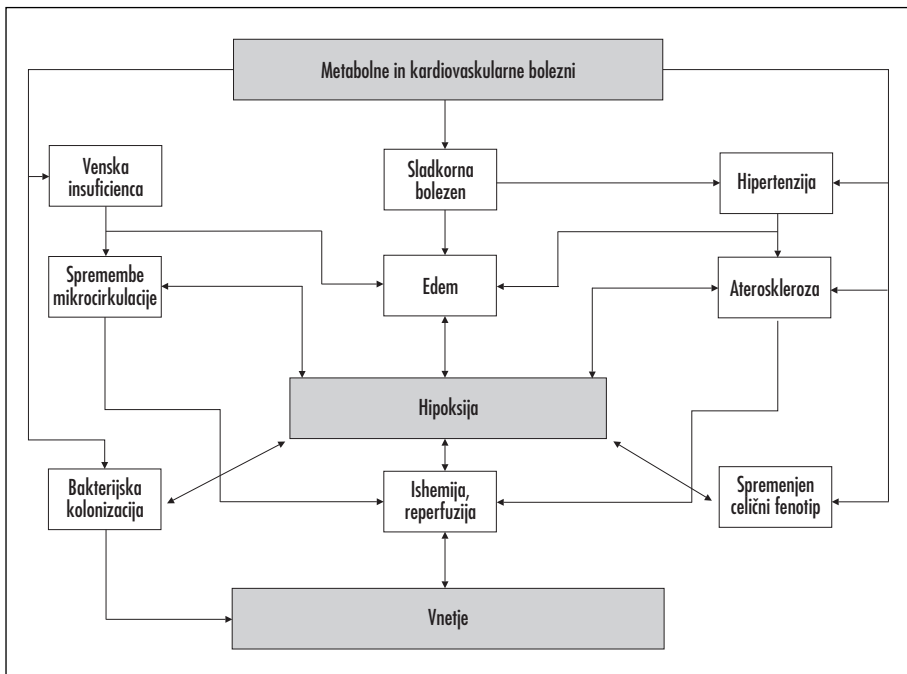
Eksudat je s proteini in celicami bogata zunajžilna tekočina, ki ima pomembno vlogo pri celjenju. Njegova prisotnost nakazuje povečano prepustnost žilja in vnetja v okolici rane (6). Eksudat pospešuje celjenje akutnih ran, saj vsebuje pomembne rastne dejavnike, citokine, proteaze (MMP, kolagenaze, elastaze), inhibitorje MMP, osnovne elemente ECM (predstopnje kolagena, fibronektin, proteoglikane, laminin) in imunomodulatorne molekule, ki omogočajo optimalno celjenje. Povsem drugače je pri okuženih travmatiskih ranah in pri kroničnih ranah različnih etiologij. Eksudat iz takšnih ran zavira celjenje, za kar so odgovorni citokini vnetnih celic, delovanje MMP, nezadostno delovanje inhibitorjev MMP in zmanjšana količina rastnih

dejavnikov (5). V kroničnih ranah je zmanjšana sinteza elementov medceličnine, kar so pokazali s poliakrilamidno gelsko elektroforezo z natrijevim dodecilsulfatom (SDS-PAGE). Med pomembnejšimi elementi medceličnine, odsotnost katerih so dokazali s SDS-PAGE v eksudatu kroničnih ran, so topne predstopnje kolagena I in III, heparinsulfat, proteoglikan 2 in matriksne komponente, ki organizirajo kolagenske fibrile in bazalno membrano (fibulin-1) (9).

Mehanizem nastanka kroničnih ran

Številni dejavniki prispevajo k nastanku kroničnih ran. Njihov vpliv je po navadi kompleksen in medsebojno povezan (slika 2). Vzroki za nastanek kroničnih ran so naštetih v tabeli 1. Med pomembnejšimi so motnje prekrvavitve, nevropatije, okužbe, lokalni pritisk in imunski dejavniki (2, 3).

Periferna okluzivna arterijska bolezen je najpogosteje posledica napredujoče ateroskleroze. Glavni dejavniki tveganja so sladkorna bolezen, kajenje in hipertenzija. Zaradi



Slika 2. Prikaz medsebojnega vpliva posameznih dejavnikov pri nastanku kroničnih ran.

razporeditve prizadetosti žilja so največkrat prizadeti distalni deli spodnjih okončin. Zaradi lokalne zožitve je skozi prizadeti del cirkulacije zvečan upor ter zmanjšan pretok krvi. Posledična hipoksija in ishemija povzročata acidozo in znižano metabolno aktivnost tkiva, kar ovira sintetsko ter proliferativno aktivnost celic. Zaradi zmanjšane delitvenega potenciala keratinocitov je epidermis tanjši, zmanjšana je tudi njegova mehanska odpornost. Motena je sinteza kolagena oz. njegove posttranslacijske modifikacije, saj hidroksilacija lizinskih in prolinskih ostankov ne poteka, ko parcialni tlak kisika v tkivu pade pod 40 mmHg. Že manjše poškodbe se zaradi omenjenih motenj slabo celijo, dovzetne so tudi za okužbo. Kronične rane lahko nastanejo tudi brez poškodbe ob nastopu kritične ishemije, ki je definirana po Transatlantskem konsenzu (TASC) kot krvni pritisk na nivoju gležnja 50–70 mmHg ali krvni pritisk na prstih stopala pod 30 mmHg. S poslabšanjem prekrvavitve tkiva se kronična rana lahko širi do nastanka gangrene, ki v končni stopnji vodi v amputacijo prizadetega dela uda (2, 3, 8, 10).

Sladkorna bolezen negativno vpliva na celjenje in je pogost vzrok za nastanek kroničnih ran. Pri sladkornih bolnikih se te največkrat pojavijo na spodnji okončini. Hiperглиkemija preko poliolne poti in neencimske glikacije proteinov povzroča nastanek komplikacij sladkorne bolezni. Nevropatija in angiopatija, ki sta posledica teh metabolnih motenj, sta ključna dejavnika za nastanek kroničnih ran v sklopu sladkorne bolezni. Nevropatija zmanjša občutljivost za bolečino, vpliva na propriocepcijo, poruši normalno biomehaniko gibanja, motena pa je tudi avtonomna regulacija kožnih žlez. Zaradi motene propriocepcije in biomehanike so sklepi nepravilno obremenjeni, lahko tudi deformirani. Mehka tkiva so podvržena velikim pritiskom in strižnim napetostim, pacient ne občuti bolečine. Koža je suha in topla zaradi motenega delovanja žlez znojnic ter motene regulacije mikrocirkulacije. Zaradi naštetih vzrokov prihaja do ponavljajočih se manjših poškodb in prekinitve kožnega pokrova, kar predstavlja začetno rano. Zaradi posledic mikroangiopatije se začetne rane slabše celijo. Tudi pri sladkornih bolnikih je makroangiopatija najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek

gangrene in posledično amputacije uda. Prizadetost mikrocirkulacije se histološko kaže z zadebeljeno bazalno membrano kapilar in hialinozo arteriol. Spremenjena mikrocirkulacija s pridruženo avtonomno nevropatijo kaže zmanjšano maksimalno reaktivno hiperemijo, zmanjšano avtoregulacijo pretoka, motnje v izmenjavi hranil in kisika ter spremenjeno migracijo levkocitov. Poleg tega imajo sladkorni bolniki motnje imunskega odziva in druge motnje na nivoju sinteze medceličnine. PMN diabetikov so funkcionalno okvarjeni, fibroblasti kažejo manjši delitveni potencial, izločajo manj kolagena, angiogeneza je zmanjšana. Zaradi motenj v imunskem odzivu se razjede pogosto okužijo. Okužene razjede so težavne za zdravljenje, predvsem kadar se okužba razširi na globlje ležeča tkiva. Posledično so pri sladkornih bolnikih pogostejši osteomielitisi in okužbe mehkih tkiv, kot so celulitisi, abscesi ter nekrotizirajoči fasciitisi, ki lahko v začetku potekajo brez znatnih kliničnih znakov (2, 3, 11, 12).

Okužbe povzročajo nastanek kroničnih ran tudi pri sicer zdravih bolnikih zaradi izločanja različnih bakterijskih endotoksinov, proteolitično pospešene razgradnje ECM in imunskega odgovora organizma. Toksini določajo virulenco mikroorganizmov in pospešujejo napredovanje okužbe. Povzročajo obsežne nekroze tkiva, primer je alfatoksin klostridijev, posredujejo pritrđitev bakterij na celice gostitelja in preprečujejo njihovo fagocitozo, primer je protein M stafilokokov, ter okvarjajo endotelij in mikrocirkulacijo, primera sta toksina A in B streptokokov. Pomembno vlogo pri okvari tkiva imajo tudi aktivirani PMN, aktivirani plazemski proteini komplementa, bradikinin-kalikeinskega sistema in dejavniki koagulacije. Lokalna okvara mikrocirkulacije zaradi povečane prepustnosti, edema in tromboze povzroča ishemijo, kar vodi v nekrozo tkiva ter onemogoča dotok antibiotikov v rano preko krvnega obtoka. Bakterijski toksini povzročajo tudi sistemski citokinski izbruh, ki vodi v septično stanje (2, 13).

Kronične rane nastanejo tudi v sklopu kronične venske insuficience. Nastajajo izključno na spodnjih okončinah zaradi vpliva hidrostatskega pritiska. Dejavniki, ki prispevajo k njihovemu nastanku, so: stalno zvišan venski pritisk, vnetje, spremembe v mikrocirku-

laciji in spremembe celičnih funkcij. Zaradi povišanega venskega pritiska pride do prestopanja eritrocitov v intersticij. Razpadni produkti eritrocitov, med njimi tudi hemosiderin, so kemotaktični dejavniki za makrofage in levkocite ter aktivirajo endotelijske celice. Endotelijske celice postkapilarnih venul na svojem površju izražajo adhezijske molekule: selektine L in P. Te molekule posredujejo začetne šibkejšje interakcije z levkociti. V kasnejši fazi se tvorijo močnejše interakcije, ki jih posredujejo površinske celične adhezijske molekule (angl. *intercellular cell adhesion molecule*, ICAM-1) na endotelijskih celicah in molekule CD11/CD18 (adhezijske molekule iz družine integrinov) na levkocitih (14). Pritrjeni levkociti dodatno upočasnjujejo krvni pretok skozi mikrocirkulacijo in povzročajo dodatne poškodbe tkiva, vendar natančni molekularni mehanizmi za zdaj še niso znani. Zaradi prestopanja plazemskih proteinov se v okolici kapilar in postkapilarnih venul ustvari polimeriziran fibrinski pas, ki moti difuzijo kisika in hranil ter onemogoča prestopanje rastnih dejavnikov v prizadeto tkivo. V tkivu tako nastane neravnovesje med proinflammatorymi citokini in dejavniki, ki delujejo protivnetno, ter med MMP in njihovimi inhibitorji. Fibroblasti v vezivnem tkivu imajo zaradi tega spremenjen fenotip, izločajo manj kolagena in imajo zmanjšan delitveni potencial (3, 15). Evropska svetovalna skupina za dekubitalne ulkuse preležanine definira kot območja lokaliziranih poškodb kože in podkožnih tkiv zaradi pritiska, strižnih sil ali kombinacije teh. Najpogostejša mesta nastanka so na spodnji polovici telesa, kjer so mehka tkiva stisnjena med kostno prominenco in zunanjo površino. Prizadeti bolniki so načeloma starejši, nepomični, nevrološki bolniki, bolniki po poškodbi hrbtnice in vezani na voziček. Glavni dejavniki za nastanek preležanin so lokalni pritisk, strižne napetosti, drgnjenje ob podlago in maceracija kože zaradi vlage. Pritisk, ki lahko naraste tudi do 200 mmHg, in strižne napetosti povzročajo ishemijo, trombozo v mikrocirkulaciji, motnje v limfni drenaži ter ishemično-reperfuzijske poškodbe tkiva (16, 17). Tkivo preležanin prav tako kaže neravnovesje citokinov, rastnih dejavnikov, spremenjene celične funkcije fibroblastov in moteno sinte-

zo ECM. Naštete motnje so dejansko skupni imenovalc vseh kroničnih ran (18).

OBRAVNAVA KRONIČNIH RAN

Klinična ocena rane

Za oceno kronične rane je pomembna anamneza predvsem pri ugotavljanju etioloških dejavnikov motenj v celjenju. Pomembno je, kako dolgo je rana prisotna in kakšni so bili predhodni postopki zdravljenja. Klinični pregled zajema ocenjevanje rane, njene globine, velikosti, dna, barve, ocenjevanje eksudata (barva, vonj, količina), robov rane, prisotnosti podminiranja robov in ocenjevanje okolne kože (2, 19, 20).

Ob prisotnosti bakterij v ranah je pomembna razlika med kontaminacijo, kolonizacijo, kritično kolonizacijo in okužbo rane. Sama prisotnost bakterij v rani še ne pomeni okužbe. Kontaminacija rane pomeni, da so v njej prisotne bakterije, vendar ne v zadostnem številu, se ne razmnožujejo, prav tako ne najdemo znakov vnetnega odgovora organizma. Vsaka rana je pravzaprav kontaminirana. Vir kontaminacije z baterijami je bolnikova koža ali njegova okolica. Kadar se bakterije razmnožujejo, ne najdemo pa znakov vnetja, govorimo o kolonizaciji. Verjetnost za razvoj okužbe se občutno poveča, ko število mikroorganizmov v rani preseže vrednost 10^5 . V tem primeru govorimo o kritični kolonizaciji. Prisotnost tujkov v rani, virulenca mikroorganizmov in motnje imunosti lahko to prazno vrednost še dodatno znižajo. O okužbi govorimo takrat, ko telo na prisotnost in razmnoževanje bakterij odgovori z vnetjem. Takšna rana je makroskopsko edematозна, pordela, z obilnim eksudatom, lahko je prisoten tudi gnoj. Kadar so rane kritično kontaminirane ali okužene, je treba odvzeti primerne biopsijske vzorce in uvesti empirično sistemsko antibiotično terapijo (2, 3, 21).

Zdravljenje kroničnih ran

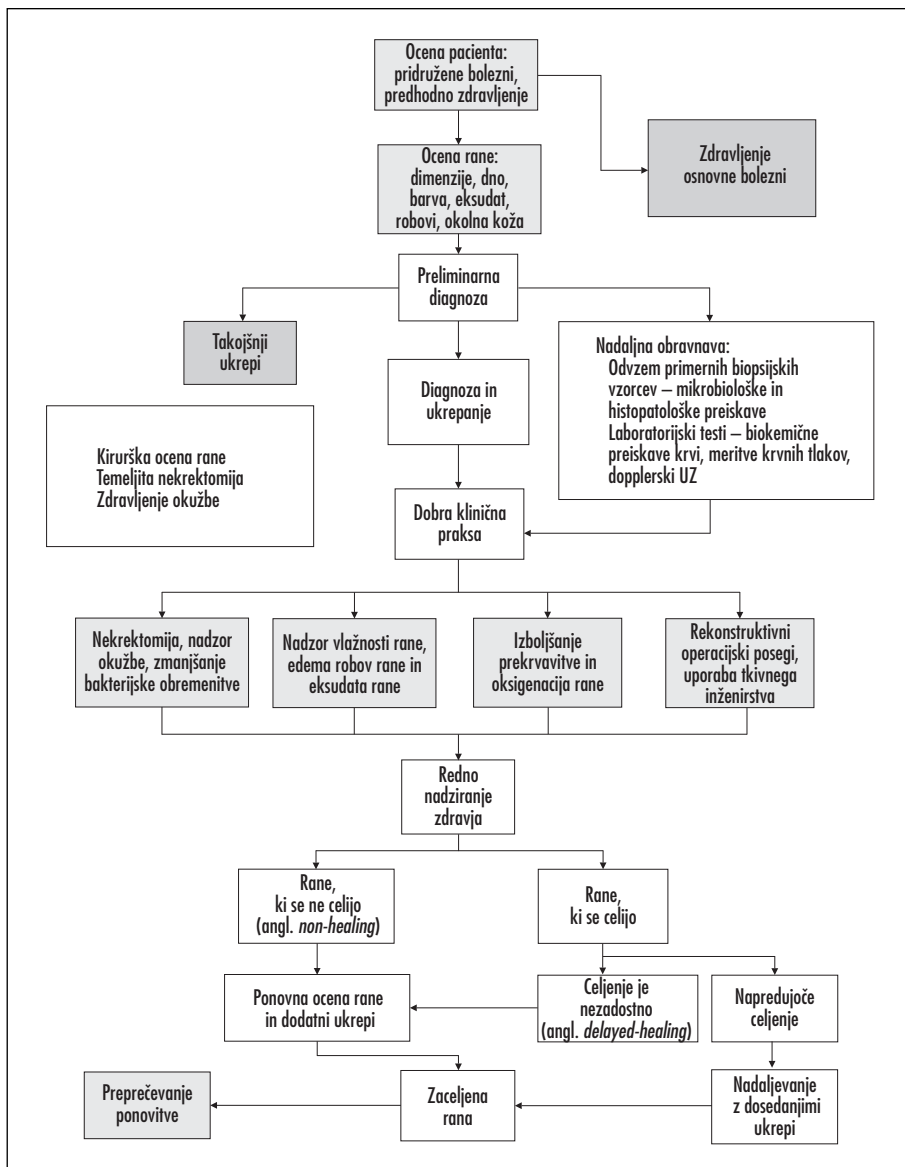
Klinična ocena kronične rane je v povezavi z osnovnim patofiziološkim procesom pomembna za optimalno izbiro metode zdravljenja, omogoča pa tudi oceno izida celjenja (22). Vse vrste kroničnih ran so težavne zaradi dolgotrajnosti in zapletenosti zdravljenja, pogosto so tudi okužene. Cilj vseh lokalnih postopkov

je temeljita odstranitev mrtvin in žarišč okužbe, da se omogoči nastajanje čistih granulacij. Pomembno je poudariti, da so lokalni ukrepi lahko neučinkoviti, če ne zdravimo osnovne bolezni, ki je v ozadju kronične rane. K zdravljenju kroničnih ran pristopamo stopenjsko in sistematično (slika 3).

Lokalno zdravljenje kroničnih ran zajema različne oblike nekrektomij in uporabo sodob-

nih materialov za oskrbo ran. Kronične rane se lahko dokončno oskrbi kirurško z rekonstruktivnimi posegi ali pa se jih zdravi regenerativno s tvorbo brazgotine in epitelizacijo (3, 23, 29).

Z nekrektomijo odstranjujemo nekrotične mase, fibrinske obloge, vnetni detritus in omogočamo razraščanje čistih granulacij. Kirurška nekrektomija pomeni mehansko



Slika 3. Algoritem obravnave bolnika s kronično rano.

odstranjevanje mrtvin in tujkov iz rane s kirurškimi instrumenti. Njene prednosti so hitrost postopka in učinkovitost, slabost pa neselektivnost zaradi možnosti poškodovanja zdravega tkiva.

Poznamo tudi avtolitično nekrektoomijo, pri kateri organizem s svojimi obrambnimi sposobnostmi imunskega odziva odstranjuje nekrotično maso. Primerne pogoje za avtolitično nekrektoomijo omogoča uporaba ustreznih materialov za oskrbo ran. Ta oblika nekrektoomije je zelo selektivna, varna in enostavna za uporabo, vendar poteka počasneje kot druge oblike nekrektoomij.

Encimska nekrektoomija izkorišča lastnosti različnih prebavnih encimov, da s svojo aktivnostjo razgrajujejo nekrotično tkivo. Encimi, ki se uporabljajo, so: kolagenaze, triptaze, različne terminalne peptidaze, endopeptidaze in lipaze. Metoda je hitra, selektivna in ne poškoduje zdravega tkiva, možno pa je lokalno draženje (1–3, 7).

Biokirurška nekrektoomija izkorišča sterilne laboratorijsko vzgojene mušje ličinke vrste *Lucilia sericata*. Ličinke mehanske s svojimi ustnimi kavljii in encimsko z različnimi prebavnimi encimi odstranjujejo nekrotično tkivo rane. Poleg teh učinkov so opazili tudi proliferativne in protivnetne učinke izločkov ličink ter protibakterijsko delovanje, ki je posledica izločanja baktericidnih snovi, mehanskega odstranjevanja biofilmov in izločanja snovi prirojenega imunskega odziva ličink. Zaradi omenjenih lastnosti izločkov ličink so v razvoju moderni materiali za oskrbo, ki uporabljajo te izločke tudi samostojno (23, 24).

Razvoj tkivnega inženirstva nam omogoča dodatne možnosti zdravljenja kroničnih ran z uporabo rastnih dejavnikov, sintetičnih tkivnih nadomestkov in vzgajanjem lastnih celic. Glede na postopek pridobivanja so lahko rastni dejavniki rekombinantni, avtologni ali heterologni (2, 3, 7). Primer uporabe je t. i. trombocitni gel. Koncentriranim trombocitom, ki jih pridobimo od bolnika (avtologni) ali iz krvne banke (alogenski), se v določenem razmerju doda trombin s prebitkom kalcijevih ionov. Trombin aktivira fibrinogen in trombocite, ti pa z degranulacijo v svojo okolico izločijo številne rastne dejavnike in citokine, med njimi predvsem PDGF in tudi TGF- β ter EGF. Te snovi se nahajajo v alfa-

granulah trombocitov. Zamreženi trombociti s fibrinom tvorijo trombocitni gel, ki pospešuje celjenje ran (25, 26).

Fizikalni metodi zdravljenja kroničnih ran sta terapija s hiperbaričnim kisikom in novejša metoda fotobiomodulacija. Terapija s hiperbaričnim kisikom pomeni sistemsko zdravljenje s čistim kisikom v posebnih komorah, kamor se bolnika za določen čas namesti, ali pa lokalno s posebnimi polietilenskimi vrečami, ki objamejo prizadeti del telesa, v katere se dovaja čisti kisik z določenim pretokom. Uporablja se za zdravljenje ishemičnih ran zaradi sladkorne bolezni, ran zaradi ionizirajočega sevanja (radioterapija v onkologiji) in drugih kroničnih ran, ki so okužene z anaerobnimi mikroorganizmi. Mehanizmi, ki so odgovorni za učinke hiperbarične terapije, so izboljšanje oksigenacije rane, zvišana sintetska in proliferativna aktivnost tkiva ter izboljšana funkcija levkocitov zaradi učinkovitejšega oksidativnega izbruha (2, 7, 27). Pri fotobiomodulaciji s svetlečimi diodami (angl. *light emitting diode*, LED) vplivamo na celični metabolizem in celjenje. Osvetljevanje z LED med drugim pospešuje proliferacijo fibroblastov, sintezo kolagena, stimulira celice imunskega sistema in uravnava imunski odziv (28).

Antiseptiki in antibiotiki imajo pomembno vlogo pri zdravljenju kroničnih ran. Antiseptiki se uporabljajo za lokalno zdravljenje kroničnih ran z namenom preprečevanja okužbe, preprečevanja ponovitve okužbe kritično koloniziranih ran ali za zdravljenje okuženih ran. Uporabljajo se v materialih za oskrbo ran in za spiranje ali perfuzijo rane. Na rane se lahko nanesejo za krajši čas vsak dan, tudi do nekajkrat na dan, lahko pa so v stiku z rano do nekaj dni. Za zdaj še ni natančnih priporočil glede optimalnega načina in časa uporabe antiseptikov za kronične rane (29, 30). Pogosteje uporabljeni antiseptiki so polivinilpolidon jodid (povidon jod, PVP-jod), srebrovi preparati (novejši so srebrovi sulfadiazinski preparati, ki imajo kombiniran učinek antibiotika in antiseptika), poliheksamid in oktenidin. Potrebna je pozornost glede možnih preobčutljivostnih ali toksičnih reakcij na določene antiseptike. V preizkusnih koncentracijah antiseptiki ne dosežejo svojega protimikrobne učinka, v previsokih koncentracijah pa zavirajo celjenje, saj zmanjšajo sintezo kolagena

in ovirajo proliferativno aktivnost fibroblastov. Razvoj rezistence na antiseptike je manj verjeten v primerjavi z antibiotiki. Naravni antiseptik, ki se uporablja v materialih za oskrbo ran, je čebelji med.

Uporaba antibiotikov je indicirana pri kritično koloniziranih in okuženih ranah. Uporabljajo se lokalno ali sistemsko. Antibiotikov, ki so za sistemsko uporabo, se nikoli ne daje lokalno na rano v obliki obkladkov ali mazil zaradi možnosti razvoja rezistence, selekcije bakterij, ki na antibiotik niso občutljive, in zaradi možnih preobčutljivostnih reakcij. Problem lokalne uporabe antibiotikov je tudi v njihovi slabi absorpciji v nevtalno tkivo. Kadar je kronična rana globoka in ima pridruženo okužbo kostnega tkiva, se za lokalno zdravljenje lahko uporabljajo antibiotične kroglice, ki so največkrat polimetilmetakrilatne, prepojene z gentamicinsulfatom. Antibiotične kroglice se za določen čas vložijo v rano po temeljiti kirurški nekrektomiji in se jih čez dva do tri tedne s ponovnim kirurškim posegom tudi odstrani. Za lokalno antibiotično zdravljenje obstajajo tudi resorbilni materiali, ki so prepojeni z antibiotikom. Primer je kolagenska mrežica, ki je prepojena z gentamicinsulfatom. Takšna mrežica ima poleg protimikrobne aktivnosti še dodatne funkcije, saj kolagen stimulira agregacijo trombocitov, aktivira intrinzično pot strjevanja krvi in pospešuje celjenje. Prednost resorbilnih materialov je v tem, da jih naknadno ni treba odstranjevati. Sistemska uporaba antibiotikov je potrebna pri kritično koloniziranih in okuženih ranah, drugih okužbah mehkih tkiv, osteitisu ali ob znakih sepse. Kriteriji za uporabo sistemskih antibiotikov se razlikujejo glede na različno etiologijo kroničnih ran. Načeloma se pri ranah sladkornih bolnikov zaradi strahu pred gangreno in posledično amputacijo uda hitreje odločamo za sistemsko antibiotično zdravljenje kot pri ranah bolnikov s kroničnim venskimi popuščanjem, pri katerih se antibiotike uporablja izključno pri kritično koloniziranih in okuženih ranah (31). Izjema so tudi rane, kjer izoliramo betahemolitične streptokoke, pri katerih moramo uvesti antibiotično terapijo, tudi kadar znaki okužbe niso prisotni, zaradi možnosti razvoja akutnega poststreptokoknega glomerulonefritisa (30). Zdravljenje z antibiotiki naj bo sprva empirično glede na pričakovane mikroorga-

nizme v rani, kasneje pa ciljano glede na ustrežno interpretacijo mikrobioloških izvidov iz pridobljenih bioptov (3, 7, 21).

SODOBNI MATERIALI ZA OSKRBO RAN

Materiali za oskrbo ran zaradi svoje zgradbe ter zaradi pozitivnih fizikalnih in kemičnih lastnosti pospešujejo celjenje. Njihove najpomembnejše lastnosti in funkcije so uravnavaanje vlažnosti, temperature in pH, absorpcija eksudata ter zaviranje okužbe. Poleg tega ne dražijo, so nealergeni in neadherentni ter zagotavljajo bolnikovo udobje, zmanjšujejo bolečino in preprečujejo širjenje neprijetnega vonja. Materiale za oskrbo ran razdelimo glede na njihove lastnosti v različne skupine: alginati, hidrogeli, hidrokoloidi, hidrokapilarne obloge, kolageni, nelepljive kontaktne mrežice, obloge z dodatki (med, srebrovi preparati, drugi antiseptiki, rastni dejavniki, proteolitični encimi), obloge z mehkim silikonom, poliuretanske pene, poliuretanski filmi in resorptivne terapevtske obloge (tabela 2) (3, 7, 8). Med materiale za oskrbo ran prištevamo tudi terapijo s kontroliranim negativnim tlakom (angl. *topical negative pressure therapy*, TNP), ki je oblika aktivne obloge, pri kateri se preko mikroprocesorsko vodene črpalke v rani ustvarja podtlak. TNP ima pomembno vlogo pri oskrbi akutnih travmatskih ran z obsežnimi primanjkljaji mehkih tkiv, pa tudi pri zdravljenju okuženih ran in drugih kroničnih ran (32).

Novost na področju materialov za oskrbo ran z učinkovinami je obloga s slovenskim kostanjevim medom. Med preprečuje razmnoževanje bakterij in pospešuje celjenje zaradi hiperosmolarnosti in vsebnosti antibakterijskih snovi, med njimi različnih encimov ter vodikovega peroksida (33).

ZAKLJUČKI

Zdravljenje kroničnih ran predstavlja breme za bolnika in tudi finančno obremenitev zdravstva. Poznavanje fiziologije celjenja, patofiziologije kroničnih ran, poznavanje novih metod zdravljenja ran ter dobro poznavanje in sledenje novosti na področju sodobnih materialov za oskrbo ran omogoča zdravnikom optimalno izbiro metode ter posledično hitro in uspešno zdravljenje ran.

Tabela 2. Lastnosti sodobnih materialov za oskrbo ran.

Generično ime obloge	Prednosti	Slabosti	Indikacije
Hidrogeleli	Poltransparentnost, udobje, neadherentnost, vpojnost, pospeševanje avtolitične nekrektomije, tvorba granulacij, polprepustnost	Potrebujejo sekundarno oblogo, pogosta menjava, potrebna pozornost ob okužbi rane	Boleče rane, površinske rane, odstranjevanje fibrinskih oblog, suhih nekroz, kronične rane, razjede
Alginati	Visoka vpojnost, deluje hemostatsko, neadherentnost, pogoste menjave niso potrebne	Potrebujejo sekundarno oblogo, neprijeten vonj gela, pogoste menjave ob močni ekudaciji	Visoko ekudativne rane, površinske rane, globoke rane, kronične rane, razjede, pooperativne rane
Hidrokoloidi	Fibrinolitično delovanje, pospešujejo angiogenezo in epitelizacijo, visoka vpojnost, okluzivnost (ne prepuščajo vode in plinov)	Netransparentnost, neprijeten vonj gela, ni primerna za okužene rane	Površinske in globoke rane, kronične rane in razjede, opekline rane, odvzema mesta presadkov
Hidrokapilare	Visoka vpojnost, polprepustnost, preprečuje maceracijo robov rane	Potreba po sekundarni oblogi, netransparentnost, potreben nadzor ob okužbi rane	Površinske rane, razjede z ekudacijo, kirurške rane, abrazije
Pene	Visoka vpojnost, prilagajanje konturam telesa, polprepustnost	Netransparentnost, potrebujejo sekundarno oblogo, možna je adhezija na rano	Eksudativne rane, kronične rane, razjede, preležanine zaradi razporeditev pritiskov na rano
Filmi	Transparentnost, barierna funkcija, polprepustnost, adherentnost, možna uporaba z drugimi oblogami	Možna adhezija na rano, nabiranje tekočine pod filmom	Odvzema mesta kožnih presadkov, površinske opekline, površinske rane z minimalnim ekudatom, razjede
Obloge z dodatki	Široka paleta možnih učinkovin: povidon jod, srebrov nitrat, oktenidin, med, rastni dejavniki, proteolitični encimi	Se navezujejo na posamezne učinkovine	Opekline rane, površinske in globoke rane, kronične rane s fibrinskimi oblogami, okužene rane

LITERATURA

1. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Cline DM, et al. Tintinalli's emergency medicine: A comprehensive study guide. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2011.
2. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, et al. Sabiston Textbook of Surgery, 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
3. Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR. Schwartz's principles of surgery. 9th ed. New York: McGraw Hill; 2010.
4. Harding GK, Morris HL, Patel GK. Healing chronic wounds. BMJ. 2002; 324 (7330): 160-3.
5. Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. Am J Surg. 1998; 176 Suppl 2A: 26-38.
6. Kumar R, Abbas A, Fausto N, et al, eds. Robbins and Cotran Pathologic basis of disease. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2010.
7. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al: Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2008.
8. Shai A, Maibach HI. Wound healing and ulcers of the skin: diagnosis and therapy - practical approach. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin; 2005.
9. Eming SA, Koch M, Krieger A. Differential proteomic analysis distinguishes tissue repair biomarker signatures in wound exudates obtained from normal healing and chronic wounds. J Proteome Res. 2010; 9 (9): 4758-66.
10. Dormandy JA, Rutherford RB: Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC). J Vasc Surg. 2000; 31 (1 Pt 2): 1-296.

11. Reiber GE, Lipsky BA, Gibbons GW. The burden of diabetic foot ulcers. *Am J Surg*. 1998; 176 (Suppl 2A): 5–10.
12. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet*. 2005; 366 (9498): 1736–43.
13. Sarani B, Strong M, Pascual J, et al. Necrotizing fasciitis: current concepts and review of the literature. *J Am Coll Surg*. 2009; 208 (2): 2279–89.
14. Simka M. A potential role of interferon-c in the pathogenesis of venous leg ulcers. *Medical Hypotheses*. 2006; 67 (3): 639–44.
15. Raffetto JD, Marston WA. Venous ulcers: what's new?. *Plast Reconstr Surg*. 2011; 127 Suppl 1: 279–88.
16. Grey JE, Enoch S, Harding KG. Pressure ulcers. *BMJ*. 2006; 332 (7539): 472–5.
17. Campbell C, Parish LC. The decubitus ulcer: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010; 28 (5): 527–32.
18. Vande Berg JS, Rose MA, Haywood-Reid PL, et al. Cultured pressure ulcer fibroblasts show replicative senescence with elevated production of plasmin, plasminogen activator inhibitor-1, and transforming growth factor-b1. *Wound Repair Regen*. 2005; 13 (1): 76–83.
19. Nicks BA, Ayello EA, Woo K, et al. Acute wound management: revisiting the approach to assessment, irrigation, and closure considerations. *Int J Emerg Med*. 2010; 3 (4): 399–407.
20. Keast DH, Bowering CK, Evans AW, et al. MEASURE: A proposed assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment. *Wound Repair Regen*. 2004; 12 (3 Suppl): 1–17.
21. Siddiqui AR, Bernstein JM. Chronic wound infection: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010; 28 (5): 519–26.
22. Falanga V, Saap LJ, Ozonoff A. Wound bed score and its correlation with healing of chronic wounds. *Dermatol Ther*. 2006; 19 (6): 383–90.
23. Smrke D, Parač Z, Smrke B, et al. Biološka nekretomija ran z ličinkami muhe *Licilia sericata*. In: Tonin M, ed. Zbornik predavanj XLII. podiplomskega tečaja kirurgije; 2007 Feb 2–3; Ljubljana, Slovenija.
24. Jaklič D, Zupančič K, Lapanje A, et al. Uvedba zdravljenja kroničnih ran z ličinkami muh *Lucilia sericata* v Sloveniji. *Zdrav Vestn*. 2008; 77: 199–206.
25. Rožman P, Bolta Z. Use of platelet growth factors in treating wounds and soft-tissue injuries. *Acta Dermatovenereal Alp Panonic Adriatic*. 2007; 16 (4): 156–65.
26. Smrke D, Gubina B, Domanovič D, et al. Uporaba trombocitnih rastnih dejavnikov v travmatologiji. *Bilten DCTIS*. 2007; 3 (3): 13–4.
27. Ishii Y, Ushida T, Tateishi T, et al. Efficacy of topical hyperbaric oxygen for refractory foot ulcer. *Materials Science and Engineering*. 2004; 24: 329–32.
28. Frangež I, Smrke D. Vpliv fotobiomodulacije z LED diodo na celjenje ran. In: Smrke D, Triller C, Nikolič J, et al., eds. IV. konferenca o ranah z mednarodno udeležbo; 2009 Apr 23–24; Portorož, Slovenija.
29. Andriessen A. Wounds at risk for infection and clinically infected wounds: novel approaches for their treatment. VI. Simpozij o ranah z mednarodno udeležbo; 2011 May 12–13; Portorož, Slovenija.
30. Wound infection in clinical practice. An international consensus. *Int Wound J*. 2008; 5 Suppl 3: 3–11.
31. Howell-Jones RS, Wilson MJ, Hill KE, et al. A review of the microbiology, antibiotic usage and resistance in chronic skin wounds. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 55 (2): 143–9.
32. Triller C, Smrke D. V. A. C. terapija (vacuum-assisted closure therapy). In: Smrke D. Simpozij o ranah z mednarodno udeležbo; 2006 Jun 2–3; Portorož, Slovenija.
33. Kralj Kunčič M, Lapanje A, Debelak A, et al. Učinkovitost slovenskega medu pri celjenju kroničnih ran. In: Smrke D, Triller C, Nikolič J, et al. IV. konferenca o ranah z mednarodno udeležbo; 2009 Apr 23–24; Portorož, Slovenija.

Prispelo 27. 10. 2011