

Skrb o kroničnoj rani

Uloga sinbiotika u liječenju kronične rane i cijeljenju

Doc. dr. sc. Tamara Sinožić, dr. med. Spec. obiteljska medicina

Uvod

Prema definiciji, rana je svaki prekid anatomskog i funkcionalnog kontinuiteta tkiva, neovisno o etiologiji, dok je cijeljenje fiziološki proces uravnoteženih susljednih reakcija kojima se postiže reparacija oštećenoga tkiva. S obzirom na tijek cijeljenja razlikujemo akutne i kronične rane. Kronične rane su one koje ne zarastaju unutar predviđenog vremenskog razdoblja u korelaciji s etiologijom i lokalizacijom rane, a najkraće vremensko razdoblje smatra se 6 tjedana. Akutne rane nastale u bolesnika sa šećernom bolešću, perifernom arterijskom i kroničnom venskom bolešću, imunodeficiencijom, autoimunim bolestima ili u području edema, već se od samog nastanka smatraju ranama u riziku za otežano cijeljenje i kronicitet. Stoga je neophodno već na početku skrbi poduzeti odgovarajuće dijagnostičko-terapijske postupke kako bi se postiglo zacijeljenje, klasičnim i adjuvantnim terapijskim postupcima. Kronične rane su značajan zdravstveni, socijalni i ekonomski problem u cijelome svijetu, oko 1 % odraslog stanovništva ima ili je imalo kroničnu ranu, a s porastom dobi prevalencija raste do 2 % u starijih od 80 godina. Za samog bolesnika to nije samo lokalna promjena kože i tkiva, nego zdravstveni problem koji, mijenjajući somatsko, psihološko i socijalno funkcioniranje, smanjuje ukupnu kvalitetu života. Upravo stoga svi dionici u skrbi trebaju sudjelovati u prevenciji nastanka, u ranoj dijagnostici i sveobuhvatnom liječenju. Funkcionalan multidisciplinarni tim zdravstvenih djelatnika različitih nivoa obrazovanja, osigurava kvalitetu skrbi i poboljšava rezultate cijeljenja.

Vrste rana

Tipične rane, sa zastupljenošću od 95 %, najčešći su oblik rana i uključuju: potkoljenične venske, arterijske rane ili one mješovite etiologije, dekubitalne rane i rane dijabetičkog stopala. Od ostalih vrsta rana, oko 5 % otpada na skupinu atipičnih rana vrlo različitih etiologija (infektivne, maligne, posttraumatske, *pyoderma gangrenosum* i ostale). One izgledom nemaju tipični oblik i zahtijevaju specijalne dijagnostičko-terapijske postupke.

Faze cijeljenja

Cijeljenje započinje hemostazom, na što se nastavlja upalna faza, faza proliferacije i faza epitelizacije odnosno maturacije ožiljka. U cjelidbenom remodeliranju sudjeluju različite stanice, regulacijske molekule, ekstracelularni matriks te različiti humoralni i neuralni signali. Unatoč orkestriranom fiziološkom mehanizmu postoje mnogobrojni čimbenici koji otežavaju cijeljenje; od onih povezanih s bolesnikom i osobitostima rane, do onih povezanih sa znanjem i vještinama zdravstvenih radnika koji sudjeluju u skrbi te dostupnosti i organizacije zdravstvenog sustava.

Dijagnoza

Dijagnoza se temelji na anamnezi, fizikalnom pregledu bolesnika i dijagnostičkim pretragama, najčešće laboratorijskih nalaza, mikrobiološke i patohistološke obrade uzorkovanja tkiva, nalazom različitih slikovnih metoda pregleda kao što su ultrazvučna pretraga arterija i vena obojenim dopplerom i drugima prema potrebi.

Lokalna procjena rane

Na temelju lokalne procjene rane izabire se adekvatno lokalno liječenje. Procjena rane uključuje lokalizaciju, mjerenje veličine (dužine, širine i dubine), opis dna i rubova, procjenu okolne kože i količine sekrecije iz rane; tzv. trokut procjene rane. Za samu procjenu dna rane upotrebljava se koncept koji obuhvaća procjenu opskrbe tkiva, nadzor upale i infekcije, ravnotežu vlažnosti, napredovanje epitelizacije, regeneracija i reparacija i socijalni čimbenici, akronima TIMERS (engl. *Tissue management, Inflammation and infection control, Moisture balance, Epithelial (edge) advancement, Regeneration and repair of tissue, Social factors*). Tim se konceptom osigurava strukturiran pristup lokalnom liječenju radi ubrzanja endogenog cijeljenja ili poboljšanja djelotvornosti drugih terapijskih postupaka kao i holistički pristup (S komponenta) liječenja. Lokalna procjena nadopunjuje se iskazom bolesnika o jačini boli, a najčešće se za samoprocjenu boli primjenjuje vizualna analogna ljestvica boli (VAS). Savjetuje se fotodokumentacija rane uz pohranu u elektronički zdravstveni zapis bolesnika, na početku liječenja te svaka 4 tjedna kako bi se mogao pratiti proces napretka cijeljenja.

Lokalno liječenje rana prema TIMERS modelu

T - lokalno liječenje rana započinje se debridmanom odnosno postupkom kojim se uklanja devitalizirano i strano tkivo i smanjuje broj bakterija u rani, kako bi se potaklo cijeljenje. Postupak je potrebno višekratno ponavljati, a najčešće se primjenjuju mehanički, oštri i autolitički debridman. Dva sata prije planiranog zahvata savjetuje se primjena analgetika (paracetamol, nesteroidni protuupalni analgetik, tramadol ili kombinacije).

I - Kontrola upale i infekcije

Kronična je rana uvijek kontaminirana, odnosno prisutni su mikroorganizmi. Umnažanje mikroorganizama – kolonizacija u kojoj nema kliničkih znakova infekcije, ne liječi se antibioticima već je dovoljna lokalna terapija. Kad je u pitanju kritična kolonizacija koja podrazumijeva povećano umnažanje mikroorganizama, ali i dalje bez znakova odgovora domaćina (oprez: hipoksija, hiperglikemija, kaheksija, imunodeficijencija, starija životna dob), nužne su češće (2-3x tjedno) kontrole bolesnika uz uzorkovanje iz rane kako bi se u slučaju infekcije moglo primijeniti ciljano antibiotsko liječenje. Lokalno se primjenjuju pokrivala s dodatcima uz češću izmjenu pokrivala. Infekcija rane praćena je općim i/ili lokalnim simptomima. Opći simptomi infekcije su povišenje ili sniženje tjelesne temperature, gubitak apetita, adinamičnost. Lokalni znakovi infekcije rane su jača sekrecija no obično, intenziviran neugodan miris, pojačana bolnost, crvenilo i otok okolnog tkiva, širenje rane, stvaranje džepova, u dnu rane krhko granulaciono tkivo ili diskoloracija (ljubičasto ili tamno crveno umjesto žarko crvenog) te zastoj u cijeljenju. Najčešći su uzročnici bakterije *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* i *Pseudomonas aeruginosa*. Za liječenje infekcije rane, uz lokalnu terapiju obavezna je sistemska antibiotska terapija, *per os* ili parenteralno. Posebno je otežavajuća činjenica da se u 90 % kroničnih rana razvija biofilm. To je zajednica mikroorganizama, planktonskih i sesilnih, s jasnom arhitekturom kojom upravljaju tzv. *quorum sensing* (QS) molekule (feromoni). Preko njih se odvija komunikacija između vrsta, mijenja se fenotip bakterija, a time i virulencija. Zreli biofilm koji je rezistentan na biocide (antibiotici, antiseptici, imunološki sustav domaćina) razvije se za 2 – 4 dana, ovisno o uvjetima razvoja i vrstama bakterija koje grade biofilm. Bakterije koje tipično grade biofilm planktonske su bakterije koje uzrokuju i infekciju (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. i najčešće *Pseudomonas aeruginosa*). Rutinskom mikrobiološkom dijagnostikom ne mogu se dokazati vrste bakterija u biofilmu već se za to koristi DNA analiza metodom lančane reakcije polimeraze (engl. *polymerase chain reaction* PCR).

M - Kontrola vlage u rani

Izborom adekvatnog pokrivala za ranu održavat će se optimalna razina vlažnosti potrebna za cijeljenje; stoga je potrebno procijeniti količinu sekreta jer se u protivnom imobilizira aktivnost keratinocita. Najveću moć upijanja imaju alginatna pokrivala i tzv. superabsorberi, zatim hidrofiber i poliuretanska pokrivala, a najmanju filmovi i transparentni filmovi.

E - Epitelizacija

Tijekom epitelizacije dolazi do umnažanja epitelnih stanica u dnu rane i njihova umnažanja i migracije s rubova rane. Stoga je važno da stupanj vlažnosti bude optimalan za oba procesa, da se upotrebljavaju pomagala koja se neće lijepiti na ranu i time, prilikom previjanja, ozljeđivati novonastali epitel.

R - Regeneracija i reparacija

Cilj je uspostaviti integritet kože i priležećeg tkiva kako bi bilo najvišeg mogućeg funkcionalnog kapaciteta (max. 80% od onog prije ozljede). Terapijski se djeluje primjenom faktora rasta egzogeno, kožnih ili kožno tkivnih presađaka kao i supstituta kože, ekstracelularnog matrixa, pune krvi ili trombocitnih faktora rasta, a svakodnevno se razvijaju i brojne druge metode.

S – Socijalna podrška

Cilj je pružiti bolesniku socijalnu podršku, u vidu organizacije individualiziranog liječenja, materijalnu pomoć ili pomoć zajednice kao i poticati zajednicu na smanjenje stigmatizacije bolesnika s ranom.

Uloga sinbiotika u liječenju kronične rane i cijeljenju

Sinbiotici su proizvodi koji sadrže probiotike i prebiotike, koriste se u cijeljenju rana radi svojih brojnih pozitivnih učinaka, prvenstveno u kontroli upale i infekcije. Sinbiotici stvaraju kompeticiju s patogenima za vezna mjesta na tkivu kao i kompeticiju za iskoristivost nutritijenata te proizvode antipatogene molekule. Ujedno, stimuliraju epitelnu barijeru, moduliraju imunološki odgovor i imaju antiinflamatorni potencijal. Inhibiraju rast planktonskih Gram poz. i Gram neg. bakterija te se na taj način ograničava ili sprječava stvaranje biofilma, interferencijom u komunikaciji među bakterijama tzv. *quorum sensing-u*. Neki sojevi sinbiotika stvaraju kisele produkte koji zakiseljuju tkivo i djeluju baktericidno ili proizvode bakteriocine. Sinbiotici potiču cijeljenje povećanim stvaranjem ceramida u keratinocitima uz očuvanje lipidne barijere kože. Upravo zbog svih navedenih učinaka mogu se koristiti u svim fazama cijeljenja rane, od upalne do potpunog zacijeljenja i reparacije.

Najčešće korišteni probiotici su iz porodica *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* (*L. plantarum*, *acidophilus*, *fermentum*, *paracasei*, *rhamnosus*, *bulgaricus*, *reuteri*, *delbreuckii*, *salivarius*), *Bifidobacterium lactis* kao i ostalih sojeva npr. *Saccharomyces*, a osovina crijevo - koža omogućava transfer probiotika iz crijeva putem krvotoka u kožu.

Primjena sinbiotika može biti peroralna i topička, odnosno najbolji se rezultati postižu ako se primjenjuju istodobno. Topička primjena podrazumijeva implementaciju sinbiotika u otopine, masti, kreme ili gelove za rane, odnosno pokrivala poput alginatnih pokrivala. Novija istraživanja sustava za dostavu temeljenim na nanotehnologiji zaštićuju probiotik od degradacije, poboljšavajući dostavu specifičnu za mjesto i omogućujući kontrolirano oslobađanje koje reagira na podražaje. Tehnike enkapsulacije pokazale su značajan uspjeh u poboljšanju ishoda zacjeljivanja rana u predkliničkim i kliničkim modelima. Na taj način bi se pasivna pokrivala za rane, kakve danas poznajemo, učinila aktivnim kako bi se iskoristio sav pozitivan potencijal sinbiotika u procesu cijeljenja.

Još je jedan od učinaka primjene sinbiotika u liječenju rana, a to je primjena u prevenciji disbioze uslijed dugotrajne primjene antibiotika ili kombinacije antibiotika npr. kod inficirane rane dijabetičkog stopala ili osteomijelitisa, kako bi se spriječile neželjene komplikacije u vidu dugotrajnih proljeva.

U samom lokalnom liječenju teži se jednostavnosti upotrebe u ambulantnim uvjetima, uz standardizaciju proizvoda sa sinbiotikom, primjenom učinkovite doze kolonija bakterija, uz sigurnost za okoliš i naravno ekonomsku prihvatljivost odnosno dobar omjer cijene proizvoda i ishoda kompleksnog liječenja.

Ključne poruke

- Kronična rana nije bolest sama za sebe već je posljedica drugih bolesti i stanja.
- Neophodno je procijeniti osobitosti bolesnika i rane te u liječenje uključiti multidisciplinarni tim
- Najčešće su tzv. tipične rane, venske, arterijske i miješane potkoljenične rane, rane dijabetičkog stopala i dekubitalne rane sa zastupljenošću od 95%, a 5% čine tzv. atipične rane
- Brojni su pozitivni učinci primjene probiotika i sinbiotika u liječenju rana:
 - imaju imunomodulirajući učinak i učinak na keratinocite
 - kompetitivni mehanizam za patogene bakterije i nutritijente
 - baktericidni učinak i učinak na biofilm
- Moguća je peroralna, topička ili kombinirana primjena sinbiotika

- Neophodan je nastavak istraživanja radi analize učinkovitosti pojedinih vrsta sinbiotika, učinkovitih doza i oblika primjene
- Očekivano je da će tehnološki napredak u proizvodnji pokrivala za rane impregnirane sa sinbioticima unaprijediti lokalno liječenje rana, čime će pasivna pokrivala za rane dodatkom probiotika/sinbiotika postati aktivna
- Edukacija svih dionika u skrbi za bolesnika s kroničnom ranom poboljšat će ne samo kvalitetu liječenja već i kvalitetu života bolesnika, a smanjiti vrlo visoko ekonomsko opterećenje zdravstvenog sustava.

Literatura

1. Isoherranen K. i sur. Lower Leg Ulcer Diagnosis & Principles of Treatment. Including Recommendations for Comprehensive Assessment and Referral Pathways. *J Wound Management*, 2023;24(2 Sup1):76 DOI<https://doi.org/10.35279/jowm2023.24.02.sup01>
2. Šitum M, Huljev D. Atipične rane. Zagreb: Naklada Slap; 2013:19-38.
3. Sinožić T, Katić M, Kovačević J. Individualizirani pristup bolesniku s kroničnom ranom u obiteljskoj medicini. *Acta Med Croatica*. 2016;70(1):105-10.
4. Dowsett C. et all. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS), Florence Congress, Position Document. *Advances in wound care: the Triangle of Wound Assessment Wounds International*, 2016.
5. TIMERS <https://www.woundsource.com/blog/what-wound-bed-preparation>
6. Bădăluță VA, Curuțiu C, Dițu LM, Holban AM, Lazăr V. Probiotics in Wound Healing. *Int J Mol Sci*. 2024 May 24;25(11):5723. doi: 10.3390/ijms25115723. PMID: 38891909; PMCID: PMC11171735.
7. Karimi F, Montazeri-Najafabady N, Mohammadi F, Azadi A, Koohpeyma F, Gholami A. A potential therapeutic strategy of an innovative probiotic formulation toward topical treatment of diabetic ulcer: an in vivo study. *Nutr Diabetes*. 2024 Aug 20;14(1):66. doi: 10.1038/s41387-024-00320-3. PMID: 39164243; PMCID: PMC11335896.
8. Li Z, Zhang S, Zuber F, Altenried S, Jaklenec A, Langer R, Ren Q. Topical application of Lactobacilli successfully eradicates *Pseudomonas aeruginosa* biofilms and promotes wound healing in chronic wounds. *Microbes Infect*. 2023 Nov-Dec;25(8):105176. doi: 10.1016/j.micinf.2023.105176. Epub 2023 Jul 3. PMID: 37406851.
9. Umekar, M.; Chaudhary, A.A.; Manghani, M.; Shidhaye, S.; Khajone, P.; Mahore, J.; Rudayni, H.A.; Trivedi, R. Probiotics in Nanotechnology-Driven Wound Healing: From Mechanistic Insight to Clinical Promise. *Pharmaceutics* **2025**, *17*, 805. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17070805>
10. Mahmud MR, Akter S, Tamanna SK, Mazumder L, Esti IZ, Banerjee S, Akter S, Hasan MR, Acharjee M, Hossain MS, Pirttilä AM. Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases. *Gut Microbes*. 2022 Jan-Dec;14(1):2096995. doi: 10.1080/19490976.2022.2096995. PMID: 35866234; PMCID: PMC9311318.