

Prevenција infekcije kronične rane

NASTJA KUČIŠEC-TEPEŠ

Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb, Hrvatska

Prateći cjelovito bolesnika od anamneze, statusa te rane same za sebe, donose se odluke koji će plan prevencije, skrbi i liječenja biti učinkovit. Interakcija domaćinovitih imunoloških abnormalnosti i porast mikrobne zajednice koja invadira ranu imaju ogroman utjecaj na kliničku prezentaciju i smjer razvoja rane. Infekcija kronične rane posljedica je velikog broja i sastava populacije mikroba u tkivu uz prisustvo virulentnih čimbenika ovisno o vrsti i zastupljenosti uz najznačajniji biofilm, o sinergiji različitih mikrobnih zajednica aeroba-anaeroba u različitim kombinacijama, te imunom odgovoru domaćina.

Temeljni preventivni postupci pri sprječavanju razvoja infekcije iz statusa kolonizacije su: smanjivanje ukupne mase mikroba zajedno s nekrotičnim tkivom, uklanjanje ili uništavanje virulentnih čimbenika kao što je biofilm, razaranje sinergije različitih mikrobnih zajednica te podizanje razine i kvalitete imunog odgovora domaćina. Prevencija infekcije kronične rane zahtijeva brojne strategije ili postupke koji se primjenjuju simultano, ali se moraju brzo i učestalo izmjenjivati. Zbog toga se primjenjuju različite metode ovisno o indikacijama kao što su mehaničko pranje i čišćenje, primjena antiseptika, debridement, vakuumom potpomognuto zatvaranje rane, oksigenacija, vlažno cijeljenje rane – aktivne i pasivne obloge, metode uklanjanja ili razaranja biofilma, primjena specifičnih stanica, tj. čimbenika rasta, uklanjanje mehaničkog stresa. U prevenciji infekcije kronične rane antibiotici se ne rabe. Primjenjuju se samo ciljano pri dokazanoj infekciji uz dokazanog uzročnika i njegovoj osjetljivosti na antibiotike iz ciljanih uzoraka. Idealna prevencija bila bi primjena one metode koja bi onemogućila razvoj rane i primijenila se dok je koža još cijela. Bez obzira na sve dosadašnje spoznaje „dobra klinička praksa“ još uvijek nije dobro definirala preventivne mjere za skrb i prevenciju infekcije kronične rane, a te mjere nisu i univerzalno prihvaćene. Cilj preventivnih postupaka je istodobno borba protiv mikroba i temeljne bolesti, koja je uzrokovala razvoj kronične rane, sa svrhom sprječavanja razvoja infekcije.

KLJUČNE RIJEČI: prevencija, infekcija, biofilm, kronična rana

ADRESA ZA DOPISIVANJE: Dr. sc. Nastja Kučičec-Tepeš, prim., dr. med.
Šulekova 30
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: davorin.tepes@gmail.com

UVOD

Ljudi oduvijek pate od rana na koži i mekim tkivima. Tek otkrićem bakterija u 19. stoljeću počelo se razumijevati njihovu krucijalnu ulogu u odgođenom cijeljenju i razvoju infekcije rane (1).

Prevencija je postupak ili ukupnost radnji ili postupaka koje se poduzimaju da se spriječi neželjena posljedica, u našem slučaju infekcija kronične rane. Da bismo učinkovito proveli preventivne postupke moramo poznavati patofiziološke procese, tj. komorbidity čimbenike domaćina i osobitosti mikroorganizama koji mogu uzrokovati ili uzrokuju infekciju (2). Prateći mikrobiološki status kronične rane utvrđeno je da su sve kolonizirane dominantno bakterijama, zatim

gljivama, ali nisu sve i inficirane. Mikrobi u ranama nalaze prehranbene tvari za egzistenciju i razmnožavanje kao što su fibronektin, keratinociti, fibroblasti, vlaga, određeni pH, visoke količine željeza, albumina (3). Interakcija domaćinovitih imunoloških abnormalnosti i porast mikrobne zajednice koja invadira ranu imaju ogroman utjecaj na kliničku prezentaciju i smjer razvoja rane, ali će imati utjecaj i na preventivne postupke (4).

Pri tome su značajni čimbenici necijeljenja bakterijska kolonizacija, razvoj u kritičnu kolonizaciju, pa sve do infekcije karakterizirane biofilmom (1).

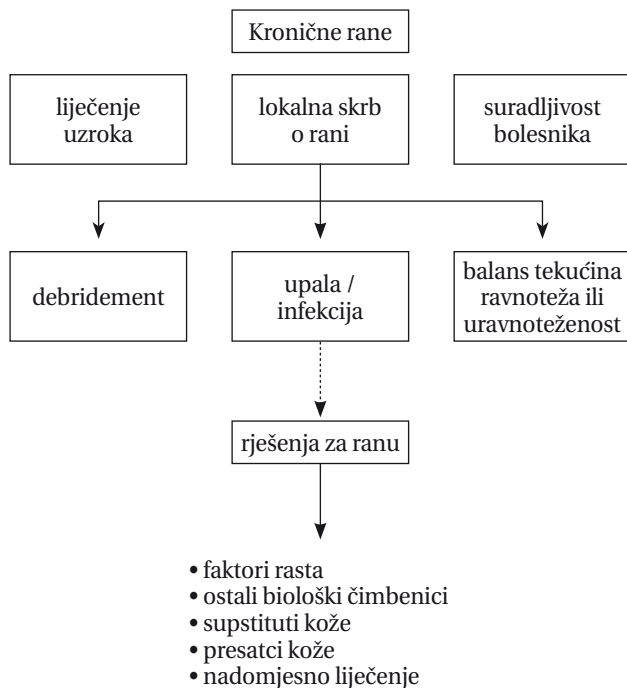
Nadzirući cjelovito bolesnika od anamneze, kliničkog statusa te same rane, mogu se donijeti kvalitetne

odluke koje će omogućiti da plan prevencije, skrbi i liječenja bude učinkovit.

Primarna komponenta dobre kliničke prakse pri skrbi o rani je priprema ležišta rane koja se sastoji od:

- liječenja uzroka
- suradljivosti bolesnika
- skrbi o lokalnoj leziji

Svi čimbenici čine integralnu komponentu procesa cijeljenja rane, ali i prevencije razvoja infekcije (sl. 1).



Sl. 1. Algoritam pripreme ležišta rane (prema Sibbald i sur., 2003. (5)

Liječenje uzroka nastanka kronične rane ključno je za njeno razrješavanje pa je to najučinkovitija preventivna mjera. Tu ubrajamo modifikaciju životnih navika, kontrolu boli, primjenu suvremenih obloga (6).

Lokalna skrb o rani uključuje:

Debridement

Kontrolu kolonizacije – upale/infekcije

Uravnoteženje vlažnosti

Kontrola rubova rane/znaci cijeljenja

ili

D (engl. *debridement*)

I (engl. *inflammation/infection*)

M (engl. *Moisture*)

E (engl. *Edge*)

TIPOVI RANA I ČIMBENICI KOJI OMOGUĆUJU RAZVOJ INFEKCIJE

Dugo vremena klasična evaluacija rana na koži bila je problematična zbog različitih definicija koje su

upotrebljavane, od necijeljenja u očekivanom razdoblju, uzrocima necijeljenja i postupcima prevencije, osobitostima rane i bolesnika, tipu rane i drugo. Arbitražom je prihvaćen stav da se rane klasificiraju temeljem etiologije. To je funkcionalni pristup, jer etiologija grupira rane sa sličnim barijerama u cijeljenju. Tome valja svakako pridodati individualni pristup svakom bolesniku, jer samo kombinacijom tih čimbenika može se kvalitetno skrbiti o rani (7). Osim toga, poznavajući predikcijske čimbenike mogu se poduzimati i preventivni postupci i prije nego što se kronična rana razvije, kolonizira ili inficira.

Kronične rane pretpostavljene etiologije imaju slične biokemijske osobitosti, a to su:

- povišene vrijednosti proinflammatoryh citokina
- elevirane matriks metaloproteinaze
- razoreni ili nestali čimbenici rasta
- celularna aktivnost iskazuje iznenađujuću konstantu u povećanoj količini neutrofila koji prožimaju cijelu ranu.

Rezultat tih procesa je perzistentna upalna faza rane, koja ukazuje na poveznicu između svih kroničnih rana pri čemu prekomjerna aktivacija upalnog odgovora uz gubitak kontrole nespecifičnog inicijalnog imunog odgovora dovede do raspada tkiva. Bakterije također uzrokuju upalni odgovor djelovanjem svojih enzima, egzotoksina, endotoksina i drugim virulentnim čimbenicima, pa se taj upalni odgovor preklapa s reakcijom tkiva i multiplicira (10,11). Razvoj i prisustvo biofilma kao izuzetno virulentnog čimbenika kolonizacije i infekcije dodatni je ključni element koji podržava kronično upalno stanje (8).

Stoga ćemo identifikaciju, prevenciju, liječenje i kontrolu, odnosno ishod kronične rane temeljiti na etiologiji nastanka i individualnim osobitostima rane (9). Tako, na primjer, pri vrijedovima dijabetičkog stopala dokazuju se:

- povišene vrijednosti glukoze u serumu
- endotelijska stanična disfunkcija
- abnormalnosti mikrocirkulacije
- imuna nekompetentnost
- moguća neuropatija i ishemija
- alteracije u tkivnom integritetu ili funkciji kao rezultatu pritiska na tkivo (4).

Potkoljenski vrijedovi nogu karakterizirani su venskom insuficijencijom, te direktno s venskom hipertenzijom.

Tlačni vrijed je posljedica pritiska, rastezanja, stezanja i mikrotromboze (12,13).

Poznavajući sve te čimbenike valja ih što prije prevenirati.

PREPOZNAVANJE INFEKCIJE

Sve su rane podložne razvoju infekcije, jer je pokrovna zaštitna barijera razorena, a čimbenici koji tome doprinose su priroda same rane i sposobnost bolesnika da se obrani od napada mikroorganizama. Infekcija rane je iznimno ozbiljan problem za bolesnika, jer rezultira odgođenim cijeljenjem, raspadom rane, sepsom, zatajenjem organa i smrću.

Prepoznavanje znakova i simptoma infekcije je esencijalno za kvalitetno zbrinjavanje rane i ciljano liječenje. Prevenirati razvoj infekcije rane je temeljni cilj kvalitetne skrbi o rani, bez obzira radi li se o akutnoj ili kroničnoj rani. Skrb o rani uključuje prevenciju i primjenu preventivnih postupaka s ciljem da kolonizacija ne progredira u invaziju, tj. kritičnu kolonizaciju i infekciju. Infekcija je posljedica penetracije bakterija s površine u supkutano tkivo, kao posljedica kolonizacije i multiplikacije mikroba s kliničkim učinkom na domaćina, a to dovodi do akutnog ili kroničnog upalnog odgovora. Infekcija je posljedica neravnoteže između količine mikroba u rani (engl. *Colony Forming Units CFU/g* i mL) u kombinaciji s virulentnim čimbenicima pojedinih vrsta mikroba, sinergiji mikrobnih zajednica u rani, uz prisustvo stranog tkiva i otpornosti domaćina (15). Infekcija se mora prepoznati brzo, a liječenje mora biti učinkovito i uspješno da omogući daljnji napredak cijeljenja. Sve su rane kolonizirane primarno s fiziološkom florom domaćina, a zatim mikrobima iz okoline. Sve rane nisu i inficirane. Infekcija se razvija učestalošću od 0,8-80,0 % ovisno o vrsti rane, načinu nastanka, komorbiditetnim i brojnim drugim čimbenicima. Prevalencija infekcije je 53 % (1,14).

Osnovno pitanje koje se postavlja jest kada su kronične rane inficirane i koji su relevantni parametri prepoznavanja.

Klinički znaci i simptomi te rutinski laboratorijski parametri nisu relevantni.

Za prepoznavanje infekcije od kolonizacije važno je selekcionirati podatke temeljem

- anamneze, povijesti bolesti i statusa bolesnika
- prisutnim kliničkim znacima i simptomima (sekundarni)
- laboratorijskim parametrima
- radiološkim snimanjem
- kvantitativnim i kvalitativnim metodama mikrobiološke obrade ciljanih uzoraka (16).

KLINIČKI ZNAKOVI INFEKCIJE RANE

Collier je opisao upalni odgovor kao zaštitni mehanizam koji neutralizira i razara toksične tvari na mjestu

ozljede. To je fiziološki odgovor domaćina na oštećenje tkiva, ali isto tako i na prodor mikroba, što dovodi do promjena na malim krvnim žilama, adheziji bijelih krvnih stanica na unutrašnjost krvožilja, a zatim migraciju stanica u prostore koji su invadirani bakterijama (17).

Pri kroničnim ranama taj proces je mnogo polaganiji nego u akutnih i upalni odgovor traje mnogo duže. Konačno, upalni proces traje danima i tjednima, te se razvija kronična upala, a rana ne cijeli (18).

Klinički znakovi infekcije pri kroničnim ranama teško se prepoznaju, jer je kronična upala stalno prisutna, pa „klasični“ ili „kardinalni“ ili „primarni“ znakovi infekcije nisu značajni, a to su crvenilo, otok, eksudat, bol (19). Poznavanjem komorbiditetnih čimbenika, tj. endogenih bolesti koje su dovele do razvoja kronične rane uz kvalitetno monitoriranje i uočavanje „sekundarnih“ znakova infekcije kronične rane, uz mikrobiološku obradu ciljanog uzorka moguće je ranu definirati.

Sekundarni znakovi infekcije:

- bol, tj. jačanje intenziteta boli, dominantni i relevantni znak
- širenje crvenila i topline
- povećanje edema
- gnojni eksudat
- diskoloracija granulacijskog tkiva
- nježno – krhko granulacijsko tkivo
- smrad
- džepovi u ležištu rane
- podminirani rubovi rane
- raspad tkiva
- znakovi sepse, hiper - ili hipotermija (20,16).

Primjenom ovih kriterija identifikacija infekcije kronične rane nije jednostavna, jer ne postoji jedan standardni test, već se dijagnoza temelji na varijacijama različitih kriterija (21).

ULOGA MIKROBA

Da bismo mogli prevenirati razvoj infekcije moramo poznavati način djelovanja i osobitosti uzročnika. Sve kronične rane su kolonizirane mikrobima. Prijelaz iz kolonizacije u infekciju može biti fudroajantan, tijekom nekoliko sati ili se razvijati postepeno danima ili tjednima. Kronični status rane idealan je za kolonizaciju bakterijama, a zatim za progresiju procesa, tj. infekciju, ako se na vrijeme ne poduzmu ciljani preventivni postupci (1). Naime, i kolonizacija uzrokuje odgođeno cijeljenje, a razdor zaštitnih površinskih barijera sam za sebe omogućava razvoj infekcije jer je otvoren put prodoru mikroorganizama u tkivo (25).

Infekcija se razvija kao posljedica međudnosa količine bakterija izražene kao *broj stvorenih kolonija* u g tkiva ili mL eksudata (engl. *CFU Colony Forming Units*) *virulentnih čimbenika* pojedinih ili dominantnih uzročnika uz *sinergističko djelovanje* pojedinih vrsta mikroba (aerobi, anaerobi) nasuprot *otpornosti domaćina* (22,23). Otpornost domaćina procjenjuje se prisutnošću komorbiditetnih čimbenika, a prati se laboratorijskim parametrima, tj. razinom upalnih biljega (26).

Osim toga infekcija kronične rane karakterizirana je:

- polimikrobnom i heterogenom populacijom mikroba
- dominacijom fenotipa biofilma, kao dominantnog čimbenika virulencije
- rezistencijom na sve vrste biocida
- fenotipskoj hipervarijabilnosti (perzistentni, sesilni i biofilm fenotip) (24).

Čimbenici virulencije bakterijama služe za regulaciju njihovog rasta i umnožavanja, omogućavaju adaptaciju na novu okolinu i konačno njihovo preživljavanje. Čimbenici kao što su adhezini, pili, endotoksini, egzotoksini, invazini dobro su poznati.

S današnjeg aspekta razmatranja odgođenog cijeljenja rane, kolonizacije te konačno infekcije, u središtu istraživanja su biofilmovi različitih bakterijskih vrsta (27).

Fenotip bakterija u biofilmu uzrokuje infekciju preobiljem mehanizama, kao što su:

- Permanentno oslobađanje lipopolisaharida gram-negativnih bakterija s posljedicom kontinuirane kemotaksije neutrofila u ležište rane
- Permanentno oslobađanje planktonskih stanica u okolinu. Na taj način štite matriks biofilma od suviška mikroba, a potenciraju imuni odgovor domaćina s posljedičnim permanentnim upalnim odgovorom domaćina. Posljedica toga procesa je produkcija eksudata, koji je kontinuirani nutrijent za bakterije u biofilmu (24).
- Osim toga oslobođena DNA iz bakterija inkorporira se u matriks biofilma, te uz sesilne i planktonske mikrobe djeluje kao antigen, koji također stimulira upalni odgovor.
- Djelovanje biofilma odvija se brojnim mehanizmima, polimikrobnim funkcionalnim zajednicama, a posljedica je dezorijentirani i onemogućeni inicijalni i adaptivni imuni odgovor domaćina, uz masivno i nekontrolirano oslobađanje proinflammatoryh citokina (8).
- Polimikrobna struktura biofilma rezultira fenotipskom varijabilnošću, a to omogućuje adaptaciju zajednice biofilma na svako pojedinačno liječenje (28).

- Rezistencija je posljedica promjene dominantne populacije mikroba, sastava sekretornog matriksa, horizontalnog prijenosa gena i drugih mehanizama (24).

Biofilmovi su prepoznati kao signifikantni virulentni čimbenici odgođenog cijeljenja i kroničnih infekcija uključujući i rane. Klinička stanja opisana su kao „*slime diseases*“.

Perzistencija biofilma i otpornost na imuni odgovor domaćina, kao i na različite biocide, danas su u središtu istraživanja (29).

Poznato je da biofilm inhibira imuni odgovor domaćina:

- nemogućnošću leukocita da penetriraju u biofilm
- inaktivacijom adheriranih leukocita na površinu matriksa biofilma
- otpornošću biofilma, tj. sesilnih bakterija na fagocitozu, jer su zaštićene u matriksu.
- regulacijske proteinske molekule „*quorum sensing*“ mijenjaju otpornost bakterija na djelovanje leukocita, a one su i najrelevantniji okidači u promjeni cjelovite otpornosti na imuni odgovor domaćina, ali i na biocide kao što su antiseptici, antibiotici i drugi (28,46).

To je razlog da se je bitno fokusirati na djelovanje biofilma i njegovu strategiju indukcije imunog odgovora, a ne samo na individualne gene virulencije pojedine bakterijske vrste.

U prevenciji i liječenju danas se primjenjuju brojne strategije s time da se one simultano te brzo i učestalo izmjenjuju. Dijagnoza biofilma na površini rane zahtijeva nove oblike prevencije i liječenja te njihovu kombinaciju s ciljem supresije stvaranja biofilma ili njegovog uklanjanja (24).

POSTUPCI PREVENCIJE

U prevenciji infekcije postoje brojne strategije koje su povezane s osobitostima mikroba koji primarno koloniziraju ranu. Značajno je da strategije treba primjenjivati simultano, te brzo vezano uz učestalost promjena na koži ili tkivu. Rana strategija prevencije trebala bi započeti prije razvoja rane, a nakon razvoja temeljiti se na nadzoru i praćenju te validaciji rizičnih rana ili WAR (engl. *Wound in Risk*) te rizičnih rana za razvoj infekcije ili WIRE (engl. *Wound Infection Risk Evaluation*) (30,24).

Suština prevencije infekcije sastoji se od smanjenja količine mikroba u rani, razbijanja sinergije djelovanja različitih vrsta te inhibicije stvaranja biofilma ili njegovog uklanjanja. Uz to je nužno utjecati i na imuni odgovor domaćina (1).

Prevencija infekcije je kombinacija ciljanih postupaka sa zadaćom da onemogući prijelaz kolonizacije u kritičnu kolonizaciju i infekciju. To podrazumijeva kontrolu populacije mikroba u rani, dominantno bakterija i gljiva, te njihovo uklanjanje. Time se ujedno smanjuje i kapacitet virulentnih čimbenika. Zatim treba razbiti sinergiju djelovanja aeroba i anaeroba, jer znamo da su kolonizacija i infekcija polimikrobne. Osim toga, strategija prevencije mora uključiti i razaranje biofilma pomoću imunog odgovora domaćina te primjenom biocida koji imaju sposobnost prodiranja u biofilm (31). Pri tome moramo znati da se svaka rana razlikuje po načinu nastanka te po različitim fenotipovima biofilma, a što ovisi o vrsti mikroba. Npr. *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Candida* spp. O osobitostima biofilma ovisi kronicitet rane ili ozbiljnost infekcije (32).

S obzirom na činjenicu da ni jedan samostalan preventivni postupak kao ni terapija ne mogu polučiti uspjeh, u preventivne postupke treba uključiti:

- kvalitetne i primjenjive dijagnostičke metode na temelju patologije bolesnika
- pratiti kritične čimbenike za cijeljenje rane

- nadzirati napredak u cijeljenju rane uz primijenjeno liječenje podešeno pojedincu, tj. temeljnoj bolesti (1).

Kontrola mikrobne populacije nije univerzalna za sve rane. Indikacije ovise o vrsti rane i sastavu, vrsti i trajanju endogene bolesti te mikrobnom statusu (1).

Primarni preventivni postupci su uklanjanje velikog broja mikroba iz rane mehaničkim postupcima. To uključuje racionalnu primjenu

- pranja i čišćenja
- dekontaminaciju fiziološkom otopinom
- dekontaminaciju antisepticima u trajanju od 30' od 3 sata
- *debridement*: mehanički, autolitički ili enzimatski, kirurški, lavaža mlazom ili ultrazvukom, biološki - larve
- aktivne i pasivne obloge za rane, ovisno o tipu rane, riziku od razvoja infekcije ili reinfekcije i ozbiljnosti same infekcije
- liječenje negativnim tlakom
- vakuumom potpomognuto cijeljenje (v. tablicu 1) (33,34,48-50).

Tablica 1.

Primjeri preventivnih postupaka [Carter MY (47)]

Čimbenik	Postupak	Osobitosti
Kolonizacija	Čišćenje <i>debridement</i> uklanjanje eksudata topički antiseptici obloge sa srebrom	periodički debridmani ovisno o količini nekrotičnog tkiva
Infekcija	Čišćenje <i>debridement</i> uklanjanje eksudata antibiotici	ciljana primjena u odnosu na vrstu i otpornost bakterija
Disbalans tekućine - edem	obloge za uravnoteženje eksudata kompresija uklanjanje eksudata (NPWT)	
Ishemija	hiperbarična oksigena terapija uz primjenu a lipolitične kiseline revaskularizacija	
Stanična adhezija migracija proliferacija	terapija negativnim tlakom (NPWT) ili (VAC) vakuumom potpomognuto cijeljenje kožni alografti stimulirajući čimbenici rasta; granulocita; monocita; keratinocita	
Prehrana	dobro balansirana prehrana sprječavanje malapsorcijskog sindroma	
Primjena kortikosteroida	interferencija s upalom proliferacija fibroblasta sinteza kolagena kontrakcija rane i reepitelizacija	

UKLANJANJE BIOFILMA

Strategija uklanjanja biofilma je ograničena zbog otpornosti na antiseptike, antibiotike i imunološke reakcije domaćina. Ipak biocidi mogu djelovati na biofilm suprimirajući razvoj biofilma na površini rane i tijekom kratkog vremena. Zbog toga se preporučuje rotacijsku izmjenu selektivnih biocida, te kombiniranu primjenu. Rezultat takve strategije je smanjenje kapaciteta stvaranja biofilma kao i adaptacije (28).

U učinkovite fizikalno-mehaničke metode redukcije ili uklanjanja biofilma ubrajamo:

- kirurški *debridement*
- enzimski, mješavinom enzima kao što su kolagenaze, streptokinaze i streptodornaze
- primjenom larvi, koje razaraju nekrotično tkivo, mikrobe i biofilm, smanjuju upalne elemente, te skraćuju vrijeme trajanja debridmana (35,36).

ANTISEPTICI

Antiseptici aktivni na biofilm pripadaju u različite kemijske skupine i samo su neki učinkoviti:

- *Poliheksanidi* su učinkoviti na biofilm *Staphylococcus aureus*
- *Klorheksidrin*, u obliku obloge smanjuje kolonizaciju mikroba pa i multiplorezistentnih poput MRSA i VRE, te indirektno onemogućuje stvaranje biofilma (37).
- *Srebro* se danas primjenjuje najčešće u oblogama u obliku elementarnog srebra (nanokristalno) u kombinaciji s anorganskim sastojcima (srebrni oksid, srebrni sulfat) i kao organski kompleks (srebrni alginat). Djelovanje srebra na eksperimentalne modele biofilma iskazalo se redukcijom adhezije bakterija i destabilizacijom matriksa biofilma (38). Osim toga, ubija bakterije u matriksu i povećava osjetljivost bakterija na antibiotike (39). Ionsko srebro eradiciira biofilm nakon 48 sati u 10-100 puta višoj koncentraciji od one koja je dostatna za planktonske bakterije. Učinkovitost ovisi o pH okoline. U eradikaciji biofilma srebro se može primijeniti u kombinaciji s tobramicinom. Osim toga, srebro se može kombinirati i s etilendiamin tetraoctenom kiselinom (EDTA) koja ima sposobnost vezanja iona magnezija i željeza te tako prevenira stvaranje biofilma. EDTA se sama za sebe ne smije primijeniti na ranu (40-42).

Ostale antibiofilmske tvari

- *Med* - ovisno o vrsti meda *manuka* i *yemini* selektivno djeluju na biofilm *Pseudomonas aeruginosa*. Pretpostavlja se da med prevenira prihvaćanje bakterija na površinu stanica tkiva, što je kritična točka za stvaranje biofilma (7).

- *Ksilitol* - umjetni zaslađivač, za koji je dokazano da inhibira stvaranje biofilma na koži (4).
- *Bakteriofagi* - sposobni da inficiraju bakterije domaćina, tj. fenotip biofilma. Nažalost, imaju uski spektar djelovanja i tip specifični su pa je još uvijek nejasno kako djeluju u kliničkim slučajevima.

Istraživanja su brojna, a izgledni su pomaci u liječenju infekcija uzrokovanih bakterijama *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* i multiplorezistentnim bakterijama kao što su metilicilin rezistentni *Staphylococcus aureus* - MRSA, *Acinetobacter baumannii* (43). Djelovanje bakteriofaga na biofilme tih vrsta bakterija je stvaranje deficitarnog mutanta ili razaranje strukture biofilma (44).

- Imunizacija

Protektivna imunizacija za *Staphylococcus aureus* još uvijek nije primjenjiva na čovjeka (45).

ZAKLJUČAK

Prevencija infekcije kronične rane karakterizirana je primjenom niza postupaka koji smanjuju količinu i sastav koloniziranih mikroba u rani, uklanjaju ili uništavaju njihovu virulenciju, primarno biofilm kao i sinergizam djelovanja. Učinkovitost postupaka ovisi o trajanju ekspozicije tkiva djelovanju mikroba. Uz to je potrebno rješavanje temeljnih patofizioloških procesa kao što su ishemija, poremećaj reperfuzije, hipoproteinemije, boli, hiperprodukcije proteaza.

Prevencija infekcije kronične rane objedinjuje niz postupaka koji se primjenjuju istodobno protiv mikroba, ali i temeljne bolesti.

LITERATURA

1. Percival SL, Cutting K. The Microbiology of Wounds. Boca Raton: CRC Press, 2010.
2. Hrvatski enciklopedijski rječnik. Novi Liber, Zagreb 2002.
3. Dowd SE, Sund Y, Secor IR i sur. Survey of bacterial diversity in chronic wounds using pyrosequencing, DGGE. BMC Microbiol 2008; 8: 43.
4. Mansilha A, Brandao D. Guidelines for treatment of patients with diabetes and infected ulcers. J Cardiovasc Surg 2013; 59 Suppl 1: 193-200.
5. Sibbald RG, Orsted HL, Schultz GS, Coutts P, Keast D. Preparing the wound bed: focus on infection and inflammation. Ostomy/Wound Management 2003; 49: 25.
6. Sibbald RG, Orsted HL, Coutts P, Keast DH. Best practice recommendations for preparing the wound bed: update 2006. Wound Care Canada 2006; 4: 15-29.
7. Wikipedia/http://en.wikipedia.org/wiki/chronic_wounds. 2009 modified 2013.
8. Wolcott RD, Rhoads DD, Dowd SE. Biofilms and chronic wound inflammation. J Wound Care 2008; 17: 33-41.
9. Wolcott RD, Cutting KF, Dowd SE, Percival SL. Types of wounds and infections. U: Percival SL, Cutting K. Microbiology of Wounds. Boca Raton: CRC Press 2010; 219-30.

10. Simka M, Rybak Z. Hypothetical molecular mechanisms by which local iron overload facilitates the development of venous leg ulcers and multiple sclerosis lesions. *Med Hypotheses* 2008; 71: 293-7.
11. Zamboni P, Lanzara S, Mascoli F i sur. Inflammation in venous disease. *Int Angiol* 2008; 27: 361-9.
12. Sibbald RG, Goodman L, Norton L, Krasner DL, Ayello EA. Prevention and treatment of pressure ulcers skin therapy. *Letter* 2012; 17: 4-7.
13. Pressure Ulcers: Surgical Treatment and Principles <http://www.emedicine.com/plastic/topic462.htm#/> at e Medicine.
14. Santy J. Recognising infection in wounds. *Nursing Standard* 2008; 7: 53-60.
15. Williams ID, Taylor EW. *Infection in surgical practice*. London: Arnold, 2003.
16. Reddy M, Gill SS, Wu W, Kalkar SR, Rochon PA. Does this patient have an infection of a chronic wound? *JAMA* 2012; 307: 605-11.
17. Collier M. Recognition and management of wound-infections. <http://www.nursingtimes.net> 2008, October 9.
18. Ovington LG, Schultz GS. The physiology of wound healing. U: Morison MJ, Ovington LG, Wilkie K. *Chronic wound care. A problem-based learning approach*. Edinburg: Mosby, 2004.
19. Woolf N. *Cell, tissue and disease. The basis of pathology*. Third ed. Edinburg: WB Saunders, 2000.
20. Gardner SE, Franz RA, Trola A i sur. A tool to assess signs and symptoms of localized infection in chronic wounds: development and reliability. *Ostomy Wound Manage* 2001; 47: 40-7.
21. Leaper D, Snyder RI. The complex issue of wound infection. U: Cutting KF. *Advancing your practice: Understanding wound infection and the role of biofilms*. Association for the advancement of wound care. Malveran, PA, 2008.
22. Van der Poll, Oral SM. Host-pathogen interaction in sepsis. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 32-43.
23. Kučičec-Tepeš N. Mikrobiološka obrada uzoraka i interpretacija nalaza. *Acta Med Croatica* 2010; 64(Supl. 1): 89-99.
24. Seth AK, Geringer MR, Hong SI, Leving KP, Mustof TA, Galiano RD. *In vivo* modeling of biofilm – infected wounds: a review. *J Surg Res* 2012; 178: 330-8.
25. Deneluz Schunck Olivera AC. Report of experience: implantation of protocol for prevention of skin lesions. *EWMA J* 2013; 1: 179-98.
26. La MV, Raoult D, Renesto P. Regulation of whole bacterial pathogen transcription within infected hosts. *FEMS Microbiol Rev* 2008; 32: 440-60.
27. Heinzelmann M, Scott M, Lan T. Factors predisposing to bacterial invasion and infection. *Am J Surg* 2002; 183: 179-90.
28. Fux CA, Costerton IW, Stewart PS, Stoodley P. Survival strategies of infectious biofilms. *Trends Microbiol* 2005; 13: 34-40.
29. Phillips PL, Wolcott RD, Fletcher J, Schults GS. Biofilms made easy. *Wounds Int* 2010, 31-6.
30. Wild T, Ihass P, Augustin M, Eberlein T. W.A.R. and W.I.R.E. – new prediction scores for early identification of infection and chronification *EWMA J* 2013; 1: 31.
31. Overhage I, Campisano A, Bains M, Torfs E, Rehm B, Hancock R. Human host defense peptide LL-37 prevents bacterial biofilm formation. *Infect Immun* 2008; 76: 4176-82.
32. Asada M, Managami G, Sagrara H, Minematsu T, Sanada H. Biofilm phenotypes associated with infection-related wound conditions in rat models. *EWMA J* 2013; 1: 29.
33. Strohal R. Debridement. *EWMA J* 2013; 1: 55-60.
34. Cutting K, Assadian O. Assessing the biofilm prevention and eradication ability of four antimicrobial agents using single and multi species assays. *EWMA J* 2013; 1: 30.
35. Rhoads DD, Wolcott RD, Percival SL. Biofilms in wounds: management strategies. *J Wound Care*. 2008; 17: 502-7.
36. Van Der Plas I, Wai GN, Dogterom-Ballering HC i sur. Maggot excretions / secretions are differentially effective against biofilms of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 117-22.
37. Karki S, Cheng AC. Impact of non-rinse skin cleansing with chlorhexidine gluconate on prevention of healthcare-associated infections and colonization with multi-resistant organisms. *J Hosp Infect* 2012; 82: 71-84.
38. Percival SL, Bowler P, Woods EI. Assessing the effect of an antimicrobial wound dressing on biofilms. *Wound Repair Regen* 2008; 16: 52-7.
39. Kostenko V, Lyczak J, Turner K, Martinuzzi RI. Impact of silver-containing wound dressings on bacterial biofilm viability and susceptibility to antibiotics during prolonged treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 5120-31.
40. Percival SL, Thomas J, Linton S, Okel T, Corum L, Slone W. The antimicrobial efficacy of silver on antibiotic-resistant bacteria. *Int Wound J* 2012; 9: 488-93.
41. Truchenev F, Guibon O, Meaume S. Clinician's rationale for using a silver dressing. *J Wound Care* 2012; 21: 622-5.
42. Raad II, Fang X, Keutgen XM i sur. The role of chelators in preventing biofilm formation. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 385-92.
43. Donlan RM. Preventing biofilms of clinically relevant organisms using bacteriophage. *Trends Microbiol* 2009; 17: 66-72.
44. Seth AK, Geringer MR, Ng Uyew KT i sur. Bacteriophage therapy for *Staphylococcus aureus* biofilm-infected wounds: a new approach to chronic wound care. *Plastic Reconstruct Surg* 2013; 225-34.
45. Schennigs T, Farnebo F, Szekely L, Flock JI. Protective immunization against *Staphylococcus aureus* infection in a novel experimental wound model in mice. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2012; 120: 786-93.
46. James GA, Swogger E, Wolcott R i sur. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2008; 16: 37-44.
47. Carter MI, Fife CE. Factors affecting the healing of chronic wounds: an iconoclastic view. U: Percival SL, Cutting K. *Microbiology of wounds*. Boca Raton: CRC Press, 2010, 345-73.
48. Huljev D, Gajić A, Triller C, Smrke D. Mehanički debridement. *Acta Med Croatica* 2010; 64(Supl 1): 57-63.
49. Huljev D, Novinščak T, Gverić T, Oberhofer D, Triller C. NPWT-terapija negativnim tlakom. *Acta Med Croatica* 2011; 65(supl 2): 81-7.
50. Metcalf DG, Bowler PG. Biofilm delays wound healing: a review of the evidence. *Burns Trauma* 2013; 1: 1-8.

SUMMARY

PREVENTION OF CHRONIC WOUND INFECTION

N. KUČIŠEC-TEPEŠ

Croatian Academy of Medical Sciences. Zagreb, Croatia

An integral follow-up of the patient starting with medical history, present status and the wound itself will lead us to decide which plan of prevention, care and treatment will be efficient. The interaction of host immune abnormalities and growth of the microbial population invading the wound have a significant impact on the clinical presentation and direction of the development of the wound. Infection of a chronic wound is a consequence of a large number and composition of microbe populations in the tissue, along with the presence of virulence factors depending on the type and representation in the biofilm as a factor of greatest importance, the synergy of various microbial communities of aerobes-anaerobes in various combinations, and the host immune response. The basic procedures in preventing the development of infection from the colonization status are reduction of the total mass of microbes along with necrotic tissue, removal or destruction of virulent factors such as the biofilm, destruction of the synergy of various microbial communities, and increasing the level and quality of the host immune response. Prevention of the chronic wound infection demands numerous strategies or procedures, which should be applied simultaneously, but must rapidly and frequently follow each other in succession. Therefore, various methods are being applied depending on the indications, such as mechanical washing and cleaning, application of antiseptics, debridement, vacuum-assisted closing of the wound, oxygenation, moist wound healing – active and passive compresses, methods of removal or destruction of the biofilm, application of specific cells, i.e. factors of growth, and removal of mechanical stress. Antibiotics are not used in the prevention of chronic wound infection. They are used only in a targeted fashion when infection has been proven and the agent identified, as well as its sensitivity to antibiotics obtained from target samples. An ideal prevention would be a method that would prevent the development of the wound and be applied while the skin is still intact. Irrespective of all knowledge accumulated so far, the good clinical practice has not yet fully defined preventive measures for the care and prevention of chronic wound infection, and, likewise, these measures are not universally accepted. The aim of preventive procedures is at the same time the battle against microbes and the underlying disease that caused the development of chronic wound, with the aim of preventing the development of infection.

KEY WORDS: prevention, infection, biofilm, chronic wound