

Primjena topičkog hemoglobina u spreju kod inficiranih posttraumatskih i postoperacijskih rana

MARIN MARINOVIĆ^{1,2}, NERA FUMIĆ², STANISLAVA LAGINJA³, EVA SMOKROVIĆ⁴,
BORE BAKOTA⁵, MARIJO BEKIĆ⁶ i MIRAN ČOKLO⁷

KBC Rijeka, ¹Centar za podvodnu i hiperbaričnu medicinu, ²Klinika za kirurgiju, Zavod za traumatologiju, Rijeka, ³Specijalna bolnica Thalassotherapia Crikvenica, Odsjek dermatologije, Crikvenica, ⁴Sveučilište Josipa Jurja Strossmayer u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska, ⁵Bolnica Our Lady of Lourdes, Odjel za ortopediju i traumatologiju, Droghera, Irska, ⁶Opća bolnica Dubrovnik, Ortopedsko-traumatološki odjel, Dubrovnik, ⁷Institut za antropologiju, Zagreb, Hrvatska

Infekcije posttraumatskih i postoperacijskih rana, koje ne cijele, mogu biti ozbiljan problem za traumatiziranog pacijenta sa smanjenim biološkim potencijalom cijeljenja. Također, potreba za specifičnim i individualnim pristupom takvom pacijentu, izazov je i za liječnika. Uporaba topičkog hemoglobina u spreju, koji lokalno u rani djeluje i suportivno, osiguravajući i poboljšavajući fiziološke uvjete zarastanja, dodatno omogućava adekvatno i sigurno cijeljenje kompliciranih inficiranih rana.

KLJUČNE RIJEČI: infekcija rane, topički hemoglobin u spreju

ADRESA ZA DOPISIVANJE: Dr. sc. Marin Marinović, dr. med.
Klinika za kirurgiju
Zavod za traumatologiju
Klinički bolnički centar Rijeka
Tome Strižića 3
51 000 Rijeka, Hrvatska
E-pošta: marin.marinovic2@gmail.com

UVOD

Kisik je esencijalni čimbenik u staničnom funkcioniranju kod tkivnih reparacijskih procesa. Tijekom cijeljenja rane događaju se brojni biokemijski i stanični procesi ovisni o prisutnosti kisika. Potrebe za kisikom kod tih procesa su veće u odnosu na normalni metabolizam zdravog tkiva. Dobra perfuzija i dostupnost kisika u tkivo, odnosno dobar parcijalni tlak kisika (pO₂) u rani koja cijeli, kritični su za njezino zacjeljivanje. Adekvatna koncentracija kisika kod procesa cijeljenja ima za posljedicu oksidativno baktericidno djelovanje i otpornost na infekciju, dostatnu sintezu kolagena i fibroplaziju, angiogenezu i epitelizaciju. Topički hemoglobin u spreju je purificirani produkt iz svinjske krvi. Sastoji se od 10 % karboniliranog hemoglobina, 0,7 % fenoksietanola, 0,9 % NaCl i 0,05 % N-acetilcisteina u vodenoj otopini. Nanosi se sprejanjem u tankom sloju na ranu. Aplicirani hemoglobin u rani ima mogućnost

vezanja kisika iz zraka te ga putem difuzije isporučuje u ranu, povećavajući oksigenaciju lokalno. Ovako dopremljen dodatni kisik sudjeluje u brojnim biokemijskim staničnim procesima koji se odvijaju u svim fazama cijeljenja rane (1).

BOLESNICI

1) U traumatološku ambulantu zaprimljen je 35-godišnji pacijent s kroničnom ranom davajuće regije lijeve podkoljenice. Dva mjeseca nakon kirurškog liječenja uzimanja transplantata djelomične debljine kože prema Blairu, nalazimo parcijalne defekte epitelizacije s izraženom supuracijom. Laboratorijski nalazi pri prijmu bili su: C-reaktivni protein 11.8 mg/dl, leukociti 12.4x10⁹, sedimentacija eritrocita 28 mm/h. Bio je subfebrilan do 37,5° C. Učinili smo široki *debridement* uz inhalatornoj anesteziji. Uklonjen je stanični detri-

tus i fibrinske naslage te areali plitke nekroze. Nakon obilnog ispiranja fiziološkom otopinom primijenili smo topički hemoglobin u spreju te kao prekrivku rane koristili rahlu gazu i prevoj. Svakodnevno smo ambulantno previjali pacijenta uz obilno ispiranje fiziološkom otopinom. Nakon ispiranja lokalno smo administrirali topički hemoglobin četiri dana u tjednu. Zadnji nalaz mikrobiološke analize bio je pozitivan na *Staphylococcus* spp. (koagulaza negativan). Prema tom nalazu, liječnik obiteljske medicine pacijentu je propisao antibiotik Azitromicin u dozi od jedne tablete/dan tijekom tri dana. Poradi nemogućnosti previjanja po tjednoj shemi, petkom smo previli uz alginatnu oblogu sa srebrom, nakon koje je sljedeće previjanje bilo za tri dana. Nakon sedam dana vizualizirala se značajna kontrakcija rane s rubno započetom epitelizacijom. U sljedećoj kontroli nakon četiri dana zabilježili smo daljnju epitelizaciju i vidljivo zacjelivanje rana. Okolna koža bila je normokoloritna i eutermna. Kontrolni laboratorijski testovi bili su unutar referentnih vrijednosti. Nastavljeno je s kombinacijom prevoja korištenjem topičkog hemoglobina i alginatne obloge sa srebrom u ambulantnim uvjetima. Na kontrolnom pregledu nakon mjesec dana vizualizirala se potpuna epitelizacija rane. Na kontrolnom pregledu za četiri mjeseca, lokalno mekotkivni status bio je zadovoljavajući. Područje prethodnog defekta bilo je neznatno jačeg kolorita u odnosu na okolnu kožu, ali bez znakova lokalne upale. Radiološki se našao zadovoljavajući tijek cijeljenja, bez znakova koštane upalne reakcije.

2) U kiruršku ambulantu zaprimljen je 20-godišnji pacijent. Dva mjeseca prije dolaska u ambulantu hospitalno je liječen u našoj ustanovi zbog posljedica stradanja u prometnoj nesreći kao vozač motornog skutera. Zadobio je prijelom dijafize desne goljenične kosti koja je odmah u hitnosti kirurški liječena osteosintezom zaključavajućom kompresijskom pločom (LCP) minimalno invazivnim pristupom. Rani poslijeoperacijski tijek prošao je uredno, operacijska rana zarasla je u cijelosti. Bolesnik je otpušten iz bolnice na kućnu njegu peti poslijeoperacijski dan. Tijekom fizikalne terapije i medicinske rehabilitacije mjesec dana nakon operacije bolesnik je zadobio udarac rehabilitacijskim pomagalom u pretibijalno područje desne podkoljenice, neposredno uz poslijeoperacijski ožiljak. Posljedično tome zadobio je kontuzijsko žarište s hematomom cca 3 cm u promjeru. Nakon nekoliko dana areal kože i podkožja cca 2 cm u promjeru je nekrotizirao. Liječnik obiteljske medicine učinio je oštri *debridement* i odstranjeno je nekrotično tkivo. Dalje je liječen primjenom autolitičkog *debridementa*, kombinacijom hidrogela i apsorptivnih obloga. Rezultat liječenja je bio defekt cca 2 cm u promjeru, stagnirajućeg tijeka cijeljenja, s lividnim neravnim rubovima i staničnim detritusom u rani. Osteosintetski materijal nije prominirao u dnu rane, već je bio prekriven rahlim granulacijskim tkivom. Zadnji nalaz mikro-

biološke analize bio je izolat *Staphylococcus aureus*. Temeljem testa osjetljivosti, liječnik obiteljske medicine pacijentu je propisao amoksisilin trihidrat i klavulansku kiselinu u dozi dvije tablete/dan tijekom deset dana. Laboratorijski nalazi pri pregledu u ambulanti bili su C-reaktivni protein 7,4 mg/dl, leukociti $10,8 \times 10^9$, sedimentacija 21 mm/h. Bolesnik nije bio febrilan. Nije naveo alergija kao ni drugih komorbiditeta.

Nakon zaprimanja u ambulantu učinjen je oštri *debridement* kojim smo uklonili stanični detritus i tragove fibrinskih naslaga. Učinjena je obilna lavaža fiziološkom otopinom. Uzet je bris za mikrobiološku dijagnostiku. Na ranu smo aplicirali topički hemoglobin (Granulox®) u spreju. Bolesniku je preporučena svakodnevna apliciranje Granuloxa u ambulantnim uvjetima uz prethodnu toaletu rane. Na sljedeću kontrolu pacijent je došao za sedam dana kada je uočena kontrakcija rane, uz pojavu "zdravih" granulacija koje su ispunile defekt u razini s kožom, a s rubova rane počela je epitelizacija. Nastavili smo s dotadašnjom terapijom Granuloxom. Na kontrolnom pregledu nakon tjedan dana cijeli defekt u cijelosti je epitelizirao. Okolna koža je bila urednog kolorita i eutermna, bez znakova hiperemije. Kontrolni laboratorijski nalazi bili su unutar referentnih vrijednosti. Na kontrolnom pregledu za dva mjeseca lokalno se našlo uredno sanirano mjesto defekta

DISKUSIJA

Infekcija je jedan od bitnih čimbenika u odgođenom cijeljenju rana, pa tako i posttraumatskih rana uz prisustvo osteosintetskog materijala (2). Prisustvo određenog broja bakterija u tkivu stimulira kroničnu upalu i rana zaostaje u upalnoj fazi cijeljenja. Utjecaj mikroorganizama na procese cijeljenja rane je dvojak. Produkcijom destruktivnih enzima i toksina ima direktan utjecaj, dok se indirektan ostvaruje promoviranjem stanja kronične upale u kojem se oslobađaju slobodni radikali i litički enzimi. Oba utjecaja negativno djeluju na proliferaciju stanica (3). Perzistencija biofilma i otpornost na imuni odgovor domaćina, kao i na različite biocide, danas su u središtu istraživanja (4). Poznato je da matriks biofilma inhibira kemotaksiju i degranulaciju neutrofila i makrofaga. Posljedično tome neutrofil ne mogu fagocirati bakterije u biofilmu. Zato neutrofil oslobađaju velike količine proupalnih enzima i citokina te metaloproteaze matriksa, što dovodi do poremećene ravnoteže između proteaza i njihovih inhibitora. Dolazi do razgradnje ekstracelularnog matriksa te time se zaustavlja stvaranje granulacijskog tkiva (5). Već u imunološkom odgovoru na mikroorganizme i uklanjanju devitaliziranog tkiva, neutrofil i makrofagi oslobađaju velike količine kisikovih reaktivnih tvari nastalih iz molekularnog kisika (6,7). Razumljivo je stoga da je imunološki odgovor na bakterijsku infekciju u rani

u korelaciji s parcijalnim tlakom kisika (8). Kisik ima važnu ulogu i u kemotaksiji stanica i drugim procesima zbog oslobađanja citokina. Posebno je važna uloga kisika u tvorbi i maturaciji kolagena gdje kisik ima ulogu koenzima pri hidrosiliranju prolizinskih i lizinskih segmenata prije njihove ugradnje u kolagenski peptidni lanac. Sinteza kolagena je proporcionalna parcijalnom tlaku kisika i tek se kod tlaka od 30 do 40 mm Hg potrebna količina kolagena ugrađuje u ekstracelularni matriks (ECM) (9). Bez formiranja ECM-a, nema stvaranja i urastanja novih krvnih žila koje dovode kisik i nutrijente za produkciju fibroblasta koji pak sintetiziraju kolagen. Kisik preko tvorbe kolagena i ECM-a, s obzirom da je ECM gradivi element stijenki krvnih žila, ima i neposredan učinak na angiogenezu (10). Epitelizacija je također ovisna o kisiku jer je diferencijacija i migracija keratinocita ovisna o kisiku i njegovim reaktivnim tvarima (11). Uporabom topičkog hemoglobina u spreju (Granulox) povećali smo oksigenaciju tkiva u rani. To je rezultiralo progresijom stvaranja "zdravog" granulacijskog tkiva koje je u potpunosti ispunilo defekt te omogućilo epitelizacije s rubova rane. Povećana količina kisika u rani sigurno je imala značajnu ulogu i u kontroli bakterijske kolonizacije.

ZAKLJUČAK

Primjena topičkog hemoglobina u spreju lokalno kod pacijenata s poslijeoperacijskim i poslijetraumatskim ranama pokazala se kao dobar terapijski izbor. Korištenjem topičkog hemoglobina u spreju i alginatne obloge sa srebrom povećala se oksigenacija tkiva u rani i kontrolirala infekcija. Dobra procjena rane uz obuhvatni *debridement* u svrhu minimaliziranja provokativnih lokalnih upalnih čimbenika rezultirali su "dobro" prokrvljenim granulacijskim tkivom koje je ispunilo defekt rane. Prikazani slučajevi mogli bi biti smjernica u kirurškoj poslijeoperacijskoj problematici infekcije uz prisustvo osteosintetskog materijala u tijelu. Uz ispravnu indikaciju i adekvatnu kiruršku obradu

rane, uporaba novih tehnika i pomagala mogu polučiti dobar rezultat kao u slučaju prikazanih pacijenata.

LITERATURA

1. Arenberger P, Engels P, Arenbergerova M i sur. Clinical results of the application of a hemoglobin spray to promote healing of chronic wounds. *GMS Krankenhhyg Interdisziplin* 2011; 6(1):Doc05. doi: 10.3205/dgkh000162. Epub 2011 Dec 15
2. Viol A, Pradka SP, Baumeister SP i sur. Soft-tissue defects and exposed hardware: a review of indications for soft-tissue reconstruction and hardware preservation. *Plast Reconstr Surg* 2009; 123: 1256-63.
3. Percival S, Bowler P. Understanding the effects of bacterial communities and biofilms on wound healing. *World Wide Wounds*, 2004.
4. Phillips PL, Wolcott RD, Fletcher J, Shults GS. Biofilms made easy. *Wounds Int* 2010; 31-6.
5. Moore K. Compromised wound healing: a scientific approach to treatment. *Br J Community Nurs* 2003; 8: 274-8.
6. Gabig TG, Bearman SI, Babior BM. Effects of oxygen tension and pH on the respiratory burst of human neutrophils. *Blood* 1979; 53: 1133-9.
7. Goodson WH 3rd, Andrews WS, Thakra KK, Hunt TK. Wound oxygen tension of large vs. small wounds in man. *Surg Forum* 1979; 30: 92-5.
8. Hopf HW, Hunt TK, West JM i sur. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg* 1997; 132: 997-1005.
9. Siddiqui A, Galiano RD, Connors D, Gruskin E, Wu L, Mustoe TA. Differential effects of oxygen on human dermal fibroblasts: acute versus chronic hypoxia. *Wound Repair Regen* 1996; 4: 211-8.
10. Morbach S, Müller E, Reike H, Risse A, Rümenapf G, Spraul M: Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms. U: Scherbaum WA, Haak T, eds *Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft*, 2008.
11. A EWMA document. Antimicrobials and non-healing wounds. Evidence, controversies and suggestions. *J Wound Care* 2013; 5: 10-2.

SUMMARY

APPLICATION OF TOPICAL HEMOGLOBIN SPRAY IN INFECTED POSTTRAUMATIC AND POSTOPERATIVE WOUNDS

M. MARINOVIĆ^{1,2}, N. FUMIĆ², S. LAGINJA³, E. SMOKROVIĆ⁴, B. BAKOTA⁵, M. BEKIĆ⁶ and M. ČOKLO⁷

Rijeka University Hospital Center, ¹Department of Underwater and Hyperbaric Medicine, ²University Department of Surgery, Department of Traumatology, ³Thalassotherapia Crikvenica Special Hospital, Department of Dermatology, Crikvenica, ⁴Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, School of Medicine, Osijek, Croatia, ⁵Our Lady of Lourdes Hospital, Department of Orthopaedics and Traumatology, Droghera, Ireland, ⁶Dubrovnik General Hospital, Department of Orthopaedics and Traumatology, Dubrovnik and ⁷Institute of Anthropology, Zagreb, Croatia

Posttraumatic and postoperative infective wounds that progress to chronic wounds can pose serious problem for the traumatized patient with reduced biological potential for healing. Also, due to the need for specific and individual approach to such a patient, they represent a challenge for physicians. The use of topical hemoglobin spray (Granulox[®]) with protective and supportive local action ensures and improves physiological conditions for healing, thus providing additional possibilities for adequate and safe healing of complicated infected wounds.

KEY WORDS: wound infection, topical hemoglobin spray