

# Načela liječenja pod tlakom u kirurgiji

---

Kadrić, Hana

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:288540>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-29**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Hana Kadrić

**Načela liječenja pod tlakom u kirurgiji**

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Odjelu za plastično-rekonstruktivnu i vaskularnu kirurgiju Klinike za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kliničke bolnice „Sveti Duh“, pod vodstvom mentora doc. dr. sc. Zvonka Zadra, prim. dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

**Popis kratica:**

PDGF - trombocitni čimbenik rasta (eng. *platelet-derived growth factor*)

TGF- $\alpha$  - transformirajući čimbenik rasta alfa (eng. *transforming growth factors alpha*)

DAMPs - molekularni obrasci povezani s oštećenjem tkiva (eng. *damage-associated molecular pattern molecules*)

PAMPs - molekularni obrasci povezani s patogenima (eng. *pathogen-associated molecular patterns*)

TLR - receptori slični tollu (eng. *toll-like receptors*)

NF- $\kappa$ B - nuklearni faktor  $\kappa$ B (eng. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*)

MAPK - mitogenom-aktivirane proteinske kinaze (eng. *mitogen-activated protein kinase*)

TGF- $\beta$  - transformirajući čimbenik rasta beta (eng. *transforming growth factor beta*)

EGF - čimbenik rasta epiderma (eng. *epidermal growth factor*)

MMP - matriks metaloproteinaza (eng. *matrix metalloproteinase*)

TIMP - tkivni inhibitori metaloproteinaza (eng. *tissue inhibitors of metalloproteinases*)

bFGF - osnovni čimbenik rasta fibroblasta (eng. *basic fibroblast growth factor*)

$\alpha$ -SMA - aktin glatkih mišića alfa (eng. *alpha smooth muscle actin*)

COL1A1 - kolagen, tip 1, alfa 1 (eng. *collagen, type I, alpha 1*)

HIF-1 $\alpha$  - čimbenik induciran hipoksijom 1 alfa (eng. *hypoxia-inducible factor 1-alpha*)

VEGF - čimbenik rasta vaskularnog endotela (eng. *vascular endothelial growth factor*)

## Sadržaj

Sažetak.....	1
Summary.....	2
1. Uvod.....	3
2. Rane.....	4
2.1. Cijeljenje rane.....	4
2.2. Komplikacije cijeljenja rane.....	5
2.3. Akutne rane.....	5
2.4. Kronične rane.....	5
2.5. Kirurške rane.....	6
2.6. Traumatske rane.....	6
2.7. Zbrinjavanje rana.....	6
3. Uloga negativnog tlaka u kirurgiji.....	7
3.1. Povijesni pregled upotrebe negativnog tlaka.....	7
3.2. Sustavi za primjenu negativnog tlaka.....	7
4. Mehanizam djelovanja.....	8
4.1. Primarni učinci.....	8
4.2. Sekundarni učinci.....	11
5. Upotreba negativnog tlaka u kirurgiji.....	12
5.1. Indikacije.....	12
5.2. Kontraindikacije.....	12
5.3. Rizični čimbenici i komplikacije.....	12
5.4. Klinička primjena.....	13
5.4.1. Dijabetičko stopalo.....	13

5.4.2. Tlačni vrijedovi (dekubitusi).....	14
5.4.3. Kronične rane.....	14
5.4.4. Duboke infekcija sternalne rane.....	15
5.4.5. Tkivni presadci.....	15
5.4.6. Zatvorene kirurške rane.....	15
5.5. Ekonomska isplativost.....	16
6. Alternativna upotreba terapije negativnim tlakom.....	16
Zahvale.....	19
Literatura.....	20
Životopis.....	27

## Sažetak

Naslov: Načela liječenja pod tlakom u kirurgiji

Autor: Hana Kadrić

Ovaj rad bavi se tematikom liječenja rana pod tlakom odnosno terapijom negativnim tlakom i njezinim mehanizmima, prednostima, manama i kliničkoj upotrebi. Rane predstavljaju oštećenje tkiva i mogu se odnositi samo na defekte kože ili mogu biti oštećene i podležeće strukture. Sa starenjem populacije, povećava se udio zdravstvenih intervencija u starijoj životnoj dobi kao i prevalencija kroničnih bolesti. U ovu skupinu spadaju i kronične rane koje predstavljaju kompleksan problem, kako sa medicinske, tako i sa financijske strane. U liječenju rana najčešće se primjenjuju standardni postupci obrade rane koji uključuju procjenjivanje stanja rane, čišćenje i priprema rane te njezino zatvaranje i previjanje - primarna obrada rane operatio sec. Fridrich. Kod većine akutnih rana, ovi postupci su dovoljni kako bi se postigao željeni rezultat. S druge strane, kronične rane ne slijede fiziološki obrazac cijeljenja i često zahtijevaju dodatnu potporu kako bi došlo do zatvaranja defekta. Potrebno je kirurškim postupkom kroničnu ranu pretvoriti u akutnu kako bi se potom ista mogla pripremiti za daljnju terapiju negativnim tlakom.

Terapija negativnim tlakom koristi subatmosferski tlak kako bi se stvorili optimalniji uvjeti. Primarni učinci koji se ostvaruju su zatvaranje ili smanjivanje defekta rane, mikrodeformacija stanica unutar rane, usisavanje viška tekućine i stabilizacija okoliša rane. Ovi učinci ostvaruju sekundarne rezultate koji uključuju proliferaciju stanica, stvaranje granulacijskog tkiva i angiogenezu. Terapija negativnim tlakom koristi se i kod otvorenih rana i kod kirurški zbrinutih rana. Međutim, nije preporučena kod rana s nekrotičnim tkivom, neliječenim osteomijelitisom, neenteričnim ili nepoznatim fistulama, malignitetom unutar rane te kod oslabljene kože ili izloženih krvnih žila, živaca, anastomoza i organa. Unatoč sigurnosti, postoje rizici te se mogu javiti komplikacije poput sindroma toksičnog šoka, enteričnih fistula, hemodinamske nestabilnosti, krvarenja, infekcija i bolnosti, koji se mogu smanjiti odgovarajućim postupcima i pažljivim nadzorom. Terapija negativnim tlakom se preporuča kod liječenja komplikacija šećerne bolesti kao što je dijabetičko stopalo, zatim u liječenju tlačnih vrijedova i drugih kroničnih rana. Od ostalih primjena, ova metoda se pokazala korisnom i kod prevencije i liječenja dubokih sternalnih infekcija, zatim kao terapija premošćivanja prije upotrebe tkivnih presađaka te u ubrzavanju cijeljenja zatvorenih kirurških rana.

Ključne riječi: terapija negativnim tlakom, kronične rane, cijeljenje rana, vakuum, klinička primjena, granulacijsko tkivo

## Summary

Title: Principles of pressure therapy in surgery

Author: Hana Kadrić

This paper addresses the topic of wound treatment using pressure, i.e., negative pressure therapy, and its mechanisms, advantages, disadvantages, and clinical application. Wounds represent tissue damage and can pertain solely to skin defects or also involve underlying structures. With an ageing population, the proportion of healthcare interventions in older age and the prevalence of chronic diseases are increasing. This group includes chronic wounds, which present a complex problem both medically and financially. In wound treatment, standard wound care procedures are commonly applied, which include assessing the wound condition, cleaning and preparing the wound, and closing and dressing it - wound management according to Friedrich. For most acute wounds, these procedures are sufficient to achieve the desired outcome. On the other hand, chronic wounds do not follow the physiological pattern of healing and often require additional support to close the defect. It is necessary to surgically convert a chronic wound into an acute one in order to prepare it for further negative pressure therapy.

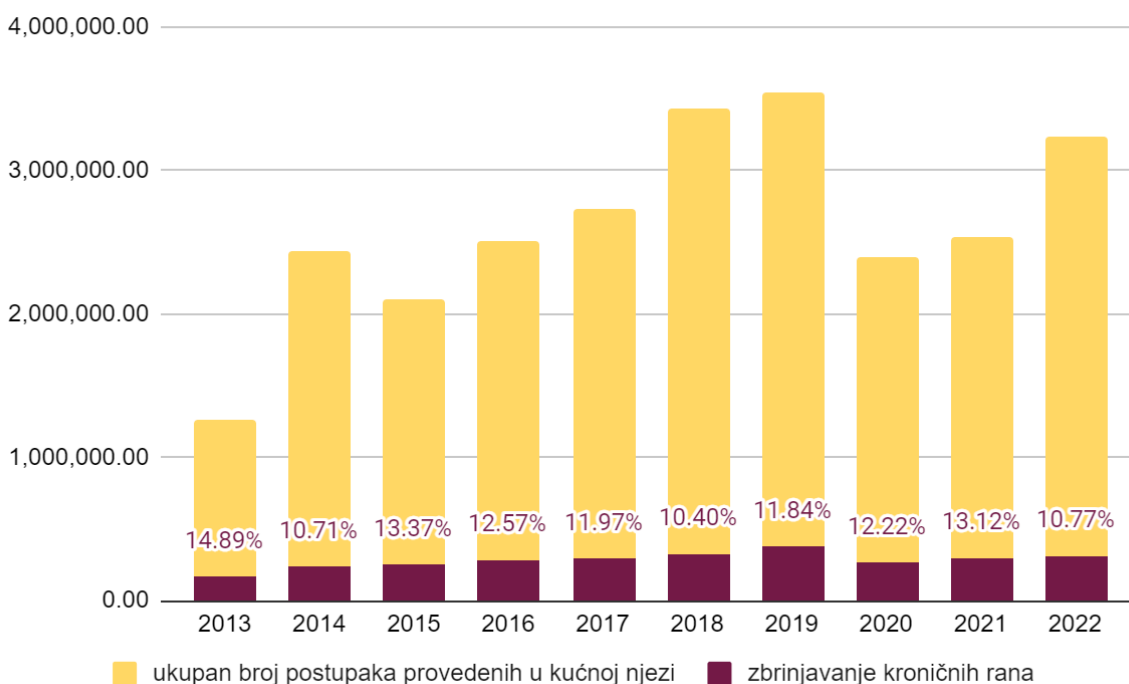
Negative pressure therapy uses subatmospheric pressure to create more optimal conditions. The primary effects achieved are the closure or reduction of the wound defect, microdeformation of cells within the wound, suction of excess fluid, and stabilisation of the wound environment. These effects lead to secondary outcomes that include cell proliferation, granulation tissue formation, and angiogenesis. Negative pressure therapy is used for both open wounds and surgically treated wounds. However, it is not recommended for wounds with necrotic tissue, untreated osteomyelitis, non-enteric or unknown fistulas, malignancy within the wound, and weakened skin or exposed blood vessels, nerves, anastomoses, and organs. Despite its safety, there are risks and complications that can occur, such as toxic shock syndrome, enteric fistulas, hemodynamic instability, bleeding, infections, and pain, which can be minimised with appropriate procedures and careful monitoring. Negative pressure therapy is recommended for treating complications of diabetes, such as diabetic foot, pressure ulcers, and other chronic wounds. Among other applications, this method has proven useful in preventing and treating deep sternal infections, as bridging therapy before using tissue grafts, and in accelerating the healing of closed surgical wounds.

Keywords: negative pressure therapy, chronic wounds, wound healing, vacuum, clinical application, granulation tissue



## 1. Uvod

Kronične rane čine velik zdravstveni i financijski teret i negativno utječu na kvalitetu života pacijenata. (1) Po podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u razdoblju od 2013. do 2022. godine, zbrinjavanje kroničnih rana činilo je između 10,4% i 14,9% svih postupaka provedenih u zdravstvenoj njezi u kući unutar jedne godine. (2–11) (Slika 1) Kako bi se odgovorilo na velike zahtjeve, jedna od metoda koja se razvila za liječenje kroničnih rana je terapija negativnim tlakom. Iako se smatra jednom od novijih modaliteta liječenja, različite varijacije ove metode su postojale kroz povijest, a kroz godine se negativni tlak počeo koristiti i kod zatvorenih kirurških rana kao potpora njihovom cijeljenju. (12,13) Terapija negativnim tlakom je metoda liječenja koja koristi okluzivne povoje i subatmosferski tlak kako bi poboljšala cijeljenje rane. Primarni učinci koji se ostvaruju su smanjenje defekta rane, mikrodeformacija u dubini rane, uklanjanje slobodne tekućine i stabilizacija okoliša u rani. (14) Terapija negativnim tlakom je našla svoje mjesto u liječenju stanja kao što su komplikacije dijabetesa (dijabetičko stopalo), tlačni vrijedovi, infekcije nakon kardioloških kirurški zahvata te razna druga kronična stanja. (15,16)



Slika 1. Godišnji udio ukupnog broja postupaka u kućnoj njezi koji otpada na zbrinjavanje kroničnih rana. Razdoblje između 2013. i 2022. godine. Podaci preuzeti od Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.

## 2. Rane

Rana je stanično, anatomsko i/ili funkcijsko oštećenje tkiva kao što su koža, sluznice i organi. Vrste rana se, s obzirom na vrijeme cijeljenja, mogu podijeliti na akutne i kronične, dok se prema mehanizmu nastanka rane dijele na kirurške rane i traumatske rane tj. ozljede. (17)

### 2.1. Cijeljenje rane

Cijeljenje rane je proces koji se može podijeliti u četiri faze koje se međusobno preklapaju - koagulacija, upala, proliferacija i remodeliranje tkiva. Najbitniji proces prve faze je hemostaza koju iniciraju trombociti. Nakon ozljede, trombociti se vežu za oštećene krvne žile i pokreću kaskadu zgrušavanja krvi kako bi spriječili prekomjerno krvarenje i zaštitili ranu. Osim toga, oslobađaju čimbenike rasta i citokine, uključujući trombocitni čimbenik rasta (PDGF) i transformirajuće čimbenike rasta alfa (TGF- $\alpha$ ), koji privlače upalne stanice poput leukocita, neutrofila i makrofaga. (18) Tijekom upalne faze, koju predvodi urođeni imunološki sustav, neutrofil i monociti migriraju u ozlijeđenu kožu. Stanice kože izložene su molekularnim obrascima povezanim s oštećenjem tkiva (DAMPs) i patogenima (PAMPs) koji aktiviraju receptore slične tollu (TLR). Aktivirani TLR pokreću unutarstanične signalne puteve kao što su put nuklearni faktor kapa B (NF- $\kappa$ B) i put mitogenom-aktivirane proteinske kinaze (MAPK) koji pokreću i održavaju upalni odgovor. Neutrofil i makrofagi uklanjaju ostatke stanica i patogena, istovremeno oslobađajući citokine kako bi pojačali upalu te pomažu u prijelazu u proliferativnu fazu zacjeljivanja rane. (19) U fazi poliferacije dolazi do zatvaranja rane putem reepitelizacije, stvaranja vezivnog tkiva i angiogeneze. Reepitelizacija započinje nekoliko sati nakon stvaranja rane i uključuje migraciju i proliferaciju epitelnih stanica s rubova rane koji su potaknuti čimbenicima kao što su transformirajući čimbenik rasta beta (TGF- $\beta$ ) i čimbenik rasta epiderma (EGF), dok fibroplazija i angiogeneza počinju oko četvrtog dana formirajući granulacijsko tkivo. Fibroblasti proizvode izvanstanični matriks za rast stanica, a nove krvne žile osiguravaju kisik i hranjive tvari neophodne za metabolizam i oporavak. (19,20) Faza remodeliranja započinje nekoliko dana nakon nastanka rane te može trajati i do dvije godine, a uključuje različite proteinaze kao što je matriks metaloproteinaza (MMP) koja igra ključnu ulogu u razgradnji privremenog tkiva i olakšavanju formiranja novog tkiva. Glavni čimbenici koji reguliraju aktivnost MMP-a su pH vrijednost tkiva i prisutnost tkivnih inhibitora metaloproteinaza (TIMP) te oni osiguravaju pravilni završetak cijeljenja rane. (21)

## 2.2. Komplikacije cijeljenja rane

Cijeljenje rana je proces na koji, osim unutarnjih čimbenika, utječu i vanjski uvjeti te ovisi o tri glavna faktora - zdravstvenom stanju pacijenta, kirurškoj intervenciji koja je provedena i post-operativnoj brizi za ranu. (22) Najčešća komplikacija koja se susreće je infekcija rane. Mikroorganizmi su sastavni dio kožne flore i flore sluznica što znači da se mogu naći i unutar rane, ali smatra se da tek brojnost mikroorganizama iznad  $10^5$  klinički značajan nalaz. (23) Infekcija se može razviti u bilo kojem stadiju cijeljenja rane i remetiti normalni tijek cijeljenja te dovesti do komplikacija kao što su dehiscencija rane, bol, psihičko opterećenje i produljen boravak u bolnici. (24) Rane koje će se najčešće inficirati su kronične rane jer je kod njih narušena hemostaza zbog smanjene vaskularizacije, opskrbe kisikom ili zbog prisustva devitaliziranog tkiva. (25) Pacijenti skloniji razvoju infekcije rane skoro uvijek imaju i neku drugu podliježuću bolest, ili više njih. Često su to osobe koje boluju od stanja kao što su šećerna bolest, maligne bolesti ili pothranjenost. (23) Osim fizičkog stanja pacijenta, veliku ulogu kod oporavka ima i psihičko stanje. Osobe koje pate od anksioznosti i/ili depresije imaju veći rizik od rehospitalizacije, dulje borave u bolnici i mogu imati češće komplikacije vezane za urinarni trakt i krvarenje. (26)

## 2.3. Akutne rane

Akutne rane su rane koje prolaze kroz strukturirane faze cijeljenja po redu i u potpunosti zacjeljuju unutar 4 do 6 tjedana. S obzirom na lokalizaciju, veličinu, zahvaćena tkiva i strukture te prisutnost mikroorganizama, akutne rane se mogu podijeliti na jednostavne i kompleksne. (27) Jednostavne rane zahvaćaju kožu i potkožno tkivo, ali bez većih tkivnih defekata ili komplikacija. Kompleksne rane mogu biti karakterizirane opsežnim oštećenjem ili odumiranjem tkiva. Obično su kompleksne rane povezane s nekim sekundarnim stanjem kao što je infekcija, ishemija, krvarenje ili *compartment syndrome*. (28)

## 2.4. Kronične rane

Rane koje cijele više od 6 tjedana i čiji su normalni procesi cijeljenja uzurpirani, prelaze u kronične rane koje često perzistiraju u upalnoj fazi zbog različitih čimbenika i bolesti koje ometaju normalno cijeljenje. Kod ovakvih rana često postoji disfunkcija makrofaga. (29) Kronične rane često imaju sklonost razvoju opetovanih infekcija ili nekroze tkiva te su praćene eksudatom i oštećenom reepitelizacijom. Najčešće se javljaju kod osoba starije životne dobi koji imaju i neke druge komorbiditete kao što su šećerna bolest, vaskularne bolesti i koji su pretili. Kronične rane se generalno mogu podijeliti u tri kategorije - dijabetičko stopalo, vaskularni ulkusi i tlačni ulkusi. (30) U bolničkim uvjetima, prosječna prevalencija dijabetičkog stopala je između 1,2% i 20,4%, dok je prosječna prevalencija tlačnih ulkusa

1,1% i 26,7% (31) što predstavlja veliko opterećenje i sa zdravstvene i s ekonomske strane. (32)

## 2.5. Kirurške rane

Kirurške rane su rane koje nastaju u kontroliranim, aseptičnim uvjetima uz pomoć kirurških instrumenata koji osiguravaju preciznost. U ovakvim ranama je, zbog korištenja pravilnih kirurški tehnika, rizik od krvarenja i rizik za razvoj infekcija sveden na najmanju moguću mjeru. (33) Rubovi kirurških rana su ravni i dobro vaskularizirani te se pri završetku kirurške intervencije približavaju jedni drugima i zašiju. Takve rane cijele primarnim cijeljenjem. (17)

## 2.6. Traumatske rane

Traumatske rane tj. ozljede su jedna od češćih stanja koja zahtijevaju liječničku pomoć, posebice među mlađom populacijom. (34,35) One nastaju zbog djelovanja mehaničke sile na tkivo te mogu biti otvorene i zatvorene. Otvorene rane su one kod kojih postoji i ozljeda kože i u ovu kategoriju spadaju oguljotine, rezne rane, rane sjekotine, lacerokontuzne rane, konkvasacije, avulzije, traumatske amputacije, strijelne rane, eksplozivne rane i ugrizne rane. S druge strane, rane kao što su kontuzije i rupture, kod kojih je očuvana cjelovitost kože, nazivamo zatvorenim ranama. (17) Zbog uvjeta u kojima nastaju, traumatske rane mogu sadržavati strana tijela i mikroorganizme što dovodi do razvoja infekcije. Zbog toga, traumatske ozljede je potrebno pravovremeno i pravilno zbrinuti. (33)

## 2.7. Zbrinjavanje rana

S obzirom na komplikacije koje se mogu pojaviti kod cijeljenja rane, njihovo pravilno zbrinjavanje je vrlo bitno, počevši od samog pregleda rane, procjene oštećenja, odabira postupaka koji su potrebni, eksploracije rane i po potrebi primjeni antibiotika i cjepiva protiv tetanusa. (28) Jedna od glavnih stavki u tom procesu je i pravilan debridman rane. Cilj ovog postupka je otkloniti mrtvo tkivo kako bi vitalno, dobro prokrvljeno tkivo moglo proliferirati i zatvoriti defekt rane. (23) Debridman rane se može izvesti na različite načine, a sam postupak se određuje nakon procjene težine stanja rane i pacijenta. Najčešća metoda koja se primjenjuje je kirurški debridman uz koje se mogu prepisati i sistemski antibiotici. Od ostalih metoda koriste se različiti okluzivni oblozi za rane kao što je hidrogel ili hidrokolid, zatim topikalni enzimatski oblozi i terapija uz pomoć organizama kao što su crvi. (25) Rane koje su nastale unutar 6 - 8 sati, čiji se rubovi mogu spojiti i koje imaju nizak rizik od infekcije treba zatvoriti i tako potaknuti primarno cijeljenje. S druge strane, rane koje su inficirane, kod kojih postoji veliki tkivni defekt i čiji se rubovi ne mogu približiti, cijele sekundarnim cijeljenjem. Takve rane se ne zatvaraju i cijele stvaranjem granulacijskog tkiva i

kontrakcijom. Rane koje se ne mogu zatvoriti odmah zbog prisustva infekcije ili opsežne kontaminacije mogu se ostaviti otvorenima te zatvoriti nakon nekoliko dana. Za takve rane se može reći da prolaze kroz proces tercijarnog cijeljenja. (17,28) Kod zbrinjavanja rana, najčešća metoda je i dalje primjena različitih obloga. Ipak, razvojem tehnologije razvijaju se i nove metode koje su još uvijek druga linija u liječenju zbog manje dostupnosti, veće cijene i/ili upitne uspješnosti. Neke od tih metoda su transplantacija kože, liječenje matičnim stanicama, terapija trombocitima, hiperbarična oksigenoterapija, terapija laserom, terapija hladnom plazmom i terapija negativnim tlakom. (36)

### 3. Uloga negativnog tlaka u kirurgiji

#### 3.1. Povijesni pregled upotrebe negativnog tlaka

Iako je terapija negativnim tlakom jedna od novijih metoda liječenja rana, ovaj mehanizam liječenja se koristio još u Rimskom dobu. U to vrijeme, medicinski obrazovani ljudi bili su jako bitni rimskoj vojsci te su u liječenju ratnih ozljeda koristili negativni tlak tako što su ustima ili posebnim *cupping* čašama stvarali usisnu silu koja se smatrala lječidbenom. Metoda usisavanja ustima, iako nečista, održala se u upotrebi do 18. stoljeća kad je francuski liječnik Dominiquea Anel razvio štrcaljku za usisavanje koja je ovaj proces učinila puno sanitarnijim. Ipak, usisavanje uz pomoć *cupping* čaša koristilo se češće od oralne metode te se razvijalo kroz godine. Veće promjene u *cupping* tehnici dogodile su se u 19. stoljeću. Dr. Francis Fox je 1821. godine predstavio svoje 'staklene pijavice', dok je 1890. dr. Gustav Bier razvio napredniji *cupping* sustav koji je omogućio primjenu ove metode na različitim dijelovima tijela. (12) Prema nekim izvorima, terapiju negativnim tlakom, sličnu onoj koja se danas koristi, prvi je put upotrijebio dr. Nail Bagaoutdinov u Sovjetsko-afganistanskom ratu 1985. godine. Prve moderne sustave za liječenje negativnim tlakom predstavili su dr. Louis Argenta i dr. Michael Morykwas 1990. godine. (37)

#### 3.2. Sustavi za primjenu negativnog tlaka

Na tržištu postoje razni sustavi za primjenu negativnog tlaka koji se naizgled mogu veoma razlikovati. Ipak, svaki od tih sustava mora imati osnovne komponente - materijal koji ispunjava defekt rane (najčešće pjena ili gaza), polupropusni oblog za prekrivanje rane i materijala u rani, cijev koja odvodi tekućinu iz rane te vakuum sustav koji stvara usisnu silu tj. subatmosferski tlak. Neki sustavi, osim odvodne cijevi, imaju i dodatnu cijev kojom se primjenjuju otopine za čišćenje rane ili lijekovi. (15) Materijal koji se umeće u ranu se može oblikovati ovisno o veličini i obliku. Vakuum sistem može proizvesti tlak između -50 i -200 mmHg te ga primjenjivati kontinuirano ili intermitentno. (38) Sustavi za primjenu negativnog

tlaka se i dalje razvijaju pa se tako i uvode nove metode i materijali kao što je plazma (ionizirani plin). (39)

#### 4. Mehanizam djelovanja

Tlak, u klasičnom pogledu fizike, predstavlja djelovanje sile na neku površinu te je uvijek pozitivan. (40) U medicini, negativni tlak koji se koristi je zapravo relativna vrijednost i označava tlak koji je niži od atmosferskog tlaka. (14) Općenito, smatra se da negativni tlak potiče zarastanje rane jer na mjestu primjene povećava protok krvi, smanjuje oticanje tkiva, potiče staničnu proliferaciju i stvaranje granulacijskog tkiva i smanjuje mogućnost razvoja infekcija putem smanjivanja brojnosti bakterija. (37)

##### 4.1. Primarni učinci

Negativni tlak ostvaruje četiri primarna učinka koji potiču cijeljenje rane - makrodeformacija tj. smanjenje defekta rane, mikrodeformacija u dubini rane, uklanjanje slobodne tekućine i stabilizacija okoliša u rani. (15) (Slika 2)

Smanjenje defekta rane ili makrodeformacija je proces u kojemu dolazi do približavanja krajeva rane pomoću centripetalne sile koja se stvara putem sustava koji proizvode negativni tlak. Upotrebom tlaka od -125 mmHg, pjene od poliuretana mogu smanjiti svoj volumen i do 80% i time smanjiti otvor rane. (41) Zbog elastičnih svojstava epidermisa, dermisa i okolnih struktura kože, rane imaju tendenciju širenja zbog čega je otežano njihovo cijeljenje, posebice ako se nalaze na dijelovima tijela na kojima je koža i inače napeta (npr. koža glave). Paradoksalno, iako je glavni mehanizam djelovanja primjena negativnog tlaka, mjerenja su pokazala da se u tkivima koja se nalaze neposredno ispod defekta rane izvanstanični tlak povećava. Smatra se da se ovaj fenomen događa zbog kompresije tkiva koji nastaje zbog smanjivanja defekta rane. Generalno, smanjivanje rane će ovisiti o nekoliko svojstava - vrsti tkiva na koji se terapija primjenjuje, sposobnosti prilagodbe okolnih tkiva, vrijednostima usisne sile i volumenu i građi pjene. (15) Glavni učinci koji nastaju u ovom procesu su kontrakcija rane i diferencijacija miofibroblasta. (14)

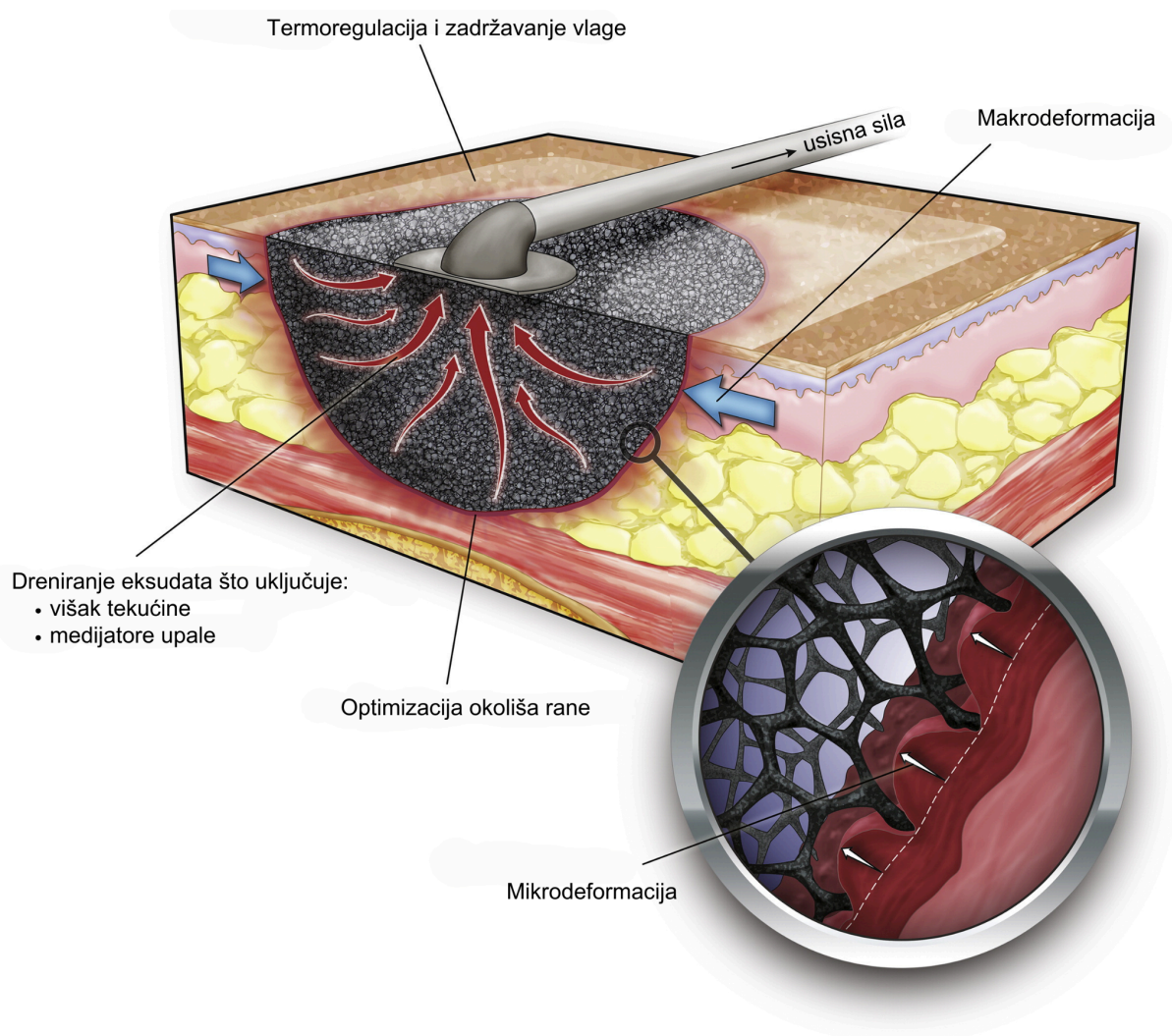
Mikrodeformacija označava deformaciju citoskeleta stanica u unutrašnjosti rane. Negativni tlak koji se primjenjuje izaziva mehanički stres, a on se onda prenosi na stanice preko izvanstanične tekućine. (15) Ovi učinci ostvaruju se preko materijala koji se nalaze uz samu ranu, a najčešće korišteni su gaze i pjene. Ovakvi sustavi omogućuju ravnomjernu distribuciju tlaka. S histološkog aspekta, dolazi do uvlačenja tkiva u pore gaze ili pjene i deformacije stanica. (14) U stanicama se, kao odgovor na stres, pokreću signalni putevi koji aktiviraju sekundarne glasnike, mijenjaju koncentraciju iona i djeluju na ekspresiju gena. U

tkivu se potiče stvaranje vezivnog tkiva proliferacijom fibroblasta i preko pojačanog izražaja gena za molekule kao što su osnovni čimbenik rasta fibroblasta (bFGF) i transformirajući čimbenik rasta beta (TGF- $\beta$ ). Također, pojačano se ekspirira i molekula aktin glatkih mišića alfa ( $\alpha$ -SMA) koja služi za sintezu miofibroblasta te gen *COL1A1* za sintezu kolagena tipa I. Osim stvaranja vezivnog tkiva, učinci koji se još mogu uočiti su i na krvne žile. Smatra se da negativni tlak djeluje na angiogenezu na tri načina - preko mehaničkog naprezanja, stvaranja hipoksičnog okruženja i gradijenta čimbenika rasta vaskularnog endotela. (42)

Uklanjanje slobodne tekućine je djelomično vezan za proces makrodeformacije, ali prvenstveno se odnosi na usisavanje izvanstanične tekućine koja se oslobađa kao posljedica stvaranja rane, posebice ako je praćena stanjima kao što je limfedem. (14) U normalnim uvjetima, promet tekućine u tijelu je precizno kontroliran i može se iskazati Starlingovom jednadžbom. Ona uzima u obzir hidrostatske i koloidne tlakove koji se nalaze s obje strane polupropusne membrane, u ovom slučaju kapilare, i izračunava kretanje tekućine kroz nju. (15) Na početkom dijelu kapilare kretanje tekućine je u smjeru intersticija i to se naziva filtracija, dok je na završnom dijelu kretanje tekućine prema intravaskularnom prostoru što nazivamo resorpcijom. S obzirom na to da su vrijednosti filtracije nešto veće od resorpcije, krajnji rezultat je oskudno povećanje intersticijske tekućine. Kako bi se uspostavila potpuna ravnoteža u izmjeni tekućine, ovaj višak koji nastaje u intersticiju odvodi limfni sustav. Kod ozljede tkiva, dolazi do vazodilatacije zbog lučenja vazoaktivnih tvari kao što su bradikinin i histamin te povećane permeabilnosti krvnih žila zbog čega se tekućina i leukociti pomiču prema intersticiju. Kod ozljede krvožilnog sustava, proteini plazme mogu također migrirati u intersticijske prostore. Ovi procesi događaju se kod svakog oštećenja tkiva, ali opsežnost edema ovisit će o karakteristikama same rane. (43) U kroničnim ranama edemi su česti, posebice kod onih rana koji se nalaze na donjim ekstremitetima. Povećani tlak intersticija remeti interakciju stanica i izvanstaničnog okoliša koji je potreban za stvaranje intrinzične napetosti koja pokreće staničnu proliferaciju. (15) Nadalje, u kroničnim ranama se stvara eksudat koji može sadržavati molekule kao što su proteaze i citokini koje otežavaju cijeljenje. Primjena sustava s negativnim tlakom stvara usisnu silu koja smanjuje eksudat u rani te, zajedno sa privlačenjem stijenki rane, omogućuje dilataciju krvnih žila i bolju vaskularizaciju tkiva. (14)

Uvjeti u kojima se rana nalazi određuju kako će ona cijeliti. Rana izložena vanjskom okolišu vrlo se lako može kontaminirati, isušiti i stvoriti nekrotična područja koja usporavaju epitelizaciju i potiču infekciju. (41) Infekcija kirurške rane još uvijek je jedna od najčešćih postoperativnih komplikacija iako, po studiji Dencker i sur. iz 2021. godine, incidencija površinskih i dubokih infekcija kirurških rana se od 2012. do 2018. godine smanjila s 1,9% na 1,3% kod površinskih odnosno s 0,6% na 0,4% kod dubokih infekcija. (44) Ipak, infekcije

rana još uvijek predstavljaju veliki izazov u kirurgiji. (45) Terapija negativnim tlakom pokazala je općenito bolje ishode u liječenju infekcija kirurških rana u usporedbi s klasičnim metodama kao što je debridman rane ili korištenje različitih obloga i zavoja. Skraćeno je i vrijeme cijeljenja rana zbog utjecaja usisne sile na tkivo, kao i zbog uklanjanja gnoja. (46) Osim što smanjuje pojavnost infekcija, polupropusna poliuretanska folija i pjena smanjuju gubljenje vode putem hlapljenja te djeluju kao termoizolatori jer održavaju temperaturu rane. Također, za razliku od standardnih metoda za zbrinjavanje rana, ovakvi sustavi s negativnim tlakom ne zahtijevaju često mijenjanje što smanjuje nelagodu koju pacijenti mogu osjećati pri previjanju. (15)



Slika 2. Učinci terapije negativnim tlakom. Modificirano prema Huang i sur. (2014.) Dostupno putem licence: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> (15).



#### 4.2. Sekundarni učinci

Sekundarni učinci terapije negativnim tlakom su indirektni rezultati koji nastaju zbog primarnih učinaka. Svi ti procesi su međusobno isprepleteni, a neki od najvažnijih su proliferacija stanica, stvaranje granulacijskog tkiva i angiogeneza. (41)

Oblik stanice i sile koje djeluju na nju utječu na njezino ponašanje. Kod nastanka rane, dolazi do poremećaja u normalnom okolišu tkiva. Da bi proliferacija stanica bila moguća, potrebna je, osim čimbenika rasta i proteina izvanstanične tekućine, i tenzijska sila unutar stanice. Nju stvara sukcijska sila iz sustava za primjenu negativnog tlaka. (15)

Proliferacija stanica dovodi do stvaranja novog tkiva koje nazivamo granulacijsko tkivo. Po studijama, negativni tlak pospješuje ovaj proces s puno većim uspjehom u usporedbi s terapijom koja ne koristi negativni tlak. Stvaranje granulacijskog tkiva je bitan korak u procesu cijeljenja, ali i u pripremi za rekonstruktivne zahvate uz korištenje tkivnih presađaka ili režnjeva. (14) Praćenjem razvoja granulacijskog tkiva moguće je planirati dodatne kirurške intervencije, a terapija negativnim tlakom se može prekinuti kada granulacijsko tkivo dosegne zadovoljavajuću debljinu. Cilj je dobiti dovoljno granulacijskog tkiva da bi se mogli primijeniti kirurški zahvati - zatvaranje rane ili rekonstrukcija tkiva uz pomoć tkivnih presađaka ili režnjeva. (41,47) Tlak koji se pokazao optimalnim za poticanje proliferacijskih procesa iznosi -125 mmHg za akutne rane tj. -50 mmHg za kronične rane. Manje negativni tlakovi (-25 mmHg) ne stvaraju dovoljnu usisnu silu za otklanjanje viška intersticijske tekućine kao niti toksina, zbog čega je smanjena tenzijska sila u stanicama koja je potrebna za njihovu proliferaciju. S druge strane, visoke vrijednosti negativnih tlakova (-500 mmHg) uzrokuju prevelike deformacije tkiva i sprječavaju njihovu dobru perfuziju što usporava stvaranje granulacijskog tkiva. Također, smatra se da intermitentna primjena negativnog tlaka ima bolje učinke od konstantne primjene. (48)

Angiogeneza je proces bitan u cijeljenju koji je često teško oštećen u starijih osoba i/ili osoba s kroničnim bolestima kao što je šećerna bolest ili kardiovaskularne bolesti. Kod takvih osoba upotreba negativnog tlaka može djelovati poticajno na cijeljenje. S obzirom da je angiogeneza najaktivnija u proliferativnoj fazi koja obično traje od petog do osmog dana od nastanka rane, u tom vremensku razdoblju primjena negativnog tlaka ima najviše utjecaja na proliferaciju stanica krvnih žila. Prema istraživanjima, primjena negativnog tlaka manje od četiri dana nema značajnog utjecaja na angiogenezu dok primjena duža od osam dana rezultira smanjenjem broja krvnih žila i može dovesti do apoptoze stanica. (49) Jak poticaj za angiogenezu predstavlja manjak kisika u tkivu koji je moguće ostvariti putem negativnog tlaka. Ovi učinci se ostvaruju preko stimulacije čimbenik induciran hipoksijom 1 alfa (HIF-1 $\alpha$ )/čimbenik rasta vaskularnog endotela (VEGF) signalnog puta. Aktivacija

stimulacijskih čimbenika zajedno sa angiogenezom predstavlja jedan od temeljnih uvjeta za stvaranje granulacijskog tkiva. (14)

## 5. Upotreba negativnog tlaka u kirurgiji

### 5.1. Indikacije

Općenito, terapija negativnim tlakom se može koristiti kod otvorenih rana i rana koje su kirurški zbrinute. S obzirom na to da negativni tlak pospješuje i ubrzava cijeljenje, jedna od bitnih stanja u kojima se upotrebljava su rane s velikim defektom tkiva te rane kod osoba kod kojih je otežano cijeljenje. Također, dodatni benefit sustava za primjenu negativnog tlaka je što se zamjena obloga obavlja svakih dva do tri dana dok je 'klasične' obloge ponekad potrebno mijenjati i do nekoliko puta dnevno. Ova prednost je posebice bitna za pacijente kojima česti postupci previjanja rane stvaraju neugodnosti i bolnost. Jedan od razloga zbog čega se sistemi za primjenu negativnog tlaka ne moraju toliko često mijenjati je i sama njihova građa. Ovakvi sustavi koriste drenažne boce koje je moguće zamijeniti bez mijenjanja ostalih dijelova. Zbog toga, terapija negativnim tlakom je indicirana u stanjima gdje postoji opsežni edem ili nakon zahvata kada se očekuje obilno stvaranje tekućine. (16)

### 5.2. Kontraindikacije

Iako terapija negativnim tlakom pokazuje pozitivne rezultate kod cijeljenja rana, kod nekih rana nije preporučeno njezino korištenje. Stanja u kojima je ovakva terapija kontraindicirana su rane s prisustvom nekrotičnog tkiva s esharom, neliječeni osteomijelitis, neenterične ili nepoznate fistule, malignitet unutar rane, oslabljena koža te izložene krvne žile, živci, anastomoze i organi. U iznimnim situacijama, terapija negativnim tlakom se može koristiti i u ovim stanjima, ali uz pojačani oprez i modifikaciju. Na primjer, u ranama s izloženim krvnim žilama, živcima ili organima, preporučeno je korištenje sloja koji ne adherira na izloženo tkivo rane i koji služi kao barijera. Nadalje, koža oslabljena zbog starosti, upotreba kortikosteroida, poremećaja sinteze kolagena ili koža s alergijom na adheziv može se dodatno oštetiti kod primjene negativnog tlaka zbog njezine avulzije ili nekroze. (15,38) Kod osteomijelitisa ili prisustva nekrotičnog tkiva s esharom, negativni tlak može pogoršati postojeću infekciju ili povećati vjerojatnost da se ona razvije. Maligna stanja se smatraju kontraindikacijom jer se smatra kako postoji mogućnost od rasta i širenja tumorskog procesa iako ova sumnja do sada nije istraživana. (16)

### 5.3. Rizični čimbenici i komplikacije

S obzirom da je primjena terapije negativnim tlakom indicirana u širokom rasponu bolesti, potrebno se dobro znati razlučiti kod kojih se pacijenata ona može koristiti. Osim već

navedenih kontraindikacija, treba uzeti u obzir i čimbenike kao što su povećani rizik od krvarenja, primjena antikoagulantnih ili antiagregacijskih lijekova, težina stanja bolesnika i potreba za pretragama kao što je magnetska rezonanca ili za postupcima kao što je defibrilacija. (15)

Terapija negativnim tlakom se smatra sigurnom metodom, ali postoje komplikacije koje se javljaju kod pacijenata. Od teških komplikacija, opisani su slučajevi sindroma toksičnog šoka, pojave enterične fistule i hemodinamske nestabilnost. Rizik za razvoj sindroma toksičnog šoka može se smanjiti obradom rane prije primjene negativnog tlaka tako da ona bude čista. Enterične fistule su opisane kod upotrebe sustava za primjenu negativnog tlaka nakon laparotomije i njihova incidencija se može smanjiti umetanjem mrežice između pjene i tkiva rane. Vjerojatnost za hemodinamsku nestabilnost veća je kod pacijenata kod kojih se usisava veća količina tekućine u prvim danima liječenja te se kod njih treba češće monitorirati ravnoteža tekućine i elektrolita. (38) Od ostalih komplikacija, može se javiti krvarenje, infekcije i bolnost. Rizik za krvarenje će uglavnom biti prisutan u dva stanja - ako kod pacijenta postoji poremećaj koagulacije ili ako je sustav za primjenu negativnog tlaka postavljen u blizini srca ili krvne žile, posebice ako se radi o anastomoziranoj krvnoj žili. Primjenom čvrste barijere između pjene i oštećenog tkiva ovaj rizik se smanjuje, bez da se smanjuju druge koristi terapije. Nadalje, iako je jedan od glavnih učinaka terapije negativnim tlakom smanjivanje brojnosti bakterija, infekcije se ipak pojavljuju kod njezine primjene. Kod intermitentne primjene negativnog tlaka, za vrijeme kad je sustav isključen i nema usisavanja iz rane, pjena koja se nalazi u rani djeluje kao strano tijelo i može poticati upalu i razvoj infekcije. Posebice je rizik za razvoj infekcije povećan ako je došlo do krvarenja. Nakon krvarenja, stvara se krvni ugrušak koji djeluje kao hranjiva podloga za mikroorganizme i potiče njihovo razmnožavanje. U tom slučaju, terapija negativnim tlakom se treba obustaviti i cijeli sustav ukloniti iz rane. Osim već navedenog, bolnost je jedan od čestih simptoma kod pacijenata te se često javlja kod previjanja rana. Subjektivni doživljaj boli ovisi o stanju pacijenata. Kod pacijenata s dijabetičkim stopalom često će bolnost biti manja ili je neće biti što se pripisuje neuropatiji kao posljedici šećerne bolesti. S druge strane, traumatske rane kod pacijenata bez neuroloških smetnji mogu izazvati jake bolove kod previjanja, iako se oni mogu smanjiti upotrebom anestetika ili sustava za primjenu negativnog tlaka koji sadržavaju gazu umjesto pjene ili koriste manju usisnu silu. (50)

#### 5.4. Klinička primjena

##### 5.4.1. Dijabetičko stopalo

Dijabetičko stopalo je česta komplikacija šećerne bolesti i karakterizirana je pojavom rana na donjim ekstremitetima koje, zbog periferne vaskulopatije i neuropatije, teško cijele te mogu

dovesti do potrebe za amputacijom. Osim neurovaskularnog poremećaja, smatra se da je u podlozi oštećenog cijeljenja i niz drugih čimbenika koji uključuju poremećenu staničnu proliferaciju i upalu. Terapija negativnim tlakom u ovakvim slučajevima djeluje tako što uklanja mrtvo tkivo iz rane, poboljšava mikrovaskulaturu te održava ranu vlažnu što djeluje poticajno na cijeljenje i smanjuje rizik od nastanka infekcije i dodatnih komplikacija. (51) Dosadašnje studije o liječenju dijabetičkog stopala s pomoću terapije negativnim tlakom pokazale su kako ova terapija dovodi do bržeg stvaranja granulacijskog tkiva te se češće postiže potpuna reepitelizacija rane. Također, ova terapija smanjuje potrebu za sekundarnim amputacijama i skraćuje ukupno vrijeme primjene terapije te općenito djeluje na poboljšanje i fizičkog i psihičkog stanja bolesnika. (38,52)

#### 5.4.2. Tlačni vrijedovi (dekubitusi)

Tlačni vrijedovi ili dekubitusi su rane koji nastaju zbog djelovanja pritiska i smičnih sila, najčešće na kožu koja priliježe uz kost. Osim kože, mogu biti zahvaćeni i potkožno tkivo i strukture. Dugotrajni pritisak uzrokuje ishemiju tkiva što s vremenom progredira u nekrozu i upalu te nastajanje rane. Kako je za razvoj dekubitusa potrebno konstantno djelovanje sile, oni se najčešće pojavljuju kod osoba koje su teško pokretne ili nepokretne, starije životne dobi, koje boluju od neurosenzornih poremećaja ili su pothranjene. (53) Provedene studije pokazale su kako terapija negativnim tlakom ubrzava cijeljenje tlačnih vrijedova, smanjuje financijski teret i olakšava liječenje pacijenata, posebice kod vrijedova III i IV stupnja kod kojih je osim kože zahvaćeno potkožno masno tkivo tj. potkožne strukture kao što su mišići. (54) Također, kombinacija različitih modaliteta liječenja zajedno sa terapijom negativnim tlakom, pokazala se uspješnom u liječenju dekubitusa. Pacijenti kod kojih su se tlačni vrijedovi liječili kirurškim zatvaranjem defekta, imali su bolje rezultate cijeljenja rana kad se nakon primarnog kirurškog zahvala primijenila i terapija negativnim tlakom. Nadalje, ova metoda dualnog liječenja može smanjiti rizik od postoperativnih komplikacija, kao i rizik od kirurške revizije i rekonstrukcije te skratiti vrijeme boravka u bolnici nakon zahvata. (55)

#### 5.4.3. Kronične rane

Osim dijabetičkog stopala i tlačnih vrijedova, veliki broj drugih kroničnih rana (npr. venski i arterijski vrijedovi) može se liječiti negativnim tlakom. Prema studijama, terapija negativnim tlakom ima veću uspješnost kod brzine cijeljenja rane, kao i kod potpunog zacjeljivanja i reepitelizacije. (38) Još u počecima primjene ove terapije, bilo je jasno da učinci variraju ovisno o stanju i veličini kronične rane koja se liječi. Razlike se mogu uočiti u volumenu eksudata koji se ukloni iz rane, formaciji granulacijskog tkiva i smanjenju tvrdoće okolnog tkiva, ali i na molekularnoj razini. (14) Kako kronične rane predstavljaju i veliki medicinski i financijski teret, terapija negativnim tlakom može smanjiti ovo opterećenje. Pacijenti s

kroničnim rana su često kandidati za dodatne kirurške intervencije uz pomoć tkivnih presađaka. Korištenjem negativnog tlaka, ove rane mogu razviti dovoljno granulacijskog tkiva da se mogu ili naknadno kirurški zatvoriti ili pustiti da sekundarno zacijele. Rezultati, doduše, variraju ovisno o dijelu tijela na kojemu se terapija primjenjuje tako da će abdominalne rane pokazivati veći stupanj makrodeformacije, dok će se kod rana na glavi rubovi rane manje približiti. (56)

#### 5.4.4. Duboke infekcija sternalne rane

Duboka infekcija sternalne rane je komplikacija koja se može javiti nakon sternotomije te dovesti do medijastinitisa. Iako je njezina incidencija dosta niska, između 0,2% i 3%, ova komplikacija izrazito povećava postoperativni mortalitet. U kirurškom liječenju duboke sternalne infekcije, postoji više modaliteta liječenja, a jedan od njih je i terapija negativnim tlakom koja se pokazala kao uspješnom. U usporedbi s konvencionalnim metodama koje se obično sastoje ili od kirurške revizije i ispiranja rane ili rekonstrukcije rane, terapija negativnim tlakom ima manji mortalitet, rjeđe reinfekcije i skraćuje vrijeme boravka u bolnici. (57,58) Terapija negativnim tlakom se pokazala i kao dobra preventivna mjera - prema studijama, korištenje negativnog tlaka, osim za liječenje duboke infekcije sternalne rane, ima i preventivnu ulogu nakon sternotomije jer smanjuje i sam rizik od nastajanja postoperativne infekcije. (59)

#### 5.4.5. Tkivni presađci

Traumatske rane i opekotine često uzrokuju velike tkivne defekte koji se kirurški liječe tkivnim presađcima. Takvi presađci prolaze kroz tri faze - faza imbibicije, faza revaskularizacije i faza sazrijevanja. Od njih, smatra se da je za preživljenje presatka najvažnija revaskularizacija, dok je jedna od najčešćih uzroka odbacivanja presatka stvaranje hematoma. Standardna postoperativna briga za presađak uključuje korištenje gaza i zavoja što nije pokazalo zadovoljavajuće rezultate s obzirom da ovakva rana zahtjeva vlažan okoliš koji je teško održavati ovom metodom. Zbog toga, kako bi se povećala uspješnost preživljenja presatka, kao i smanjila potreba za ponovnim kirurškim zahvatima, preporučuje se korištenje terapije negativnim tlakom kao alternativom. (60) Tlak koji se preporučuje kod ovakvih rana iznosi -80 mmHg. (61)

#### 5.4.6. Zatvorene kirurške rane

Iako se upotreba terapije negativnim tlakom najčešće povezuje s liječenjem kroničnih rana ili velikih defekata, ova terapija se koristi i za pomoć kod cijeljenja zatvorenih kirurških rana. U ovom slučaju, terapija negativnim tlakom se koristi profilaktički kako bi se smanjila

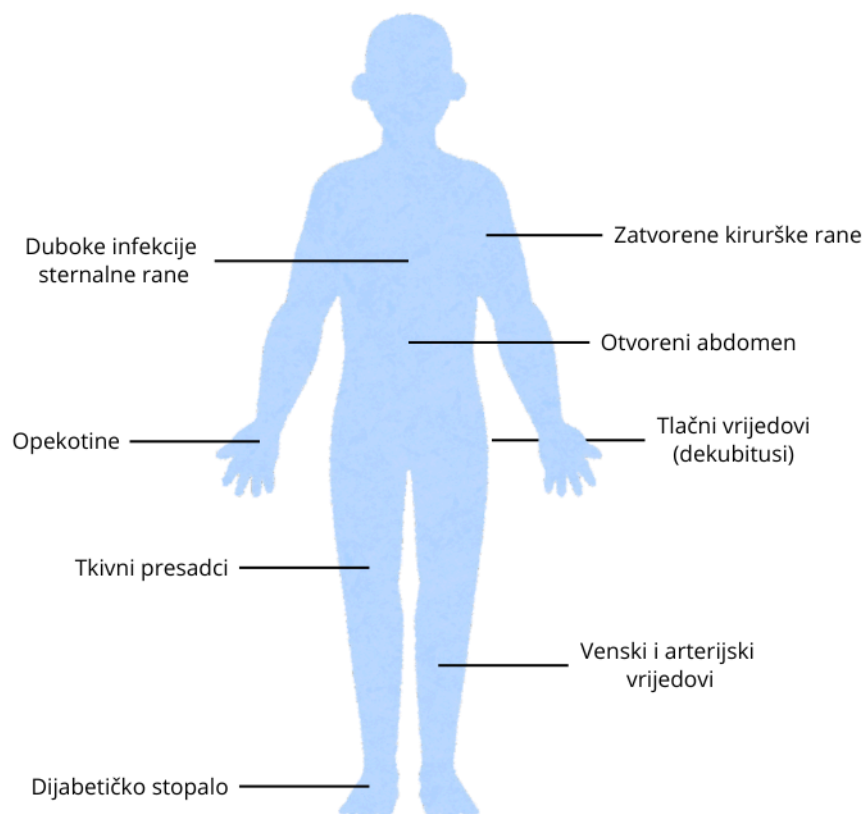
vjerojatnost za razvoj infekcije kirurške rane, dehiscencije, hematoma ili seroma. (15) Studije na životinjskim modelima pokazale su da ova vrsta terapije pospješuje cijeljenje te uvelike smanjuje pojavnost hematoma i seroma, u usporedbi sa standardnim prematanjem rane. Pretpostavlja se da su ovi učinci rezultat bolje kontrole intersticijskog eksudata i efikasnije limfne drenaže. (13,14,62) Općenito, pacijente kod kojih se očekuje otežano ili produljeno vrijeme cijeljenja treba razmotriti kao kandidate za terapiju negativnim tlakom. To su ponajprije pacijenti kod kojih je rana zatvorena pod velikom tenzijom, pacijenti s ranama na dijelovima tijela na kojima se očekuje veliko pomicanje te pacijenti koji imaju neko drugo stanje koje otežava cijeljenje. (16)

#### 5.5. Ekonomska isplativost

Kronične rane predstavljaju veliki zdravstveni izazov. Sa starenjem populacije, incidencija kroničnih bolesti se povećava, pa tako i financijski izdaci koji se daju za liječenje kroničnih stanja kao što je šećerna bolest i njezine komplikacije. (1) Terapija negativnim tlakom, iako ima svoje poteškoće, smanjuje zdravstveno opterećenje sustava jer skraćuje vrijeme boravka u bolnici, ubrzava cijeljenje, smanjuje potrebu za dodatnim liječenjem te poboljšava kvalitetu života što, dugoročno, smanjuje financijski teret. (63) Ipak, sustavi za primjenu negativnog tlaka još uvijek su skuplji od standardnih metoda liječenja koji ne zahtijevaju posebne sisteme kao što je ovaj. Također, dostupnost se veoma razlikuje među zemljama. Zbog toga, neke ustanove koriste alternativna rješenja koja su financijski prihvatljivija. Kim i sur. su u studiji iz 2017. pokazali kako upotreba jeftinijih materijala može znatno smanjiti troškove liječenja uz jednako zadovoljavajuće ishode. (64)

#### 6. Alternativna upotreba terapije negativnim tlakom

Iako se terapija negativnim tlakom najviše koristi u liječenju kroničnih rana, kroz vrijeme se njezina primjena proširuje. (Slika 3) Jedna od indikacija koja se istražuje su i opekotine, prvenstveno kao terapija premošćivanja prije primjene tkivnih presađaka. Kod liječenja opekotina, glavni ciljevi su sprječavanje gubitka tekućine i daljnje progresije oštećenja te zaštita od infekcije. Kod opsežnih rana, standardni sustavi za primjenu negativnog tlaka nisu odgovarajuće veličine tako da je potrebna pažljiva modifikacija samog sustava i/ili korištenje većeg broja vakuum aparata. (65) Kamoltz i sur. još su 2003. pokazali da ovaj modalitet terapije djeluje povoljno na liječenje opekotina jer utječe na čimbenike koji preveniraju cijeljenje. Edemi koji nastaju kao posljedica opekotine stvaraju pritisak na kapilare i dovode do staze krvi, stvaranja tromba unutar krvnih žila i, posljedično, do hipoperfuzije. Primjenom negativnog tlaka, višak tekućine se lako može otkloniti što omogućava da cirkulacija ostane održana. (66)



Slika 3. Klinička primjena terapije negativnim tlakom

Za upotrebu kod odraslih, terapija negativnim tlakom se pokazala kao sigurna za primjenu u velikom broju pacijenata, posebice kod kroničnih stanja. Unatrag nekoliko godina, ova terapija se počela češće koristiti i kod liječenja pedijatrijske populacije iako se za sada primjenjuje s većim oprezom s obzirom na nedostatak velikih studija koje bi potvrdile sigurnost primjene terapije negativnim tlakom. Principi obrade rane se kod odraslih i djece praktično ne razlikuju, ali kod djece treba imati na umu razlike u anatomskim i fiziološkim karakteristikama, posebice kod dojenčadi i male djece. Novorođenčad ima osjetljiviju kožu, slabu sposobnost termoregulacije, nerazvijeni imunološki sustav te će imati manji *compliance*. (67) Također, novorođenčad i dojenčad je najčešća dobna skupina koja se liječi ovom metodom, najviše zbog velike prevalencije abdominalnih poremećaja. Kod ovakvih se pacijenata sustav za primjenu negativnog tlaka mora modificirati i prilagoditi. S obzirom na manjak dokaza, ne može se sa sigurnošću ustvrditi kolika je korist ove terapije u usporedbi sa standardnim terapijama koje ne koriste negativni tlak, kao niti točno odrediti rizike, nedostatke i komplikacije. (68) Osim toga, potrebno je razviti smjernice vezane za pravilo korištenje terapije negativnim tlakom u pedijatriji. Neka istraživanja nude preporuke kod specifičnih kliničkih slučajeva kao što su opekotine. Pedrazzi i sur. u studiji iz 2020. godine

smatraju kako je liječenje ovim modalitetom prihvatljivo kod djece, s tim da se kod djece mlađe od 2 godine preporučuje koristiti tlak između -50 i - 75 mmHg, a kod djece starije od 2 godine taj bi tlak trebao biti sličan kao kod odraslih tj. između -75 i -125 mmHg. Ipak, za korištenje terapije negativnim tlakom još uvijek ne postoji zajednički konsenzus. (69)



## **Zahvale**

Zahvaljujem se svome mentoru doc. dr. sc. Zvonku Zadru, prim. dr. med., na savjetima, pomoći i motivaciji tijekom pisanja ovog rada.

Veliko hvala i mojoj obitelji i prijateljima na podršci kroz cijeli studij.

Posebno hvala udruzi CroMSIC na svim lijepim sjećanjima, a najviše ljudima koji čine ovu udruhu i koji su uvijek bili tu uz mene.

## Literatura

1. Olsson M, Järbrink K, Divakar U, Bajpai R, Upton Z, Schmidtchen A, et al. The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review. *Wound Repair Regen.* 2019 Jan;27(1):114–25.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno statistički ljetopis za 2013. godinu [Internet]. Poljičanin T, Benjak T, ur. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2014 [pristupljeno 6.6.2024.]. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2014/12/Ljetopis\\_2013\\_\\_.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2014/12/Ljetopis_2013__.pdf)
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno statistički ljetopis za 2014. godinu [Internet]. Poljičanin T, Benjak T, ur. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2015 [pristupljeno 6.6.2024.]. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/09/Ljetopis\\_2015\\_IX.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/09/Ljetopis_2015_IX.pdf)
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno statistički ljetopis za 2015. godinu [Internet]. Stevanović R, Capak K, Benjak T, ur. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2016 [pristupljeno 6.6.2024.]. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/09/Ljetopis\\_2015\\_IX.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/09/Ljetopis_2015_IX.pdf)
5. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno statistički ljetopis za 2016. godinu [Internet]. Stevanović R, Capak K, Brkić K, ur. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2017 [pristupljeno 6.6.2024.]. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/05/Ljetopis\\_2016\\_IX.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/05/Ljetopis_2016_IX.pdf)
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno statistički ljetopis za 2017. godinu [Internet]. Stevanović R, Capak K, Brkić K, ur. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018 [pristupljeno 6.6.2024.]. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/03/Ljetopis\\_2017.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/03/Ljetopis_2017.pdf)
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno statistički ljetopis za 2018. godinu [Internet]. Stevanović R, Capak K, Benjak T, Brkić K, ur. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2019 [pristupljeno 6.6.2024.]. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/10/Ljetopis\\_Yearbook\\_2018-1.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/10/Ljetopis_Yearbook_2018-1.pdf)
8. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno statistički ljetopis za 2019. godinu [Internet]. Stevanović R, Capak K, Benjak T, Brkić K, ur. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020 [pristupljeno 6.6.2024.]. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/02/Ljetopis\\_Yerabook\\_2019.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/02/Ljetopis_Yerabook_2019.pdf)

9. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2020. – tablični podaci [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2021 [pristupljeno 6.6.2024.]. Dostupno na:  
<https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2020-tablicni-podaci/>
10. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno statistički ljetopis za 2021. godinu [Internet]. Stevanović R, Capak K, Benjak T, Brkić K, ur. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2022 [pristupljeno 6.6.2024.]. Dostupno na:  
[https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2023/05/HZSLj\\_-\\_2021\\_v.\\_05.2023..pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2023/05/HZSLj_-_2021_v._05.2023..pdf)
11. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno statistički ljetopis za 2022. godinu [Internet]. Stevanović R, Capak K, Benjak T, Brkić K, ur. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2023 [pristupljeno 6.6.2024.]. Dostupno na:  
[https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2024/05/HZSLj\\_2022\\_12-2023.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2024/05/HZSLj_2022_12-2023.pdf)
12. Miller C. The History of Negative Pressure Wound Therapy (NPWT): From 'Lip Service' to the Modern Vacuum System. *J Am Coll Clin Wound Spec.* 2012 Sep;4(3):61–2.
13. Kilpadi DV, Cunningham MR. Evaluation of closed incision management with negative pressure wound therapy ( CIM ): Hematoma/seroma and involvement of the lymphatic system. *Wound Repair Regen.* 2011 Sep;19(5):588–96.
14. Lalezari S, Lee CJ, Borovikova AA, Banyard DA, Paydar KZ, Wirth GA, et al. Deconstructing negative pressure wound therapy. *Int Wound J.* 2017 Aug;14(4):649–57.
15. Huang C, Leavitt T, Bayer LR, Orgill DP. Effect of negative pressure wound therapy on wound healing. *Curr Probl Surg.* 2014 Jul;51(7):301–31.
16. Poteet SJ, Schulz SA, Povoski SP, Chao AH. Negative pressure wound therapy: device design, indications, and the evidence supporting its use. *Expert Rev Med Devices.* 2021 Feb 1;18(2):151–60.
17. Stanec S. Rana i cijeljenje rane. U: Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I, ur. *Kirurgija.* Zagreb: Naklada Ljevak; 2007. Str. 197–201.
18. Demidova-Rice TN, Hamblin MR, Herman IM. Acute and Impaired Wound Healing: Pathophysiology and Current Methods for Drug Delivery, Part 1 Normal and Chronic Wounds Biology, Causes, and Approaches to Care. *Adv Skin Wound Care.* 2012 Jul;25(7):304–14.

19. Landén NX, Li D, Stähle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci.* 2016 Oct;73(20):3861–85.
20. Mendonça RJD, Coutinho-Netto J. [Cellular aspects of wound healing]. *An Bras Dermatol.* 2009 Jul;84(3):257–62. Portugalski.
21. Schreml S, Szeimies RM, Prantl L, Landthaler M, Babilas P. Wound healing in the 21st century. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Nov;63(5):866–81.
22. Schweinberger MH, Roukis TS. Wound Complications. *Clin Podiatr Med Surg.* 2009 Jan;26(1):1–10.
23. Han G, Ceilley R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Adv Ther.* 2017 Mar;34(3):599–610.
24. Wynn MO. The impact of infection on the four stages of acute wound healing : an overview. *Wounds UK [Internet].* 9.6.2021. [pristupljeno 22.5.2024.];17(2). Dostupno na: <https://salford-repository.worktribe.com/output/1337123>
25. Bowler PG. Wound pathophysiology, infection and therapeutic options. *Ann Med.* 2002 Jan;34(6):419–27.
26. Britteon P, Cullum N, Sutton M. Association between psychological health and wound complications after surgery. *Br J Surg.* 2017 Apr 13;104(6):769–76.
27. Lee CK, Hansen SL. Management of Acute Wounds. *Surg Clin North Am.* 2009 Jun;89(3):659–76.
28. Kumar S, Leaper DJ. Classification and management of acute wounds. *Surg Oxf.* 2008 Feb;26(2):43–7.
29. Nagle SM, Stevens KA, Wilbraham SC. Wound Assessment. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [pristupljeno 21.5.2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482198/>
30. Raziyeva K, Kim Y, Zharkinbekov Z, Kassymbek K, Jimi S, Saparov A. Immunology of Acute and Chronic Wound Healing. *Biomolecules.* 2021 May 8;11(5):700.
31. Graves N, Zheng H. The prevalence and incidence of chronic wounds: A literature review. *Wound Pract Res J Aust Wound Manag Assoc.* 2014 Mar;22(1):4–12, 14–9.
32. Sen CK. Human Wounds and Its Burden: An Updated Compendium of Estimates. *Adv Wound Care.* 2019 Feb 1;8(2):39–48.

33. Leaper DJ. Traumatic and surgical wounds. *BMJ*. 2006 Mar 4;332(7540):532–5.
34. Prevaldi C, Paolillo C, Locatelli C, Ricci G, Catena F, Ansaloni L, et al. Management of traumatic wounds in the Emergency Department: position paper from the Academy of Emergency Medicine and Care (AcEMC) and the World Society of Emergency Surgery (WSES). *World J Emerg Surg*. 2016 Dec;11(1):30.
35. North F, Garrison GM, Jensen TB, Pecina J, Stroebel R. Hospitalization Risk Associated With Emergency Department Reasons for Visit and Patient Age: A Retrospective Evaluation of National Emergency Department Survey Data to Help Identify Potentially Avoidable Emergency Department Visits. *Health Serv Res Manag Epidemiol*. 2023;10:23333928231214169.
36. Mirhaj M, Labbaf S, Tavakoli M, Seifalian AM. Emerging treatment strategies in wound care. *Int Wound J*. 2022 Nov;19(7):1934–54.
37. Révész ES, Altorjay Á, Montskó V, Hangody L. Effectiveness of negative pressure wound therapy: Minimum five-year follow-up and review of the literature. *Jt Dis Relat Surg*. 2022;33(1):51–6.
38. Normandin S, Safran T, Winocour S, Chu CK, Vorstenbosch J, Murphy AM, et al. Negative Pressure Wound Therapy: Mechanism of Action and Clinical Applications. *Semin Plast Surg*. 2021 Aug;35(3):164–70.
39. Horch RE, Ludolph I, Müller-Seubert W, Zetzmann K, Hauck T, Arkudas A, et al. Topical negative-pressure wound therapy: emerging devices and techniques. *Expert Rev Med Devices*. 2020 Feb 1;17(2):139–48.
40. *Encyclopædia britannica* [Internet]. Chicago (IL): Encyclopædia Britannica Inc.; 2024. Pressure; [pristupljeno 30.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.britannica.com/science/pressure>
41. Lancerotto L, Bayer LR, Orgill DP. Mechanisms of action of microdeformational wound therapy. *Semin Cell Dev Biol*. 2012 Dec;23(9):987–92.
42. Wiegand C, White R. Microdeformation in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2013 Nov;21(6):793–9.
43. Villeco JP. Edema: A Silent but Important Factor. *J Hand Ther*. 2012 Apr;25(2):153–62.
44. Dencker EE, Bonde A, Troelsen A, Varadarajan KM, Sillesen M. Postoperative complications: an observational study of trends in the United States from 2012 to 2018.

- BMC Surg. 2021 Dec;21(1):393.
45. Javed AA, Teinor J, Wright M, Ding D, Burkhart RA, Hundt J, et al. Negative Pressure Wound Therapy for Surgical-site Infections: A Randomized Trial. *Ann Surg*. 2019 Jun;269(6):1034–40.
  46. Gao J, Wang Y, Song J, Li Z, Ren J, Wang P. Negative pressure wound therapy for surgical site infections: A systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs*. 2021 Oct;77(10):3980–90.
  47. Ihezor-Ejiofor Z, Newton K, Dumville JC, Costa ML, Norman G, Bruce J. Negative pressure wound therapy for open traumatic wounds. Cochrane Wounds Group, ur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 3.7.2018. [pristupljeno 25.5.2024.];2018(7). Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012522.pub2>
  48. Agarwal P, Kukrele R, Sharma D. Vacuum assisted closure (VAC)/negative pressure wound therapy (NPWT) for difficult wounds: A review. *J Clin Orthop Trauma*. 2019 Sep;10(5):845–8.
  49. Malsiner CC, Schmitz M, Horch RE, Keller AK, Leffler M. Vessel transformation in chronic wounds under topical negative pressure therapy: an immunohistochemical analysis. *Int Wound J*. 2015 Oct;12(5):501–9.
  50. Li Z, Yu A. Complications of negative pressure wound therapy: A mini review. *Wound Repair Regen*. 2014 Jul;22(4):457–61.
  51. Zhang N, Liu Y, Yan W, Liu F. The effect of negative pressure wound therapy on the outcome of diabetic foot ulcers: A meta-analysis. *Int Wound J*. 2024 Apr;21(4):e14886.
  52. Liu S, He C zhu, Cai Y ting, Xing Q ping, Guo Y zhen, Chen Z long, et al. Evaluation of negative-pressure wound therapy for patients with diabetic foot ulcers: systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2017 Apr;Volume 13:533–44.
  53. Gupta S, Ichioka S. Optimal use of negative pressure wound therapy in treating pressure ulcers. *Int Wound J*. 2012 Aug;9(s1):8–16.
  54. Song Y, Wang L, Yuan B, Shen H, Du L, Cai J, et al. Negative-pressure wound therapy for III / IV pressure injuries: A meta-analysis. *Wound Repair Regen*. 2021 Jan;29(1):20–33.
  55. Papp AA. Incisional negative pressure therapy reduces complications and costs in pressure ulcer reconstruction. *Int Wound J*. 2019 Apr;16(2):394–400.

56. Langer V, Bhandari PS, Rajagopalan S, Mukherjee MK. Negative pressure wound therapy as an adjunct in healing of chronic wounds. *Int Wound J*. 2015 Aug;12(4):436–42.
57. Phoon PHY, Hwang NC. Deep Sternal Wound Infection: Diagnosis, Treatment and Prevention. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020 Jun;34(6):1602–13.
58. Sjögren J, Gustafsson R, Nilsson J, Malmsjö M, Ingemansson R. Clinical Outcome After Poststernotomy Mediastinitis: Vacuum-Assisted Closure Versus Conventional Treatment. *Ann Thorac Surg*. 2005 Jun;79(6):2049–55.
59. Biancari F, Santoro G, Provenzano F, Savarese L, Iorio F, Giordano S, et al. Negative-Pressure Wound Therapy for Prevention of Sternal Wound Infection after Adult Cardiac Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022 Jul 22;11(15):4268.
60. Yin Y, Zhang R, Li S, Guo J, Hou Z, Zhang Y. Negative-pressure therapy versus conventional therapy on split-thickness skin graft: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2018 Feb;50:43–8.
61. Jiang ZY, Yu XT, Liao XC, Liu MZ, Fu ZH, Min DH, et al. Negative-pressure wound therapy in skin grafts: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Burns*. 2021 Jun;47(4):747–55.
62. Suh H, Lee AY, Park EJ, Hong JP. Negative Pressure Wound Therapy on Closed Surgical Wounds With Dead Space: Animal Study Using a Swine Model. *Ann Plast Surg*. 2016 Jun;76(6):717–22.
63. Othman D. Negative Pressure Wound Therapy Literature Review of Efficacy, Cost Effectiveness, and Impact on Patients' Quality of Life in Chronic Wound Management and Its Implementation in the United Kingdom. *Plast Surg Int*. 2012 May 30;2012:1–6.
64. Kim JJ, Franczyk M, Gottlieb LJ, Song DH. Cost-effective Alternative for Negative-pressure Wound Therapy. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017 Feb;5(2):e1211.
65. Kantak NA, Mistry R, Varon DE, Halvorson EG. Negative Pressure Wound Therapy for Burns. *Clin Plast Surg*. 2017 Jul;44(3):671–7.
66. Kamolz LP, Andel H, Haslik W, Winter W, Meissl G, Frey M. Use of subatmospheric pressure therapy to prevent burn wound progression in human: first experiences. *Burns J Int Soc Burn Inj*. 2004 May;30(3):253–8.

67. Santosa KB, Keller M, Olsen MA, Keane AM, Sears ED, Snyder-Warwick AK. Negative-Pressure Wound Therapy in Infants and Children: A Population-Based Study. *J Surg Res*. 2019 Mar;235:560–8.
68. De Jesus LE, Martins AB, Oliveira PB, Gomes F, Leve T, Dekermacher S. Negative pressure wound therapy in pediatric surgery: How and when to use. *J Pediatr Surg*. 2018 Apr;53(4):585–91.
69. Pedrazzi NE, Naiken S, La Scala G. Negative Pressure Wound Therapy in Pediatric Burn Patients: A Systematic Review. *Adv Wound Care*. 2021 May 1;10(5):270–80.



## **Životopis**

Rođena sam 24. prosinca 1995. godine u Puli gdje sam završila Osnovnu školu Stoja i Prirodoslovno-matematičku gimnaziju Pula nakon čega sam upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Za vrijeme studija stažirala sam 2017. godine na Zavodu za anatomiju i fiziologiju na Američkom sveučilištu u Bejrutu, zatim 2022. godine na Zavodu za radiologiju na Chulalongkorn sveučilištu u Bangkoku te 2023. godine na Zavodu za plastičnu i rekonstruktivnu kirurgiju na Sveučilištu u Sarajevu.

Kroz studij sam aktivno bila uključena u rad Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska (CroMSIC) i Međunarodne federacije udruga studenata medicine (IFMSA). Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu radila sam kao demonstrator na Zavodu za Kirurgiju. Certificirati sam trener mekih vještina i medicinske edukacije s velikim međunarodnim iskustvom.

Dobitnica sam rektorove nagrade za akademsku godinu 2018./2019. Aktivno se služim engleskim i talijanskim jezikom.