

Smjernice za nutritivnu potporu kod kroničnih rana

Kovačević, Miljenko; Gospodnetić, Pave; Vranešić Bender, Darija; Radanac, Sanja; Munjiza, Aleksandra; Martinac, Krešimir; Poljaković, Zdravka; Kanjer, Ante; Pavić, Predrag; Pažur, Vedran; ...

Source / Izvornik: **Liječnički vjesnik, 2024, 146, 245 - 263**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

<https://doi.org/10.26800/LV-146-7-8-1>

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:037022>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-11**



Repository / Repozitorij:

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





Smjernice za nutritivnu potporu kod kroničnih rana*

Guidelines for nutrition support in chronic wounds

Miljenko Kovačević^{1,13,16} , Pave Gospodnetić^{2,16}, Darija Vranešić Bender^{3,14,17,21}, Sanja Radanac^{4,16}, Aleksandra Munjiza⁵, Krešimir Martinac^{6,18}, Zdravka Poljaković^{7,15,19}, Ante Kanjer^{8,16}, Predrag Pavić^{9,15,16}, Vedran Pažur^{10,16}, Tajana Pavić^{11,15,17,20}, Ana Lamza^{12,16}

¹ Klinika za kirurgiju, Klinički bolnički centar Rijeka

² Odjel za vaskularnu kirurgiju, Služba za kirurgiju, Opća bolnica Zadar

³ Odjel za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb

⁴ Odjel za plastičnu, vaskularnu, opću i dječju kirurgiju, Služba za kirurške djelatnosti, Opća bolnica „Josip Benčević“, Slavonski Brod

⁵ Klinika za traumatologiju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

⁶ Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovec, Klinička bolnica Merkur, Zagreb

⁷ Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

⁸ Zavod za torakalnu i vaskularnu kirurgiju, Klinički bolnički centar Split

⁹ Zavod za vaskularnu kirurgiju, Klinički bolnički centar Zagreb

¹⁰ Zavod za vaskularnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Klinička bolnica Merkur, Zagreb

¹¹ Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

¹² Odjel za vaskularnu i plastično-rekonstruktivnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb

¹³ Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

¹⁴ Prehrambeno-biotehnoški fakultet Sveučilišta u Zagrebu

¹⁵ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

¹⁶ Hrvatsko društvo za vaskularnu kirurgiju Hrvatskoga liječničkog zbora

¹⁷ Hrvatsko društvo za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora

¹⁸ Hrvatsko dijabetološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora

¹⁹ Hrvatsko neurološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora

²⁰ Hrvatsko društvo za gerontologiju i gerijatriju Hrvatskoga liječničkog zbora

²¹ Hrvatsko društvo nutricionista i dijetetičara

Deskriptori

RANE I OZLJEDE – etiologija, liječenje; KRONIČNA BOLEST; CIJELJENJE RANE – fiziologija; NUTRITIVNI STATUS; NUTRITIVNE POTREBE; NUTRITIVNO LIJEČENJE; DIJABETIČKO STOPALO – liječenje; VARIKOZNI ULKUS – liječenje; DEKUBITALNI ULKUS – liječenje; OPEKLINE – liječenje; NUTRITIVNA POTPORA; MULTIMODALNO LIJEČENJE; MULTIDISCIPLINARNI ZDRAVSTVENI TIM; SMJERNICE

Descriptors

WOUNDS AND INJURIES – etiology, therapy; CHRONIC DISEASE; WOUND HEALING – physiology; NUTRITIONAL STATUS; NUTRITIONAL REQUIREMENTS; NUTRITION THERAPY; DIABETIC FOOT – therapy; VARICOSE ULCER – therapy; PRESSURE ULCER – therapy; BURNS – therapy; NUTRITIONAL SUPPORT; COMBINED MODALITY THERAPY; PATIENT CARE TEAM; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC

SAŽETAK. Kroničnim ranama smatraju se rane različitih etiologija koje ne cijele u vremenskom razdoblju od šest do osam tjedana. U bolesnika s kroničnom ranom normalna fiziologija linearnog cijeljenja pretvara se u patološki kronični ciklus „začaranog kruga“, bez jasne krajnje točke zatvaranja rane. Proces cijeljenja rane može biti narušen brojnim čimbenicima sistemnog i lokalnog karaktera. Suvremeni pristup bolesniku s kroničnom ranom zahtijeva interdisciplinarni pristup s obzirom na različitu etiologiju nastanka rane. Malnutricija može usporiti cijeljenje rane i povećati opasnost kroničnog tijeka unatoč modernim lokalnim tehnikama. Štoviše, prisutnost upalnog odgovora povezanog s kroničnom ranom povećava gubitak stanične mase tijela i uzrokuje anaboličku rezistenciju. Nutritivni status bolesnika igra ključnu ulogu u cijeljenju rane, a poseban značaj pridaje se adekvatnom unosu energije, proteina, specifičnih esencijalnih i uvjetno esencijalnih nutrijenata te hidraciji bolesnika. Preporučeni energijski unos pothranjenih bolesnika u riziku od kroničnih rana i dekubitalnih ulkusa iznosi 30 – 35 kcal/kg/dan, a pritom je preporučeni unos proteina 1,2 – 1,5 g/kg/dan. Te preporuke su okvirne i trebaju se prilagođavati za svakog bolesnika, ovisno o dobi, statusu uhranjenosti, komorbiditetima, stupnju, veličini i broju rana te bubrežnoj funkciji. Prepoznati su i neki specifični nutrijenti koji sudjeluju u procesu cijeljenja rane, poglavito proteini, glutamin, arginin, HMB, cink, selen, bakar, željezo te vitamini A, C i D. Cilj je ovih smjernica prikazati preporučeni algoritam probira i praćenja te uvođenja specifične nutritivne terapije u bolesnika s kroničnim ranama. U smjernicama su dodatno prikazane i specifičnosti nutritivne terapije kod opekline, kirurških rana, dijabetičkog stopala te osobitosti neuroloških i gerijatrijskih bolesnika.

* Smjernice Hrvatskog društva za vaskularnu kirurgiju Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga dijabetološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga neurološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za gerontologiju i gerijatriju Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Miljenko Kovačević, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-8477-8594>

Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka, lokalitet Sušak, Tome Stričića 3, 51000 Rijeka, e-pošta: mkovacevic685@gmail.com

Primljeno 18. kolovoza 2023., prihvaćeno 20. rujna 2023.

SUMMARY. Chronic wounds are wounds of various etiologies that do not heal within a period of 6–8 weeks. In patients with a chronic wound, the normal physiology of linear healing turns into a pathological chronic cycle of “vicious circle”, without a clear endpoint of wound closure. The wound healing process can be impaired by numerous factors, both systemic and local. The modern approach to the patient with a chronic wound requires an interdisciplinary approach considering the different etiologies of the wound. Malnutrition can slow wound healing and increase the risk of a chronic course despite modern local techniques. Moreover, the presence of an inflammatory response associated with a chronic wound increases the loss of body cell mass and causes anabolic resistance. The nutritional status of the patient plays a key role in wound healing, and special importance is given to the adequate intake of energy, protein, specific essential and conditionally essential nutrients, and hydration of the patient. The recommended energy intake of malnourished patients at risk of chronic wounds and decubital ulcers is 30–35 kcal/kg/day, while the recommended protein intake is 1.2–1.5 g/kg/day. These recommendations are general and should be adjusted for each patient, depending on age, nutritional status, comorbidities, degree, size and number of wounds and kidney function. Some specific nutrients that participate in the wound healing process have been recognized, especially proteins, glutamine, arginine, HMB, zinc, selenium, copper, iron and vitamins A, C and D. The aim of these guidelines is to present a recommended screening and monitoring algorithm and to introduce a specific nutritional therapy in patients with chronic wounds. The guidelines also show the specifics of nutritional therapy for burns, surgical wounds, diabetic foot, and special approach to neurological and geriatric patients.

Rana predstavlja anatomske i funkcionalni prekid kontinuiteta tkiva, odnosno poremećaj normalne strukture i funkcije epidermisa i povezanih temeljnih tkiva. Rane mogu biti uzrokovane različitim mehanizmima, a dijelimo ih na akutne i kronične. Akutne rane su kirurške i traumatološke (uključuju ogrebotine, ubode, ozljede od drobljenja i nagnječenja, toplinske ozljede, ustrijelne i prostrijelne rane, ugrize životinja i druge). Bilo koji mehanizam koji smanjuje protok krvi u koži tijekom duljeg razdoblja ima potencijal uzrokovati „ishemijski slom“. Perfuzija kože može biti narušena zbog kronične (proksimalne) arterijske opstrukcije (npr. bolest perifernih arterija), kompresije vaskulature (npr. hematoma, tlačni natisak/dekubitusa) ili mikrovaskularne okluzije i tromboze (npr. vaskulitisa, kristali kolesterola).

Ne postoji jasno određeni vremenski okvir koji jasno razlikuje akutnu od kronične rane, ali dogovorono se uzima da je rana koja ne cijeli šest do osam tjedana kronična rana. Kronične rane općenito su povezane s fiziološkim smetnjama koje narušavaju proces cijeljenja rana.

Sistemske pregled i metaanaliza iz 2019. godine pokazali su da prevalencija rana miješane etiologije u općoj populaciji iznosi 2,21 na 1000 stanovnika.¹ Veliki dio kroničnih rana nastaje uslijed vaskularnih komplikacija, a podaci govore da npr. 57 – 80% vriedova na nogama nastaje uslijed venske insuficijencije, 10 – 25% uslijed ateroskleroze, 5 – 12% uslijed dijabetičke angopatije.² Ako se svjetski podatci primijene na Hrvatsku, pretpostavlja se da u Hrvatskoj ima oko 80.000 bolesnika s kroničnom ranom, od čega oko 80% otpada na potkoljencični vried, oko 3% na dekubituse, oko 5% na dijabetičko stopalo, a preostalo se odnosi na ostale vrste kroničnih rana.

Vrsta, površina i dubina rane čimbenici su koji imaju značajne utjecaje na stanična i molekularna zbi-

vanja koja nastaju uslijed ozljede. Nakon što je postignuta hemostaza, akutne rane koje normalno cijele na uredan i učinkovit način karakteriziraju četiri različite, ali preklapajuće faze: hemostaza, upala, proliferacija (epitelizacija, fibroplazija) i sazrijevanje.³ Akutne rane obilježene su linearnom progresijom spomenutih koraka, dok u kroničnih rana ta progresija nije sinkrona te neka područja rana mogu biti istodobno u različitim fazama cijeljenja.⁴ Kronične rane ostaju „zarobljene“ u jednoj od faza zacjeljivanja rana, obično u upalnom stadiju, i ne napreduju dalje osim ako se ne riješi etiologija uzroka nastanka rane.

Mnoga stanja i bolesti mijenjaju proces cijeljenja rana, od kojih su najčešće bolesti perifernih arterija, šećerna bolest i kronična venska bolest. Upalne bolesti arterija različite veličine (vaskulitisi) također su povezane s razvojem vriedova na koži i slabim cijeljenjem rana zbog vaskularne insuficijencije (bilo arterijske ili venske). Ostali čimbenici koji doprinose nastanku kroničnih rana uključuju infekciju, pušenje, starenje, pothranjenost, imobilizaciju, imunosupresivnu terapiju, kemoterapiju i terapiju zračenjem.

Zbrinjavanje kroničnih rana predstavlja velik trošak za zdravstvene sustave diljem svijeta. Unatoč napretku tehnologije i širokom dijapazonu terapija za kronične rane, rane koje ne cijele i dalje predstavljaju golem izazov za specijaliste različitih disciplina.⁴ Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) prepoznala je postojanje potrebe za interdisciplinarnim pristupom u suočavanju s ovim globalnim izazovom.⁵

Multidisciplinarni pristup ovome problemu pridonosi uspješnosti liječenja i boljim kliničkim ishodima. U proces liječenja osim vaskularnih kirurga trebaju biti uključeni i specijalisti različitih područja kliničke medicine, gerijatri, liječnici obiteljske medicine, klinički nutricionisti, medicinske sestre, a od presudne je važnosti i edukacija članova obitelji i samog bolesnika.

Stoga je stvaranje jasnih algoritama i čvrstih mreža stručnjaka nezaobilazan dio održivog razvoja suvremene skrbi o bolesnicima s kroničnim ranama.

Nutritivni status igra ključnu ulogu u cijeljenju rane, a poseban značaj pridaje se adekvatnom unosu energije, proteina, specifičnih esencijalnih i uvjetno esencijalnih nutrijenata te hidraciji bolesnika. Kliničko iskustvo i znanstveni dokazi ukazuju da cijeljenje kroničnih rana može biti uspješeno primjenom pripravaka koji sadrže visok udio proteina, specifičnih aminokiselina i njihovih metabolita (glutamin, arginin i beta-hidroksi-beta-metil butirat [HMB]) i mikronutrijenata uključenih u proces cijeljenja rane (cink, karotenoidi, vitamini A, C i E). Za učinak ovih nutrijenata ključna je lokalna cirkulacija u području rane, što određuje učinkovit prijenos nutrijenata i lokalni metabolizam te uklanjanje toksičnih staničnih metabolita. Osim saniranja deficita nutrijenata vrlo je važno adekvatno pozicioniranje bolesnika kako bi se omogućila adekvatna cirkulacija u tkivu zahvaćenom dekubitusom ili kroničnom ranom te kako bi se smanjilo daljnje oštećenje tkiva.

Metode i ciljevi rada

Ovaj rad predstavlja kliničke smjernice za nutritivnu potporu u bolesnika s kroničnim ranama nastale zajedničkim radom članova Hrvatskog društva za vaskularnu kirurgiju Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga dijabetološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga neurološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za gerontologiju i gerijatriju Hrvatskoga liječničkog zbora te Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara. Radna skupina koju su činili opći internisti, vaskularni kirurzi, gastroenterolozi, neurolozi, gerijatri, dijabetolozi te klinički nutricionist, posebno upućeni u liječenje bolesnika s kroničnim ranama, izradila je ove kliničke smjernice za nutritivnu potporu bolesnika s kroničnim ranama. Izrada smjernica temeljena je na dokazima iz relevantne medicinske literature te kliničkim iskustvima članova radne skupine. Svjesni nužnosti definiranja kliničkih smjernica za nutritivnu potporu bolesnika s kroničnim ranama, osnovali smo radnu skupinu i uz pomoć ranije navedenih stručnih društava organizirali izradu smjernica. Smjernice su izrađene da bi upozorile na specifičnosti dijagnostičkog postupka, praćenja i nutritivne skrbi bolesnika s kroničnim ranama.

Radna verzija smjernica prikazana je 6. lipnja 2022. u Zagrebu. Konačni tekst revidiran je u ožujku 2023., uz prihvaćanje primjedbi članova radne skupine. U završnoj, otvorenoj stručnoj raspravi koja je održana u Zagrebu 4. travnja 2023. sudjelovali su predstavnici Hrvatskog društva za vaskularnu kirurgiju Hrvatskoga

TABLICA 1. DEFINICIJA SNAGE DOKAZA

TABLE 1. DEFINITION OF THE STRENGTH OF EVIDENCE

Oznaka Label	Snaga dokaza The power of evidence
la	Dokaz na temelju metaanaliza randomiziranih kliničkih studija / Evidence based on meta-analysis of randomized clinical studies
lb	Dokaz na temelju barem jedne randomizirane studije / Evidence based on at least one randomized study
lla	Dokaz na temelju barem jedne dobro dizajnirane kontrolirane studije bez randomizacije / Evidence based on at least one well-designed controlled study without randomization
llb	Dokaz na temelju barem jedne dobro dizajnirane kvazieksperimentalne studije / Evidence based on at least one well-designed quasi-experimental study
lll	Dokaz na temelju dobro dizajnirane neeksperimentalne deskriptivne studije, kao što su komparativne, korelacijske studije ili prikazi slučaja / Evidence based on a well-designed non-experimental descriptive study, such as comparative, correlation, or case reports
IV	Dokaz na temelju izvješća sastanaka eksperata ili na temelju kliničkog iskustva priznatih autoriteta / Evidence based on reports of expert meetings or based on the clinical experience of recognized experts

TABLICA 2. DEFINICIJA RAZINA DOKAZA

TABLE 2. DEFINITION OF LEVELS OF EVIDENCE

Oznaka Label	Razina dokaza Level of evidence
A	Zahtijeva barem jednu randomiziranu kontroliranu studiju kao dio literature dobre kvalitete koja obraduje određeno područje (snaga dokaza la, lb) / It requires at least one randomized controlled study as part of a good quality literature covering a specific area (strength of evidence la, lb)
B	Zahtijeva dobro dizajniranu, ne nužno i randomiziranu studiju iz određenog područja (snaga dokaza lla, llb, lll) / Requires a well-designed, not necessarily randomized study from a specific area (strength of evidence lla, llb, lll)
C	Zahtijeva dokaz na temelju izvješća sastanaka eksperata ili na temelju kliničkog iskustva priznatih autoriteta, pokazuje nedostatak izravno primjenjivih kliničkih studija dobre kvalitete (snaga dokaza IV) / It requires evidence based on reports of expert meetings or based on the clinical experience of recognized experts; it shows a lack of directly applicable good quality clinical studies (strength of evidence IV)
GPP	Engl. <i>good practice points</i> – preporučena najbolja klinička praksa temeljem iskustva radne skupine / Good practice points, recommended best clinical practice based on working group experience

liječničkog zbora, Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga dijabetološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora, Hr-

TABLICA 3. JEDNADŽBE ZA PROCJENU ENERGETSKIH POTREBA

TABLE 3. EQUATIONS FOR THE CALCULATION OF ENERGY REQUIREMENTS

Toronto
$EE = -4343 + (10,5 \times \% \text{ BSA kod opekline / in burns}) + (0,23 \times \text{CI}) + (0,84 \times \text{EREE}) + (114 \times T \text{ } ^\circ\text{C}) - (4,5 \times \text{dani od ozljede / days after injury})$
Harris-Benedict
$TEE = \text{EREE} \times \text{čimbenik aktivnosti / activity factor} \times \text{čimbenik stresa / stress factor}^*$ EREE: Male: $= 66,5 + (13,8 \times \text{težina / body weight}) + (5,0 \times \text{visina / body height}) - (6,8 \times \text{dob / age})$, Female: $= 655,1 + (9,6 \times \text{težina / body weight}) + (1,8 \times \text{visina / body height}) - (4,7 \times \text{dob / age})$ *teška operacija / major surgery: 1,0 – 1,2; skeletna trauma / skeletal trauma: 1,2 – 1,5; veće opekline / major burns: 1,4 – 1,8
Mifflin-St Jeor (jednadžba prikladna za pretilo osobe / equation appropriate for obese patients)
Men: $(10 \times \text{težina / weight in kg}) + (6,25 \times \text{visina / height in cm}) - (5 \times \text{dob / age in years}) + 5$ Women: $(10 \times \text{težina / weight in kg}) + (6,25 \times \text{visina / height in cm}) - (5 \times \text{dob / age in years}) - 161$

EE = potrošnja energije / energy expenditure; CI = kalorijski unos / caloric intake; EREE = estimated resting energy expenditure / procijenjena potrošnja energije u mirovanju (prema Harris-Benedictovoj jednadžbi / according to Harris Benedict equation); EREE = REE procijenjena prema Harris-Benedictu; BSA = tjelesna površina / body surface area; TEE = ukupna energetska potrošnja / total energy expenditure, tijekom prethodnog dana

vatskoga neurološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za gerontologiju i gerijatriju Hrvatskoga liječničkog zbora te Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara. Nakon detaljnog uvida u domaću i inozemnu medicinsku praksu i dostupnu medicinsku literaturu koja je analizirana u pripremi sastanka, na temelju relevantnih medicinskih dokaza iz baza *Medline*, *EMBASE* i *Cochrane Library* te u prvom redu randomiziranih dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja, odlučeno je da se izrade kliničke smjernice koje predstavljamo u ovome tekstu. Zaključci su prikazani u skladu s metodologijom GRADE kao snaga dokaza te razina preporuke radne skupine. Definicija snage dokaza (engl. *statement of evidence*) i stupnja preporuke (engl. *grade of recommendation*) koje su se koristile u ovim kliničkim uputama preuzete su iz *US Agency for Health Care Policy and Research* i prikazane su u [tablicama 1 i 2](#), a pridružena im je i kategorija GPP (engl. *good practice points*), odnosno preporučena najbolja klinička praksa temeljem iskustva radne skupine. Smjernice su kreirane i stupnjevane u četiri razine (A/B/O/GPP) te su prikazane u [tablici 4](#) kao zaključci smjernica. Nisu sve smjernice isključivo temeljene na kliničkim dokazima, nego su nastale kao rezultat procesa konsenzusa autora ovih smjernica. Također, snaga preporuke izražena je kao postotak slaganja autora u procesu konsenzusa koji je činio sastavni dio rada na smjernicama.

Vrste rana

Rane se općenito klasificiraju kao akutne ili kronične.

Akutne rane obično imaju lako prepoznatljiv mehanizam ozljede koji dovodi do poremećaja integriteta kože kao posljedica nekog oblika traume. Akutni traumatski poremećaj kože može biti posljedica tupih ili prodornih mehanizama različitih veličina, dubi-

na i lokalizacija. Upravo zbog tih različitih mehanizama potreban je individualan pristup i njega svake rane.

Kirurške rane su kontrolirani oblik akutne rane koja nastaje u operacijskoj sali. Dijele se u četiri kategorije prema stupnju mikrobne kontaminacije. Četiri su kategorije: 1) čiste, 2) čisto kontaminirane, 3) kontaminirane i 4) prljave. Većina čistih i čisto kontaminiranih rana po završetku operacije se primarno zatvara, dok se kontaminirane i prljave rane uglavnom ostavljaju otvorene i zahtijevaju posebnu brigu.

Kronične rane utječu na znatan dio stanovništva i doprinose značajnom ekonomskom opterećenju zdravstvenih sustava. Kronične rane mogu se razviti tijekom vremena od akutnih traumatskih ili kirurških rana ili mogu biti posljedica „razgradnje“ prethodno intaktne kože.

Bolesnici s oslabljenim osjećajem boli (neuropatijama) skloni su pojavi rana, a zbog ponavljajućih ozljeda koje prolaze nezapaženo ako se ozlijeđeno područje ne pregledava rutinski (potrebni su i svakodnevni samopregledi).⁶ To se odnosi na bolesnike sa šećernom bolešću i bolesti perifernih arterija te bolesnike s neurološkim ozljedama koji su imobilizirani i izloženi riziku od ozljeda uzrokovanih natiskom. Iako ne postoji specifičan vremenski okvir koji jasno razlikuje akutnu od kronične rane, kronične rane općenito su povezane s fiziološkim oštećenjima koja usporavaju ili sprječavaju cijeljenje rana. Primjerice, za dijabetičko stopalo vrijedi sljedeće pravilo: ako rana ne cijeli predviđenom dinamikom: 15-postotno smanjenje površine tjedno ili 50-postotno smanjenje površine mjesečno, smatra se kroničnom ranom.⁷ Radi jednostavnije klasifikacije rana na akutne i kronične, ranu ćemo proglasiti kroničnom ako ne cijeli u vremenskom razdoblju od šest do osam tjedana.

TABLICA 4. ZAKLJUČCI SMJERNICA ZA NUTRITIVNU POTPORU KOD KRONIČNIH RANA

TABLE 4. CONCLUSIONS OF THE GUIDELINES FOR NUTRITIONAL SUPPORT IN CHRONIC WOUNDS

Zaključci Smjernica za nutritivnu potporu kod kroničnih rana / Conclusions of the Guidelines for nutritional support in chronic wounds	Razina dokaza / Level of evidence	Snaga preporuke / Strength of recommendation
Pothranjeni, slabo pokretni i gerijatrijski bolesnici u značajnom su riziku od nastanka i otežanog cijeljenja kroničnih rana. / Malnourished, immobile and geriatric patients are at significant risk of developing and impaired healing of chronic wounds.	A	100%
Probir nutritivnog rizika u bolesnika s kroničnim ranama potrebno je provoditi od prvog susreta s bolesnikom te periodično ponavljati probir istodobno s praćenjem osobitosti rane. / Nutritional risk screening in patients with chronic wounds should be carried out from the first meeting with the patient, and the screening should be repeated periodically at the same time as monitoring of the wound.	B	100%
Bolesnicima koji su u riziku nastanka ili kod kojih su se već razvile kronične rane, potrebna je adekvatna hidracija, dovoljan unos energije te dovoljan unos proteina, sukladno individualnim potrebama. Preporučuje se kreiranje individualnog nutritivnog plana za bolesnike s kroničnim ranama s malnutricijom ili koji su u riziku razvoja malnutricije. / Patients who are at risk of developing or who have already developed chronic wounds need adequate hydration, sufficient energy intake and sufficient protein intake, according to individual needs. It is recommended to create an individual nutritional plan for patients with chronic wounds with malnutrition or who are at risk of developing malnutrition.	GPP	100%
Potrebno je optimizirati unos energije koji se za većinu bolesnika s kroničnim ranama kreće između 30 i 35 kcal/kg tjelesne mase dnevno. Prilikom preciznog određivanja preporučenog energijskog unosa u obzir treba uzeti trenutni nutritivni status te kliničke osobitosti bolesnika. / It is necessary to optimize energy intake, which for most patients with chronic wounds is between 30 and 35 kcal/kg of body weight per day. When precisely determining the recommended energy intake, the current nutritional status and clinical characteristics of the patient should be taken into account.	B	100%
Za većinu bolesnika s kroničnim ranama, potrebe za proteinima kreću se od 1,2 – 1,5 g proteina/kg tjelesne mase na dan. Potrebe mogu biti i veće u bolesnika s IV. stadijem dekubitalnih ulkusa te kod opsežnih opekline. Prilikom definiranja dnevne potrebe za proteinima u obzir treba uzeti funkciju bubrega i jetre. / For most patients with chronic wounds, protein requirements range from 1.2 – 1.5 g protein/kg body weight per day. The needs may be higher in patients with stage IV pressure ulcers and in patients with extensive burns. When defining the daily need for proteins, kidney and liver function should be monitored.	B	90%
Određeni mikronutrijenti i aminokiseline potrebni su u povećanim količinama tijekom cijeljenja kronične rane, a posebno je važna opskrba glutaminom, argininom, beta-hidroksi-beta-metilbutiratom (HMB), vitaminima C i D te cinkom. / Certain micronutrients and amino acids are needed in increased amounts during chronic wound healing, and the supply of glutamine, arginine, beta hydroxy beta methyl butyrate (HMB), vitamins C and D, and zinc is especially important.	C	100%
Potrebe za ključnim nutrijentima poput proteina, specifičnih aminokiselina i mikronutrijenata povećane su i kod bolesnika s kroničnim ranama koji nisu izloženi riziku malnutricije te im je potrebno osigurati dodatni unos. / The need for key nutrients such as protein, specific amino acids and micronutrients is increased even in patients with chronic wounds who are not at risk of malnutrition that need to be provided with additional intake.	GPP	100%
U bolesnika s dijabetičkim stopalom prehranu je potrebno optimizirati kako bi se održala optimalna regulacija glikemije i istodobno podmiriti dodatne potrebe za proteinima, specifičnim aminokiselinama (arginin, glutamin, HMB) te mikronutrijentima. / In patients with diabetic foot, it is necessary to optimize the diet in order to maintain optimal regulation of glycemia and at the same time meet additional needs for proteins, specific amino acids (arginine, glutamine, HMB) and micronutrients.	GPP	100%
Za bolesnike s opeklinama nutritivnu terapiju treba prilagoditi ovisno o opečenoj površini tijela i kliničkoj slici. Potrebe za energijom preporučuje se izračunati korištenjem jednadžbe Toronto, a potrebe za proteinima obično se kreću u rasponu od 1,5 – 2 g/kg TM, a preporučuje se i dodatna primjena glutamina. Najveći su nedostaci bakra, željeza, selen, cinka, magnezija i fosfora, no povećane su potrebe i za vitaminima skupine B te vitaminima A, D, E i K. / For patients with burns, nutritional therapy should be adjusted depending on the burned surface of the body and the clinical picture. Energy requirements are recommended to be calculated using the Toronto equation, protein requirements are usually in the range of 1.5 – 2 g/kg BW, and additional glutamine administration is recommended. The most severe deficiencies are copper, iron, selenium, zinc, magnesium and phosphorus, and the need for vitamins of the B group and vitamins A, D, E and K is also increased.	B	90%
Specifična nutritivna potpora može utjecati na smanjenje ukupnih troškova, smanjujući potrošnju obloga za rane i drugih pomagala. / Specific nutritional support can influence overall cost reduction, reducing the usage of wound dressings and other aids.	A	100%
U procesu liječenja bolesnika s kroničnim ranama treba primijeniti multidisciplinarni pristup u koji su uključeni vaskularni kirurzi te specijalisti različitih područja kliničke medicine, gerijatri, liječnici obiteljske medicine, klinički nutricionisti, medicinske sestre, fizioterapeuti, a od presudne je važnosti i edukacija članova obitelji i samog bolesnika. / In the process of treating patients with chronic wounds, a multidisciplinary approach should be applied, which includes vascular surgeons and specialists in various fields of clinical medicine, geriatricians, family medicine doctors, clinical nutritionists, nurses, physiotherapists, and the education of family members and the patient himself.	GPP	100%

Procesi cijeljenja rane

Cijeljenje rana javlja se kao stanični odgovor na ozljedu tkiva i uključuje aktivaciju keratinocita, fibroblasta, endotelnih stanica, makrofaga i trombocita. Proces uključuje organiziranu migraciju stanica i regrutiranje endotelnih stanica za angiogenezu. Mnogi faktori rasta i citokini koje oslobađaju ove vrste stanica koordiniraju i potiču cijeljenje. Nakon što se postigne hemostaza, akutne rane normalno cijele na uredan i učinkovit način karakteriziran preklapanjem četiri faze, a to su faza hemostaze, upalna faza (faza epitelizacije, fibroplazije), proliferacijska faza i faza sazrijevanja.^{8–10}

Akutne rane prelaze kroz faze cijeljenja rana linearno, s jasnim početkom i krajem. Na primjer, obnova integriteta kože nakon razvoja akutne kirurške rane kod normalnih osoba obično je završena u roku od dva do četiri tjedna. Međutim, nakon početnoga uspješnog kirurškog zatvaranja kože, rana može dehisirati (rastvoriti se) zbog tehničke greške, infekcije ili prisutnosti stranog materijala. Kronične rane „zaglavne“ u jednoj od faza cijeljenja rana, obično u upalnom stadiju, i ne napreduju dalje. U takvim situacijama normalna fiziologija linearnog cijeljenja pretvara se u patološki kronični ciklus „začaranog kruga“, bez jasne krajnje točke zatvaranja rane.¹¹

Faze cijeljenja rane

Hemostaza. Odmah nakon ozljede kože, male žile unutar rane sužavaju se da bi se osigurala hemostaza 5 do 10 minuta. Trombociti se skupljaju u oštećenim žilama, pokreću kaskadu zgrušavanja i oslobađaju bitne faktore rasta i citokine koji su važni za pokretanje i zadržavanje procesa cijeljenja rane (npr. PDGF, TGF-beta). Nastala fibrinska mreža stabilizira ranu i osigurava privremeni kalup/skelu.

Žile većeg promjera mogu zahtijevati pritisak, podvezivanje, aplikaciju lokalnih hemostatika, elektrokauterizaciju ili druge hemostatske strategije radi zadržavanja krvarenja.

Upalna faza cijeljenja ponekad se naziva „faza zaoštavanja“, jer se puna čvrstoća rane ne vraća odmah. Upalna faza obično se završava u roku od tri dana, osim u prisutnosti infekcije ili drugih čimbenika povezanih s otežanim cijeljenjem rana.

Ključne komponente ove faze jesu povećana propusnost krvnih žila i stanična aktivacija. Tim procesima doprinosi više događaja, uključujući sljedeće:

- mononuklearni leukociti se nakupljaju i transformiraju u makrofage¹²; sazrijevanje monocita iz krvi u makrofage najavljuje nekoliko događaja, uključujući izlučivanje vimentina (glavni sastojak kostura mezenhimalnih stanica), koji je strukturalni protein;¹³

- mastocitne stanice se degranuliraju oslobađajući histamin i druge posrednike vazodilatacije i stanične migracije;
- oslobađanje vazoaktivnih tvari iz stromalnih mastocita čini male krvne žile propusnima za molekularne i stanične posrednike upalnog odgovora, rezultirajući nakupljanjem plazme i staničnih elemenata, a to se klinički manifestira kao edem ili oteklina;
- kemotaksija rezultira migracijom i nakupljanjem polimorfonuklearnih leukocita koji probavljaju bakterije, debrisi i nekrotično tkivo s lizosomskim enzimima.

Kronične rane najčešće ostanu „zarobljene“ u ovom ciklusu procesa cijeljenja. Prisutnost nekrotičnog tkiva, stranog materijala i bakterija rezultira abnormalnom proizvodnjom matriks metaloproteaza (MMPs), koje mijenjaju ravnotežu upale i narušavaju funkciju gore opisanih citokina.

Proliferacijska faza (epitelizacija i fibroplazija)

Epitelizacija. Epitelizacija se odnosi na proliferaciju bazalnih stanica i migraciju epitelnih stanica koje se javljaju u fibrinskom skeletu unutar ugruška.¹⁴ Proliferacija se nastavlja sve dok pojedine stanice ne budu okružene stanicama sličnog tipa. U čistoj kirurškoj rani epitelne stanice migriraju prema dolje kako bi se susrele duboko u dermisu. Migracija prestaje kada se ovaj sloj obnovi. Nakon operacije, ovaj proces je obično završen u roku od 48 sati. Površinski sloj epitela stvara barijeru bakterijama i drugim egzogenim faktorima da djeluju na ranu. Međutim, vrlo je tanak, lako se ozljedi i posjeduje malo vlačne snage. Proces epitelizacije fiziološki je izazov u ranama koje nisu primarno zatvorene ili zahtijevaju sekundarno cijeljenje. U tim ranama povećava se fizička udaljenost epitelne migracije po dužini, širini i dubini rane. Taj se proces može dodatno narušiti prisutnošću biofilma i mrtvih stanica na rubu ili dnu rane. Biofilm je izvanstanični matriks koji proizvode bakterije koje se nepovratno vežu za dno rane, potičući upalu i narušavajući epitelizaciju. Epitelne stanice na rubu rane također mogu ostariti ili postati mitotički neaktivne i ne mogu izvršiti replikaciju DNA potrebnu za proces proliferacije.¹⁵

Fibroplazija. Tijekom faze fibroplazije dolazi do proliferacije fibroblasta i proizvodnje kolagena. Fibroblasti nastaju transformacijom iz lokalnih mezenhimalnih stanica i obično su prisutni u rani unutar 24 sata od ozljede i prevladavaju do desetog dana. Oni se pričvršćuju na fibrinsku matricu ugruška, razmnožavaju se i proizvode glikoprotein i mukopolisaharide, koji čine ekstracelularni matriks. Osim toga, fibroblasti proizvode kontraktilne proteine, određene miofibroblaste, koji imaju karakteristike glatkih mišićnih stanica s mogućnošću kontrakcija i prisutni su u rani do petog dana. Retrakcija rubova rane zajedno ovisi o po-

kretljivosti tkiva. Miofibroblastične stanice odumiru apoptozom kako se stvara ožiljno tkivo. Fibroblasti također sintetiziraju kolagen, primarni strukturni protein tijela. Proizvodnja kolagena počinje drugoga postoperativnog dana, kada se izlučuje kao amorfni gel bez snage. Maksimalna proizvodnja kolagena počinje tek petoga dana i traje najmanje šest tjedana.¹⁶ Razvoj matriksa kolagena stimulira angiogenezu. Granulacijsko tkivo koje nastaje rezultat je kombinirane proizvodnje kolagena i rasta kapilara. U patološkoj fibrozi miofibroblasti ne idu u apoptozu i odgovorni su za fibrozu povećanom sintezom matriksa i kontrakcijom rana. Bujni ožiljci mogu ometati normalnu funkciju organa ili, u slučaju kože, dovesti do nastanka keloida.¹⁷

Sazrijevanje (maturacija). Ključni elementi faze sazrijevanja uključuju unakrsno povezivanje i pregradnju kolagena, kontrakciju rane i repigmentaciju. Vlačna čvrstoća bilo koje rane izravno je proporcionalna količini prisutnog kolagena.¹⁸ Iako su identificirane brojne vrste kolagena, tipovi I i III prevladavaju u koži i aponeuretskim slojevima. U početku, trostruka zavojnica (tropokolagen) nastaje s tri proteinska lanca; dva su identični alfa-1 proteinski lanci, a treći je alfa-2 protein. Snopovi tropokolagena kombiniraju se u kolagen. Kako se neorganizirani kolagen razgrađuje i reformira, formiraju se kovalentne križne veze koje pojačavaju vlačnu čvrstoću. Maksimalna čvrstoća zaliječene rane ovisi o međusobnom povezivanju kolagenskih podjedinica. Oko 80% izvorne čvrstoće tkiva dobiva se šest tjedana nakon nastanka rane (ako ona cijeli primarno), ali promjer i morfologija kolagenskih vlakana nema izgled normalne kože do otprilike 180. dana.¹⁹ Rane polako nastavljaju jačati, ali nikada neće postići 100% svoje prethodne snage. Kvaliteta novonastalog tkiva koja se postiže također ovisi o težini traume tkiva i prisutnosti čimbenika koji mogu odgoditi cijeljenje ili smanjiti vlačnu čvrstoću konačnog ožiljka. Za kirurške rane može pridonijeti i materijal za šivanje koji se koristi u popravku. Odmor i imobilizacija važni su tijekom neposrednoga postoperativnog razdoblja za uspješno zacjeljivanje. Međutim, određena tjelesna aktivnost neophodna je tijekom faze sazrijevanja jer svjetlosna napetost povećava vlačnu čvrstoću pregradnjom, što se može nastaviti godinama.

Oslabljeno cijeljenje rana

Proces cijeljenja rane može biti narušen brojnim čimbenicima sistemnog i lokalnog karaktera. Lokalna ishemija tkiva i neuropatija mogu narušiti kemotaksiju tijekom hemostaze i upalnih stadija. Nekroza tkiva i infekcija mijenjaju ravnotežu upale i natječu se za kisik. Nekontrolirani edem i nestabilnost rana ometaju aktivnost miofibroblasta i taloženje kolagena te međusobno povezivanje. Permanentno povećana proteoliza tipična je za kronične rane. Većina proteaza (poglavito

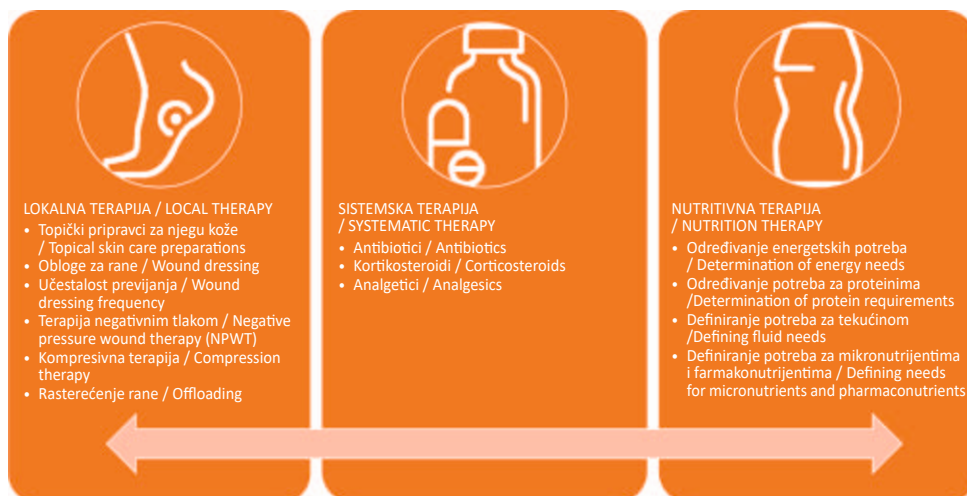
elastaza) otpušta se iz neutrofila, a to smanjuje prepoznavanje i uklanjanje stanica od strane makrofaga te promovira nekrozu.²⁰

Nadalje, malnutricija može usporiti cijeljenje rane i povećati opasnost kroničnog tijeka unatoč modernim lokalnim tehnikama.²¹ Štoviše, prisutnost upalnog odgovora povezanog s kroničnom ranom povećava gubitak stanične mase tijela i uzrokuje anaboličku rezistenciju.²⁰

Multimodalni pristup cijeljenju kroničnih rana i važnost multidisciplinarnog tima

Suvremeni pristup bolesniku s kroničnom ranom zahtijeva interdisciplinarni pristup s obzirom na različitu etiologiju nastanka rane.²² Upravo je najvažnije na početku liječenja postaviti ispravnu etiološku dijagnozu nastanka ulkusa (vrijeda) te na osnovi toga izraditi plan liječenja.²³ Ulkus na dijabetičkom stopalu predstavlja možda najveći izazov u liječenju jer se radi o komplikaciji dugogodišnje šećerne bolesti s često pridruženim komplikacijama na drugim organima te komorbiditetima poput hipertenzije, kardiopatije, bubrežnog zatajenja, pretilosti, itd. Tlačni vrijed nalazimo kod bolesnika opterećenih brojnim komorbiditetima kojima je potrebna svakodnevna medicinska skrb te pomoć drugih u obavljanju svakodnevnih životnih funkcija poput higijene i hranjenja. Venski ulkus ograničava bolesnika u svakodnevnom životu zbog bolova i sekrecije iz ulkusa koja često može biti neugodnog mirisa te utječe na svakodnevni društveni život pojedinca. Arterijski ulkus predstavlja zadnju fazu najčešće nedijagnosticirane periferne arterijske bolesti donjih ekstremiteta koja je posljedica ateroskleroze kojom su zahvaćeni i ostali organi: srce, bubrezi, karotidne arterije i mezenterijalni krvotok. Sve više imamo i bolesnika s atipičnim ulkusima koje je posebno teško dijagnosticirati i liječiti. Upravo zbog ovakve kompleksnosti etiologije potrebna je suradnja različitih specijalista u postavljanju dijagnoze, određivanju plana liječenja i njegovog izvršenja. Liječenje je često dugotrajno te je stoga od izuzetne važnosti u proces liječenja uključiti i samog bolesnika. Plan liječenja mora biti izrađen u suradnji s bolesnikom, mora biti individualiziran i realan. Danas stoga govorimo o liječenju usmjerenom bolesniku, odnosno osobi (engl. *person centered care*) kojemu je glavni cilj poboljšanje kvalitete života, svakodnevice, a ne primarno cijeljenje ulkusa.²⁴

S obzirom na prevalenciju kroničnih rana i raznovrsnu etiologiju danas su dostupne različite metode liječenja, a svakodnevno se razvijaju i nove tehnologije. U liječenju koristimo lokalnu i sistemsku terapiju. Ispravnom kombinacijom različitih modaliteta liječenja pružit će se optimalna skrb svakom pojedinom bolesniku. Stoga danas govorimo o multimodalnom



SLIKA 1. NAČELNI PRIKAZ MULTIMODALNOG PRISTUPA LIJEČENJU KRONIČNIH RANA
 FIGURE 1. PRESENTATION OF A MULTIMODAL APPROACH TO THE TREATMENT OF CHRONIC WOUNDS

liječenju bolesnika s kroničnom ranom (slika 1). Standard u lokalnom liječenju je dobar debridman rane te primjena biookluzivnih obloga, kompresivna terapija kod venskog ulkusa, terapija negativnim tlakom (tlačni vrijed, dijabetičko stopalo, itd.) te rasterećenje (engl. *offloading*) kod dijabetičkog stopala.^{25,26,27} Hiperbarična oksigenoterapija (HBOT) posljednjih desetljeća postala je standard u liječenju kroničnih rana. Zadnjih godina svjedočimo naglom razvoju novih tehnologija u dijagnostici i liječenju kroničnih rana. Upotreba uređaja koji emitiraju svjetlost različitih valnih duljina (ultraljubičasto, infracrveno itd.), ultrazvuka, magnetske terapije, lasera, hladne atmosferske plazme itd. pokazuju obećavajuće rezultate u liječenju, ali zbog cijene još uvijek nisu ušli u rutinsku primjenu. Za ubrzano cijeljenje danas na raspolaganju imamo acelularne matrikse koji se sastoje od različite kombinacije kolagena i elastina. Faktori rasta PRP (engl. *platelet-rich plasma*) i PRF (engl. *platelet-rich fibrin*) lokalno aplicirani ubrzavaju cijeljenje ulkusa.²⁸ U sistemskom liječenju koristimo antibiotike, kortikosteroide, antikoagulanse, statine, antihipertenzive, antidijabetike itd. U procesu cijeljenja kroničnih rana organizam zahtijeva određenu količinu makronutrijenata i mikronutrijenata. Danas na raspolaganju imamo gotove formule s optimalnim sadržajem ključnih nutrijenata u vidu enteralnih pripravaka. Kombinacija optimalne lokalne i sistemske terapije prilagođena individualnim potrebama svakog pojedinog bolesnika osigurat će multimodalno liječenje kojim ćemo postići najučinkovitije rezultate.

Procjena i praćenje nutritivnog statusa i osobitosti rane

Malnutricija je učestali čimbenik rizika koji doprinosi otežanom cijeljenju rana.²⁹ Stoga je iznimno

važno prilikom prvog pregleda bolesnika s kroničnom ranom provesti probir nutritivnog rizika te pratiti nutritivni status i osobitosti rane u kontinuiranim vremenskim razmacima (slika 2). Prevencija i terapija malnutricije čine bitan dio terapije kroničnih rana.³⁰

Prilikom pristupanja procjeni nutritivnog statusa bolesnika prvotno se provodi kratki probir uz pomoć neke od validiranih metoda, a potom se kod bolesnika kod kojih je prepoznat nutritivni rizik provodi sveobuhvatna opsežna procjena nutritivnog statusa. Najčešće korištena metoda za probir nutritivnog rizika u kliničkoj praksi je NRS-2002 (engl. *Nutrition Risk Screening-2002*)³¹, a kod bolesnika starije dobi učestalo se koristi i MNA (engl. *Mini Nutritional Assessment*)³⁰. U bolesnika s ranama prilikom procjene nutritivnog statusa potrebno je uzeti u obzir i dob, funkcionalni kapacitet, sastav tijela i postojanje rizika sarkopenije te komorbiditete i način života. Istodobno, potrebno je pratiti osobitosti rane (lokalizaciju, veličinu, dubinu, tip tkiva i vrijeme razvoja).³²

Metode za procjenu pojedinih sastavnica nutritivnog statusa dijele se na dijetetičke, antropometrijske i biokemijske metode te klinički pregled. Svrha je probira otkriti postoji li rizik od malnutricije kao takve i povezane sa samom bolešću, a potom, ako je potrebno, uključiti specifičnu nutritivnu potporu. Ishod je nutritivne potpore prevencija i poboljšanje gubitka mentalne ili tjelesne funkcije, smanjenje broja komplikacija vezanih uz bolest ili njezino liječenje, skraćeno vrijeme liječenja i oporavka te smanjenje troškova liječenja.³³

Treba naglasiti da se u bolesnika s kroničnim ranama često povećavaju potrebe za energijom, proteinima i brojnim mikronutrijentima, a neke aminokiseline i njihovi metaboliti postaju uvjetno esencijalni. Stoga dodatna primjena ciljanih nutrijenata ima terapijsku korist i kod bolesnika koji nisu pothranjeni i ne prezen-

tiraju se s klasičnom malnutricijom.²⁹ Nedavno objavljena studija Rennera i suradnika³⁴ usporedila je skupine bolesnika s kroničnim venskim ulkusima nogu i bolesnika s akutnim kirurškim ranama koristeći alate za nutritivni probir NRS-2002, MNA te odabrane laboratorijske parametre. Bolesnici s venskim ulkusima imali su značajno veći indeks tjelesne mase, učestaliju hiperhomocisteinemiju i snižene vrijednosti vitamina B6, folne kiseline i vitamina C te nedostatak vitamina D. Mobilnost skupine bolesnika s venskim ulkusima bila je značajno lošija te su češće bilježili hipoalbuminemiju.³⁴ I u metaanalizi Barbera i suradnika zaključeno je kako su bolesnici s venskim ulkusima češće pretili ili imaju prekomjernu tjelesnu masu, no istodobno se prezentiraju s nedostatcima mikronutrijenata.³⁵ S druge strane, bolesnici s dekubitalnim ulkusima češće bilježe nenamjerni gubitak tjelesne mase i pothranjenost.^{36,37}

Uz praćenje nutritivnog statusa, kod bolesnika s kroničnim ranama iznimno je važno istodobno pratiti i dokumentirati osobitosti rane. Parametri koji se najčešće dokumentiraju su^{37,38}:

- mjesto, veličina (dužina i širina) i dubina rane;
- rubovi rane (normalni / macerirani / eritematozni / edematozni / topli);
- promjene boje rane (crno-smeđe tvrde eshare – kožure, smeđe-žute mekane naslage – štetne, ružičasta čvrsta zdrava granulacija tkiva);
- eksudat: serozan, sukrvav, gnojan ili kombinacije, obilan, umjeren, slabiji ili odsutnost eksudata;
- rub epitela: ružičasta boja neoepitelizacije, bez epitela.

Kod opisa kronične rane osim lokalizacije i dimenzija same rane (dubina, širina, dužina) potreban je i adekvatan opis rane radi same obrade. Tom prigodom možemo se služiti konceptom T-I-M-E u kliničkoj procjeni rane. TIME je akronim engleskih izvedenica (T = *tissue*; I = *infection/inflammation*; M = *moisture*, E = *edge/effect*)³⁹:

- T = *tissue*: prisutnost devitaliziranog tkiva, granulacije, fibrinske naslage, biofilm, eksponirane tetive/kosti/mišić;
- I = *inflammation/infection*: obratiti pozornost unutar rane (gnojna sekrecija, prisustvo fibrina) i na okolnu kožu (crvenilo);
- M = *moisture*: količina sekreta iz rane (velika/srednja/mala/bez sekreta) i postoji li maceracija okolne kože;
- E = *edge of wound*: ima li epitelizacije ili nema.

Prilikom procjene osobitosti rane i određivanja lokalne terapije, uz koncept TIME, kod dekubitalnih ulkusa može se koristiti i alat PUSH koji predstavlja klinički praktičan alat temeljen na dokazima kojima se vrlo lako mogu mjeriti promjene rane. Alat PUSH u obzir uzima veličinu rane, količinu eksudata oslobo-

đenog iz rane i izgled tkiva na mjestu rane te se sukladno procjeni dodjeljuju bodovi. Zbroj bodova može varirati od nula (0) do 17, gdje nula predstavlja zacijeljenju ranu.^{40–42}

Nutritivna potpora u bolesnika s kroničnim ranama

Kronične rane kao što su dekubitalni ulkusi, ulkusi kod dijabetičkog stopala, venski ulkusi donjih ekstremiteta te kronične rane drugih etiologija kao i akutne rane uzrokuju promjene različitih metaboličkih procesa, što se u kombinaciji s manjkavom prehranom odražava u slabijoj sposobnosti cijeljenja i slabijem djelovanju imunološkog sustava. Svaka rana je drugačija, primjerice dekubitus je različit od dijabetičkog stopala, opekline ili venskih ulkusa, no nutritivni principi koji se primjenjuju za sve rane su slični.²⁹ Proces cijeljenja rane ovisi o kompleksnoj kaskadi fizioloških i imunoloških procesa, odgovarajućoj njezi te o dobro dizajniranoj nutritivnoj potpori. Nutritivni status bolesnika igra ključnu ulogu u cijeljenju rane, a poseban značaj pridaje se adekvatnom unosu energije, proteina, specifičnih esencijalnih i uvjetno esencijalnih nutrijenata te hidraciji bolesnika.³⁵ Iako se medicinskoj nutritivnoj terapiji često ne pridaje potreban značaj, ona igra važnu ulogu u prevenciji i terapiji kroničnih rana. Stoga se nutritivna potpora treba prilagođavati individualno za svakog bolesnika.

Preporučeni energijski unos pothranjenih bolesnika u riziku od kroničnih rana i dekubitalnih ulkusa iznosi 30 – 35 kcal/kg/dan, a pritom je preporučeni unos proteina 1,2 – 1,5 g/kg/dan.^{33,37} Te preporuke su okvirne i trebaju se prilagođavati za svakog bolesnika, ovisno o dobi, statusu uhranjenosti, komorbiditetima, stupnju, veličini i broju rana te bubrežnoj funkciji. Prepoznati su i neki specifični nutrijenti koji sudjeluju u procesu cijeljenja rane, poglavito proteini, glutamin, arginin, HMB, cink, selen, bakar, željezo te vitamini A, C i D.^{29,30}

Potrebe za energijom i proteinima

U razdoblju metaboličkog stresa koji je svojstven za kronične rane, tjelesne zalihe se razgrađuju kako bi se osigurali nutrijenti za obnovu ozlijeđenog tkiva, a primarno se mobiliziraju aminokiseline u udaljenim dijelovima tijela.⁴³ Unos proteina igra esencijalnu ulogu u svim fazama cijeljenja rane zbog utjecaja na sintezu kolagena, angiogenezu, proliferaciju fibroblasta, imunosnu funkciju i remodeliranje tkiva.²⁹ Postojanje kronične rane povećava potrebe za proteinima za čak 250% i potrebe za energijom za 50% u svrhu održanja nemasne mase tijela.⁴⁴

Potrošnju energije moguće je izmjeriti korištenjem indirektno kalorimetrije, a u nedostatku aparature najčešće se koristi Harris-Benedictova formula (tablica

3). Kod pretilih osoba koristi se Mifflin-St Jeorova formula, a kod opekлина Toronto formula (tablica 3).

Značajne količine proteina gube se i putem eksudata rane.⁴⁵ Gubitak 10% nemasne mase tijela povezan je s oslabljenom imunosnom funkcijom i povećanim rizikom infekcija, gubitak od 20% nemasne mase tijela smanjuje brzinu zatvaranja rane, a gubitak od 30% zaustavlja cijeljenje rane i predstavlja rizik stvaranja novih rana.⁴⁶ U trenutku kada je izgubljeno 10% nemasne mase tijela, prioritet opskrbe raspoloživim proteinskim supstratima ima rana. Ako gubitak nemasne mase tijela napreduje, sve se više proteina koristi za obnovu i održanje mišićne mase, pa u trenutku kada je izgubljeno 20% nemasne mase rana i mišićna masa imaju jednaki prioritet. Ako je izgubljeno 30% ili više nemasne mase tijela, cijeljenje rane više nije moguće, što više spontano nastaju nove rane.⁴⁷

Adekvatan unos proteina apsolutno je esencijalan za odgovarajuće cijeljenje rane, a tkivne zalihe aminokiselina glutamina i arginina utječu na mehanizme popravka i imunosnu funkciju. Nedostatak proteina u prehrani prolongira upalu i hipermetabolizam, pogoršava fibroplaziju, smanjuje sintezu proteoglikana, pogoršava angiogenezu, smanjuje sintezu i taloženje kolagena, smanjuje vlačnu čvrstoću te dovodi do dehiscencije i lošeg remodeliranja rane, a ujedno i povećava rizik pojave infekcija.³³

Potrebe za proteinima variraju ovisno o stanju rana i gubicima proteina, a teški dekubitalni ulkus može izazvati dnevni gubitak i do 30 g proteina. Stoga se kod dekubitusa preporuke o unosu proteina prilagođavaju u ovisnosti o stupnju dekubitalnih ulkusa, na sljedeći način^{48,36}:

- stupanj I – 1,0 g/kg;
- stupanj II – 1,0 – 1,2 g/kg;
- stupanj III – 1,25 – 1,5 g/kg;
- stupanj IV – 1,5 – 2,0 g/kg*.

Osim ukupne količine proteina, za optimalno cijeljenje rane od koristi može biti i dodatak ciljanih aminokiselina (farmakonutrijenata) u povećanim dozama.

Važnost hidracije

Optimalna hidracija važna je u bolesnika s kroničnim ranama, budući da svaki gubitak integriteta kože rezultira narušavanjem dermalne ravnoteže tekućina.⁴⁹ Voda regulira brojne važne tjelesne funkcije poput tjelesne temperature, održava volumen krvi, prenosi nutrijente i otpadne tvari te pospješuje prokrvljenost i integritet kože. Bolesnicima s kroničnim ranama potrebno je osigurati unos vode u količini minimalno 1500 ml/dan ili 30 ml/kg, budući da je dehidracija čimbenik rizika za pojavu kroničnih rana i de-

kubitalnih ulkusa.³³ Bolesnici s eksudirajućim ranama, mučninom, proljevima, febrilitetom ili pojačanom perspiracijom zahtijevaju dodatne količine tekućine kako bi se nadoknadili gubitci. Potrebno je motriti bolesnike i pratiti znakove dehidracije: promjene tjelesne mase, turgor kože, diurezu te elektrolitski status.³⁷

Uloge farmakonutrijenata

Tijekom posljednjih dvadeset godina generirani su iscrpni znanstveni dokazi o biokemijskim i molekularnim učincima niza nutrijenata u procesu cijeljenja kroničnih rana. U studijama su se najčešće koristile različite kombinacije farmakonutrijenata (npr. proteini, arginin, glutamin, beta-hidroksi-beta-metilbutirat, cink, vitamin C, vitamin D) koji se mogu davati kao obogaćeni enteralni pripravci ili kao kombinacije farmakonutrijenata u pripravcima hrane za posebne medicinske potrebe.

Također, ispitivane su i monosupstancije i njihov utjecaj na cijeljenje kronične rane, poglavito arginin, glutamin, cink i vitamin C. Novija metaanaliza o primjeni arginina ili glutamina u bolesnika s kroničnim ranama ukazala je na korist primjene tih uvjetno esencijalnih aminokiselina.⁵⁰ U metaanalizu su uključene 44 studije provedene na ljudima koje su ukazale na povećano stvaranje hidrokisprolina, povoljan učinak na ravnotežu dušika, smanjenje proupalnih medijatora te duljinu boravka u bolnici.

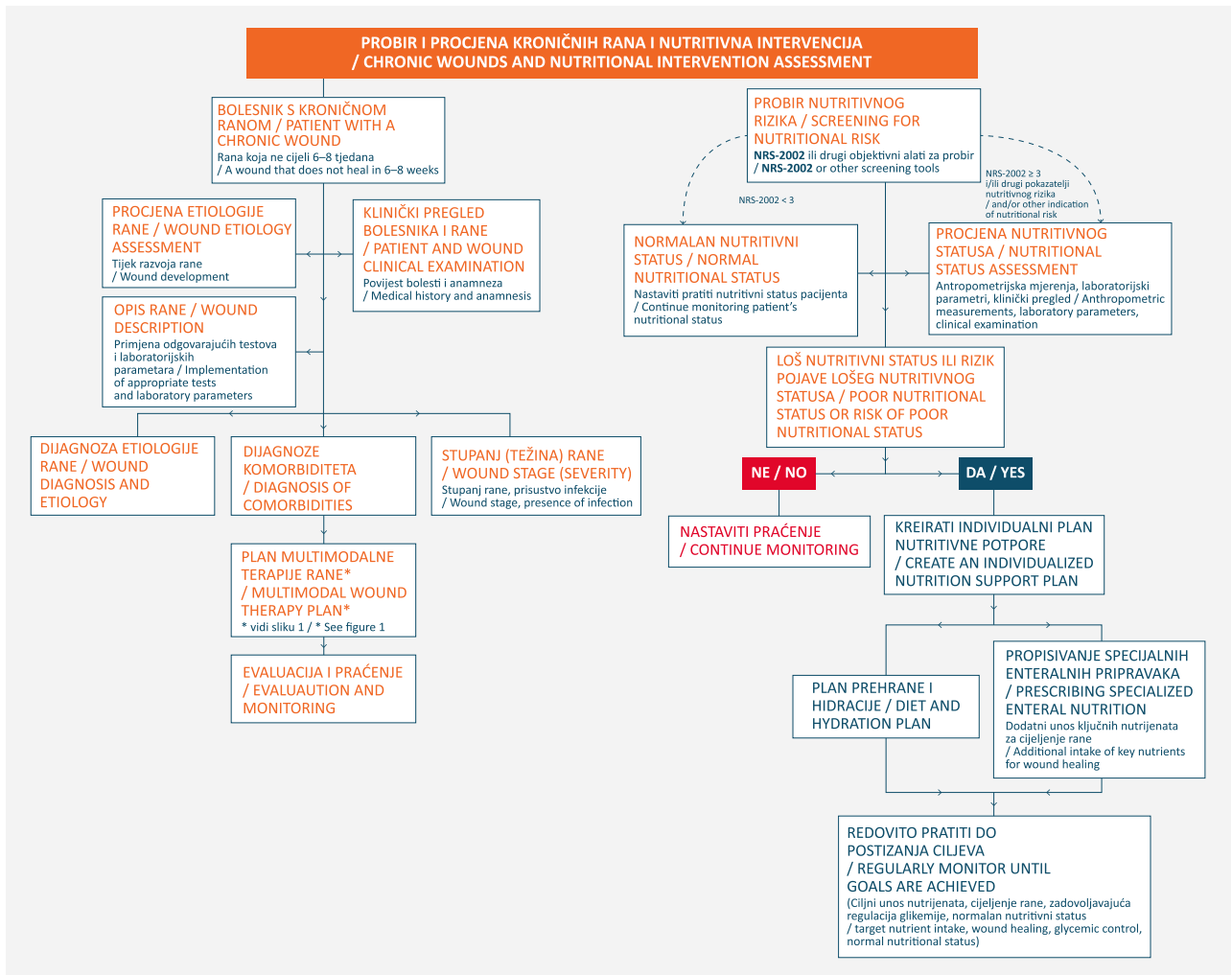
Arginin je uvjetno esencijalna aminokiselina koja se u normalnim uvjetima stvara u tijelu u odgovarajućim količinama, međutim tijekom razdoblja cijeljenja rane potreban je dodatni prehrambeni unos ove aminokiseline. Arginin povećava odlaganje kolagena u ranu i pojačava čvrstoću ožiljka. Također djeluje i timotropno i stimulira T-stanični odgovor. Arginin ima sekretagogni učinak na hipofizu i pankreas, čime djeluje slično kao hormon rasta.

Prepoznate su brojne uloge arginina u procesu cijeljenja rane: poticanje sekrecije anaboličkih hormona – inzulina i hormona rasta, stimulacija odgovora T-limfocita bitnog za cijeljenje rana, služi kao metabolički prekursor dušičnog oksida koji utječe na djelovanje makrofaga pri uništavanju bakterija te se katabolizira do ornitina i konvertira u prolin koji se koristi za sintezu kolagena.⁵¹

Istraživanja ukazuju da arginin potiče cijeljenje rana, stimulira sintezu i odlaganje kolagena u tkivu, potpomaže sintezu proteina i imunološke funkcije. Doze potrebne za bolesnike s kroničnim ranama kreću se između 7 i 20 g arginina dnevno.⁵²

Glutamin je najzastupljenija aminokiselina u tijelu koja ima brojne metaboličke uloge. Smatra se uvjetno esencijalnom tijekom razdoblja brzog rasta tkiva, posebice tijekom cijeljenja rana. Glutamin je donor dušika prilikom sinteze aminokiselina i služi kao prekursor

* Prilikom primjene količine proteina veće od 1,5 g/kg treba uzeti u obzir renalnu i jetrenu funkciju te status hidracije.



SLIKA 2. USPOREDNI PUT PROBIRA I PROCJENE KRONIČNIH RANA I NUTRITIVNE INTERVENCIJE

FIGURE 2. PARALLEL PATHWAY OF SCREENING AND ASSESSMENT OF CHRONIC WOUNDS AND NUTRITIONAL INTERVENTION

pri sintezi nukleotida u fibroblastima i makrofagima te potiče proliferaciju i funkciju stanica. Također služi kao izvor metaboličke energije za limfocite i makrofage te se u jetri konvertira u glukozu koja služi kao izvor energije za cijeljenje rana. Nadalje, predstavlja metaboličko gorivo za stanice crijevne mukoze te stoga igra važnu ulogu u održanju crijevnog integriteta i funkcije. Stanja poput traume, infekcije, cijeljenja rana, opekline i upalnih procesa podrazumijevaju pojačane potrebe za uvjetno esencijalnom kiselinom glutaminom.

Istraživanja ukazuju da glutamin potiče cijeljenje rana stimulirajući sintezu kolagena, potpomaže sintezu proteina, potpomaže integritet crijeva i imunološke funkcije. Doze koje se koriste u bolesnika s kroničnim ranama kreću se između 7 i 10 g dnevno.^{52,53}

Beta-hidroksi-beta-metilbutirat (HMB) je metabolit aminokiseline leucina. Leucin je aminokiselina razgranatog lanca, zajedno s valinom i izoleucinom. Aminokiseline razgranatog lanca igraju ulogu u održavanju ravnoteže dušika posebice u stanjima poput sepse,

traume i opekline – služe kao potpora sintezi proteina nakon ozljede te smanjuju proteolizu mišića. HMB inhibira proteolizu mišića i modulira metabolizam proteina. Obično se koristi u dozi od 1,5 – 3 g dnevno. U kliničkim studijama HMB je korišten u kombinaciji s argininom i glutaminom u bolesnika s kroničnim ranama različite etiologije, najčešće kod dijabetičkog stopala.^{54–57}

Vitamin C ima povoljan učinak na proces fibroziranja i djeluje na stanice vezivnog tkiva. Kofaktor je sinteze kolagena, antioksidans i donor elektrona za brojne enzime (hidroksilacija lizina i prolina bitnih za kolagen). Sustavni ili supklinički nedostatak vitamina C može uzrokovati lokalni deficit na mjestu rane, što vodi smanjenoj sintezi kolagena, slabijem imunosnom odgovoru, oksidativnom stresu, defektima kolagena, lošijem odgovoru fibroblasta te abnormalnom formiranju ožiljnog tkiva. Obično se primjenjuju doze od 500 mg do 2 g, no mogu se koristiti i veće doze.³⁷

Oligoelement cink tradicionalno se smatra učinkovitim u liječenju rana. Do manjka cinka u organizmu dolazi kod pojačanih gubitaka (npr. opekline, GI fistule ili proljevi), smanjenog unosa (npr. alkoholizam), ciroze i kirurških trauma, ali i uslijed kroničnih rana. Cink igra ulogu u staničnoj proliferaciji i sintezi proteina, sudjeluje u brojnim enzimskim reakcijama, a nedostatak cinka može negativno djelovati na čvrstoću kolagena i epitelizaciju. Nadoknada cinka smanjuje reakciju upalnih stanica u rani kod deficitarnih pacijenata i time ubrzava cijeljenje. Preporučena doza za zdrave osobe je 10 – 15 mg dnevno, dok se kod bolesnika s kroničnim ranama može posegnuti i za većim dozama od 25 – 50 mg dnevno, ali je takav princip primjene većih doza potrebno ograničiti na dva do tri tjedna u kontinuitetu, a dugoročno koristiti fiziološke doze.³⁷

Vitamin D je mikronutrijent koji je tek recentno došao u fokus znanstvenika u aspektu cijeljenja rane. Istraživanja su pokazala kako se nedostatak vitamina D učestalo nalazi u osoba s venskim ulkusima i deku-bitusom.^{58,59} Katelicidin, antimikrobni peptid čiju sintezu potiče vitamin D, potiče cijeljenje rane.⁶⁰ Vitamin D i njegovi receptori reguliraju strukturni integritet i transportne funkcije epitelnih barijera, što ima značaj za cijeljenje rane. Nedavno je objavljena dvostruko slijeпа klinička studija koja je pokazala korist primjene visokih doza vitamina D na cijeljenje ulkusa kod dijabetičkog stopala.⁶¹

Specifična klinička područja u zbrinjavanju kroničnih rana

Specifičnosti nutritivne terapije kod opeklina

Nutritivna terapija osnova je njege bolesnika s opeklinama od rane faze liječenja do kraja rehabilitacije. Dok je nekoliko aspekata nutritivne potpore slično kod opsežnih opeklina i nutritivne skrbi u jedinicama intenzivnog liječenja, patofiziologija opeklina zahtijeva neke specifične nutritivne intervencije s obzirom na značajne endokrine, upalne, metaboličke i imunološke promjene. Nutritivnu terapiju potrebno je započeti rano, unutar 12 sati od ozljede, a prvi izbor je enteralni put hranjenja kad god je to moguće.⁶²

Potrebe za energijom

Bolesnici s opsežnim opeklinama razvijaju izražen i dugotrajan hipermetabolički odgovor. Hipermetabolizam u ovih bolesnika proporcionalan je težini ozljede. Potrebe za energijom kod opsežnih opeklina značajno su povećane u odnosu na bazalnu potrošnju energije u mirovanju (engl. *resting energy expenditure*, REE), ali povećanje je promjenjivo tijekom vremena, i proporcionalno opečenoj površini tijela (engl. *total body surface area*, TBSA).⁶³ Prilikom procjene energijskih po-

treba za bolesnika s opeklinama optimalan pristup je korištenje indirektna kalorimetrije, a u nedostatku spomenutog uređaja, alternativni pristup je izračun korištenjem Harris-Benedictove jednadžbe pomnožene s odgovarajućim faktorom aktivnosti i faktorom ozljede koji može biti 1,5 ili 2. Nadalje, brojni radovi u ovome području preporučuju korištenje specifične jednadžbe Toronto (tablica 3).

Jednadžba za izračun energijskih potreba Toronto⁶⁴:

$$-4343 + (10,5 \times \% \text{ TBSA}) + (0,23 \times \text{kalorijski unos tijekom prethodnog dana u kcal}) + (0,84 \times \text{REE izračunata uz pomoć Harris-Benedictove jednadžbe}) + (114 \times T^\circ) - (4,5 \times \text{dani nakon ozljede})$$

Formula Toronto smatra se najtočnijom i najkorišnijom, jer jedina u obzir uzima sve čimbenike koji utječu na energijske potrebe, kao što su spol, tjelesna masa, visina, postotak opečene površine, vrućica, kalorijski unos prethodnih dana i vrijeme proteklo od ozljede.

Brži pristup izračunu energijskih potreba množenje aktualne tjelesne mase bolesnika s 35.⁶⁴ Množenje tjelesne mase s 25 – 30 kcal/kg/dan, što je uobičajeni pristup u jedinicama intenzivne skrbi za bolesnike drugih profila, u bolesnika s opeklinama u pravilu rezultira nedovoljnim unosom energije ili pothranjivanjem.⁶⁵ Prekomjerno hranjenje kao i nedovoljan unos energije potrebno je izbjeći u ovih bolesnika.⁶⁶

Potrebe za proteinima

Ravnoteža dušika u bolesnika s opeklinama negativna je tijekom nekoliko tjedana od ozljede zbog izrazitog gubitka proteina kroz površinu tkiva zahvaćenu opeklinama te izraženog katabolizma u skeletnom mišićju. Čak i ulaskom u anaboličku fazu, ravnoteža proteina je još uvijek neadekvatna.³³ Potrebe za proteinima su veće nego u drugih bolesnika i iznose od 1,5 do 2,0 g/kg TM u odraslih bolesnika s opeklinama.⁶² Valja imati na umu da ravnoteža dušika osim o adekvatnom unosu proteina ovisi i o zadovoljavanju potreba za energijom.

Potrebe za ugljikohidratima i mastima

Ozljede i opekline značajno povećavaju endogenu proizvodnju i metabolizam glukoze. Prekomjerno davanje energije i ugljikohidrata u bolesnika s opeklinama može biti uzrokom masne infiltracije jetre uslijed *de novo* lipogeneze.³³ Stoga se preporučuje ograničenje unosa ugljikohidrata na ukupno 55 - 60% energetskog unosa (propisano u svrhu nutritivnih potreba i razrjeđenja lijekova), a brzina primjene ne bi trebala prelaziti 5 mg/kg/min ili 7 g/kg/dan.^{62,33}

Studije o primjeni masti u bolesnika s opeklinama oskudne su. Poznato je kako su male količine masti potrebne kako bi se spriječio nedostatak esencijalnih

masnih kiselina. Dvije dostupne studije^{67,68} pokazuju da su bolesnici s opeklinama posebno osjetljivi na ukupno opterećenje lipidima. Prijavljen je negativan utjecaj na duljinu boravka u bolnici i rizik od infekcije s ukupnim unosom lipida koji je dosegao 35% energetskih potreba u usporedbi s 15%. Stoga je preporuka da ukupan dnevni unos masti ne prelazi 35% energije.

Potrebe za mikronutrijentima

Bolesnici s opsežnim opeklinama imaju povećane potrebe za mikronutrijentima (vitaminima i elementima u tragovima) uslijed hipermetaboličkog odgovora, posebnih potreba za cijeljenje rane te značajnih kožnih eksudativnih gubitaka. Intenzivan oksidativni stres obilježje je teških opekline, što u kombinaciji s intenzivnim upalnim odgovorom doprinosi iscrpljivanju endogene antioksidacijske obrane koja je ovisna o statusu mikronutrijenata.⁶⁹ Najveći su nedostaci bakra, željeza, selena, cinka, magnezija i fosfora, no povećane su potrebe i za vitaminima skupine B te vitaminima A, D, E i K.³³ Standardne doze mikronutrijenata u ovoj situaciji u pravilu su nedovoljne, a ograničavanje na fiziološke doze i neadekvatna nadoknada mikronutrijenata očituju se odgođenim cijeljenjem rana i infektivnim komplikacijama.⁶²

Primjena farmakonutrijenata

Aminokiselina glutamin postaje uvjetno esencijalna kod opsežnih opekline, a često se prate neadekvatne koncentracije glutamina u krvi ovih bolesnika. Nadoknada glutamina (ili ornitin α -ketoglutarata, prekursora glutamina) nameće se kao logična intervencija i istražuje u više studija⁷⁰, a i ESPEN-ove smjernice za nutritivnu potporu kod opekline predlažu razmatranje dodatne primjene glutamina.⁶² Druge nedavno objavljene preporuke ukazuju da bolesnici na parenteralnoj prehrani, bolesnici s opeklinama, traumatološki bolesnici ili onkološki bolesnici imaju bolje ishode liječenja nakon nadomjesne primjene glutamina, intravenski u dozi $<0,35$ g/kg/dan ili enteralnim putem u dozi $<0,5$ g/kg/dan.^{71,72}

I mikronutrijenti i pojedine uvjetno esencijalne aminokiseline istražuju se kao farmakonutrijenti – monosupstancije primijenjene u povišenim dozama u bolesnika s opeklinama. Međutim, postoje i studije u kojima se koriste mješavine farmakonutrijenata. Recentno objavljena studija ukazala je na relativno bolje izmjerene vrijednosti razine albumina i prealbumina u bolesnika koji su primali arginin, glutamin i HMB u odnosu na one koji nisu, te pokazuju da se oni mogu koristiti kao odgovarajuća nutritivna potpora u bolesnika s opsežnim opeklinama. Utvrđeno je da je povećanje vrijednosti albumina, prealbumina i ukupnih proteina u skupini kojoj je primijenjen ispitivani proizvod statistički značajno u usporedbi s kontrolnom

skupinom ($p = 0,021$, $p = 0,02$, $p < 0,001$). Smanjenje hemoglobina i C-reaktivnog proteina (CRP) bilo je na razinama očekivanim u opeklinoskoj traumi.⁷³

Hidracija

Kod nadoknade tekućine u bolesnika s opeklinama najčešće se rabi Parklandova formula:

potreba za tekućinom tijekom prvih 24 sata (mL) = $4 \times$ tjelesna masa (kg) \times ukupna opečena površina (%)

Ovaj procijenjeni volumen tek je osnovni pokazatelj potreba, a treba ga redefinirati sukladno praćenju hemodinamskog statusa. Mokrenje treba održavati na $>0,5$ mL \times kg⁻¹ \times h⁻¹. Potrebe za tekućinom smanjuju se na oko 50% kroz druga 24 sata. Od trećega dana počinje resorpcija tekućine iz edema u intravaskularni odjeljak pa se tada dalje smanjuje potreba za intravaskularnom volumnom nadoknadom.³³

Budući da hipermetabolizam može trajati više od godinu dana nakon opekline, povećan kalorijski unos s visokoproteinskom komponentom obično se preporučuje i do godinu dana nakon otpusta iz bolnice. Preporučuju se i vježbe s otporom i/ili fizikalna terapija za borbu protiv kontinuiranog gubitka mišićne mase.⁷⁴

Specifičnosti nutritivne potpore u bolesnika s dijabetičkim stopalom

Promjena načina života i prehrambenih navika suvremenog čovjeka dovela je do pandemije šećerne bolesti tipa 2, te je danas u Republici Hrvatskoj oko 300.000 osoba sa šećernom bolesti od kojih velika većina ima tip 2 šećerne bolesti. Posljedično je u porastu i broj osoba s kroničnim komplikacijama šećerne bolesti. Podatci o prevalenciji dijabetičkog stopala diljem svijeta variraju od 3% do 13%, dok u Europskoj Uniji iznosi 5,5%.⁷⁵ Podatak da će 15 – 20% osoba sa šećernom bolesti tijekom života razviti ulkus na stopalu uistinu zabrinjava.⁷⁶ Naime, ulkusi stopala u osoba sa šećernom bolesti nerijetko su uzrok amputacije donjih ekstremiteta i čine 2/3 svih netraumatskih amputacija donjih ekstremiteta.⁷⁷ U razvijenim zemljama liječenje ulkusa čini 1/4 svih hospitalizacija u osoba sa šećernom bolesti.⁷⁸ I do 20% pacijenata s ulkusom stopala bit će potrebno amputirati.⁶ Osim osobne traume, odnosno ugroze zdravlja i života pojedinca, liječenje dijabetičkog stopala predstavlja značajno opterećenje za zdravstvene sustave diljem svijeta, naime od 20% pa do čak 33% budžeta planiranog za liječenje osoba sa šećernom bolesti troši se na liječenje dijabetičkog stopala, prema nekim analizama i do 100.000 USD po pacijentu.⁷⁹

Dijabetičko stopalo najčešće se javlja kod osoba s dugogodišnjom šećernom bolesti koja dovodi do ubrzanog ateroskleroze, odnosno razvoja periferne arterijske bolesti, ali jednako tako uzrokuje i oštećenja manjih krvnih žila. Periferna arterijska bolest dvadeset je

puta češća u osoba sa šećernom bolesti i najveći je rizični čimbenik za razvoj ulkusa. Nimalo manje važan rizični čimbenik predstavlja dijabetička polineuropatija, a osobito zato što se na ovu komplikaciju često ne misli dovoljno kako od strane liječnika, tako i od strane osoba sa šećernom bolesti, sve dok ne počne stvarati značajnije tegobe. Razvoj neuropatije na više načina dovodi do oštećenja stopala: senzorna neuropatija dovodi do smanjenja osjeta koji je važan zaštitni mehanizam od nastanka oštećenja. Motorna neuropatija dovodi do atrofije mišićne mase te se posljedično mijenja arhitektura stopala, što dovodi do razvoja deformiteta, a također se mijenjaju i mjesta pojačanog pritiska na stopalu koje postaju predilekcijska mjesta za razvoj ulkusa. Autonomna neuropatija dovodi do smanjenog znojenja nogu te čini kožu suhom i sklonom pucanju, što također dovodi do nastanka rana. Rizične čimbenike za razvoj dijabetičkog stopala čine i: duljina trajanja bolesti, dob, pridružena arterijska hipertenzija, pušenje, hiperlipoproteinemija, kronična bubrežna bolest i srčano puštanje. Uz navedene, rizične čimbenike za razvoj ulkusa stopala čine i raniji amputacijski zahvat te ranije liječen ulkus stopala.⁸⁰

Gotovo se polovica, a prema nekim autorima i do 75% amputacija može izbjeći ako se pravilno poduzmu mjere prevencije.⁸¹ Mjere prevencije obuhvaćaju sprječavanje razvoja ulkusa stopala, a potom i liječenje samog ulkusa jednom kada do njegovog razvoja dođe.

U zbrinjavanju bolesnika s dijabetičkim stopalom, prema praksi Referentnog centra za liječenje dijabetesa u RH, sudjeluje specijalist-dijabetolog te medicinska sestra-edukator, posebno educirana za rad s dijabetičkim stopalom. U ambulanti se obavljaju preventivni pregledi te liječenje osoba s kroničnim ranama. Učestalost preventivnih pregleda nameće prisutnost rizičnih čimbenika. Kod svakog pacijenta kod kojeg je suspektna periferna arterijska bolest mjeri se AB indeks, a ako vrijednost indeksa iznosi manje od 0,9, postavlja se sumnja na perifernu arterijsku bolest.⁸² U tom se slučaju pacijenta upućuje na *doppler* arterija nogu, a po potrebi i na pregled vaskularnog kirurga. U sklopu preventivnih pregleda također se obavlja i orijentacijski neurološki pregled (ispitivanje osjeta, vibracije, razlike toplo/hladno) kojim se postavlja sumnja na prisutnost dijabetičke polineuropatije te se po potrebi pacijenta upućuje na neurološki pregled. Također, edukacija o svakodnevnoj njezi stopala, pravilnom rezanju noktiju, nošenju adekvatne obuće kao i o redovitim samopregledima stopala sastavni je dio svakog preventivnog pregleda.

Kod ulkusa se koristi tzv. UT klasifikacija koja prilikom stupnjevanja koristi dubinu rane te prisutnost ishemije i infekcije.⁸³ Kronično liječenje ulkusa uključuje redoviti debridman devitaliziranog tkiva koji značajno utječe na cijeljenje rane⁸⁴ uz korištenje upijajućih

obloga za uklanjanje sekreta te održavanje rane čistom. Od velike je važnosti mehaničko rasterećenje. Ako se razvije infekcija, istu je potrebno odmah liječiti; antibiotik uvodimo empirijski, a kasnije se po potrebi korigira terapija sukladno rezultatima mikrobiološke obrade. Nakon zacjeljenja ulkusa, pacijenta je potrebno redovito kontrolirati, budući da je rizik ponovne pojave ulkusa 40% u prvih godinu dana, 66% tijekom druge godine, a čak 75% u idućih pet godina.⁶ Izrada i nošenje adekvatne obuće značajno smanjuje rizik za ponovnu pojavu ulkusa.⁸⁵ Redovite kontrole i praćenje kod pacijenata nakon amputacijskog zahvata također su vrlo važni, jer su recidivi česti, naime trogodišnja stopa mortaliteta nakon prve amputacije iznosi 20 – 50%.⁸⁶

U skrbi osoba sa šećernom bolesti i ranama na stopalima također je važno obratiti pažnju i na kvalitetnu prehranu, osobito kod pacijenata s malnutricijom, budući da je ista povezana s većom stopom amputacija. S obzirom na to da prisutnost rane utječe na nutritivni status osobe, a osobito ako je prisutna upala, te da su za procese cijeljenja poput sinteze kolagena i neovaskularizaciju potrebne aminokiseline koje je potrebno unijeti adekvatnom prehranom, logično je pretpostaviti da će neadekvatna prehrana otežati cijeljenje rana. Iako još nemamo službene smjernice za prehranu osoba s kroničnim ranama i šećernom bolesti, dokazano je da manjak proteina kao i vitamina C i D u prehrani usporava proces cijeljenja rane.⁸⁷ Također, postoji jasna korelacija između nutritivnog statusa i cijeljenja rane. Do sada je provedeno više kliničkih istraživanja o utjecaju različitih dodataka prehrani, vitamina i mikronutrijenata na proces cijeljenja rane kod osoba sa šećernom bolesti, a rezultati nisu konzistentni.⁸⁸ Tako je istraživanje koje je uključilo 270 osoba sa šećernom bolesti pokazalo da pripravak hrane za posebne medicinske potrebe koji sadrži glutamin, arginin i hidroksimetil butirat može pomoći cijeljenju rane kod osoba koje imaju perifernu arterijsku bolest ili snižene vrijednosti albumina.⁵⁴ Također je patohistološka analiza uzoraka tkiva kod osoba koje su uzimale navedene oralne nutritivne dodatke pokazala moguć utjecaj na proizvodnju kolagena.⁸⁹ Istraživanje provedeno kod 22 pacijenta sa šećernom bolesti s recidivom neuropatskog ulkusa pokazalo je da je uzimanje kombinacije glutamina, arginina i hidroksimetil butirata smanjilo uporabu antibiotika i ubrzalo cijeljenje ulkusa.⁹⁰ Istraživanje provedeno kod pacijenata sa šećernom bolesti na hemodijalizi također je pokazalo pozitivan doprinos preparata glutamina, arginina i beta-hidroksimetil-butirata u cijeljenju rana.⁵⁵ Očekuje se da će buduća ispitivanja donijeti jasniji odgovor o utjecaju nutritivne potpore na liječenje rana kod osoba sa šećernom bolesti, no u svakom slučaju individualna procjena o potrebnoj nutritivnoj potpori svakako je sastavni dio liječenja, o čemu uvijek valja voditi računa.

Gerijatrijski aspekti u zbrinjavanju kroničnih rana

Gerijatrijskog bolesnika ne definira isključivo dob, nego visoki stupanj krhkosti/gerastenije i komorbiditeti koji postaju sve češći u dobnoj skupini iznad 80 godina.⁹¹ Kao posljedica akutnih i/ili kroničnih bolesti u kombinaciji s dobno uvjetovanim degenerativnim promjenama nastaju ograničenja u tjelesnom, mentalnom i socijalnom funkcioniranju, a smanjeni adaptivni i regenerativni kapaciteti otežavaju proces rehabilitacije.⁹² Uslijed starenja koža gubi elastičnost, krvotok biva usporen, količina potkožnoga masnog tkiva se smanjuje, a također i sposobnost regeneracije stanica, pa kronične rane češće nastaju u starijih bolesnika.⁹³ Ostali čimbenici rizika za nastanak kroničnih rana uključuju imobilizaciju, inkontinenciju, pretilost i malnutriciju – stanja koja su također česta u starijoj dobi.⁹⁴ Rizik malnutricije raste u starijoj dobi zbog brojnih čimbenika koji kompromitiraju nutritivni unos. Potrebe za energijom smanjuju se tijekom starenja zbog smanjenja bazalnog metabolizma, količine mišićne mase i smanjene ukupne aktivnosti, no potrebe za proteinima, vitaminima i mineralima ostaju relativno stabilne ili se, kao u slučaju proteina, povećavaju.⁹² Jedan od ključnih izazova starije dobi jest osigurati adekvatan unos proteina i mikronutrijenata unutar ograničenoga kalorijskog unosa.⁹⁵ Kronične rane rezultiraju hipermetabolizmom i gubitkom proteina i često su povezane s malnutricijom i deficitom nutrijenata koji su neophodni u različitim fazama cijeljenja rana (uvjetno esencijalne aminokiseline i mikronutrijenti).⁹⁶ Bez obzira na patofiziologiju, slična pravila vezana za nutritivne intervencije primjenjuju se za različite vrste kroničnih rana.

Preporuke više ekspertnih grupa na kojima se temelje smjernice ESPEN za prehranu u gerijatriji sugeriraju unos najmanje 1 g proteina/kg TM/dan u zdravim starijih osoba, dok u starijih pothranjenih bolesnika s kroničnim ranama unos proteina treba prilagoditi individualnim potrebama u rasponu od 1,2 – 1,5 g/kg TM/dan, uzimajući u obzir postojeće komorbiditete i toleranciju.^{92,97} Ne treba zaboraviti da povećani unos proteina treba pratiti i adekvatan unos kalorija (prema gruboj procjeni od 30 do 40 kcal/kg TM/dan) jer neadekvatan unos energije povećava proteinske potrebe.

Dostupni rezultati i analize dosadašnjih istraživanja, kao i postojeće smjernice, podupiru nutritivne intervencije, u prvom redu visokoproteinsku oralnu nutritivnu potporu u prevenciji nastanka dekubitalnih ulkusa u rizičnoj starijoj populaciji i njihovom liječenju u starijih pothranjenih bolesnika.^{92,98} Postoje značajni dokazi koji podupiru pozitivan učinak visokoproteinske nutritivne potpore obogaćene dodatnim farmakonutrijentima koji su uključeni u proces cijeljenja rana (arginin, glutamin, cink, antioksidansi, beta-hidroksi-beta-metilbutirat [β -HMB]) u gerijatrijskoj populaciji.^{99–101}

Specifičnosti kroničnih rana u neuroloških bolesnika

Kronične rane kod neuroloških bolesnika nastaju uslijed dugotrajne nepokretnosti i posljedično do stvaranja dekubitalnih ulkusa zbog kontinuiranoga kompresivnog učinka na pojedine dijelove tijela.¹ U neurološkoj kazuistici stoga ćemo na prvom mjestu razmatrati bolesnike s teškim oblicima moždanog udara, bolesnike s dugotrajnim poremećajem svijesti bilo kojeg uzroka i bolesnike s lezijom (oštećenjem) kralježnične moždine.^{102,103} Posebnu pažnju treba posvetiti bolesnicima s teškom ozljedom mozga (difuzna aksonalna trauma, teški oblici moždanog udara, terminalni oblici bolesti motoričkog neurona, uznapredovale neurodegenerativne bolesti, teške ozljede kralježnične moždine), odnosno onim neurološkim bolesnicima čija bolest dovodi do dugotrajne nepokretnosti. Lokalizacijski će se u ovih bolesnika najčešće raditi o dekubitalnim ranama u području trtice, a nešto su manje klinički značajne rane u području pete, lakta, sakroilijakalnog zgloba ili tjemena, ovisno o mogućem položaju bolesnika.¹⁰³ Sukladno definiciji Europskoga savjetodavnog tijela za rane uslijed kompresije (engl. *European Pressure Ulcer Advisory Panel*, EPUAP) definicija ove vrste kroničnih rana podrazumijeva područje lokaliziranog oštećenja kože i potkožnog tkiva koje je posljedica tlačnih i vlačnih sila (ili kombinacije obaju mehanizama), a koje su prema intenzitetu povrede podijeljene u četiri kategorije u ovisnosti o dubini same rane.¹⁰⁴

Ova vrsta kroničnih rana javlja se u velikog broja nepokretnih bolesnika, pri čemu ima izravan utjecaj na duljinu bolničkog liječenja, kvalitetu života kako u medicinskim ustanovama tako i u kućnoj njezi, te dovodi do brojnih komplikacija koje utječu na ishod liječenja, a mogu biti i uzrok smrti bolesnika.¹⁰² Utjecaj na zdravlje je ogroman, a izravni i neizravni troškovi računaju se u milijardama. Rizik nastanka povezan je, osim s pokretljivošću bolesnika, i s tjelesnom masom, mišićnom snagom te kognitivnim statusom. Dodatno negativan utjecaj na nastanak tlačne rane imat će neregulirana šćerna bolest, pušenje, bolesti bubrega, starija životna dob ili kronična bol. Korisna ljestvica za procjenu rizika nastanka tlačne rane jest Bradenova ljestvica koja kvantificira rizik u rasponu od 6 (najveći rizik) do 24 (najmanji rizik), pri čemu u obzir uzima parametre kao što su: gubitak osjeta, mobilnost, aktivnost, nutritivni status, hidracija, trenje i vlačne sile. Ova je ljestvica jednostavna za reprodukciju i usporedbe te se često koristi ne samo u kliničkoj praksi, već i u znanstvenim i stručnim istraživanjima.¹⁰² Kronične rane kod nepokretnih bolesnika naći ćemo u 15% bolesnika u prvoj godini nakon nastupa bolesti, no nakon razdoblja od 15 godina otežane pokretljivosti otprilike 25% bolesnika patit će od kroničnih rana uslijed pritiska.¹⁰²

Više istraživanja ukazalo je na važnost prehrane i korekcije određenih laboratorijskih parametara u sprječavanju i liječenju tlačnih rana. Jedno od njih dokazalo je na istraženju skupini bolesnika s traumom centralnoga živčanog sustava i teškim posljedicama traume (vegetativno i minimalno svjesno stanje) kako je snižena razina albumina u krvi izravno povezana s nastankom tlačnih rana, ali i lošim ishodom liječenja neizlječivih kroničnih tlačnih rana. Vrijednosti albumina u krvi koje su bile niže od 3,1 g/dl bile su značajan prediktor razvoja tlačnih rana.¹⁰⁴ Isti značaj, prema navedenom istraživanju, imao je i dokazani gubitak mišićne mase.¹⁰⁴

Osim bolesnika s teškom ozljedom mozga (bez obzira je li ona traumatska ili neke druge etiologije), vrlo značajna skupina neuroloških bolesnika kod kojih je problem tlačnih rana posebno izražen jesu bolesnici s ozljedama kraljeznične moždine koje su same po sebi životno ugrožavajuće, odnosno dovode do teškog invaliditeta. Učestalost ove vrste ozljeda kreće se od 5 do 190 osoba na milijun stanovnika, ovisno o dijelu svijeta. Kronične rane uslijed kompresije javljaju se u čak 30 – 40% bolesnika s teškom povredom kraljeznične moždine. Liječenje ove komplikacije je dugotrajno i često bezuspješno.¹⁰³

U liječenju kroničnih rana kod neuroloških bolesnika koristi se nekoliko metoda s višom ili nižom razinom dokaza uspješnosti. Na prvom mjestu treba spomenuti da je prevencija učestalom promjenom položaja kao i adekvatnim nutritivnim i rehabilitacijskim pristupom najuspješnija „terapijska“ metoda. U već nastalih rana, ovisno o intenzitetu, čišćenje, prevencija sekundarne infekcije kao i kirurška obrada rane osnovne su metode liječenja.¹⁰⁵ Dodavanje pojedinih supstanci kao što su hidrokolooidni gel i hidropolimer pokazalo se također učinkovitim.¹⁰⁵ Posebnu pažnju u liječenju ovih rana potrebno je obratiti na prehranu i specifične ranije opisane ključne nutrijente. Tako su studije dokazale da visokoproteinska hrana uz dodavanje cinka, visokih doza vitamina C i arginina imaju izravan povoljni učinak na cijeljenje kroničnih tlačnih rana.¹⁰⁵ Bolesnici izrazito niskog ili visokog indeksa tjelesne mase zahtijevaju prilagođeni režim prehrane uz konzultacije tima za nutritivnu potporu.

Kirurški aspekti zbrinjavanja rane

Kronična rana zahtijeva reevaluaciju patofizioloških procesa u rani, pridruženih komorbiditeta pacijenta, detaljnu dijagnostičku obradu i kirurški adekvatan debridman rane, kao i procjenu nutritivnog statusa pacijenta.¹⁰⁶

Prilikom dolaska pacijenta u kiruršku ambulantu potrebno je uzeti detaljnu anamnezu kako bi se definirali postojeći komorbiditeti te mogući čimbenici koji doprinose perzistiranju kronične rane (primjerice prethodna trauma, postojanje kronične rane u ranijoj

anamnezi, uzimanje lijekova, alergije i slično). Pregled pacijenta uključuje procjenu općeg statusa (uključujući i nutritivni status uz evidentiranje pothranjenosti ili pretilosti) kao i procjenu lokalnog statusa rane (potrebno je zabilježiti veličinu rane mjerene u cm³, lokalizaciju, dubinu, miris, količinu sekrecije, prisutne nekrotične ili fibrinske naslage, prisutnost gangrene, granulacije, stanje okolne kože, prisutnost celulitisa ili infekcije, eritralgiju kod stanja kritične ishemije, prisutnost neuropatije kod pacijenata s dijabetesom).¹⁰⁷ Klinički pregled pacijenta ujedno uključuje uz inspekciju procjenu vaskularnog statusa pacijenta – palpaciju arterijskih pulsacija na donjim ekstremitetima, znakove venske insuficijencije te prisutnost neuropatije.

Među dijagnostičkim pretragama valja izdvojiti: laboratorijske pretrage (KKS, biokemijske pretrage, HbA1c, proteinogram), AB indeks (engl. *ankle/brachial index* – omjer tlakova na ruci i nozi), CDFI arterija i vena donjih ekstremiteta, MSCT angiografiju krvnih žila donjih ekstremiteta, RTG stopala, bris rane, biopsiju rane te procjenu nutritivnog statusa.¹⁰⁸

Kirurški tretman rane uključuje nekrektomiju, tj. debridman rane ako je dostupno i moguće u lokalnoj anesteziji u ambulantnim uvjetima. U slučaju gangrene potrebno je učiniti amputaciju do zdravog tkiva. U slučaju opsežnije zahvaćenosti tkiva bit će potrebno učiniti navedeni tretman u regionalnoj ili općoj anesteziji u bolničkim uvjetima.

Ovisno o dobivenim rezultatima dijagnostičke obrade vaskularnog statusa potrebno je učiniti revaskularizacijski zahvat (PTA ili operativno angiokirurško liječenje u slučaju arterijske insuficijencije, a kod venskih ulkusa operativno rješavanje venske insuficijencije i primjenu kompresivne terapije). Ponekad će uz suradnju plastičnog kirurga biti potrebno izvesti plastično-rekonstruktivni zahvat. U slučaju značajne infekcije rane potrebno je provesti ciljanu antibiotsku terapiju prema mikrobiološkim nalazima iz brisa rane. Kao dodatne suportivne mjere u cijeljenju kroničnih rana pozitivne učinke može imati tretman hiperbarične oksigenacije (HBO).

Potrebna je multidisciplinarni pristup i u liječenje trebaju biti uključeni liječnik obiteljske medicine, diabetolog, vaskularni kirurg, infektolog, plastični kirurg i klinički nutricionist.⁹⁶ Nakon inicijalnog pregleda, učinjene detaljne dijagnostičke obrade, kirurškog debridmana rane i kada je potrebno revaskularizacijskog zahvata, ordiniranja odgovarajuće antibiotske terapije kao i nutritivne potpore, daljnje previjanje kronične rane i praćenje cijeljenja odvija se u ambulantnim uvjetima ako to dopušta opće stanje pacijenta. Redovito previjanje rane moguće je uz odgovarajuće hidrokolooidne obloge putem nadležnog liječnika i kućne njege svakih nekoliko dana uz nastavak nutritivne terapije.

Kontrolni specijalistički pregledi obavljaju se u početnim fazama redovito svaki tjedan do dva tjedna te

uključuju praćenje lokalnog statusa (smanjivanje površine rane, sekrecije, prisutnost granulacija i sl.), a potom, ako je tijekom cijeljenja zadovoljavajući, u razmacima od mjesec dana. Uz praćenje lokalnog statusa rane potrebno je pratiti i nutritivni status pacijenta.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: MK, PG, DVB, AM, ZP, AK, PP, VP, TP

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: MK, SR, KM, AK, AL

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: PG, DVB, KM, ZP, TP

KRITIČKA REVIZIJA: MK, PG, DVB, AL

LITERATURA

- Martino L, Olsson M, Bajpai R, Soljak M, Upton Z, Schmidtchen A i sur. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Epidemiol*. 2019;29:8-15.
- Consensus paper on venous leg ulcer. The Alexander House Group. *J Dermatol Surg Oncol*. 1992;18(7):592-602.
- Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet*. 2005;366:1736-43.
- Barchitta M, Maugeri A, Favara G, Magnano San Lio R, Evola G, Agodi A i sur. Nutrition and Wound Healing: An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5):1119.
- Serena TE. A Global Perspective on Wound Care. *Adv Wound Care* 2014;3:548-52.
- Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367-75.
- Sheehan P, Jones P, Caselli A, Giurini JM, Veves A. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1879-82.
- Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci*. 2004;9:283-9.
- Koh TJ, DiPietro LA. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage. *Expert Rev Mol Med*. 2011;13:e23.
- Mor-Vaknin N, Punturieri A, Sitwala K, Markovitz DM. Vimentin is secreted by activated macrophages. *Nat Cell Biol*. 2003;5(1):59-63.
- Han G, Ceilley R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Adv Ther*. 2017;34(3):599-610.
- Odland G, Ross R. Human wound repair. I. Epidermal regeneration. *J Cell Biol*. 1968;39(1):135-51.
- Ross R, Everett NB, Tyler R. Wound healing and collagen formation. VI. The origin of the wound fibroblast studied in parabiosis. *J Cell Biol*. 1970;44(3):645-54.
- Darby IA, Hewitson TD. Fibroblast differentiation in wound healing and fibrosis. *Int Rev Cytol*. 2007;257:143-79.
- Attinger CE, Steinberg JS, Meyr AJ. Debridement of the Diabetic Foot Wound. U: Armstrong DG, Lavery LA, ur. *Clinical Care of the Diabetic Foot*. 2. izd. Alexandria: American Diabetes Association; 2010, str. 49.
- Howes EL, Harvey SC. The strength of the healing wound in relation to the holding strength of the catgut suture. *N Engl J Med*. 1929;200:1285.
- Haukipuro K. Synthesis of collagen types I and III in re-incised wounds in humans. *Br J Surg*. 1991;78(6):708-12.
- Dodson MK, Magann EF, Meeks GR. A randomized comparison of secondary closure and secondary intention in patients with superficial wound dehiscence. *Obstetr Gynecol*. 1992;80(3 Pt 1):321-4.
- Walters MD, Dombroski RA, Davidson SA, Mandel PC, Gibbs RS. Reclosure of disrupted abdominal incisions. *Obstetr Gynecol*. 1990;76(4):597-602.
- Sobotka L, ur. *Basics in Clinical Nutrition*. 5. izd. Prague: Galen and ESPEN; 2019, str. 477-80.
- Ho CH, Powell HL, Collins JF, Bauman WA, Spungen AM. Poor nutrition is a relative contraindication to negative pressure wound therapy for pressure ulcers: preliminary observations in patients with spinal cord injury. *Adv Skin Wound Care*. 2010;23(11):508-16.
- Moore Z, Butcher G, Corbett LQ, McGuinness W, Snyder RJ, van Acker K. Exploring the concept of a team approach to wound care: Managing wounds as a team. *J Wound Care*. 2014;23 Suppl 5b:S1-S38.
- Morton LM, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds: Differential diagnosis and evaluation of chronic wounds. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(4):589-605; quiz 605-6.
- Gethin G, Probst S, Stryja J, Christiansen N, Price P. Evidence for person-centred care in chronic wound care: A systematic review and recommendations for practice. *J Wound Care*. 2020;29(Sup9b):S1-S22.
- Strohal R, Dissemond J, Jordan O'Brien J, Piaggese A, Rimdeika R, Young T i sur. EWMA document: Debridement. An updated overview and clarification of the principle role of debridement. *J Wound Care*. 2013;22(Suppl. 1):S1-S52.
- Probst S, Seppänen S, Gerber V, Hopkins A, Rimdeika R, Gethin G. EWMA Document: Home Care-Wound Care: Overview, Challenges and Perspectives. *J Wound Care*. 2014;23(Suppl 5a):S1-S41.
- Apelqvist J, Willy C, Fagerdahl AM, Fraccalvieri M, Malmsjö M, Piaggese A i sur. EWMA Document: Negative Pressure Wound Therapy. *J Wound Care*. 2017;26(Suppl 3):S1-S154.
- Piaggese A, Bassetto F, den Braber E, Dalla Paola L, Marques A, Palla I i sur. New technologies for tissue replacement. *J Wound Management*. 2023;24(Suppl 1):S1-S130.
- Quain AM, Khardori NM. Nutrition in Wound Care Management: A Comprehensive Overview. *Wounds*. 2015;27(12):327-35.
- Herberger K, Müller K, Protz K, Zyriax BC, Augustin M, Hagenström K. Nutritional status and quality of nutrition in chronic wound patients. *Int Wound J*. 2020;17(5):1246-54.
- Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M; *Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN)*. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*. 2003;22(4):415-21.
- Samaniego-Ruiz MJ, Llatas FP, Jiménez OS. Assessment of chronic wounds in adults: an integrative review. *Rev Esc Enferm USP*. 2018;52:e03315.
- Sobotka L, ur. *Basics in Clinical Nutrition*. 5. izd. Prague: Galen and ESPEN; 2019, str. 480-3.
- Renner R, Garibaldi MDS, Benson S, Ronicke M, Erfurt-Berge C. Nutrition status in patients with wounds: a cross-sectional

- analysis of 50 patients with chronic leg ulcers or acute wounds. *Eur J Dermatol.* 2019;29(6):619-26.
35. Barber GA, Weller CD, Gibson SJ. Effects and associations of nutrition in patients with venous leg ulcers: A systematic review. *J Adv Nurs.* 2018;74(4):774-87.
 36. Posthauer ME, Banks M, Dorner B, Schols JM. The role of nutrition for pressure ulcer management: national pressure ulcer advisory panel, European pressure ulcer advisory panel, and pan pacific pressure injury alliance white paper. *Adv Skin Wound Care.* 2015;28(4):175-88; quiz 189-90.
 37. Munoz N, Posthauer ME, Cereda E, Schols JMGA, Haesler E. The Role of Nutrition for Pressure Injury Prevention and Healing: The 2019 International Clinical Practice Guideline Recommendations. *Adv Skin Wound Care.* 2020;33(3):123-36.
 38. Montfrans CV, Stok M, Geerkens M. Biology of chronic wounds and new treatment strategies. *Phlebology.* 2014;29 (Suppl 1):165-7.
 39. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K i sur. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen.* 2003; 11(Suppl 1):S1-28.
 40. Thomas DR, Rodeheaver GT, Bartolucci AA, Franz RA, Sussman C, Ferrell BA i sur. Pressure ulcer scale for healing: derivation and validation of the PUSH tool. The PUSH Task Force. *Adv Wound Care.* 1997;10(5):96-101.
 41. Bartolucci AA, Thomas DR. Using principal component analysis to describe wound status. *Adv Wound Care.* 1997;10 (5):93-5.
 42. Stotts NA, Rodeheaver GT, Thomas DR, Frantz RA, Bartolucci AA, Sussman C i sur. An instrument to measure healing in pressure ulcers: development and validation of the pressure ulcer scale for healing (PUSH). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(12):M795-9.
 43. Molnar JA, Underdown MJ, Clark WA. Nutrition and Chronic Wounds. *Adv Wound Care.* 2014;3(11):663-81.
 44. Breslow RA, Hallfrisch J, Guy DG, Crawley B, Goldberg AP. The importance of dietary protein in healing pressure ulcers. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41(4):357-62.
 45. Russell L. The importance of patients' nutritional status in wound healing. *Br J Nurs.* 2001;10(Suppl 6):S42, S44-9.
 46. Evans C. Malnutrition in the elderly: a multifactorial failure to thrive. *Perm J.* 2005 Summer;9(3):38-41.
 47. Demling RH. Nutrition, anabolism, and the wound healing process: an overview. *Eplasty.* 2009;9:e9.
 48. Cox J, Rasmussen L. Enteral nutrition in the prevention and treatment of pressure ulcers in adult critical care patients. *Crit Care Nurse.* 2014;34(6):15-27; quiz 28.
 49. Ousey K, Cutting KF, Rogers AA, Rippon MG. The importance of hydration in wound healing: reinvigorating the clinical perspective. *J Wound Care.* 2016;25(3):122, 124-30.
 50. Arribas-López E, Zand N, Ojo O, Snowden MJ, Kochhar T. The Effect of Amino Acids on Wound Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis on Arginine and Glutamine. *Nutrients.* 2021;13(8):2498.
 51. Witte MB, Barbul A. Arginine physiology and its implication for wound healing. *Wound Repair Regen.* 2003;11(6):419-23.
 52. Saghaleini SH, Dehghan K, Shadvar K, Sanaie S, Mahmood-poor A, Ostadi Z. Pressure Ulcer and Nutrition. *Indian J Crit Care Med.* 2018;22(4):283-9.
 53. Ziegler TR, Benfell K, Smith RJ, Young LS, Brown E, Ferrari-Baliviera E i sur. Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1990;14:137S-46S.
 54. Armstrong DG, Hanft JR, Driver VR, Smith AP, Lazaro-Martinez JL, Reyzelman AM i sur. Effect of oral nutritional supplementation on wound healing in diabetic foot ulcers: a prospective randomized controlled trial. *Diabet Med.* 2014;31 (9):1069-77.
 55. Sipahi S, Gungor O, Gunduz M, Cilci M, Demirci MC, Tamer A. The effect of oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine and glutamine on wound healing: a retrospective analysis of diabetic haemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2013;14:8.
 56. Bozkırlı BO, Gündoğdu RH, Ersoy E, Lortlar N, Yıldırım Z, Temel H, i sur. Pilot Experimental Study on the Effect of Arginine, Glutamine, and β -Hydroxy β -Methylbutyrate on Secondary Wound Healing. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015; 39(5):591-7.
 57. Norouzi M, Nadjarzadeh A, Maleki M, Khayyat-zadeh SS, Hosseini S, Yaseri M i sur. The effects of preoperative supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine on inflammatory and hematological markers of patients with heart surgery: a randomized controlled trial. *BMC Surg.* 2022;22(1):51.
 58. Burkievcz CJ, Skare TL, Malafaia O, Nassif PA, Ribas CS, Santos LR. Vitamin D deficiency in patients with chronic venous ulcers. *Rev Col Bras Cir.* 2012;39(1):60-3.
 59. Kalava UR, Cha SS, Takahashi PY. Association between vitamin D and pressure ulcers in older ambulatory adults: results of a matched case-control study. *Clin Interv Aging.* 2011;6:213-9.
 60. Zhang YG, Wu S, Sun J. Vitamin D, Vitamin D Receptor, and Tissue Barriers. *Tissue Barriers.* 2013;1(1):e23118.
 61. Halschow-Jensen PM, Sauer J, Bouchelouche P, Fabrin J, Brorson S, Ohrt-Nissen S. Improved Healing of Diabetic Foot Ulcers After High-dose Vitamin D: A Randomized Double-blinded Clinical Trial. *Int J Low Extrem Wounds.* 2023;22(3):466-74.
 62. Rousseau AF, Losser MR, Ichai C, Berger MM. ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns. *Clin Nutr.* 2013;32(4):497-502.
 63. Cunningham JJ. Factors contributing to increase energy expenditure in thermal injury: a review of studies employing indirect calorimetry. *J Parenter Enteral Nutr.* 1990;14:649e56.
 64. Chan LC, Lee MS, Ou YN, Cheng HL, Wang CH. Energy requirements for ICU burn patients in whom the total body surface area affected exceeds 50 percent: a practical equation. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2018;27(6):1182-9.
 65. Rimdeika R, Gudaviciene D, Adamonis K, Barauskas G, Pavalikis D, Endzinas Z. The effectiveness of caloric value of enteral nutrition in patients with major burns. *Burns.* 2006;32:83e6.
 66. Berger MM, Revelly JP, Wasserfallen JB, Schmid A, Bouvry S, Cayeux MC i sur. Impact of a computerized information system on quality of nutritional support in the ICU. *Nutrition.* 2006;22:221e9.
 67. Bernier J, Jobin N, Emptoz-Bonneton A, Pugeat MM, Garrel DR. Decreased corticosteroid-binding globulin in burn patients: relationship with interleukin-6 and fat in nutritional support. *Crit Care Med.* 1998;26:452e60.
 68. Garrel DR, Razi M, Larivière F, Jobin N, Naman N, Emptoz-Bonneton A i sur. Improved clinical status and length of care with low-fat nutrition support in burn patients. *J Parenter Enteral Nutr.* 1995;19:482e91.
 69. Berger MM, Shenkin A. Trace element requirements in critically ill burned patients. *J Trace Elem Med Biol.* 2007;21 (Suppl 1):44e8.
 70. Berger MM, Binz PA, Roux C, Charrière M, Scaletta C, Raffoul W, i sur. Exudative glutamine losses contribute to high needs after burn injury. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2022;46 (4):782-8.
 71. Vanek VW, Matarese LE, Robinson M, Sacks GS, Young LS, Kochchevar M. ASPEN position paper: parenteral nutrition glutamine supplementation. *Nutr Clin Pract.* 2011;26(4):479-94.

72. Wischmeyer P. Glutamine supplementation in parenteral nutrition and intensive care unit patients: are we throwing the baby out with the bathwater? *J Parenter Enteral Nutr.* 2015; 39(8):893-7.
73. Erdem D, Sözen İ, Çakırca M, Örnek D, Kanyılmaz D, Akan B i sur. Effect of Nutritional Support Containing Arginine, Glutamine and β -hydroxy- β -methylbutyrate on the Protein Balance in Patients with Major Burns. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2019;47(4):327-33.
74. Clark A, Imran J, Madni T, Wolf SE. Nutrition and metabolism in burn patients. *Burns & Trauma.* 2017;5(11):9-12.
75. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis †. *Ann Med.* 2017;49(2):106-16.
76. Chun DI, Kim S, Kim J, Yang HJ, Kim JH, Cho JH i sur. Epidemiology and Burden of Diabetic Foot Ulcer and Peripheral Arterial Disease in Korea. *J Clin Med.* 2019;8(5):748.
77. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, Gu Q, Eberhardt MS, Wolz M i sur. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes: 1999–2000 national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care.* 2004;27(7):1591-7.
78. American Diabetes Association. Statistics about diabetes: diabetes from the national diabetes statistics report, 2014. Dostupno na: <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/> [Pristupljeno 12. travnja 2023.].
79. Hunt NA, Liu GT, Lavery LA. The economics of limb salvage in diabetes. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(Suppl 1):289S-295S.
80. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SE, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS i sur. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1679-85.
81. Bus SA, van Netten JJ. A shift in priority in diabetic foot care and research: 75% of foot ulcers are preventable. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(Suppl 1):195-200.
82. Fowkes FG. The measurement of atherosclerotic peripheral arterial disease in epidemiological surveys. *Int J Epidemiol.* 1988;17(2):248-54.
83. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care.* 1998;21(5):855-9.
84. Lebrun E, Tomić-Canic M, Kirsner RS. The role of surgical debridement in healing of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen.* 2010;18(5):433-8.
85. Ulbrecht JS, Hurley T, Mauger DT, Cavanagh PR. Prevention of recurrent foot ulcers with plantar pressure-based in-shoe orthoses: the CareFUL prevention multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2014;37(7):1982-9.
86. Fortington LV, Geertzen JH, van Netten JJ, Postema K, Rommers GM, Dijkstra PU. Short and long term mortality rates after a lower limb amputation. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;46(1):124-31.
87. Pontieri-Lewis V. The role of nutrition in wound healing. *Medsurg Nurs.* 1997;6(4):187-90, 221; quiz 191-2.
88. Moore ZE, Corcoran MA, Patton D. Nutritional interventions for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7(7):CD011378.
89. Jones MS, Rivera M, Puccinelli CL, Wang MY, Williams SJ, Barber AE. Targeted amino acid supplementation in diabetic foot wounds: pilot data and a review of the literature. *Surg Infect (Larchmt).* 2014;15(6):708-12.
90. Tatti P, Barber A. The use of a specialized nutritional supplement for diabetic foot ulcers reduces the use of antibiotics. *J Endocrinol Metab.* 2012;2(1):26-31.
91. European Union of Medical Specialists (EUMS), Geriatric Medicine Section. Definition of geriatrics. Dostupno na: <https://uemsgeriatricmedicine.org/www/land/definition/english.asp> [Pristupljeno 12. travnja 2023.].
92. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L i sur. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr.* 2019;38(1):10-47.
93. Allman RM. Pressure ulcer prevalence, incidence, risk factors, and impact. *Clin Geriatr Med.* 1997;13(3):421-36.
94. Berlowitz DR, Wilking SV. Risk factors for pressure sores. A comparison of cross-sectional and cohort-derived data. *J Am Geriatr Soc.* 1989;37(11):1043-50.
95. Harris CL, Fraser C. Malnutrition in the institutionalized elderly: the effects on wound healing. *Ostomy Wound Manage.* 2004;50(10):54-63. Erratum in: *Ostomy Wound Manage.* 2004;50(11):10.
96. Gomes F, Schuetz P, Bounoure L, Austin P, Ballesteros-Pomar M, Cederholm T i sur. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin Nutr.* 2018;37(1):336-53.
97. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE i sur. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(8):542-59.
98. Yap J, Holloway S. Evidence-based review of the effects of nutritional supplementation for pressure ulcer prevention. *Int Wound J.* 2021;18(6):805-21.
99. Cereda E, Neyens JCL, Caccialanza R, Rondanelli M, Schols JMGA. Efficacy of a Disease-Specific Nutritional Support for Pressure Ulcer Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(6):655-61.
100. Wong A, Chew A, Wang CM, Ong L, Zhang SH, Young S. The use of a specialised amino acid mixture for pressure ulcers: a placebo-controlled trial. *J Wound Care.* 2014;23(5):259-60, 262-4, 266-9.
101. Ogura Y, Yuki N, Sukegane A, Nishi T, Miyake Y, Sato H i sur. Treatment of pressure ulcers in patients with declining renal function using arginine, glutamine and β -hydroxy- β -methylbutyrate. *J Wound Care.* 2015;24(10):478-82.
102. Fife C, Otto G, Capsuto EG, Brandt K, Lyssy K, Murphy K i sur. Incidence of pressure ulcers in a neurologic intensive care unit. *Crit Care Med.* 2001;29(2):283-90.
103. Shiferaw WS, Akalu TY, Mulugeta H, Aynalem YA. The global burden of pressure ulcers among patients with spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21(1):334.
104. Montalcini T, Moraca M, Ferro Y, Romeo S, Serra S, Raso MG i sur. Nutritional parameters predicting pressure ulcers and short-term mortality in patients with minimal conscious state as a result of traumatic and non-traumatic acquired brain injury. *J Transl Med.* 2015;13:305.
105. Medical Advisory Secretariat. Management of chronic pressure ulcers: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2009;9(3):1-203.
106. Karna E, Milyk W, Wołczyński S, Pałka JA. The potential mechanism for glutamine-induced collagen biosynthesis in cultured human skin fibroblasts. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 2001;130(1):23-32.
107. Tatti P, Barber A. Nutritional Treatment of Diabetic Foot Ulcers – A Key to Success. U: Dinh T, ur. *Global Perspective on Diabetic Foot Ulcerations.* InTech; 2011.
108. Campos AC, Groth AK, Branco AB. Assessment and nutritional aspects of wound healing. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11(3):281-8.