



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Милан А. Славковић

**КОМПАРАТИВНА АНАЛИЗА
ЛЕЧЕЊА КОМПЛИКОВАНИХ РАНА
ЕКСТРЕМИТЕТА КОД ДЕЦЕ
МЕТОДОМ НЕГАТИВНОГ ПРИТИСКА И
ВЛАЖНОГ ПРЕВИЈАЊА**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ниш, 2023.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Milan A. Slavković

**A COMPARATIVE ANALYSIS
OF THE TREATMENT OF COMPLICATED
EXTREMITY WOUNDS IN CHILDREN
USING THE METHODS OF NEGATIVE PRESSURE
WOUND THERAPY AND
WET-TO-MOIST DRESSING**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2023.

Подаци о докторској дисертацији

Ментор: Доц. Др Драгољуб Живановић, доцент за ужу научну област хирургија, Медицински факултет универзитета у Нишу

Наслов: Компаративна анализа лечења компликованих рана екстремитета код деце методом негативног притиска и влажног превијања

Резиме: Лечење компликованих рана је сложено посебно у децјем узрасту, због психичких, психолошких и физиолошких особености децјег организма. Традиционални метод лечења – „влажно превијање“, који подразумева свакодневно превијање, , деца тешко подносе, па је за ове процедуре неопходна општа анестезија. Потреба да се постигне брже зарастање ране, са што мање болних процедура, ране мобилизације и краће хоспитализације, намеће примену другачијих метода лечења. Једна од таквих је метода негативног притиска -ТНП. Имајући у виду оскудност објављених података о ефикасности и безбедности примене негативног притиска у лечењу компликованих рана код деце, и недостатак поређења резултата ове са класичном методом влажног превијања, спроведено је проспективно истраживање којим је обухваћено 58 пацијената узраста млађег од 18 година, лечених због компликованих рана екстремитета. У групи испитаника било је 34 пацијената који су лечени методом ТНП, а у контролној групи 24 пацијената лечених класичним важним превијањем. Према скору ране, у испитиваној групи ране су биле теже. Број превијања био је већи у контролној групи у којој је дужина хоспитализације била краћа. У току ТНП забележено је значајно смањење параметара инфламације у испитиваној групи. Скор ожилка је био бољи у испитиваној групи. Број компликација био је исти у обе групе. Терапија негативним притиском је ефикаснија у лечењу компликованих рана код деце, јер је примењивана код тежих компликованих рана, дефинитвно покривање рана могуће је једноставнијом техником, постигнут је бољи скор ожилка и број конверзија из терапије влажним превијањем у ТНП био је велики.

Научна област: Медицина

Научна дисциплина: Хирургија

Кључне речи:

Компликоване ране, терапија негативним притиском, метода влажног превијања, педијатријска популација, отворени прелом, инфекција ране,

УДК:

617.3-089:616-001-053.2(043.3)

CERIF
класификација:

B 600 Хирургија, ортопедија, трауматологија

Тип лиценце
Креативне
заједнице:

CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor:	Assist. Prof. Dragoljub Zivanovic, M.D. PhD, Assistant Professor of Surgery, University of Nis Faculty of Medicine
Title:	A Comparative Analysis of The Treatment of Complicated Extremity Wounds in Children Using the Methods of Negative Pressure Wound Therapy and Wet-to-Moist Dressing
Abstract:	The treatment of complicated wounds is complex, especially in children's age, due to the psychological, psychological, and physiological peculiarities of the child's organism. The traditional method of treatment - wet-to-moist dressing (WTM), which involves daily dressing, is difficult for children to tolerate, so general anesthesia is necessary for these procedures. The need to achieve faster wound healing, with as few painful procedures as possible, with early mobilization and shorter hospitalization, requires the use of different treatment methods. One such method is the negative pressure wound therapy NPWT. Bearing in mind the paucity of published data on the effectiveness and safety of the use of NPWT in the treatment of complicated wounds in children, and the lack of comparison of its results with the classic method, a prospective study was conducted that included 58 patients aged younger than 18 years, treated for complicated extremity wounds. There were 34 patients in the study group who were treated with NPWT, and 24 patients in the control group, who were treated with WTM. According to the wound score, the wounds were more severe in the study group. The number of dressings changes was higher in the control group in which the length of hospitalization was shorter. During the NPWT a significant decrease in inflammation parameters was recorded in the study group. The OSAS scar score was better in the study group. The number of complications was the same in both groups. Negative pressure wound therapy is more effective in the treatment of complicated wounds in children, because it was applied to more difficult complicated wounds, definitive wound coverage was possible with a simpler technique, a better scar score was achieved and the number of conversions from WTM to NPWT was high.
Scientific Field:	Medicine
Scientific Discipline:	Surgery
Key Words:	complicated wounds, negative pressure wound therapy, wet to moist dressing, pediatric population, open fractures, wound infection

UDC:

617.3-089:616-001-053.2(043.3)

CERIF
Classification:

B600 Surgery, orthopaedics, traumatology

Creative
Commons
License Type:

CC BY-NC-ND

Садржај

1	Увод.....	1
1.1.	Дефиниција и класификација рана.....	1
1.1.1.	Подела ране према начину зарастања	2
1.2.	Физиологија зарастања ране	3
1.2.1.	Фаза хемостазе.....	3
1.2.2.	Фаза инфламације.....	4
1.2.3.	Фаза пролиферације	5
1.2.4.	Фаза ремоделовања	7
1.3.	Фактори који утичу на зарастање ране.....	7
1.3.1.	Узраст пацијента.....	8
1.3.2.	Хипоксија	9
1.3.3.	Лекови који утичу на зарастање ране.....	9
1.3.4.	Системски поремећаји	10
1.3.5.	Исхрана.....	10
1.3.6.	Инфекција ране	11
1.3.7.	Додатни фактори ризика зарастања ране код педијатријских болесника.....	19
1.4.	Основни принципи лечења компликованих рана екстремитета	20
1.4.1.	Процена ране.....	20
1.4.2.	Контрола бола	24
1.4.3.	Антибиотска профилакса.....	25
1.4.4.	Хируршки третман ране.....	27
1.4.5.	Дебридман	27
1.4.6.	Средства за чишћење ране.....	28
1.4.7.	Врсте облога и завоја	30
1.4.8.	Стабилизација отворених прелома екстремитета	31
1.4.9.	Употреба кожных трансплантата и мекоткивних режњева за дефинитивно покривање ране.....	33
1.5.	Компликације у лечењу компликованих рана екстремитета	36
1.5.1.	Компартмент синдром (синдром мишићних одељака).....	36
1.5.2.	Некротизирајући фасцитис.....	36
1.5.3.	Исхемијско-реперфузијске повреде.....	37
1.5.4.	Преломи костију екстремитета	37
1.5.5.	Ожиљак након третмана ране.....	38
1.6.	Историјат и подела дренажа, еволуција терапије негативним притиском.....	38
1.6.1.	Принцип функционисања терапије негативним притиском	42
2.	Циљеви истраживања.....	47
3.	Материјал и методе.....	49

3.1. Место и време истраживања.....	49
3.2. Испитаници	49
3.3. Груписање испитаника са компликованим ранама	50
3.4. Топографска подела екстремитета	50
3.4.1 Топографска подела доњих екстремитета.....	50
3.4.2. Топографска подела горњих екстремитета.....	52
3.5. Одређивање површине ране	53
3.6. Скор ране	54
3.7. Лечење рана.....	55
3.7.1. Иницијално збрињавање и обрада ране	55
3.7.2. Метода влажног превијања.....	56
3.7.3. Метода негативног притиска	56
3.7.4. Дефинитивно покривање ране	58
3.8. Хематолошке и биохемијске анализе	58
3.9. Компликације	59
3.10. Скор ожиљка	59
3.11. Софтвер коришћен за обраду података	60
3.12. Статистичка анализа података	62
4. Резултати	63
4.1. Демографски подаци	63
4.2. Резултати анализе карактеристика рана	65
4.2.1. Врсте рана.....	65
4.2.2. Површина ране.....	71
4.2.3. Експонираност структура у рани	72
4.2.4. Инфекција ране	76
4.2.5. Скор ране.....	79
4.3. Резултати лечења	84
4.3.1. Дужина лечења	84
4.3.2. Број превијања	87
4.3.3. Начин дефинитивног покривања рана у испитиваној и контролној групи ..	89
4.3.5. Антибиотска и аналгетска терапија.....	95
4.7.6. Лабораторијски параметри	98
4.7.7. Трансфузија еритроцита и смрзнуте свеже плазме	101
4.3.8. Компликације.....	103
4.3.9. Скор ожиљка	107
4.3.10. Корелације OSAS скорa ожиљка	107

4.3.11.	Линеарне регресионе анализе предиктора за <i>OSAS</i> скорa ожиљка	110
5.	Дискусија.....	115
5.1.	Демографске карактеристике.....	115
5.2.	Карактеристике рана	117
5.2.1.	Врсте рана.....	117
5.2.2.	Површина ране.....	117
5.2.3.	Експонираност структура у рани	118
5.2.4.	Инфекција.....	119
5.2.5.	Скор ране	120
5.3.	Лечење	121
5.3.1.	Трајање лечења	121
5.3.2.	Превијање	123
5.3.3.	Дефинитивно покривање ране	125
5.3.4.	Медикаментна терапија за време лечења	126
5.3.5.	Хематолошки и биохемијски параметри.....	127
5.3.6.	Трансфузија крви и крвних деривата	127
5.3.7.	Компликације	129
5.4.	Скор ожиљка.....	130
6.	Закључак.....	132
7.	Референце	133

Скраћенице:

CDC - Центар за контролу и превенцију болести, Сједињене Америчке Државе

ESCMID – Европско удружење клиничке микробиологије и инфективних болести

IWII – Интернационални институт за инфекцију рана

V.A.C[™] – Вакуумом потпомогнуто затварање рана

WS – Скор за процену тежине ране

OSAS – Опсервациона скала за процену ожиљака

ССП – Свеже смрзнута плазма

Захвалница

Најсрдачније се захваљујем свом ментору ,Др Драгољубу Живановићу, доценту Медицинског факултета у Нишу на изузетној подршци, саветима и залагању током целокупних докторских студија као и за праве смернице у вођењу и изради ове докторске дисертације. Његова стручност и преданост су ме инспирисале да наставим даље и истрајем у свом циљу.

Рад посвећујем својој супрузи Магдалени која ми је својим пожртвовањем и стрпљењем дала снагу да истрајем у својим циљевима као и нашој ћерки Лани која ми обасјава и улепшава сваки дан и подсећа на оно што је заиста важно у животу.

Такође рад посвећујем својој мајци, Анђелки, која ме је целог живота подржавала и пружала безрезервну љубав, неопходне савете, подстицај, веру и охрабривања, без чега овај тежак пут не би био могућ.

Захваљујем се свима који су били део овог пута пружајући подршку, савете и инспирацију

I Увод

Повреде и ране су међу водећим узроцима морбидитета и mortalитета деце свих узраста, а посебно међу децом старијом од годину дана (1).

1.1. Дефиниција и класификација рана

Рана представља физичко и функционално оштећење коже и слузокоже, са или без повреда дубљих ткива и структура. Ране могу настати деловањем механичког оруђа и оружја, након хируршке интервенције или било ког механизма који доводи до смањене перфузије коже и поткожног ткива. Рану карактеришу: а) облик отвора ране (неправилан или правилан, чунаст, звездаст и др.), б) ивице отвора ране (назупчене, глатке, огуљене, крвљу подливане, огарене и др.), ц) углови ране (засечени, зацепљени), д) простор ране (странице, садржај, изглед зидова, ткивни мостићи), е) дно ране (кост, меко ткиво) и ф) околина ране (нагњечена, ненагњечена, огарена) (2).

Ране се према дубини могу поделити на:

- површне
- дубоке
- ране пуне дебљине.

Површне ране захватају епидерм и најповршнији слој дерма - папиларни дерм. Оне зарастају епителизацијом из лојних, знојних жлезда и фоликула длаке, и не долази до формирања ожиљака и контракције ране. Овакве ране зарастају унутар десет дана уколико се одржава адекватна средина.

Дубоке дермалне ране захватају дубље слојеве дерма и зарастају комбинацијом реепителизације и контракције са формирањем ожиљака, у интервалу од 10. до 21. дана.

Ране пуне дебљине захватају поткожно ткиво (мишиће и масно ткиво) пружајући се све до кости и тетива.

Према времену које је неопходно да рана зарасте постоји подела на акутне и хроничне ране.

Акутне ране зарастају пратећи нормалне фазе зарастања, са потпуним функционалним и анатомским опоравком.

Хроничне ране не пролазе све фазе зарастања, већ се један или више стадијума пролонгира и самим тим не могу да зарасту у адекватном временском периоду (3).

Најчешће долази до застоја у ангиогенези, ћелијској миграцији или инервацији (4) а због неспособности организма да поднесе непрекидно дејство фактора као што су поновљена траума, континуирани притисак и тензија у пределу ране, смањена ткивна перфузија, присуство обољења које не само да доприносе настанку ране него утичу и на њено успорено зарастање уз много других локалних или системских фактора (3). Новорођенчад и деца имају значајан ризик за развој акутних и/или хроничних рана. Сагледавајући преваленцу хроничних хоспиталних рана у овом узрасту најчешће се ради о ранама које настају након трауме, апликације медицинских апарата или због имобилизације, а потом о дерматитису изазваном пеленама. Значајан број деце се отпушта из болнице са хроничном раном или стомом што је предиспозиција за нарушавање интегритета коже и захтева неки облик кућне неге ране (5).

Компликоване ране су посебан ентитет и дефинишу се као комбинација претеће или активне инфекције и великог ткивног дефекта (6). Углавном се мисли на хроничне дубоке ране или ране пуне дебљине које споро зарастају или не зарастају уопште. Овакве ране су контаминирани, независно од узрока, величине, локације и начина лечења, а да ли ће доћи до инфекције или не зависи од вируленције микроорганизма, броја и типа микроорганизма као и од локалне перфузије ткива и имуне компетентности пацијента (7). Узрок овакве ране може бити траума, стање након инфекције или комплексне хируршке интервенције. Ране могу иницијално бити некомпликоване, а да се касније конвертују у компликоване због великог дефекта, неадекватног хируршког затварања, исхемије, лоше анастомозе и инфекције. Присуство страног материјала у рани омета процес зарастања и повећава ризик од инфекције и некрозе. Присуство инфекције у рани је значајан погоршавајући фактор, јер инфициране ране, било хируршке или трауматске, споро зарастају.

1.1.1. Подела ране према начину зарастања

Примарно зарастање ране (*sanatio per primam intentionem*) настаје код чистих рана које су затворене шавовима, ткивним лепком, адхезивним тракама или стаплерима у року од 12 до 24 сата од настанка ране. Ово је најбржи начин зарастања и са најмање компликација, под условом да се рана адекватно обради и затвори. На тај начин углавном зарастају хируршке ране или чисте површне трауматске ране без великог дефекта, где је оштећен епидерм и мала количина поткожног ткива или веће ране које су покривене трансплантатом или режњем. Код оваквих рана процес зарастања тече кроз све фазе неометано. Неке контаминирани ране могу да се оставе отворене неко време пре него што се затворе, обично три до четири дана како би се спречио настанак инфекције. Овај начин зарастања ране је одложено зарастање (8).

Одложено зарастање ране (*sanatio per secundam intentionem*) - Ова врста зарастања се одвија код рана чије је зарастање компликовано већим ткивним дефектом или инфекцијом. С обзиром да су ткивни дефекти обично велики, уместо епителизације преовладава фиброплазија и ангиогенеза, тако да настаје и већа количина гранулационог ткива, као и већа контракција ране (6). Одложено зарастање траје дуже и може се компликовати инфекцијом, продуженим зарастањем, контрактурама и функционалним поремећајима.

1.2. Физиологија зарастања ране

Зарастање ране је компликован процес који има за циљ успостављање интегритета оштећеног ткива. Овај процес је формално подељен на четири фазе а фазе се значајно преклапају и сигнални молекули из једне фазе утичу на све остале фазе (9).

Фазе зарастања ране су:

1.2.1. Фаза хемостазе

Ова фаза омогућава спречавање губитка велике количине крви са повређене површине, док истовремено ствара подлогу за коју могу да се вежу ћелије које учествују у имуном одговору и зарастању ране (10). Одмах по формирању ране и оштећењу крвних судова, долази до вазоконстрикције крвних судова. Ова спонтана вазоконстрикција је довољно јака да успори или чак заустави крварење из крвних судова пречника до 5mm (7), док је код већих крвних судова потребна примена компресије, лигатура или коагулације, као медицинских мера хемостазе. Међутим, вазоконстрикција траје само неколико минута док не преовладају хипоксија и ацидоза, чиме долази до пасивне релаксације крвних судова и крварење се наставља. Из овог разлога је битан наставак процеса хемостазе који доводи до формирања коагулума, с обзиром да вазоконстрикција сама по себи није довољна за перманентну хемостазу. Тромбоцити се гомилају у оштећеним крвним судовима. У контакту са колагеном и другим компонентама екстрацелуларног матрикса покрећу коагулациону каскаду и ослобађање фактора раста и цитокина који су важни за зарастање ране (тромбоцитни фактор раста, инсулину сличан фактор раста, епидермални фактор раста, трансформирајући фактор раста бета, тромбоцитни фактор IV), јер стимулишу инфламаторни одговор и ћелијску миграцију путем хемотаксе. На тај начин настаје крвни угрушак кога чине фибронектин, фибрин, витронектин и тромбоспондин. Крвни угрушак је битан за заустављање крварења из ране, али такође преставља матрикс на који се могу надоградити ћелије у каснијим фазама зарастања. Тромбоцити садрже и

вазоактивне супстанце као што је серотонин који повећавају пермеабилност крвних судова (11).

1.2.2. Фаза инфламације

Фаза инфламације обично траје три дана, осим ако не постоје неки други фактори као што су инфекција, страно тело или некротични материјал који утичу на то да траје дуже или да се никад не заврши. Циљ ове фазе је да се елиминишу микроорганизми и некротични материјал из ране. Клинички знакови ове фазе су оток (*tumor*), црвенило (*rubor*), бол (*dolor*), повишена локална температура (*calor*), смањена функција (*functio laesa*). Ова фаза се може даље поделити на рану и касну фазу (12).

1.2.2.1. Рана фаза инфламације

У овој фази долази до повећане васкуларне пермеабилности и целуларне мобилности. Најзаступљенија ћелијска популација ране фазе инфламације су полиморфонуклеарни (ПМН) леукоцити који се јаве у рани за 24 до 48 сати. Њих привлаче хемоатрактивни агенси - трансформирајући фактор раста бета ($TGF-\beta$) (*transforming growth factor- β*), протеинске компоненте комплемената (C3a и C5a) (*anaphylatoxins*), продукти бактерија и екстрацелуларног матрикса (13). Они се везују за ендотелне ћелије које се налазе у непосредној близини ране а затим се провлаче између ендотелних ћелија (процес дијапедезе) (14). Полиморфонулеарни леукоцити фагоцитозом уклањају бактерије, стране честице и девитализовано ткивно и онда их уништавају ензимима и супероксидним радикалима који настају из молекуларног кисеоника, због чега је оксигенација ткива битна у току зарастања (15). Ови леукоцити се не враћају у крв, већ након обављене функције одумиру специфичном врсте апоптозе – NET (*neutrophil extracellular traps*) коју чине неутрофилне екстрацелуларне замке. NET подразумева разградњу мембране леукоцита и избацивања њихове ДНК и цитоплазме из ћелије, што ствара врсту екстрацелуларне мреже која има антибактеријско дејство и чини основу гноја и других ексудата из ране (16). Неке бактерије изазивају појачану и продужену инфилтрацију полиморфонуклеарних леукоцита, што клинички доводи до појаве веће количине гноја.

1.2.2.2. Касна фаза инфламације

Наставља се одмах на рану фазу и траје 46 до 72 сата. Уместо ПМН леукоцита долазе моноцити који се у екстраваскуларном простору фенотипски трансформишу у макрофаге, да би они наставили процес фагоцитозе. Макрофаги су значајни и због тога што ослобађају различите медијаторе, чиме активирају глатке мишићне ћелије,

фибробласте и ендотелне ћелије, што је битно за фазу пролиферације, као и протеолитичке ензиме који учествују у дебридману ране (13).

Клинички се инфламација манифестује у виду црвенила (*рубор*), отока (*тумор*), повишене локалне температуре (*калор*), бола (*долор*) и смањене функције захваћеног дела (*functio laesa*). Повишена температура настаје због вазодилатације и последичне повећане циркулације крви у инфламирано подручје, због чега настаје и оток. До црвенила долази због повећаног броја еритроцита у тој регији. До бола долази или због директног оштећења ткива или због ослобађања медијатора бола у самом процесу инфламације а бол доводи до смањене функције захваћеног дела тела (17).

1.2.3. Фаза пролиферације

Када се успостави хемостаза и из ране уклони девитализовано ткиво, долази до фазе репарације ткива која траје око две недеље. У овој фази се привремени матрикс, кога чине фибронектин, фибрин, витронектин и тромбоспондин замењује гранулационим ткивом што се дешава у року од 3 до 5 дана. Гранулационо ткиво се види у рани као ружичасто (Слика 1), мекано ткиво и добар је показатељ да зарастање ране иде уредним током. Фаза пролиферације се завршава епителизацијом.



Слика 1. Гранулационо ткиво у рани. Слика из архиве аутора

1.2.3.1. Фиброплазија

Ова фаза се карактерише миграцијом фибробласта, стварањем екстрацелуларног матрикса и стварањем гранулационог ткива и траје око две до четири недеље након повређивања (13). Фибробласти настају трансформацијом локалних мезенхималних ћелија и обично су присутни у рани већ унутар прва 24 сата од трауме, а највише их четири до шест дана касније (18). Њих привлаче фактори као што су трансформишући фактор раста бета ($TGF\beta$) и тромбоцитни фактор раста (PDGF) (*platelet-derived growth factor*) (14). Такође, сматра се да хипоксија унутар ране

стимулише фибробласте на диференцијацију и размножавање и самим тим повећава продукцију колагена (19). Када се нађу у рани, стварају велику количину протеина, пре свега гликозаминогликана (хијалуронске киселине), протеогликана, фибронектина и колагена, који чине основне компоненте екстрацелуларног матрикса гранулационог ткива. Колаген је битан фактор у свим фазама зарастања ране, јер даје интегритет и чврстину ткиву (20).

Крајем прве недеље зарастања ствара се обимни екстрацелуларни матрикс. Тада се фибробласти трансформишу у миофибробласте који се контрахују, чиме се приближавају ивицама ране и на тај начин се убрзава зарастање. Након што обаве своју функцију, фибробласти одумиру апоптозом (21).

1.2.3.2. Ангиогенеза

У овом процесу долази до стварања нових крвних судова, што је од круцијалног значаја за зарастање ране, а одвија се континуирано у свим фазама. Ткиво у рани, под дејством хипоксија и оштећења ћелија лучи ове факторе који имају стимулативно, али и инхибиторно дејство на ендотелне ћелије, чиме се раст крвних судова деликатним балансом контролисано усмерава. Стимулациони фактори су фибробластни фактор раста, васкуларни ендотелијални фактор раста (VEGF) (*Vascular endothelial growth factor*), ангиогенин, PDGF, TGF α and β , фактор туморске некрозе - алфа (TNF α) (*Tumour necrosis factor alpha*) који се не детекује у крвном серуму здравих људи, већ његови индикатори расту у присуству инфекције и бактеријских ендотоксина и други (22) док су ангиостатин, ендостатин и многи други инхибиторни фактори (23). У почетку, средина ране није васкуларизована и исхрањује се дифузијом из околних крвних судова. Неки фактори раста као што је фактор раста фибробласта (FGF) (*Fibroblast growth factors*) стимулишу ендотелне ћелије да луче плазминоген активатор и проколагеназу. Плазминоген активатор претвара плазминоген у плазмин, а проколагеназу се конвертује у колагеназу, чиме се разграђује базална ламина крвног суда у коме се налазе. Разградња базалне мембране омогућава миграцију ендотелних ћелија у правцу ангиогенетског стимулуса. Ендотелне ћелије се организују у капиларне тубуле и формирају микроваскуларну мрежу која је значајна компонента гранулационог ткива. Временом, како се у рани акумулира колаген и настаје ожиљак, густина крвних судова се смањује (24).

1.2.3.3. Епителизација

У овој фази долази до митотске пролиферације базалтних ћелија епидерма и миграције епителних ћелија у рани. Пролиферације се наставља док епителна ћелија не дође у контакт са ћелијом истог типа, чиме настаје контактна инхибиција и даље кретање се зауставља, а ствара се базална мембрана. За епителизацију је битна влажна средина, бактериолошка контрола и нутриција (21). Процес епителизације је отежан код рана које нису примарно затворене или зарастају *per secundam*. Код ових рана је повећано растојање које епителне ћелије треба да пређу и оно зависи од ширине, дужине и дубине ране.

1.2.4. Фаза ремоделовања

Ремоделовање ране може трајати од годину дана до две године и у том периоду она добија коначан изглед и чврстину и формира се ожиљак. Овај процес је контролисан регулаторним механизмима који процесима синтезе и деградације компонената екстрацелуларног матрикса доводе до сазревања ране. Снопови колагена се повећавају у дијаметру и постају боље организовани и оријентисани, чиме се повећава и јачина ране, али се јачина ткива никада не може да врати на стање пре повређивања, и обично износи око 80% (13). Уколико се поремети регулаторни механизам који учествује у фази ремоделовања, може доћи до формирања хипертрофичних и келоидних ожиљака.

Келоидни ожиљак је фиброзна структура која се шири ван места где је иницијално настала рана и захвата околну, здраву кожу.

Хипертрофични ожиљак има сличан изглед, с тим што је ограничен на место претходно формиране ране и има тенденцију спонтаног повлачења. Ови ожиљци настају због претеране продукције свих компонената у фази зарастања ране, укључујући и фибробласте, колаген, еластин и протеогликане. Хипертрофични ожиљци настају најчешће на ранама које се налазе на прегибима и местима где је висока тензија, дубоким дермалним опекотинама и ранама које зарастају пер секундам. Келоидни ожиљци немају специфичан узрок, али велики утицај има генетска предиспозиција (25).

1.3. Фактори који утичу на зарастање ране

Фактори који утичу на зарастање ране зависе од пацијента, карактеристика саме ране и локалних фактора.

1.3.1. Узраст пацијента

Процес зарастања се битно разликује у зависности од узраста пацијента почевши од феталног, преко дечјег до одраслог доба. Тако ране настале у феталном периоду пролазе кроз сличне фазе зарастања као у постнаталном периоду, али зарастају брже, без инфламаторног одговора, без фиброзе или формирања ожиљка, а уз потпуни опоравак ткива (26). Овај феномен је откривен пре 40 година и од тада се спроводе интензивна истраживања на пољу феталног зарастања ране како би тај процес могао да се примени на зарастање ране у постнаталном периоду. У почетку се мислило да амнионска течност пружа фетусној рани влажну и стерилну средину, пуну фактора раста, што би било оптимално за овакав вид зарастања. Међутим, истраживања на животињама и људима су показала да ови услови нису неопходни и да је зарастање без ожиљака интринзичка особина феталне коже (26,27). Један од главних узрока за настанак ожиљака у постнаталном периоду су фибробласти, јер се активност феталних фибробласта по много чему разликује од адултних фибробласта (28). Поред тога постоје и друге разлике у феталном и постнаталном зарастању ране. Међутим, овакав процес зарастања се не одвија током целог феталног периода. Већ негде око трећег триместра долази до ожиљавања ткива након повреде. Временска граница између феталног и „одраслог“ механизма зарастања ране је почетак трећег триместра (29). Такође, према истраживањима на животињским моделима, у постнаталном периоду су брзина зарастања и степен контракције ране мањи него у феталном периоду, али већи него у адултном добу што нам показује колики утицај има узраст пацијента на зарастање ране (30,31).

Врло мало података о овој теми је доступно у литератури, јер је зацељивање рана још увек у фази испитивања и променљиво током целог детињства (8).

Деци у узрасту:

- до 6 месеци ране зарастају веома брзо и са врло дискретним ожиљком. То се дешава се јер је инфламаторни одговор незрео, ослабљен а можда се неки феномени зарастања пренаталног периода настављају и након рођења.
- од 6 месеци – 2 године еволутивни образац ожиљака је непредвидив у овом добу, понекад још дискретан, понекад већ веома изражен.
- 2 године – адолесцент је период инфламаторне експресија ожиљка који доминира у овом периоду, а феномен ремоделирања изгледа појачан, већи и онеспособљавајући. Потпуно одсуство или ретки комобидитети који се јављају код младих, здравих организама и физиолошки механизми повезани са растом су неоспорна предност за добар развој дечијих рана. Ожиљавање у овом узрасту је често веома брзо, али може бити и експлозивно. Стварање хипертрофичних ожиљака се може сматрати физиолошким, јер се константно јавља.

С обзиром да је ожиљак велико естетско и функционално оптерећење за пацијента, оваква истраживања су јако значајна, јер у будућности могу да открију како постићи савршено зарастање ране без ожиљака у постнаталном периоду (32).

1.3.2. Хипоксија

Иницијално се у свакој рани јавља хипоксија, без обзира на узраст, због повређивања и тромбозе крвних судова. Перфузија ране кисеоником такође може бити смањена због системских разлога као што је срчана инсуфицијенција или локалних узрока – већих оштећења крвних судова, вазоконстрикције или притиска на ткива. Привремена хипоксија има стимулативно дејство на процес зарастања, јер утиче на стварање фактора раста фибробласта, пре свега TGF β што привремено повећава ћелијску репликацију и започиње процес зарастања (32). Међутим, продужена хипоксија шкоди процесу зарастања, јер је кисеоник важан фактор у свим даљим фазама. Кисеоник је универзално битан за ћелијски метаболизам и стварање енергије у ћелији путем аденозин трифосфата (АТП). За процес зарастања кисеоник је битан јер покреће ангиогенезу, миграцију и размножавање кератиноцита и фибробласта као и синтезу колагена (19). Бактерицидни супероксидни радикали које користе ПМН у фази инфламације настају из молекула кисеоника (34). Утицај кисеоника на зарастање ране је доказан и у клиничким студијама. Греиф са сар. (*Greif et al.*) (35) у свом раду је 500 пацијената код којих је рађена колоректална ресекција поделио у две једнаке групе. Пацијенти из обе групе су за време и два сата после интервенције добијали кисеоник путем маске, једна група је добила 80% , а друга 30% кисеоника. У групи пацијената који су добили 80% кисеоник 13 (5,2%) је имало инфекцију хируршке ране, док је у групи пацијената који су били на 30% кисеоника 28 (11,2%) развило инфекцију хируршке ране (35).

1.3.3. Лекови који утичу на зарастање рана

Медикаменти који утичу на зарастање рана, ремете процес оздрављења и оштећују интегритет коже обухватају антибиотике, антиконвулзиве, инхибиторе ангиогенезе, кортикостероиде и нестероидне антиинфламаторне лекове. Најчешће се ради о успоравању оздрављења, смањеног стварања фибринског депозита и синтезе колагена као и фазе контракције ране. С друге стране лекови као што су сулфат гвожђа, инсулин, хормони штитасте жлезде и витамини могу да побољшају зарастање ране (36).

Кортикостероиди су иницијално почели да се користе за лечење реуматоидног артритиса пре више од 70 година. Од тада се све више користе за лечење других инфламаторних обољења, за имуносупресију, хормонску супституциону терапију, а у топијалном облику за лечење дерматитиса, астме, увеитиса итд. Међутим, још исте

године се верификује хиперадренализам који доводи до депресија у расту појединих мезенхималних ткива, пре свега гранулационог (37) . Каснија истраживања су прецизније показала на које молекуларне механизме у процесу зарастања негативно утичу кортикостероиди (38).

Поред дерма, постоје и синтетичке замене за епидерм као што је „*Epigard*“ које углавном служе да привремено покрију веће површне ране са већ развијеним дермом док не епителизује или се примарно не затвори, или да покрије ране које чекају кожни аутоотрансплантат парцијалне дебљине (39,40).

1.3.4. Системски поремећаји

Дијабетес мелитус (ДМ) је метаболичко обољење за које је добро познато да негативно утиче на зарастање ране. Компликације дијабетеса као што су микроангиопатија, неуропатија и нефропатија неповољно утичу на зарастање ране. И друга метаболичка системска обољења јетре, срца и бубрега, која доводе до нагомилавања метаболичких продуката у организму, могу да имају за последицу успорено зарастање ране. Из овог разлога је неопходан мултидисциплинарни приступ, по могућству централизован, јер је знање из свих области медицине неопходно за лечење компликованих хроничних рана (41).

1.3.5. Исхрана

Смањен унос макро и микронутријената је повезан са поремећајем у свим фазама зарастања ране. Показало се да поремећај у исхрани може да продужи запаљенску фазу, смањи размножавање фибробласта и измени стварање колагена (42). Истраживања су још у претходном веку показала да промене у енергији, метаболизму угљених хидрата, протеина, масти, витамина и минерала након повреде сваки понаособ утиче на зарастање ране (43). Виндзор са сар. (*Windsor et al.*) је показао да преоперативни унос хране има већи утицај на зарастање ране него апсолутни губици протеина и масти из телесних резерви и да преоперативни унос хране може да одржи зарастање ране, независно од нутриционог статуса пацијента (44). Међутим, оно што се види у клиничкој пракси је да већина рана зарасте. На пример, ране код пацијената који су често потхрањени и имунодефицијентни са карциномом езофагуса или код којих је рађена трансплантација бубрега и који имају уремију, углавном зарастају без инфекције или дехисценције, док је са друге стране гојазност значајнији фактор ризика за настанак компликација при зарастању рана због малнутриције (45).

Ове разлике између зарастања рана на животињским моделима и онога што се може клинички приметити може се протумачити тиме да тело даје приоритет рани која

зраста (43). Другим речима, нутријенти који се налазе у организму преусмеравају се ка процесу зрастања ране, како тај процес не би патио. Међутим, то никако не значи да треба занемарити исхрану пацијента, с обзиром да овај механизам функционише код умерено и средње неухрањених пацијената, али код изразито потхрањених пацијената зрастање ране се успорава (45).

1.3.6. Инфекција ране

Познато је да инфекција ране значајно утиче на морбидитет и морталитет пацијента, непожељних козметичких исхода, продужује боравак у болници и повећава трошак лечења. Инфекција ране може довести до септикемије и смрти пацијента. Ране нарушавају епител који је заштитна баријера од спољашње средине што омогућава бактеријама продор дубље у ткиво и даље у крвоток. Присуство бактерија у рани не означава нужно и инфекцију. Контаминација представља присуство бактерија без размножавања. Колонизација је размножавање бактерија без одговора домаћина, док је инфекција одговор домаћина на присуство и размножавање бактерија. Контаминација ране са преко 10^5 микроорганизама, повећава ризик од инфекције. Овај праг може бити значајно нижи у присуству страног материјала, а извор патогена може бити са ендogene флоре коже, мукозних мембрана или шупљих органа пацијента.

Инфекција је посебан је ентитет који се често среће код хируршких пацијената. Центар за контролу и превенцију болести (CDC) (*Centers for Disease Control and Prevention*) дефинише инфекцију хируршке ране као инфекцију која је повезана са хируршком процедуром и која се јавља на месту или у близини хируршког реза унутар 30 или 90 дана, у зависности од врсте хируршке интервенције која се изводи (46). Ради препознавања и превенције ових инфекција CDC је развио класификацију која дели ране на четири класе према степену контаминације:

- Чисте оперативне ране, у којима нема знакова запаљења и рана се затвара примарно. Ове ране немају комуникацију са респираторним, дигестивним, гениталним или уринарним трактом.
- Чисте-контаминирани ране су оперативне ране где постоји комуникација са респираторним, дигестивним, гениталним или уринарним трактом, али у контролисаним условима, без неуобичајених контаминација.
- Контаминирани ране су отворене, свеже акциденталне ране, операције са озбиљним нарушавањем технике стерилности или великим изливом садржаја висцералних органа. У ову категорију спадају и ране са акутном, непурulentном инфламацијом.

- Прљаве хируршке ране су старе трауматске ране које садрже девитализовано ткиво, страна тела или фекалну контаминацију или ране са постојећом клиничком инфекцијом или перфорираним висцералним органом.

Ризик за настанак инфекције расте у зависности од класе хируршке ране (47) и он износи за:

- Чисте ране – 2.1 *
- Чисте – контаминирани ране 3.3 *
- Контаминирани ране 6.4 *
- Прљаве ране 7.1 *

* број инфицираних хируршких рана на 100 операција

Међутим, иако се ова класификација често користи, у пракси, она није превише поуздана, јер настанак инфекције хируршке ране зависи и од других фактора као што су оперативна техника, време трајања операције и опште здравствено стање пацијента.

Трауматске ране могу да поремете природне баријере тела против инвазивних патогена, посебно коже и слузокоже. У зависности од локације иницијалне трауме, путање механичких и балистичких оруђа којим су нанете, поремећених епителних површина, патогених бактерија које колонизују такве површине, као и присуства и природе загађивача из спољашње средине, може се развити широки спектар инфекција код било ког пацијента са траумом.

Рано препознавање инфекција и разумевање индикација за профилаксу су критични елементи у лечењу педијатријских пацијената са траумом. Иако не постоје посебне смернице код педијатријских болесника за посттрауматске инфекције и профилаксу, могуће је екстраполирати највероватније организме који ће колонизовати и инфицирати рану на основу података из литературе ,приказа серија болесника, проспективних испитивања, Црвене књиге Америчке академије за педијатрију (*American Academy of Pediatric's Red Book®*) као и неких информација из смерница Америчког друштва за инфективне болести (*Infectious diseases society of America - IDSA*) за превенцију инфекција повезаних са повредама у рату. Таквим приступом, профилактички антибиотици могу да буду одабрани као одговарајући за повреде пацијента у контексту трауме (48).

Генерално, инфекције су чест узрок болничких компликација међу особама које су преживеле трауму и опекотине, а значајно су повезане са дужином боравка у болници и морталитетом. Подаци из деведесетих година прошлог века су показали да деца која су преживела трауму најчешће су као инфективну компликацију имала апсцесе и инфекцију ране, затим плућне инфекције, бактеријемiju као и перитонитис, остеомијелитис и синуситис. Изолати ових инфекција су углавном били стафилокок, грам негативне бактерије као што су Ешерихија коли, Псеудомонас аеругиноза и Клебсијела пнеумоније, са мањим бројем изолата Стрептококус пиогенес. Иако су

аеробни патогени најчешће изоловани, анаеробни нису реткост, а многе инфекције у природи су биле мешовите.

Тренутне смернице IDSA препоручују једнодневну до тродневну профилаксу (Табела 1) за све ране на екстремитетима укључујући и оне са отвореним преломом.

Табела 1. Општа разматрања патогена и препоруке за антибиотску профилаксу за трауму у вези са регионалном/системском анатомијом

Екстремитети	Разматрање бактерија у односу на регију	Препоручена профилакса
	Стафилококус ауреус	Цефазолин ИБ 30мг/кг (до адултне дозе од 2г) дозирање на 6 до 8 сати у трајању од 1-3 дана до комплетног очишћења
	Група А Стрептококус	
	Коагулаза негативни стафилококус	
	Грам негативни бацили	Неопходна консултација траума, дечје и/или ортопедског хирурга

Код пацијената који развију посттрауматске инфекције, рационална дедукција вероватних патогена на основу поменутих разматрања помоћиће више у одабиру емпиријске терапије до коначне микробиолошка идентификације (48).

1.3.6.1. Биофилм

Инфекција ране може бити додатно компликована постојањем биофилма. Његово присуство је фактор који доприноси одложеном зарастању многих хроничних рана.

Боље разумевање процеса формирања биофилма може да утиче на доношење клиничких одлука пружањем јасније слике о ограничењима конвенционалних терапија за лечење инфекција са биофилмом.

Неколико аспеката чини биофилм клинички релевантним процесом:

- упорност извора инфекције
- отпорност на антимикробне агенсе
- могућност садржаја патогених организама
- могућност размене резистентних плазмида

1.36.1.1.Формирање биофилма

Концепт биофилма су први развили Маршал и сар. (*Marshall et al.*) и даље разрадили Костертон, Флечер, Чараклис (*Costerton, Fletcher, Characklis*) (49–52) . Биофилм је јединствени образац раста у животном циклусу микроба који пружа специфична својства, предности и виши ниво организације слободних живих бактеријских ћелија током колонизације. Гриси са сар., Чарклис, Флечер и Фладгејт (*Geesey et al, Characklis, Fletcher and Floodgate*) (53–55) Флеминг и Вирц (*Flemming, Wuertz*) су много више разјаснили опис биофилма. Навели су да су биофилмови агрегати микроорганизама са различитим сесилним ћелијама након којих следи ћелијска деоба да би се формирали мали кластери, микроколоније и на крају, већа маса бактерија (56). Биофилм се дефинише као заједница бактерија која се налази унутар екстрацелуларног полимера који су саме створиле, што омогућава бактеријама биофилма да се иреверзибилно вежу за неку биотичку или абиотичку подлогу (57). Људски зубни плак, кожа и црева представљају један од доминантних биофилма у еукариотским стаништима.

Биофилмови су опсежно проучавани последњих година, те се дошло до значајних сазнања о његовом формирању , а посебно о блиској повезаности супстрата и површине ћелије.

Формирање биофилма може да се подели у пет фаза: почетно, реверзибилно везивање (1), иреверзибилно везивање (2-3), сазревање (4) и дисперзија (5) као што је приказано на Слици 2. Почетни контакт покретних планктонских бактерија са површином је полазна тачка која је још реверзибилна у овој фази.



Слика 2. Шематски приказ формирања биофилма. Формирање почиње реверзibilним везивањем планктонских ћелија (мале, смеђе овалне слике) након чега следи адхезија на површину (сива црта) (1). Бактерије тада формирају монослој и неповратно се везују тако што стварају екстрацелуларни матрикс (2). Затим се формира микроколонија где се појављује више слојева. (3). Током каснијих фаза биофилм је зрео, формирајући карактеристичне структуре печурке захваљујући полисахаридима (4). Коначно, неке ћелије почињу да се одвајају и биофилм (приказан жутом бојом) ће се распршити (5).

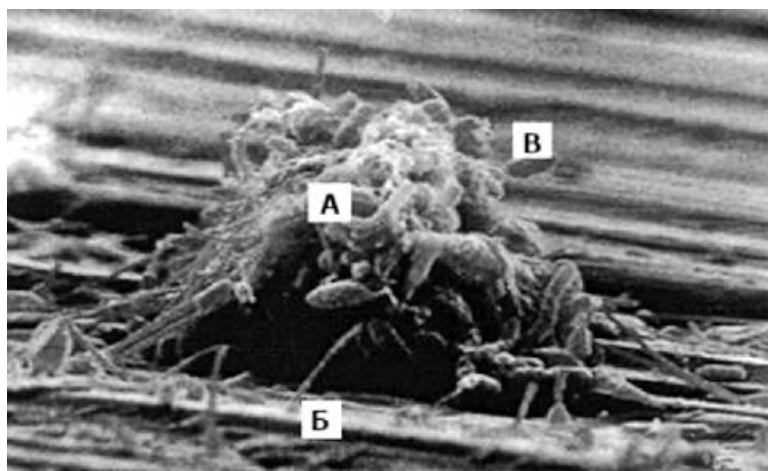
Адаптирано из Vasudevan R. Biofilms: Microbial Cities of Scientific Significance. *J Microbiol Exp* 2014;1(3): 84-98. DOI: 10.15406/jmen.2014.01.00014 (58).

Подлоге обухватају веома широк спектар материјала, од веома хидрофобних (тефлон, разне пластике, латекс, силикон) до високо наелектрисаних хидрофилних материјала (стакло и разни остеосинтетски материјали и метали). Одређени материјали су веома груби док су други глатки (силиконски или тефлонски дренажи и катетери). Неки имају антимикробна својства (катетери импрегнирани антибиотиком). Карактеристике супстрата могу да имају значајни утицај на брзину и обим везивања микроорганизама. Генерално, грубљи и више хидрофобни материјали ће брже развијати биофилмове. Ситуација постаје компликованија када је супстрат смештен у флуидно окружење (крвоток или уринарни тракт) јер се ствара кондициони филм или премаз који се састоји првенствено од протеинског материјала који је присутан у тој течности средини. Овај филм за кондиционирање ће дати хемијска својства површине подлоге која може у потпуности да маскира својства саме подлоге. И карактеристике ћелија су важне поред карактеристика супстрата. Присуство флагела, фимбрија или гликокаликса може да утиче на брзину везивања микроба. Микробна ћелија, једном донесена на површину, мора да савлада одбојност силе

материјала, а њени израштаји (спољашње протеинске структуре бактерија) јој омогућавају да остане трајније везана док се комплетни механизми не успоставе. Хидрофобност површине ћелије је такође важна у процесу насељавања површине.

1.3.6.1.2. Раст биофилма

За површину се неповратно везују ћелије које нису уклоњене нежним испирањем и оне ће започети деобу. Формираће микроколоније које ће производити екстрацелуларне полимере и дефинисаће биофилм. Ове екстрацелуларне полимерне супстанце (ЕПС) се састоје првенствено од полисахарида и могу се открити електронском микроскопијом и хемијском анализом (Слика 3). ЕПС обезбеђује матрицу или структуру за биофилм. Веома су хидриране (98% вода) и чврсто везане за подлогу. Структура биофилма није само хомогени монослој од слузи већ хетерогени, како у простору тако и времену, са воденим каналима који омогућавају транспорт есенцијалних хранљивих материја и кисеоника до ћелија које расту унутар биофилма.



Слика 3. Скенирајући електронски микрограф који приказује развијен биофилм на централном венском катетеру (А), супстрат (Б) и причвршћену ћелију (В).

Преузето из Donlan MR. Biofilm Formation: A Clinically Relevant Microbiological Process. *Clinical Infectious Diseases* 2001;33 (8): 1387–1392 (59).

Биофилмови делују као филтери за хватање честица разних врста, укључујући минерале и компоненте домаћина, као што су фибрин, еритроцити и тромбоцити. Организми биофилма расту спорије од планктонских микроорганизама због недостатка хранљивих материја и/или кисеоника. Ћелије које се одвајају од биофилма, било растом, деобом или уклањањем агрегата биофилма могу да изазову системску инфекцију, а у зависности од многих фактора, укључујући и одговор имуног система домаћина.

1.3.6.1.3. Отпорност биофилма на антимикробна средства

Бактерије унутар биофилма имају другачије фенотипске карактеристике од оних које се налазе у слободном, планктонском облику, а највећи проблем за клиничаре је антибиотска резистенција.

Стварање биофилма је повезано са присуством различитих организама који смањују осетљивост на антимикробне лекове. Цери и сар. (*Ceri et al.*) (60) су открили да је за Ешерихију коли повезану са биофилмом био потребан 1500 пута већи МИЦ (минимална инхибиторна концентрација) ампицилина да би се обезбедила трострука редукција. МИЦ означава минималну инхибиторну концентрацију и дефинише *in vitro* нивое осетљивости или резистенције специфичних бактеријских сојева на примењени антибиотик.

Утицај на антибиотску осетљивост може бити интринзичан (тј. својствен начину раста биофилма) или стечен (тј. изазван аквизицијом плазмидне отпорности).

1.3.6.1.4. Испитивање осетљивости микроорганизама биофилма

Национални комитет за клиничко-лабораторијску стандардизацију NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*) нема одобрен метод за процену ефикасности антимикробних средстава против микроорганизама биофилма. Прихватљив би био онај метод који може предвидети осетљивост микроорганизама биофилма *in vivo*, да је поновљив, јефтин, пружа релативно брзе резултате и да је једноставан за употребу.

Неки клиничари промовишу постојање клиничких знакова присуства биофилма, користећи запажања голим оком која нису заснована на научној основи. Ти знакови су сјајни, провидни, љигав слој на површини ране која не зараста тзв. слаф (*slough*) - присуство љуспица или фибрина и желатинозног материјала који се брзо реформише, за разлику од љуштења и другог девитализованог ткива или фибрина, за које је често потребно више времена за реформисање Слика 4.



Слика 4. Зачарани круг хроничне инфекције ране са биофилмом

Међутим, иако ови знакови могу представљати манифестације биофилма, он се заправо не може видети голим оком. Нови ставови Светског института за инфекцију рана (IWII) (*International Wound Infection Institute*) (61) наводе да све незацељујуће хроничне ране потенцијално садрже биофилм и стога, третман треба да буде усмерен ка ефикасној ерадикацији биофилма и спречавању његовог формирања и реформисања.

У мају 2015.г. Европско друштво за клиничку микробиологију и инфективне болести ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) је објавило упутство за дијагнозу и лечење инфекције биофилмом (62).

1.3.6.1.5. Лечење рана са инфекцијом која подразумева присуство биофилма

Концентрације антимикробних агенаса потребних за инаktivацију биофилма су много веће од концентрација за инаktivирацију системских организама стандардним *in vitro* микродилуцијским тестом. Поред разлике у концентрацији могуће је да одређене категорије антибиотика могу бити ефикасније у односу на друге против микроорганизама биофилма.

Старост биофилма може да утиче на осетљивост антимикробних лекова. Дуготрајнији биофилмови су мање подложни антимикробним агенсима у односу на

млађе. Поред тога, организам са стеченом резистенцијом на присутни биофилм има већу могућност резистенције преносом плазмида. Бактерије биофилма могу да буду отпорне на оралну, интравенску и топикалну антибиотску терапију и врло често је хируршко уклањање подлоге за коју је биофилм везан једина могућност (63).

1.3.6.1.6. Хируршки третман хроничних рана са биофилмом

Хируршки третман хроничних рана са биофилмом обухвата чишћење ране, механички дебридман, лечење дефекта, употребу топикалних антисептика и редовну процену стања. Дебридман ране са биофилмом мора да буде оштар, механички (влакнастим јастучићима, киретажом) и кључан је у третману јер чини да биофилм буде подложен спољашњим агенсима и може да се користи као стална стратегија за сузбијање поновног раста микроба и реформације биофилма (64).

1.3.7. Додатни фактори ризика зарастања ране код педијатријских болесника

Постоји неколико кључних циљева у збрињавању рана педијатријских болесника. Пре свега треба ублажити физичку бол, смањити емоционални стрес и минимизирати ожиљак. Као и код одраслих, лечење треба да буде холистичко и усмерено на болесника.

Иако је кожа деце структурно слична кожи одраслих, деца имају нешто више од половине дебљине коже одраслих. Ова дебљина се повећава са годинама, али генерално педијатријски болесници имају много рањивију кожу од одраслих.

Код педијатријских пацијената са ранама многе факторе ризика треба узети у обзир у плану лечења:

- Смањена способност терморегулације
- Повећан однос површине тела према телесној маси
- Повећан трансдермални губитак воде
- Незрелост система (бубрежни, јетрени, и имуни) који могу повећати вероватноћу инфекције
- Ограничена покретљивост млађих пацијената
- Алтернативне методе за преношење бола
- Лако повређивање епидермалног слоја приликом обраде ране
- Смањена баријерна функција код одојчади и новорођенчад чини да су склонија хемијској апсорпцији, колонизацији и инфекцији.

- Епидермални слој коже је слабије везан за дермис па су подложнији пликовима и булама епидерма и већој осетљивости на фластере
- Пелене повећавају ризик од инфекције и дерматитиса, а што је релевантно за лечење оближњих рана
- Могућност добијања сагласности за лечење
- Ограничене комуникацијске вештине код млађих пацијената (65,66)

1.3.8. Антитетанусна заштита трауматизованих пацијената

Тетанус је ретка, али потенцијално смртоносна инфективна компликација било које повреде. Клостридиум тетани је анаероб који се налази свуда у земљишту, као и у гастроинтестиналном тракту људи и животиња. Споре овог организма могу контаминирати било коју рану. Како се бацил умножава на месту повреде, тетаноспазмички токсин се разрађује и производи своје ефекте на моторним завршним плочама скелетних мишића и синапсама кичмене мождине. Дубоке ране које могу подстаћи анаеробно услове, као и оне које су у великој мери контаминирани земљом или изметом, често се сматрају посебно угроженим, мада све више студија указује да се у 80% случајева јавља у случајевима са релативно безначајним ранама. Како се производи тетаноспазмички токсин, пацијент почиње да доживљава погоршање мишићних грчева услед инхибиције ацетилхолина из нервних завршетака у мишићном ткиву. Понекад се ови мишићни грчеви могу јавити локално око инфицираног места, али токсин обично производи опште манифестације, укључујући тризмус чељусти, грчеве у врату, леђима и стомаку и круто држање (опистотонус), што доводи до генерализованих тоничних напада и евентуалне смрти.

Тетанус се првенствено спречава примањем иницијалне серије вакцина. Историја имунизације пацијента је најважније разматрање након повреде, а у циљу профилаксе тетануса. Центар за контролу и превенцију болести препоручује да се код невакцинисаних пацијената или они са непознатим вакциналним статусом имунизација започне примарном дозом вакцине која садржи тетанусни-токсоид. Поред тога, треба проценити потребу за давањем имуноглобулина (тетабулин) против тетануса (67).

1.4. Основни принципи лечења компликованих рана екстремитета

1.4.1. Процена ране

Када се врши почетна и текућа процена ране, треба узети у обзир следећа разматрања како би се омогућио ефикасан план третмана од стране тима за лечење ране:

- 1.Анатомско разарање
- 2.Крварење
- 3.Бол
- 4.Поремећај функције

Анатомско разарање представља последицу директног ефекта силе на ткиво. Познавање и процена елемената анатомског разарања има за циљ одређивање адекватне хируршке терапије и прогнозу ране.

Елементи анатомског разарања:

1. *Ивице (рубови ране)* представљају отвор на ткиву и могу да буду правилне (посекотине) или неправилне (раздеротине)

Рубови ране се процењују на:

- Боју - ружичасте ивице указују на раст новог ткива; тамне ивице указују на хипоксију; а еритем указује на физиолошки инфламаторни одговор или целулитис
- Контракције и спајање ивица указују на то да се одвија процес зарастања. Подигнуте или заокренуте ивице – подигнуте (где је ивица ране подигнута изнад околног ткива) могу указивати на хипергранулационо ткиво, а закотрљане (где су ивице спуштене према лежишту ране) могу инхибирати зарастање.
- Промене у осећају – појачан бол или одсуство сензација треба испитати

2. *Величина и површина ране (димензија ране)*

Све ране захтевају дводимензионалну процену отвора ране и тродимензионалну процену било које шупљине (68).

- Дводимензионална процена – може се урадити помоћу папирне траке за мерење дужине и ширине у милиметрима. Обим ране може се пратити ако ивице ране нису уједначене - често је потребно за хроничне ране. За одређивање површине ране може да се користи компјутерски програм ImageJ.
- Тродимензионална процена – дубина ране се мери коришћењем навлаженог памучног апликатора.

3. *Кревет (дно) ране*

Клинички изглед кревета (дна ране) ране треба да да одговор на присуство:

- Гранулација - здраво црвено ткиво које се депонује током процеса оздрављења. Представља се као ружичасто/црвено обојено влажно ткиво

и састоји се од новоформираних кола генских, еластинских и капиларних мрежа. Ткиво је добро васкуларизовано и лако крвари.

- Епителизација - је процес којим се површина ране прекрива новим епителом, а почиње када се рана напуни гранулационим ткивом. Ткиво је ружичасто, скоро бело и јавља се само на врху здравог гранулационог ткива.
- Слаф (*sloughy*) - присуство девитализованог жућкастог ткива које се формира акумулацијом мртвих ћелија. Не сме се мешати са присуством гноја.
- Некротично - описује рану која садржи мртво ткиво. Рана може изгледати тврда, сува и црна. Мртво везивно ткиво може изгледати сиво. Присуство мртвог ткива у рани спречава зарастање.
- Хипергранулација - настаје када гранулационо ткиво расте изнад ивице ране. Ово се дешава када се пролиферативна фаза зарастања продужи обично као резултат бактеријске неравнотеже или иритантних сила
- Стање костију
- Стање тетива
- Стање других основних структура

4. Локација и подручје око ране

Околну кожу треба пажљиво испитати као део процеса процене и предузети одговарајуће мере да се заштити од повреда.

5. Присуство инфекције:

Инфекција ране се може дефинисати као присуство бактерија или других организама, који се размножавају и доводе до превазилажења отпорности домаћина. Инфекција може пореметити зарастање и оштетити ткива (локална инфекција) или довести до ширења инфекције или системске болести. Инфекција негативно утиче на зарастање рана и може бити узрок дехисценције ране.

Локални показатељи инфекције:

- Црвенило (еритем или целулитис)
- Ексудат - промена у гнојну течност или повећање количине ексудата
- Малодор
- Локализовани бол
- Локализована топлота
- Едем

Зарастање рана и клиничка инфекција показују инфламаторне одговоре и важно је утврдити да ли су појачани бол, топлота, едем и еритем повезани са инфламаторном фазом зарастања рана или инфекцијом.

Ако је присутан било који од горе наведених клиничких показатеља, потребно је покренути медицински преглед и размотрити микроскопију и брис ране.

6. Ексудат

Настаје код свих акутних и хроничних рана (у већој или мањој мери) као део природног процеса зарастања. Он игра суштинску улогу у процесу лечења јер:

- Садржи хранљиве материје, енергију и факторе раста за метаболизам ћелија
- Садржи велике количине белих крвних зрнаца
- Чисти рану
- Одржава влажну средину
- Стимулише епителизацију

Важно је проценити и документовати врсту, количину, боју и мирис ексудата да бисте идентификовали све промене. Вишак ексудата доводи до мацерације и деградације коже, док премало може довести до исушивања слоја ране. Може постати вискознији и јачег мириса у инфицираним ранама (69).

Компликоване ране настале траумом су често удружене са другим повредама опасним по живот тако да је иницијална стабилизација пацијента од апсолутне важности након чега се приступа процени рана. Посебно треба узети у обзир анатомску позицију ране и могућност ожиљавања око виталних структура као што су нерви и тетиве. Циркумферентне опекотине, краш повреде или лацерације могу да доведу до васкуларне компромитованости тако да је неопходан детаљан, циркумферентан преглед екстремитета и провера неуроваскуларног статуса. Грубим намештањем екстремитета се понекад може успоставити циркулација у васкуларном стаблу уколико је крвни суд био укљештен или у спазму, што треба покушати пре него што се ураде процене перфузије екстремитета. Васкуларни статус треба одредити проценом пулса, капиларног пуњења и температуре коже, Доплер ултразвуком, неинвазивним, васкуларним испитивањима, неуроваскуларним мониторингом ангиографијом и/или артериографијом (70,71).

Палпацијом кости у близини ране може да се открије осетљивост или нестабилност што треба да укаже на повреду скелета. Радиографија у два правца је рутински преглед у случајевима када се сумња на захваћеност коштаних структура. Снимање треба да обухвати зглобове проксимално и дистално од повреде. По потреби се могу да раде и додатна снимања као што су компјутеризована томографија са

тродимензионалном реконструкцијом дефекта, магнетна резонанца, Доплер сонографија ради детаљнијег приказа и планирања лечења.

Артеријска повреда и прекид дисталног дотока крви доводи до ткивне хипоперфузије, која је додатно погоршана хиповолемијским шоком и генерализованом вазоконстрикцијом. Попречно-пругасти мишићи толеришу топлу исхемију само 6 до 8 сати, у зависности од степена повреде и доступности колатералне циркулације.

Поведа меког ткива је додатно погоршана феноменом исхемијско-реперфузиске повреде. Велики крвни судови и вене као и дугачки васкуларни сегменти могу бити здробљени, пробушени или огољени од околног вијабилног меког ткива. Васкуларне повреде су присутне у 10% до 48% случајева комплексне трауме удова, а ампутација у овим случајевима је до 85% (72).

Цртање дијаграма дна ране који показује локацију и количину ткива и структура помоћи ће у процени процеса зарастања. Дигитална камера може да се користи за фотографисање ране у интервалима, да документује и процени напредак у зарастању

Параметри који се одређују при контролној процени ране не би ли се утврдило да ли је постигнуто зарастање ране и да ли треба променити стратегија су исти као и код иницијалне процене.

1.4.2. Контрола бола

Без обзира на врсту аналгезије која се користи, мора да се посвети пажња дозирању и примени исте. Прорачуни дозе су засновани на телесној маси пацијента, врсти лека, начину примене и способности пацијента да лек метаболише. Бол и анксиозност се могу изразити на много различитих начина, у зависности од фазе развоја детета и никад га не треба занемарити. Штетни, а понекад и дугорочни, физички и психички ефекти могу да буду узроковани неадекватним третманом високог нивоа бола и анксиозности детета. Страх, стрес или емоционални стрес код педијатријских пацијената повећавају интензитет бола. Ово додатно компликују изазови у комуникацији који постоје код новорођенчади и веома малих пацијената. Педијатријске скале за процену бола могу да помогну да се процена одвија на начин који је прилагођен нивоу разумевања детета.

Бол може бити важан показатељ абнормалности. Бол повезан са хроничним ранама и ранама које захтевају честе промене завоја може се потценити.

Прецизна процена бола је неопходна у погледу избора најприкладније завоје. Процена бола пре, током и после промене завоја може пружити виталне информације за даље збрињавање ране и избор завоја.

Опште принципи неге рана:

1. Промовисање мултидисциплинарног приступа лечења
2. Иницијална процена пацијента и ране је важна као и кад год дође до промене стања.
3. Размотрити психолошке импликације ране – посебно релевантне у педијатријском окружењу у односу на разумевање развоја и бол повезан са раном и променама завоја.
4. Одредите циљ неге ране и очекиване исходе
5. Поштовање околине фрагилне ране
6. Одржавање равнотеже бактерија - користите асептичну технику када се изводе процедуре за рану
7. Одржавање влажне средине ране
8. Одржавање стабилне температуре ране. Избегавање хладних раствора или излагање ране хладним условима
9. Одржавање киселог или неутралног рН
10. Дозволити да се рана слободно дренира
11. Уклонити мртви простор, али без чврстог запакивања ране
12. Изабрати одговарајуће завоје и технике на основу процене и научних доказа
13. Покренути одговарајућу помоћну терапију рана - нпр. опрема за компресију, удвајање и прерасподелу притиска, ортозе
14. Придржавати се принципа за лечење акутних и хроничних рана (58).

1.4.3. Антибиотска профилакса

Антибиотска профилакса је значајна за спречавање настанка инфекције. Профилаксу треба применити тако да се постигне оптимална концентрација антибиотика у серуму и ткиву за време трајања хируршке интервенције. Код хируршких рана се показало да антибиотска профилакса започета унутар два сата пре интервенције је најефикаснија у спречавању инфекције ране, док се ризик од инфекције повећава са сваким сатом од реза који пролази без антибиотске профилаксе (73). Обично је довољна једна доза антибиотика преоперативно, али треба понекад дати више доза ако операција дуго траје или ако је кратак полуживот антибиотика. У случају губитка крви током интервенције и велике надокнаде течности, треба такође размотрити додавање антибиотика. Антибиотску профилаксу треба ускладити са врстом хируршке интервенције која се изводи, потенцијалним бактеријама које се могу наћи у оперативном пољу као и могућим мултирезистентним бактеријама који се могу наћи у болници где се процедура врши. Профилактичка антибиотска терапија се примењује у случајевима чистих, чистих-контаминираних и контаминираних

елективних хируршких интервенција, као и чистих хитних хируршких интервенција. У случају хитних хируршких интервенција којима се збрињавају контаминирани и прљаве ране неопходно је применити стандардну антибиотску терапију (74).

Патогене бактерије унете преко трауматских рана на екстремитетима могу да доведу до инфекције коже, меког ткива и/или костију. Најчешће патогене бактерије које доводе до инфекције меког ткива и коже екстремитета су Стрептококус групе А (Стрептококус пиогенес) и Стафилококус ауреус. Пиомиозитис и остеомијелитис могу да се развију у условима трауме екстремитета путем ширења инфекције на кост из суседног меког ткива. Уз Стафилококус ауреус и Стрептококус пиогенес, аеробне Грам негативне бактерије такође треба узети у обзир код дубоких инфекција меких ткива при повреди екстремитета. Поред тога, уводне ране плантарних делова стопала и ране контаминирание водом и земљиштем могу да буду заражене Псеудомонас врстом и Аеромонас врстом.

Одабир одговарајуће антибиотске профилаксе је важан фактор када се збрињавају ране на екстремитетима. Неки аутори сугеришу да избор антибиотика треба да варира у зависности од степена повреде и уколико постоји отворен прелом како је дефинисано Густиле-Андерсоном класификацијом отворених прелома (75).

Студије су показале да шири спектар покривања Грам негативних бактерија (што би се постигло флуорокинололима или аминогликозидима) код ових врста трауматских рана на екстремитетима не побољшава исход и заправо повећава стопу резистентних Грам негативних инфекција. Цефазолин служи као адекватна профилакса повреда изазваних траумом против Грам позитивне кожно флоре и Стафилококус ауреуса осетљивих на метицилин. Ако су пацијенти раније имали анафилаксу на бета-лактамске антибиотике, клиндамицин је прихватљива алтернатива. Неки аутори сугеришу да су отворени преломи типа III по Густиле-Андерсоновој класификацији повезани са повећаним морбидитетом и ризиком од инфекције због компромитоване васкуларизације, контаминације ране и нестабилности прелома. За ове повреде, неке смернице препоручују покривање Грам негативне флоре цефтазидимом и гентамицином, што је доказано од стране истраживача који су утврдили да постоји већа стопа инфекција код фрактура типа III лечених ципрофлоксацином у поређењу са онима које су лечене цефтазидимом/гентамицином. Ово је у супротности са уобичајеном праксом смерница за трауму преузетом из Америчког друштва за инфективне болести (IDSA) , која подржава искључиво употребу цефазолина за све врсте прелома . За повреде које продиру кроз табан, посебно кроз ципелу или постоји забринутост због контаминације тла, флуорокинололе сматрају да треба размотрити за профилаксу због могућег уношења Псеудомонас врсте.

Време када треба дати антимикуробну профилаксу код рана на екстремитетима је још једно важно питање. Студије сугеришу већу стопу инфекције (7,4%; 49 од 661 пацијената) када се профилактички антимикуробни лекови дају након три сата од повреде у односу на стопу од 4,7% (17 од 364 пацијената) када се дају у року од три сата. Укупно трајање профилаксе није јасно дефинисано, али проспективне студије сугеришу да антибиотска профилакса од једног дана може бити ефикасна, што је у супротности са традиционално препорученом петодневном терапијом. Тренутне смернице IDSA препоручују једнодневну до тродневну профилаксу за све ране на екстремитетима, укључујући и оне са отвореним преломима.

1.4.4. Хируршки третман ране

Хируршка обрада ране је камен темељац у лечењу трауматских повреда. Обрадом ране се контролише број бактерија у рани, уклањају се страна тела и ткиво које није витално и ствара се стерилна, добро васкуларизована подлога која се може да затвори примарно или на други начин. Принцип обраде ране се заснива на процени општег статуса пацијента као и саме ране, правовременом деловању, започињању антибиотске терапије када је то неопходно, обезбеђивањем чисте васкуларне подлоге у рани као и адекватно планирање затварања или реконструкције ране. Иако се традиционално сматра да дебридман ране треба започети унутар шест сати од повреде, нема много истраживања која су то и потврдила, тако да су тренутно препоруке да се дебридман може да одложи до 24 сата, а да се ради раније само у случају изразите контаминације ране, компартмент синдрома, деваскуларизације екстремитета или код политрауме (76). Високо енергетска траума, било пенетрантна или тупа, се карактерише значајним оштећењем свих структура.

1.4.5. Дебридман

Чишћење ране код педијатријских болесника подразумева придржавање стандардних смерница за контролу инфекције. Методе високог притиска треба да буду избегнуте приликом чишћења због нежности педијатријске коже. Аутолитичке, хируршке и биолошке технике дебридмана су стандардне методе.

Ране које садрже некротични кости и/или меко ткиво захтевају дебридман или уклањање мртвог ткива, што је значајан корак у лечењу и подстицању зарастања, јер ова процедура знатно смањује ризик од инфекције. Међутим, још увек није јасно дефинисано оптимално време унутар кога треба започети дебридман. Широко је распрострањено веровање да дебридман треба урадити унутар шест сати од повреде. Ова препорука потиче из истраживања Паула Леополда Фридрајха (*Paul Lepopold Friedricha*) који је 1898. г. вршио експерименте на ранама животиња и закључио да након 6 до 8 сати од инокулације ране бактеријама дебридман више није ефикасан у

контролисању инфекције (77). Међутим, дебридман ране није увек могућ унутар овог периода. Врло често су пацијенти са траумом високог интензитета лошег општег стања и неопходна је њихова стабилизација пре него што се приступи лечењу ране. Полак и сар. (*Pollak et al.*) су показали на пацијентима са отвореним преломима екстремитета да иако је дебридман битан, *хитан* дебридман након пријема не утиче на смањивање ризика од инфекције, док су као битан фактор издвојили време од повреде до пријема у болницу (78). Хендриксон и сар (*Hendrickson et al.*) су показали да је код отворених прелома потколенице могуће одложити дебридман ране и након 12 сати, али је неопходно то урадити унутар 24 сата од повреде (79). Уз дебридман се врши и експлорација ране која подразумева дефинисање места повреде, главне анатомске структуре као и степен инфекције и некрозе. Код отворених прелома треба применити агресивни механички дебридман, на систематичан начин уз заштиту мекоткивних омотача виталних структура где год је то могуће. У процени ткива треба обратити пажњу на боју, конзистенцију, контракцију и циркулацију. Ови клинички параметри су прецизнији уколико се процењују неколико дана након првобитне обраде ране.

1.4.6. Средства за чишћење ране

Иригација је витална компонента сваког почетног лечења рана и подразумева примену нетоксичне течности за уклањање некротичних маса и ексудата, у циљу ефикаснијег зарастања ране. Обично се преферира изотоничан физиолошки раствор (0,9% раствор NaCl), јер не омета нормалне процесе зарастања, не оштећује ткива или не мења нормалну бактеријску флору коже. О избору воде из славине у односу на стерилни физиолошки раствор се анализирано у више студија које су спроведене да би се упоредили стопе инфекције. Што се тиче акутних рана, студије на животињама нису пронашле разлику у стопама инфекције у акутним ранама меког ткива које су испиране водом из славине у поређењу са стерилним физиолошким раствором (80).

Слично, аутори студије на 271 педијатријских пацијената са једноставним ранама нису пронашли значајне разлике у степену инфекције између иригације водом из славине и стерилним сланим раствором, што сугерише да вода из славине може бити ефикасна алтернатива у прехоспиталном или ургентном окружењу (81).

Испирање под притиском је важна компонента чишћења ране, а вишеструке експерименталне студије су доследно показале његову способност да спречи инфекцију. Сматра се да млаз воде под притиском може да превлада механизме адхезије бактерија за површину ткива домаћина на површини ране. Најефикаснији притисак за уклањање бактеријске контаминације није тачно познат; међутим, већина аутора (82,83) препоручује притиске од 5 до 8 psi (1 psi = 6,89476 kPa) (81,82). Табела 2

Табела 2. Вредности постигнутог притиска у рани у зависности од методе иригације

Метод иригације	Притисак
Шприц од 35 ml са иглом од 19 гејџа	35 psi из игле, 8 psi у рани
Шприц од 65 ml са иглом од 19 гејџа	27,5 psi из игле, 8 psi у рани
Крушкасти шприц	0,05 psi
1L физиолошког раствора, са манжетном за притисак инсуфлираном на 400 mmHg и иглом од 19 гејџа	6-10 psi
1L физиолошког раствора са иглом од 19 гејџа	2-5,5 psi
Пластична боца са 1L физиолошког раствора, пробушена иглом од 19 гејџа	2-5,5 psi
Вода са чесме	40-45 psi
Иригациони порт	2 psi

Овај притисак се може постићи коришћењем шприца од 19 гејџа или катетера на шприцу од 60 cm³. Притисци већи од 15 psi би вероватно довели до повреда меког ткива и костију. Утврђено је да се ризик од инфекције повећава са вишим притисцима испирања, што је вероватно последица оштећења ткива. Међутим, мали је број квалитетних доказа који подржавају употребу иригације под притиском. Постоје ограничени подаци о најефикаснијем обиму ириганта за употребу. Често цитирано правило је 60 ml течности за испирање по центиметру дужине ране. Други предлажу испирање једноставних рана са 250 ml укупне течности. Тренутне смернице IDSA за

уклањање контаминације препоручују испирање рана нормалним сланим раствором или стерилном водом под ниским притисцима (5 до 10 psi шприцем или гравитационим протоком), уз додатне препоруке за запремину течности и то 3 литара за тип I, 6 литара за тип II и 9 литара за прелом екстремитета типа III по Густилу-Андерсоновој класификацији (83).

Постоји велики број средстава за чишћење и испирање ране, али не постоје јасни критеријуми које средство треба користити и када, па избор углавном зависи од искуства ординирајућег лекара или правила установе. У свету и код нас се као антисептик често користи Повидон јод. Међутим, контроверзе и даље постоје око тога колико је повидон јод ефикасно антисептичко средство (84). Водоник пероксид (3%) је оксидирајући агенс који ствара слободне радикале који затим неспецифично реагују са липидима, протеинима и нуклеинским киселинама и на тај начин делује као антисептик и дезинфицијенс (85). Истраживање Овенса и сар (*Owens et al.*) је показало да друга топикална средства као што су сапун, бензалконијум хлорид или бацитрацин иницијално смањују број бактерија у рани, али 48 сати након примене се јавља нагли пораст бактерија, до 120% у односу на иницијални број код рана које су чишћене сапуном, 94% код бензалконијум хлорида, 89% код бацитрацина, док је код рана које су чишћене физиолошким раствором дошло до пораста од 68% (86). Изгледа да антисептици и друга топикална средства могу бити корисна, али сама по себи нису довољна да спрече настанак инфекције и треба их комбиновати са другим методама као што су антибиотска профилакса, механичко чишћење ране и дебридман ткива (87).

1.4.7. Врсте облога и завоја

Ткиво које зараста не сме да буде суво, зато што сува средина доводи до некрозе, инфекције, отока и уништавања меког ткива (40). Влажна средина се показала погодном за зарастање ране јер спречава ћелијску дехидратацију и ћелијску смрт, убрзава ангиогенезу, убрзава разградњу некротичног ткива и фибрина и омогућава интеракцију фактора раста са циљним ћелијама (88).

Идеална облога би требало да: одржи влажну средину ране, убрза епидермалну миграцију, стимулише ангиогенезу и синтезу везивног ткива, омогући размену гасова између ране и спољашње средине, одржи адекватну температуру ране, пружи заштиту од бактеријске инфекције, може лако да се уклони из ране, врши дебридман ране како би се убрзала миграција леукоцита и акумулација ензима и мора бити стерилна, не-токсична и неалергијска (89).

Показало се да константна температуре од приближно 37°C има значајан утицај на зарастање заједно са одржавањем неутралног или киселог рН како би се смањио ризик од бактеријске колонизације и опортунистичке инфекције (90).

Газе не представљају добру физичку баријеру за продор бактерија, с обзиром да бактерије могу да пробију до 64 слоја газе (91). На тржишту постоји велики број модернијих облога од различитих материјала чија је улога да стварају заштитну баријеру и влажну средину за зарастање ране. Употреба адекватних облога зависи од врсте ране. Код површних рана у процесу епителизације са малом количином ексудата могу да се користе облоге од транспарентног полиуретанског филма. За ране са умереним или обилним ексудатом се могу користити облоге у виду полиуретанске пене или облоге са калцијум алгинатом, с обзиром да имају велику моћ апсорпције. За инфициране ране са великом количином ексудата и инфекцијом се могу користити облоге импрегниране сребром или активним угљем које стварају антибактеријску средину. Код некротичних рана треба користити облоге које врше рехидрацију рана и уклањање тврдог и мртвог ткива као што су хидроколоидне или хидрогел облоге. Код хроничних стагнирајућих рана са оскудним до умереним лучењем се користе облоге са колагеном.

Многи завоји нису довољно мали за педијатријске пацијенте, а лепкови нису довољно нежни за њихову осетљиву кожу. Одојчад и педијатријски пацијенти су склонији губљењу коже узрокованим завојима, тако да треба размотрити употребу силиконских завоја, када је то могуће и прикладно, са благим адхезивним својствима. За веома младе пацијенте, често је пожељно избегавати лепкове и обезбедити лабаве или тубуларне завоје, када је то могуће.

Избор завоја мора узети у обзир нежност педијатријске коже и одабран на начин који спречава инфекцију, минимизира бол и контролише ексудат.

Употреба топикалних антимикуробних средстава, као што је трострука антибиотска маст може да доведе до контактнoг дерматитиса и до прекомерног раста Псеудомонаса, тако да би њихова употреба требало да се ограничи (92).

1.4.8. Стабилизација отворених прелома екстремитета

Отворени преломи су релативно чести код повреда екстремитета. Учесталост у педијатријској популацији се разликује од центра до центра и креће се од 2,17% (92) до 9% (94). Отворени преломи најчешће настају на костима подлактице и потколенице (95). Кости у дечјем узрасту имају мању коштану густину с обзиром да Хаверзови канали заузимају већи део костију због чега оне имају већу еластичност, тако да се код деце могу да виде преломи који се не јављају код одраслих. Периост је дебљи тако да су преломи у односу на одраслу популацију ређе коминутивни и веће дислокације прелома су ређе јер је периост тај који спречава дислокацију. Такође на дечјим костима је отворена физа тако да релативно често настају повреде фize што је још једна карактеристика дечјих прелома. Повреде фize се према Салтер-Харисовој класификацији деле на 5 типова. Због тога што су дечје кости метаболички јако

активне, имају већу способност ремоделирања и брже зарастају од одраслих костију, уз мање дугорочних компликација.

Најчешће коришћена класификација за отворене преломе је Густилу – Андерсонова класификација (Табела 3). Класификацију је најбоље применити након дебридмана ране.

Поред тога могу се користити *Mangled Extremity Severity Score (MESS)* за процену екстремитета који захтевају ампутацију, *AO/ASIF (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen/Axial Spondyloarthritis International Federation)* класификација, *Ganga Hospital Open Injury Severity Score*, *NISSA (Nerve injury, Ischemia, Soft tissue injury, Skeletal Injury, Shock, and Age)*, *Limb Salvage Indeks*, *Byrd and Spicer classification*, *Hannover Fracture Scale* (73).

Табела 3. Класификација отворених прелома по Густилу и Андерсону

Тип I	Рана мања од 2 cm, без значајне коминуције/огуљотине/контаминације
Тип II	Рана од 2 до 10 cm, без значајне коминуције/огуљотине/контаминације
Тип III	Рана преко 10 cm, екстензивна коминуција/огуљотина/контаминација
Тип IIIA	Локално ткиво је довољно да се рана затвори
Тип IIIB	Локално ткиво није довољно за затварање, неопходан је трансфер ткива са друге регије
Тип IIIC	Локално ткиво није довољно за затварање, неопходна је васкуларна реконструкција/репарација

Решавање мекоткивног дефекта удруженог са преломом је од великог значаја, јер са на тај начин прави средина која омогућава зарастање ране и смањује инциденцу инфекције (96). Код имобилизације је битно да постоји адекватна постава како би се избегле декубиталне ране. Постоје различите методе за стабилизацију прелома. Избор методе стабилизације зависи од локализације прелома, врсте прелома, повреде меких ткива око прелома, удружених повреда и коморбидитета, општег стања пацијента. Може се извршити репозиција прелома и имобилизација гипсом, спољашња фиксација, (Слика 5) унутрашња фиксација Киршнеровим иглама, титанијумским интрамедуларним клиновима (*Elastic Stable Intramedullary nailing – ESIN* медота), или плочицама и шрафовима.



Слика 5. Стабилизација прелома потколенице уз примену терапије негативним притиском

1.4.9. Употреба кожних трансплантата и мекоткивних режњева за дефинитивно покривање рана

За покривање великих рана које настају након хируршке ексцизије или трауме врло често се користе кожни трансплантати као и мекоткивни режњеви. Кожни трансплантати могу да се узму са донорског места и поставе на реципијентно место истој јединки (аутотрансплантат) (Слика 6.) или се могу да се узму са једне јединке и поставе другој јединки исте врсте (алотрансплантат или хомотрансплантат) или између јединки различитих врста (ксенотрансплантат). Могу да буду различите дебљине:

- епидермални или парцијални (Тиршов трансплантат),
- епидермалнодермални интермедијарни, до ретикуларног дерма (Блеров трансплантат),
- епидермодермални који обухвата епидерм и цео дерм (Волфов трансплантат).

Трансплантати парцијалне дебљине коже се даље деле на танке (0,008 до 0,012mm), трансплантате средње дебљине (0,012 до 0,018 mm) и дебеле (0,018 до 0,30 mm). Трансплантирана кожа нема своју циркулацију, тако да у првих 24 сата од трансплантирања пролази кроз процес плазматске имбибиције или исхемијични период

током којег преживљава апсорпцијом трансудата из околног ткива (97). Након 48 до 72 сата долази до формирања васкуларних анастомоза између трансплантата и реципијентне подлоге у процесу инокулације, тако да се за 4 до 7 дана успостави пуна циркулација. У зависности од потребе, кожни трансплантат се помоћу специјализованог апарата може проширити у односу 1:2, 1:3, 1:4 све до 1:9 (тзв. меширање), међутим овакви трансплантати зарастају са више ожиљног ткива, тако да се углавном стављају на подручја где естетика није од пресудног значаја.



Слика 6. А) Аутотрансплантат парцијалне дебљине на рани насталој након опекотине. Б) *Integra*™ синтетички дермални трансплантат на рани натколенице, колена и потколенице након опекотине. В) 14 дана након повређивања и стављања кожног аутотрансплантанта парцијалне дебљине. Г) Месец дана од повређивања детета.

За разлику од трансплантата који нема сопствену васкуларизацију и ослања се на процес неоваскуларизације, режањ је ткиво које се узима са донорског места и пребацује на реципијентно место али има сопствену васкуларизацију и увек је везано за донорско место петељком или базом. У зависности од дебљине, режњеви могу да буду кожни, фасциокутани, фасцијални, миокутани, мишићни, остеомиокутани, осеални, а на основу односа донорске и реципијентне регије могу бити локални, регионални, удаљени (могу бити петељкасти или слободни). Према начину трансфера деле се на клизајуће, транспозиционе, ротационе, интерполационе, петељкасте или острвасте (98).

1.4.9.1. Употреба синтетичких трансплантата у покривању рана

Када су у питању ране пуне дебљине код којих је оштећен дерм, врло често кожни аутоотрансплантати парцијалне дебљине нису адекватни да покрију дефект јер доводе до лоших функционалних и козметичких исхода. Код повреда које захватају већу површину тела као што је то случај са опекотинама, врло често не постоји место са кога може да се узме кожни трансплантат или режањ. Такође, код режњева и трансплантата могу да се јаве компликације у виду морбидитета донорске регије. Све ово је створило потребу за синтетичким материјалима чија је улога да замене оштећени дерм и попуне дефект у рани.

Тренутно се углавном користе три врсте синтетичких дермалних трансплантата, то су они који садрже екстрацелуларни матрикс у потпуности изграђен од хуманих или животињских извора као што су *Alloderm*TM (изграђен од ацелуларног хуманог дермиса) и *Oasis*® (изграђен од субмукозе танких црева свиње), затим трансплантати изграђени од биолошких компоненти као што су *Integra*TM (изграђен од хуманог колагена 1 и гликозаминогликана) и *MatriDerm*TM (говеђи колаген 1 са еластином) и трансплантати од синтетичких материјала као што су *Dermagraft*® (полиглактинска мрежица + алогени фибробласти) и *PolyActive*TM (полиетилен оксид + полибутилитереф-талат) (99). Ови дермални трансплантати су углавном покривени непропусним материјалима као што је силикон, који имају улогу да штите рану од инфекције и губитка течности. Након две до три недеље заштитни силиконски слој се скида и ставља кожни аутоотрансплантат парцијалне дебљине. (Слика 6) Описана је и метода где је у истом акту постављен синтетички дермални трансплантат и преко њега кожни аутоотрансплантат парцијалне дебљине (100,102,103). Такође постоји велики број истраживања на животињама која се доста разликују по методологији и тешко их је упоредити, али закључак једне мета анализе је да периперативне дозе кортизона од 15 до 40mg/kg/дан смањују чврстину ране за 30% (103). Такође, ово истраживање је установило да је примена кожног трансплантата мања (38).

Поред дерма, постоје и синтетичке замене за епидерм као што је *Epigard*TM које углавном служе да привремено покрију веће површне ране са већ развијеним дермом док не епителизује или се примарно не затвори, или да покрије ране које чекају кожни аутоотрансплантат парцијалне дебљине (39).

1.5. Компликације у лечењу компликованих рана екстремитета

1.5.1. Компартмент синдром (синдром мишићних одељака)

Компартмент синдром (синдром мишићних одељака) је поремећај перфузије мишића који настаје због исхемијског отока мишића који су затворени у тесним фасцијалним омотачима. Оток доводи до пораста притиска унутар мишићних одељака, поремећају микроциркулације у мишићима и некрозе, функционалног оштећења, губитка екстремитета и до смрти пацијента (104). Иако је траума најчешћи узрок може се видети и код других стања као што су опекотине (посебно циркумферентне), позиционирања пацијента у гинеколошки положај током хируршке интервенције, пласирања тесних гипсева или завоја, код нефротског синдрома, рабдомиолизе, пор. Класична клиничка слика која се развија у захваћеном екстремитету је постојање бола, осећај притиска, одсуство пулса, парализа, парестезија и бледа пребојеност (105). Међутим, врло ретко су сви ови симптоми присутни истовремено, а може се десити да се не јави ни један симптом иако постоји повећани притисак у мишићном одељку (106). Код деце је теже проценити болну осетљивост него код одраслих посебно код мале деце која су узнемирена и клинички знаци нису увек поуздани (107). Из тих разлога мора да постоји висок степен сумње код деце код којих је повећан ризик, посебно код оних који су претрпели повреде високо енергетским механизмом. Дијагноза се такође може поставити мерењем притиска унутар одељка стандардним трансдјусером за мерење артеријског притиска или преносним апаратима. Код одраслих особа је дефинисано да уколико је диференцијални притисак (дијастолни притисак – притисак у мишићном одељку) мањи од 30 mmHg, треба урадити хитну фасциотомију (106). Међутим, ове вредности се не могу применити код деце, с обзиром да је нормалан притисак у мишићним одељцима доњих екстремитета код деце виши него код одраслих (108).

Компартмент синдром се лечи тако што се прво uklони све са екстремитета што може да врши компресију – повеска, завој, облога, гипс и уколико се не дође до клиничког побољшања непоходна је фасциотомија са отварањем свих мишићних одељака.

1.5.2. Некротизирајући фасцитис

Некротизирајући фасцитис (НФ) је ретка инфекција површне фасције мишића и поткоже са системским знацима токсичности која може довести до губитка екстремитета и/или смрти. Инфекција се шири кроз мишићну фасцију релативно брзо с обзиром на њену слабу васкуларизацију, док је сам мишић због добре васкуларизације углавном поштеђен (109), али може бити захваћен, када долази до некротизирајућег

миозитиса. Некротизирајући фасциитис се може да јави код младих, здравих пацијената, а не само код оних који имају коморбидитете. Штавише, здрави пацијенти, без претходних обољења могу чинити до једне половине захваћених (110). Ова инфекције може настати из било које повреде коже, било веће или мање, или може настати хематогеним путем (111). Најчешће се јавља на доњим екстремитетима, али се може јавити и на горњим екстремитетима, трупцу и перинеуму (НФ перинеума је познат и као Форнијеова гангрена) (112). Према микробиолошком узрочнику, НФ се може да подели на класу тип један (*полимикробни*) који чини 80% свих случајева и тип два (*мономикробни*) који чини остатак (110). Од симптома се јављају црвенило коже без оштрих маргина, оток који се шири ван границе црвенила, јак бол који често може бити непропорционалан клиничком налазу, крепитације, буле на кожи (113). Локални налаз је повезан са системским знацима – повишена телесна температура, хемодинамска нестабилност. Клиничка презентација је углавном акутна и развија се унутар неколико сати, а ретко може бити и субакутна и да траје неколико дана. Дијагноза се поставља на основу хируршке експлорације меких ткива у операционој сали где се посматрају кожа, поткожно ткиво, мишићне фасције и мишићи и истовремено се врши дебридман девитализованог ткива који мора бити агресиван и у комбинацији са антибиотикима широког спектра. Чак и уз оптималну терапију, НФ има високу стопу смртности која износи до 34% (114).

1.5.3. Ишемијско-реперфузијске повреде

Јако битан фактор у лечењу компликованих рана, поготову када су екстремитети у питању јесте механизам ишемијско-реперфузијске повреде. Ове повреде настају када се нагло успостави рециркулација крви у ткиво које је претходно било ишемично. Одсуство кисеоника и хранљивих материја из ткива ствара такву средину да када се циркулација поново успостави долази до отицања ткива што погоршава претходно повређено ткиво, али долази и до системског одговара, отказивања органа и смрти (115). Неки аутори су показали да континуирани негативни притисак може да смањи овај нежељени ефекат (116,117).

1.5.4. Преломи костију екстремитета

Када су преломи костију екстремитета у питању, честе су компликације у виду инфекције, одложеног срастања или несрастања коштаних крајака, дугорочних функционалних дефицита, лошег козметичког исхода, резидуалног бола на месту прелома. Инфекција може бити јако тешка компликација која доводи до хроничног рекурентног остеомијелитиса који се целог живота понавља или до ирверзибилног оштећења екстремитета и ампутације. Повреде поплитеалне и тибиијалне артерије су ређе него код одраслих са отвореним преломима доњих екстремитета, вероватно због

веће еластичности крвних судова, а и повреда неправа је такође ређа, али се учесталост компартмент синдрома, инфекције, одложеног срастања преломних крајака и неправилног срастања крајака не разликује у односу на одраслу популацију (118). Како би се избегли или минимализовали ови нежељени ефекти неопходна је рана стабилизација скелета и збрињавање повреде меких ткива (119).

1.5.5. Ожиљак након третмана ране

Када дође до повреде коже, рана зацељује кроз динамички низ физиолошких догађаја, укључујући коагулацију, формирање гранулационог ткива, реепителизацију и ремоделирање екстрацелуларног матрикса (ЕЦМ). Последња фаза може потрајати много месеци, али нови ЕЦМ формира ожиљак који никада не постиже флексибилност или снагу оригиналног ткива. У одређеним околностима, нормални ожиљак -лепак нашег тела се замењује патолошким фиброзним ткивом, што резултира хипертрофичним или келоидних ожиљцима. Ови ожиљци узрокују значајан морбидитет због физичке дисфункције и психичког стрес. Познавање зарастања рана омогућава клиничару да осмисли и примени стратегије лечења засноване на биологији ожиљака.

Тренутно су доступне различите скале за процену ожиљака, али ниједна се није показала као поуздана, доследна, изводљива и валидна у исто време. Штавише, чини се да постојеће скале за процену ожиљака придају малу тежину мишљењу пацијента. Ново развијена скала за процену ожиљака пацијента и посматрача састоји се од две нумеричке скале: скале за процену ожиљака пацијента (скала пацијента) и скале за процену ожиљака посматрача (скала посматрача). Скала пацијента и посматрача попуњавају пацијент, односно посматрач.

1.6. Историјат и подела дренажа, еволуција терапије негативним притиском

Дренови су медицински импланти који омогућавају уклањање течности и гасова из ране или телесне шупљине. У ову дефиницију спадају назогастричне сонде, уринарни катетери, венски катетери, вентрикулоперитонеални шантови. Међутим, у хирургији се под дренажом углавном мисли на имплант који се користи током лечења ране. Дренови имају вишеструку корист: смањују притисак у рани, побољшавају перфузију, смањују бол, смањују инфламацију, олакшавају евакуацију бактерија, страног материјала и некротичног ткива из ране. Дренови доводе до колабирања мртвог простора који се нарочито ствара код трауматских ран и погодују настанку инфекције.

Дренови се деле на отворене и затворене, пасивне и активне. Пасивни су они који се ослањају на силу земљине теже, покрете тела, разлике у притисцима или преливања како би се елиминисала течност или гас. Са друге стране активни дренажи

користе интермитентни или континуирани негативни притисак доведен из спољашње средине. Углавном су пасивни дренажи отворени, а активни дренажи затворени системи (120).

Терапија негативним притиском (ТНП) је врста затворене активне дренаже ране која подразумева примену контролисаног субатмоферског притиска на рањиву површину, са циљем убрзаног зарастања ране.

Ова терапија је у свом сировом облику присутна вековима уназад. У више различитих култура постоји пракса ТНП помоћу шоља, тзв. хиџама на арапском или cupping “на енглеском: шоља од бамбуса, стакла, бакра или глине се стави на кожу одређеног дела тела који пацијенту представља проблем и онда се прави вакуум тако што се шоља прво загреје па хлади . У ту сврху су се раније користили и рогови животиња (Слика 7).



Слика 7. Хиџама или „cupping“

Постоји и тзв. влажна хиџама, када се на кожи направи више мањих резова па се преко тога стави шољица и ради се елиминација крви. Процењује се да је ова техника почела да се користи пре више од 3000 година, у Египту, преко Ирана до Кине, а користи се и данас, тако да постоје и центри у Србији који се тиме баве. На тај начин се наводно побољшава циркулација крви и лимфе, смањује бол у циљаном региону а према кинеском веровању и проток животне енергије или чи. Временом је хиџама почела да се користи и у лечењу рана за дренажање пуста и прљавих рана (121) . У Србији је најпопуларнији облик ТНП који се и данас користи тзв. „намештање желуца” где се посуда од глине, стакла или пластике стави на предњи трбушни зид и загреје се док се не направи вакуум, да би се онда одређеним покретима наводно променио положај желуца. Верује се да се овом процедуром решавају различити проблеми као што су опстипација, несаница, проблеми са варењем, болести јетре, жучних канала итд.

Стари Римљани су користили другу врсту ТНП. За време битке су настајале дубоке ране које су углавном биле и контаминирани. Уз војску је ишло и медицинско особље, међу којима су били специјализовани појединци чији је задатак био да устима исисају крвне угрушке, страна тела и други садржај ране који би могао неповољно да утиче на њено зарастање (122).

Хипократ је био први који је документовао употребу хируршких дренажа које за лечење емпијема. Користио је шупље цеви кроз које је сакупљан гној из грудног коша (123).

Нема прецизних података о томе каква се врста дренаже користила у средњем веку, од 5. до 15. века. Негде око 14. века почињу да се јављају први радови из области хирургије као што су *Chirurgia Magna* француског хирурга *Guy de Chauliac* из 1363.г. (123) где су описани комади тканине који су увијени у виду фитиља и стављани у рану, како би рана остала отворена и дренирала се. Такође почеле су расправе око тога да ли контаминирану рану треба примарно затворити или оставити да зараста *per secundam intentionem*. Већина хирурга од 13. века је заговарала примарно затварање свих рана, и оних које су очигледно контаминирани. Ово се променило за време Првог светског рата, када је почетком 1917.г. одржана конференција у *Val-de-Grace* болници у Паризу на којој су учествовали хирурзи из Велике Британије, Белгије, Француске, Италије, Јапана, Португала и Србије. Циљ ове конференције је био боље разумевање контаминираних ратних рана као и стандардизација њиховог лечења. Тада су дефинисани неки важни принципи, између осталог и да контаминирани ране треба да остану отворене и да се затворе секундарно, када се постигне „клиничка“ стерилизација ране (124). У међувремену су поново почели да се користе дренажи од модернијих материјала као што су сребро и злато са рупама на бочним зидовима при врху, а касније и мекши дренажи од гуме, што је био значајан напредак у односу на металне. У раном 19. веку физичари су описали принцип капиларне дренаже по коме се течност креће кроз уске просторе без утицаја или чак упркос дејству спољних сила као што је сила земљине теже (125). Хирурзи су још пре тога користили овај ефекат за дренажу ране тако што би ставили фитиљ у рану или шупљи дренаж како би повећали његову ефикасност у дренирању течности. По овом принципу функционише дренаж који је у свом уџбенику из 1908. г. описао Чарлс Бригам Пенроз, професор гинекологије са Универзитета из Пенсилваније, у коме препоручује дренирање перитонеалне шупљине газом која обавијена кондомом који је исечен на оба своја краја (126). Каснијим модификацијама је настао један од најпопуларнијих дренажа икада, који се и данас користи – Пенроз дренаж .

Међутим, почетком 20. века је почела жупра расправа у хируршким круговима која и даље траје – када и да ли уопште треба дренирати рану или телесну дупљу. Сви се слажу да треба дренирати непожељне колекције из ране, уколико су оне евидентно присутне, али већина хирурга је још тада била против профилактичке дренаже, јер се сматра да организам реагује на дрен као страно тело, инкапсулира га и тако онемогуће праву дренажу, а са друге стране дренажи омогућавају асцендентно кретање бактерија, што погоршава инфекцију и отежава зарастање.

Због тога су капиларни дренажи као што је Пенроз дрен били под нападом, док су на популарности добијали дренажи са активном сукцијом. Активна сукција је у почетку стварана интермитентно, шприцевима, а 1952.г. је објављен рад где Рафл (*Raffl*) описује употребу континуираног негативног притиска са отвореном дренажом у третирању рана насталих након радикалних мастектомија (127). Притисак је стваран Вагнестин (*Wagnessen*) -овим апаратом и преносио се до ране дренажом дијаметра 16 Fr са три рупе на врху. У свом раду он наводи да од када су почели да користе принцип негативног притиска за пријањање кожных режњева за зид грудног коша, мастектомије су зарастале практично без формирање серума, са минималном некрозом коже. У почетку је овај систем био отворен према спољашњој средини, али пар година касније је развијен затворен систем за континуирани негативни притисак. Ово је била и профилактичка дренажа, јер је систем био затворен и имао је залистак који онемогућује ретроградно кретање бактерија. Апаратура је омогућавала да дрен и пацијент могу да се поставе у било ком положају, јер садржај ране може да се извлаче насупрот сили земљине теже. Негативни притисак је ефикаснији у облитерацији такозваног мртвог простора који настаје у рани приликом деструкције ткива, а који представља простор за скупљање секреција и бактерија и самим тим настајак инфекције. Међутим, пасивни дренажи са капиларном дренажом као што је Пенроз се и даље користе за профилактичку дренажу.

Материјали који се користе за израду дренажа су се временом мењали тако да су данас најчешће направљени од латекса, силикон полиетилена и поливинил хлорида. Од материјала зависи и начин стерилизације дрена. Избор материјала такође утиче и на зарастање рана, јер ткива другачије реагују на различите материјале. Материјали који највише реагују са ткивом су катетери од црвене гуме и латекса, а са друге стране полиетилен и поливинил хлорид су инертнији.

Терапија негативним притиском је временом технолошки додатно унапређена. Први комерцијално употребљив производ су развили Луис Аргента, пластични хирург и Михаел Мориквас, биомеханички инжењер у Wake Forest Баптистичком Медицинском Центру који је тада назван *Vacuum Assisted Closure (V.A.C.™)*. Лиценцу је затим преузела фирма *Kinetic Concepts Inc. (KCI)* која се сада бави

дистрибуцијом и производњом *V.A.C.TM* апарата. Постоје и системи који су развиле друге компаније као што су *Innovative Therapies Inc (ITI)* и *Smith and nephew*.

1.6.1. Принцип функционисања терапије негативним притиском

Терапија негативним притиском у најширем смислу означава неку врсту система која ствара активни или пасивни негативни притисак у рани која је херметички затворена, а у циљу убрзаног зарастања ране. Оваква терапија се углавном користи за лечење акутних или хроничних компликованих рана које зарастају секундарно. Данас се углавном користе модерни системи као што је *V.A.C.TM* систем. Сви системи за ТНП функционишу по сличном принципу. Пре постављања система мора да се уклони страни макроскопски материјал из ране, затим изврши чишћење и дебридман ране. Рана се затим у потпуности испуни неким порозним материјалом који служи за равномерну дистрибуцију негативног притиска кроз рану. У случају *V.A.C.TM* система тај порозни материјал је специјална пена за једнократну употребу. Углавном се користе две врсте пене према потреби ране – црна хидрофобна полиуретанска пена која има поре већег дијаметра и користи се за већину рана и бела хидрофилна поливинил алкохол пена са порама мањег дијаметра која се ставља на ране унутар којих се налазе осетљиве структуре. Уместо сунђера може се користити и газа, што је описано као Чарикер-Цетерова (*Chariker-Jeter*) техника (128). Цевасти дренаж који евакуише садржај из ране се једним крајем залепи за сунђер а на другом крају се налази канистер који је закачен за главну јединицу која ствара негативни притисак. Рана и сунђер се залепе полупропустљивом самолепљивом фолијом. Јачина негативног притиска се подешава преко екрана осетљивог на додир на главној јединици и може бити од 40 mmHg до 200 mmHg, у зависности од узраста пацијента, материјала који се користи за попуњавање ране, толеранције пацијента као и врсте, локације и величине ране. Систем има сопствен извор напајање које се периодично пуни тако да може лако да се транспортује и пацијенти нису везани за извор електричне струје (Слика 8).

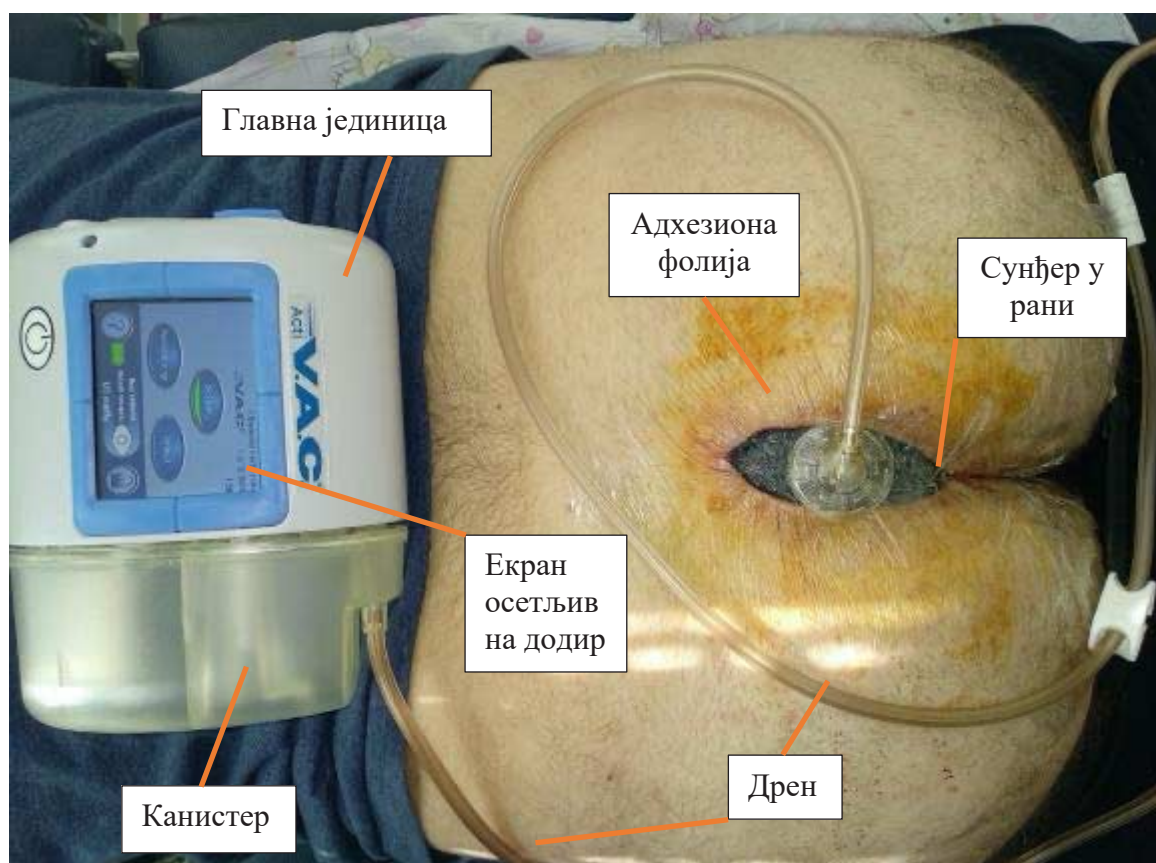
Тренутно не постоје истраживања у дечјој популацији која јасно показују колики притисак је погодан за који узраст и за коју врсту ране, али постоје препоруке на основу литературе и мишљења стручњака. У Табели 4 су приказане препоруке Бахарестани (*Baharestani*) са сар. на основу прегледа литературе (129). Притисак се може применити континуирано или интермитентно. У дечјој популацији се препоручује примена континуираног притиска, с обзиром да су деца осетљивија на интермитентни режим рада (130). Циљ је да се локално направи вакуум тако да фолија мора добро да се затвори и на њој не сме бити рупа или отвора.

Табела 4. Јачина негативног притиска у терапији негативног притиска, у зависности од узраста пацијента и врсте ране.

Тип ране	Јачина негативног притиска mmHg		
	Од рођења до друге године живота	Од друге до 12. године живота	Од 12. до 21. године живота
Пилонидални синус	50 до 75 континуирано	50 до 125 континуирано	75 до 125 континуирано
Декубитална рана	50 до 75 континуирано	75 до 125 континуирано	75 до 125 континуирано
Ране на екстремитетима	50 до 75 континуирано	75 до 100 континуирано	75 до 125 континуирано
Ране настале након фасциотомија	50 до 75 континуирано	75 до 100 континуирано	75 до 125 континуирано
Ране након примене трансплантанта	50 до 75 континуирано	75 до 100 континуирано	75 до 125 континуирано

Контраиндикације за постављање система су:

1. малигнитет у рани
2. нелечени остеомијелитис
3. неентеричне или неексплорисане фистуле
4. алергија или осетљивост на неки од адхезива
5. постављање сунђера у директном контакту са експонираним крвним судовима, органима или нервима (131).



Слика 8. Саставни делови апарата за терапију негативним притиском V.A.C.TM система

Превијање ране, односно замена сунђера се врши два до три пута недељно, у зависности од ране. Управо ово се наводи као један од главних предности ТНП у односу на класично превијање, које мора да се врши сваког дана или више пута дневно (132,133). У почетку превијање може бити болно, јер се сунђер залепи за гранулационо ткиво па је његово уклањање болно. Због тога се у току превијања може користити интравенска или орална аналгезија, ретроградно убризгавање локалног анестетика у цев система (134), аналгоседација, регионална анестезија или општа ендотрахеална анестезија у зависности од тежине ране и узраста пацијента. Ипак, у децјем узрасту се препоручује превијање у општој анестезији. Дужина трајања терапије зависи од циља лечења, карактеристика ране и коморбидитета пацијента. Главни знак успешности терапије је убрзано формирање гранулационог ткива и терапија обично траје док не дође до дефинитивног зарастања ране или уколико се дефект толико смањιο да се може затворити хируршки. Уколико је терапија ефикасна ексудат из ране ће се временом смањити, док ће боја ране постати тамно црвена због боље перфузије ткива.

Код деце свих узраста, а поготову новорођенчади, треба водити рачуна о губитку течности из ране. Ако је неопходно, мора да се врши мониторинг у јединици интензивне неге како би се на време предупредили озбиљнији нежељени ефекти

дехидрације. Када се мери губитак течности из ране треба водити рачуна о количини течности у канистеру али и у дренажу – укупна количина течности у дренажу је 0,09 мл по линераном центиметру од сунђера до канистера (129).

Постоје четири главна механизма којим ТНП делује на рану:

- 1.Макродеформација
2. Микродеформација
3. Уклањање вишка течности из ране
- 4.Промена микросредине ране (135)

Макродеформација се односи на контракцију ране која настаје колабирањем пора сунђера, што смањује запремину ране и приближава ивице ране. Према Саксена и сар. (*Saxena*). најважнији механизам јесте дејство микромеханичких сила на место зарастања (136). У питању је исти принцип који се примењује у ортопедској хирургији Илизаровљевим апаратом, то јест када су ћелије изложене дејству изометријске силе оне се издужују, што их стимулише на пролиферацију. На овај начин се убрзава и процес ангиогенезе и формирање гранулационог ткива. Негативним притиском се извлачи интерстицијска течност из ране која негативно утиче на сам процес зарастања ране. Код хроничних рана интерстицијска течност инхибише раст фибробласта, ендотелијалних ћелија и кератиноцита и драматично смањује синтезу колагена, а може да врши и механичку оклузију капиларног протока, чиме се смањује перфузија ткива (137,138). Микросредина рана се мења тиме што се евакуацијом протеина и електролита стабилише осмотски и онкотски притисак на површини ране, а сунђер и фолија се понашају као изолатори, тако да одржавају топлу средину у рани (135).

V.A.C.™ се може користити за затварање разних врста рана. Изумитељи *V.A.C.™* система су радили истраживања на животињском моделу где су мерили проток крви у рани и околном ткиву Доплер методом, брзину формирања гранулационог ткива, брзину елиминације бактерија из инфицираних рана и преживљавање ткивних режњева код свиња и *V.A.C.™* се у свим категоријама показао супериорнијим у односу на контролу (139). Тако се могу постепено затворити велике ране предњег трбушног зида настале након абдоминалних интервенција, а где постоји ризик од настанка компартмент синдрома (140). Једно од стања где се *V.A.C.™* често користи је лечење дехисценције и инфекције ране након стернотомije у кардиохирургији где је помоћу негативног притиска могуће затворити рану секундарно уз очување стернума, што је знатно ефикасније у односу на до сада коришћених мишићних режњева (141,142).

У литератури је описано и затварање конгениталних дефекта предњег трбушног зида. Тако се на пример у лечењу гастрошизе може користити субмукоза танког црева свиње у комбинацији са негативним притиском како би се затворили компликовани дефекти предњег трбушног зида код новорођенчади код којих примарно затварање или постепена редукција сило врећом није успела (143). Такође, употреба *V.A.C.™* система је описана у лечењу компликованих омфалоцела где је коришћен негативни притисак од -75mmHg и органи су постепено враћени у трбушну дупљу у периоду од 22 до 45 дана (144).

Ентерокутане фистуле настале као последица абдоминалних интервенција могу бити посебно компликоване за лечење, с обзиром да се садржај гастроинтестиналног тракта стално прелива на рану, доводи до запаљења и честих инфекција. Иако у водичима за коришћење *V.A.C.™* система нема званичне препоруке за лечење фистула, неки аутори су управо то урадили на одраслим пацијентима. (145,146) По Ла Гану и сар. (*LA Gunn et al.*) најважнији предиктивни фактор за затварање ентерокутане фистуле био је присуство или одсуство интестиналне мукозе у ентерокутаној фистули, док количина садржаја која се дренира из фистуле није толико значајна (147).

Једна од рана која се најтеже лечи и на коју се често примењује *V.A.C.™* систем јесте декубитална рана. Ове ране су посебно захтевне с обзиром на свој хронични ток и због тога што ови пацијенти углавном имају коморбидитете. У истраживању Маџу Карлија са сар.(*M.A.Q. Curley*) на пацијентима у педијатријској интензивној нези, 27% је имало декубиталне ране, а пацијенти са највећим ризиком су били они на механичкој вентилацији, са хипотензијом и они који имају низак *Braden Q score* који служи за процену ризика настанка декубиталних рана код педијатријских пацијената (148). *V.A.C.™* систем се показао успешним у лечењу декубиталних рана код одраслих, као и код деце (149,150,151,152).

Терапија негативним притиском се може користити у лечењу опекотина које су покривене кожним аутотрансплантатима, како би се убрзало зарастање донорске и реципијентне регије (153). Такође се разни облици адјувантне терапије могу да користе у комбинацији са ТНП као што је сребро, аутологни тромбоцитни гел, активирани протеин Ц, Лептоспермум и Манука мед и дијетални суплементи богати аргинином (135).

Модификација класичног *V.A.C.™* система омогућава да се упоредо са негативним притиском који делује на рану истовремено инстилира течност која може бити физиолошки раствор, антибиотски раствор, сребро нитрат, локални анестетик (154,155).

2. Циљеви истраживања

Полазне основе истраживања

Терапија компликованих рана је сложена, посебно у дечјем узрасту. Класично влажно превијање захтева свакодневно превијање или више превијања на дан, што деца лоше толеришу због бола, страха и узнемирености, па се овакве интервенције морају изводити у анестезији или аналгоседацији. Терапија негативним притиском се наметнула као добра алтернатива, због бројних предности. Постоји велики број објављених истраживања примене терапије негативним притиском у адултној популацији. Истраживања примене ТНП у деце су далеко ређа, већина је ретроспективног карактера са релативно малим бројем пацијената. Само једно истраживање упоређује резултате примене ТНП и класичног влажног превијања рана у педијатријској популацији. Агенција за храну и лекове Сједињених Америчких Држава (Food and Drug Administration, FDA) је издала упозорење везано за компликације у лечењу рана системима за ТНП, где између осталог указује да услед недовољног броја објављених доказа "ефикасност ТНП за новорођенчад, одојчад и децу није са сигурношћу утврђена и тренутно не постоји систем за ТНП који је одобрен за употребу у овој популацији" (156).

Стога смо одлучили да спроведемо проспективно истраживање са следећим циљевима:

Основни циљ истраживања је:

- да се утврди да ли постоји разлика у ефикасности лечења компликованих рана екстремитета између групе испитаника који су лечени применом површинског негативног притиска и контролне групе коју чине болесници који су лечени традиционалном методом, тзв. влажног превијања.

У ту сврху постављена је нулта хипотеза истраживања, H_0 „Не постоји статистички значајна разлика у ефикасности лечења између групе испитаника и контролне групе“, односно радна хипотеза, H_1 : „Постоји статистички значајна разлика у ефикасности лечења између групе испитаника и контролне групе“.

Додатни циљеви истраживања су да се утврди:

- да ли постоји разлика у ефикасности лечења компликованих рана екстремитета код деце негативним притиском у зависности од механизма настанка ране, односно да ли постоји разлика између подгрупе испитаника

са трауматским ранама (Група Ит) и подгрупе испитаника са хируршки креираним ранама (Група Их)

- да ли постоји разлика у ефикасности лечења између подгрупе испитаника код којих је лечење започето применом терапије негативног притиска и подгрупе испитаника код којих је лечење започето класичном методом влажног превијања, а затим настављено методом негативног притиска
- утицај појединих фактора на ефикасност лечења негативним притиском, и то: присуства инфекције ране, врсте изолованих микроорганизама, експонираних у рани ткива (кости, тетива и неуроваскуларних елемената) и остеосинтетског материјала, протекло време од повређивања и примене методе негативног притиска, вредности хематолошких и биохемијских параметара

3. Материјал и методе

3.1. Место и време истраживања

Истраживање је спроведено на Клиници за дечју хирургију и ортопедију Клиничког центра Ниш и Универзитетској дечјој клиници у Београду.

Проспективна студија је спроведена у периоду од 15.2.2018.г. до 30.6.2021. г., према унапред утврђеној методологији.

Истраживање је одобрено од стране Етичког одбора Медицинског факултета Универзитета у Нишу, бр.12-1250/10 од 6. 2.2018.г.

За истраживање је прибављена и сагласност руководиоца установа у којима је истраживање спроведено.

Лечење пацијената укључених у истраживање, обављено је према усвојеним стручно-методолошким и доктринарним ставовима, на основу процене ординирајућег лекара. Укључивање пацијената у истраживање није утицало на избор или промену начина лечења, што истраживању даје карактер проспективне опсервационе студије.

Хематолошке и биохемијске анализе су рађене у Центру за медицинску биохемију Клиничког центра (КЦ) Ниш и Служби лабораторијске дијагностике Универзитетске дечје клинике Тиршова, Београд.

Микробиолошке анализе узорака рађене су у Центру за микробиологију Института за јавно здравље Ниш и Служби лабораторијске дијагностике Универзитетске дечје клинике Тиршова, Београд.

3.2. Испитаници

Истраживањем су обухваћени испитаници оба пола, узраста од 0-18 година, који су у периоду трајања студије лечени због компликованих рана екстремитета у терцијарним здравственим установама у којима је испитивање спроведено.

Лечење пацијената укључених у истраживање, обављено је према усвојеним стручно-методолошким и доктринарним ставовима, на основу процене ординирајућег лекара. Укључивање пацијента у истраживање није утицало на избор или промену начина лечења, што истраживању даје карактер проспективне опсервационе студије.

За потребе истраживања коришћена је следећа дефиниција компликоване ране:

Рана код које постоји дефект коже и меких ткива, инфекција , присуство експониране кости, тетива, неуроваскуларних структура, прелома или остеосинтетског материјала у рани, појединачно или у било којој комбинацији, представља компликовану рану.

Подаци о испитаницима, потребни за истраживање добијени су из медицинске документације коју је чинила историја болести са прилозима, и то анамнеза и статус на пријему, оперативни картони и карте анестезије, температурна листа, терапијска листа,

хематолошки, биохемијски и бактериолошки налази, картони трансфузије, налази консултативних прегледа, ултразвучних и радиолошких испитивања и фотографије начињене у току лечења. Такође подаци су добијени из система за вођење медицинске документације Хелиант. Подаци о амбулантним прегледима након отпуста са стационарног лечења добијени су из Интегрисаног здравственог информационог система Србије (ИЗИС).

3.3.Груписање испитаника са компликованим ранама

Испитаници укључени у истраживање груписани су према дефинитивном начину лечења у две групе.

I) Група испитаника (И), коју су чинили пацијенти лечени методом негативног површинског притиска, и

II) Контролна група (К) коју су чинили пацијенти лечени класичном методом влажног превијања.

У односу на механизам настанка рана, испитаници из групе испитаника и из контролне групе даље су подељени у две подгрупе:

а) Подгрупа са трауматским ранама (Тр), код којих су компликоване ране настале акутном траумом, и

б) Подгрупа са хируршки креираним ранама (Хр), код којих су компликоване ране настале као последица хируршке ексцизије нетрауматских промена коже и меких ткива.

Уколико је код једног пацијента постојало више одвојених рана на истом или различитом екстремитету, које су третиране независно, које су имале свој специфични ток заостања и дефинитвног покривања, такве ране су за потребе овог истраживања третиране као посебне ране.

3.4.Топографска подела екстремитета

3.4.1 Топографска подела доњих екстремитета

За потребе овог рада дефинисана је топографска подела доњих екстремитета. Према овој подели ногу чини: 1) кук, 2) бут или натколеница, 3) колена, 4) потколеница 5) корен стопала, 6) стопало.(157)

Кук је представљен зглобом кука, а сачињавају га зглоб и сви меки делови који га окружују. Границе кука су: 1) горе и напред – препона или препонски кожни превој (*plica inguinalis* s. *sulcus inguinalis*), који у дубини одговара Пупартовој препонској вези (*ligamentum inguinale* Рouparti) и одваја ногу од трбуха, 2) горе и позади – бедрени гребен (*crista iliaca*), 3) доле и позади - кожни седални набор (*plica glutea*), 4) доле и напред – линија која продужује седални набор на предњу страну бута и пролази кроз

врх Скарповог троугла, односно кроз тачку укрштања терзијског мишића (*musculus sartorius*) и дугачког приводиоца бута (*musculus adductor longus*). На куку се разликују и посебно описују следећи предели: 1) задњи предео кука или седални предео (*regio glutea*), 2) предњи предео или потпрепонски предео (*regio subinguinalis*), 3) предњи унутрашњи предео или заборени предео (*regio obturatoria*) и 4) кости и зглоб кука (157).

У топографској анатомији границе бута су потпуно вештачке. Горе и позади од кука, бут одваја седални набор (*plica glutea*), а напред и изнутра, линија која продужује овај набор преко предње и унутрашње стране бута. Његова доња граница је кружна линија која пролази на два попречна прста то јест 2-3 cm изнад базе чашице. У топографској анатомији у буту се разликују: 1) предњи део бута (*regio femoris anterior*), 2) задњи предео бута (*regio femoris posterior*) и 3) бутна кост која представља скелет бута (157).

Колено спаја бут са потколеницом. Главни орган предела колена је зглоб колена (*articulatio genus*). Међутим, границе колена у топографској анатомији су померене нешто изнад и испод зглоба и обухватају доњи део бута и горњи део потколенице. Према томе, колено граничи горе кружна линија која пролази на два попречна прста изнад базе чашице и одваја га од границе бута, а доња му је граница слична кружна линија кроз голењачно испупчење (*tuberositas tibiae*). У колену се разликују: 1) предњи предео колена (*regio genus anterior*), 2) задњи предео колена (*regio fenus posterior*), и 3) кости и зглоб колена (157).

Потколеница је део ноге између колена и корена стопала. У топографској анатомији границе потколенице су потпуно вештачке. Горе је граничи и одваја од колена кружна линија која пролази кроз голењачно испупчење (*tuberositas tibiae*). Њена доња граница је слична кружна линија која пролази базом глежњева (*malleolus lateralis et medialis*) или за два попречна прста изнад врха унутрашњег глежња. Скелет потколенице граде голењача, лишњача и међукоштана опна потколенице. Овај коштано-фиброзни план, постављен фронтално кроз потколеницу дели је на два предела: предњи и задњи. (157)

Корен стопала или предео скочног зглоба обухвата у топографској анатомији део ноге који спаја потколеницу са стопалом. Границе корена стопала су: горе, водоравна раван која пролази кроз базу глежњева и одваја га од потколенице, а доле, коса раван која пролази – напред, преко главе скочне кости или на 3 cm испод линије скочног зглоба, а позади нешто испред врха пете. Корен стопала дакле обухвата пределе оба глежња, доњи голењачно-лишњачни зглоб, скочни зглоб и делимично задњи скочно-петни зглоб. У корену стопала разликују се: 1) предњи предео корена стопала, 2) задњи предео корена стопала и 3) кости и зглобови корена стопала (157).

Стопало је завршни део ноге. Граниче га: горе и позади, коса раван која истовремено представља и доњу границу корена стопала. Напред, стопало се простира до врха прстију. Међутим, уобичајено је у топографској анатомији да се на стопалу разликују два дела: задњи део, који обухвата део ножја и доножје (*tarsus et matatarsus*) и предњи део који чине прсти. Граница између ова два дела означена је на горњој страни стопала, у висини корена прстију, линијом дорзалне флексије прстију. На стопалу се у топографској анатомији разликују и посебно описују: 1) горњи, или дорзални предео стопала (*regio dorsallis pedis s. dorsum pedis*), 2) доњи предео или табан (*regio plantaris s. planta pedis*), 3) прсти и 4) кости и зглобови стопала (157).

3.4.2. Топографска подела горњих екстремитета

Топографска анатомија горњег екстремитета дели руку на 1) раме или корен горњег уда, 2) надлакат или мишицу, 3) лакат, 4) подлакат, 5) корен шаке и 6) шаку. Сваки од ових делова има мање регионе. (158)

Раме је предео корена руке и спаја се са грудним кошом.

Границе рамена су *горе*- горња страна кључњаче и горња ивица лопатице, *доле* - линија која окружује руку непосредно испод доње ивице великог грудног мишића, *позади*-унутрашња ивица лопатице, *напред*-усправна линија спуштена од средине кључњаче до доње ивице великог грудног мишића.

Предео рамена се састоји од 1.пазуха (*regio axillaris*), 2.предела делтастог мишића (*regio deltoidea*), 3.предела лопатице (*regio scapularis*) и 4.кости и зглоба рамена.

Зидови пазушне јаме чине: 1.предњи зид-грудни мишићи, 2.задњи-лопатица, покривена мишићима, 3.унутрашњи зид-део грудног коша, 4.спољашњи-зглоб рамена и горњи део раменице, покривен мишићима. (158)

Шупљина пазушне јаме је неправилна, шупље четвороугла пирамида. Она је ограничена: са стране мишићно-фасцијалним зидовима, доле је затворена фасцијом своје базе, а горе под кључњачом, у висини свог врха-отворена је и широм спојена са наткључним пределом. Садржај пазушне јаме чине пазушна артерија, пазушна вена, пазушни део раменог живчаног сплета са својим гранама, дубоки лимфатици у дубоко ћелично ткиво. (158)

Предео лопатице има горњу границу коју чини горња ивица лопатице, доле-доњи угао лопатице и доња ивица великог облог мишића (*m.teres major*), изнутра унутрашња ивица лопатице, споља-линија која се пружа од базе натплећка према раменичном припоју делтастог мишића.

Предео делтастог мишића се налази између пазушног и лопатичног предела.

Надлакт је део руке између рамена и лакта. Границе надлакти су вештачке и чине их :горе-од рамена и пазуха надлакт одваја кружна линија која иде испод доње ивице великог грудног мишића док је доња ивица слична кружна линија која пролази на 2-3 cm изнад превоја лакта. У топографској анатомији у надлакт се разликују: предњи

предео надлакти (*regio brachii anterior*), задњи предео надлакти (*regio brachii posterior*) и скелет надлакти. (158)

Лакат спаја надлакт са подлакти. Лакат граничи горе кружна линија која пролази на два попречна прста изнад превоја лакта (*plica cubiti*) или у односу на кости изнад унутрашњег чвора рамењаче. Доња граница је слична кружна линија која пролази на два попречна прста испод унутрашњег чвора рамењаче. У лакту се разликују предели: предњи предео лакта, задњи и кости и зглоб лакта.

Подлакт је део руке између лакта и корена шаке. У топографском анатомији подлакти границе су потпуно вештачке. Горе га граничи и одваја од лакта кружна линија која пролази на 2-3cm испод унутрашњег чвора рамењаче и превоја лакта (*plica cubiti*). Његова доња граница је слична кружна линија која пролази непосредно изнад главе лакатне кости и одваја га од корена шаке. У топографској анатомији у подлакт се разликују предњи предео подлакти, задњи предео подлакти и скелет подлакти.

Шака је завршни део руке и горе је граниче водоравна линија која пролази испод краја грашкасте кости и одваја од корена шаке. Доле се шака простира до врхова прстију. На шапи се у топографској анатомији разликују и посебно описују: предњи предео или длан (*palma manus*), задњи предео или надланица (*dorsum manus*), прсти и кости и зглобови шаке (158).

3.5.Одређивање површине ране

За одређивање површине ране коришћен је програм *Image J*, верзија 1.53, на компјутеру *MacBook Air (Retina, 13-inch, 2019)*.

Ране су у току обраде, у операционој сали фотографисане дигиталним фотоапаратом Olympus модел VG160. У близини ране постављан је објекат познате величине, најчешће стерилна сантиметарска трака због касније калибрације за потребе мерења. Добијене фотографије су ради мерења површине ране импортоване у програм *ImageJ*, верзија 1.53. Након извршене калибрације, објектом познате величине са фотографије, мануелно су означавање ивице ране, а затим је програм израчунавао површину ране, изражену у cm^2 . Измерене вредности површине ране су експортиране у табелу програма MS Excell, и коришћене за даљу статистичку анализу. На Слици 9 приказано је израчунавање површине ране у програму *ImageJ*, верзија 1.53a.



Слика 9. Приказ мерења површине ране у програму ImageJ верзија 1.53a

3.6. Скор ране

За процену тежине ране коришћен је скор ране *Wound score* (WS), који су описали Штраус (*Strauss*) и *cap.* (159). Према овом скоринг систему свака рана се оцењује у пет категорија: изглед и боја ране, величина, дубина, присуство инфекције и перфузија ране. Свака категорија се оцењује оценом од 0 до 2, при чему је оцена 2-одличан, оцена 1-добар/ задовољавајући и оцена 0-лош. Укупан скор ране се добија сабирањем оцена за пет критеријума и може бити од 0 поена (најгори скор) и максимално 10 (најбољи скор). У Табели 5 приказане су категорије скорa ране и критеријуми за формирање оцене за сваку категорију. Једина модификација у односу на оригинални скор ране, односила се на категорију величина ране, где је уместо описних критеријума палац и песница, коришћена вредност површине ране, и то $< 5 \text{ cm}^2$ за оцену 2; $5\text{-}50 \text{ cm}^2$ за оцену 1 и $> 50 \text{ cm}^2$ за оцену 0.

Табела 5. Категорије и критеријуми за израчунавање модификованог скорa ране (Wound score)

Оцена	Изглед и боја ране	Величина ране	Дубина ране	Инфекција	Перфузија
2	Црвена /зарасла	<5cm ² (Мања од палца)	кожа	Колонизација	Палпабилни пулсеви, ружичаста, топла, капиларни опоравак < 2 секунде
1	Бела/жута	5-50 cm ² (Палац до песница)	Експониран и мишићи, тетиве	Целулитис/остеомијелитис или мацерација	Пулсеви само на Доплеру, тамна и хладна, капиларни опоравак 2-5 секунде
0	Црна	>50 cm ² (Више од песнице)	Експониран а кост или зглоб	сепса	Пулсеви се не региструју, ливидна, црна или бела, хладна, капиларни опоравак > 5 секунди

3.7.Лечење рана

3.7.1.Иницијално збрињавање и обрада ране

Лечењем пацијената руководио је ординирајући лекар специјалиста децје хирургије, који је одлучивао о динамици, начину и методи лечења компликованих рана. По потреби, одлуке о начину лечења, изменама плана лечења или промени начини лечења доношене су и конзилијарно, у складу са потребама сваког пацијента.

По пријему пацијената урађен је детаљан клинички преглед, процена општег стања и локалног статуса и планирани даљи дијагностички и терапијски поступци на индивидуалној основи. Након обављене преоперативне припреме и стабилизацији општег стања, у условима опште анестезије, у операционој сали вршена је обрада ране. Код свих пацијената је узет брис ране за микробиолошку анализу. Ране су рутински фотографисане, за потребе медицинске документације, евалуације и праћења ефеката лечења и за потребе истраживања. Околина ране и оперативно поље је дезинфиковано и изоловано у складу са стандардном процедуром установе. Потом су из ране уклоњене макроскопске контаминације и детаљно испране 3% раствором водоник пероксида (H₂O₂), затим изотоним физиолошким раствором (0,9% раствор натријум хлорида - NaCl), и на крају 10% раствором Повидон јода. Урађен је детаљан, пажљив интраоперативни дебридман девитализованог ткива. Код пацијената код којих је

постојао прелом извршена је стабилизација скелета. Након обраде ране ординирајући лекар-дечји хирург доносио је одлуку о начину даљег лечења, методом влажног превијања или методом површинског негативног притиска.

Код свих пацијената је спроведена антитетанусна профилакса, започета је емпиријска антибиотска терапија која је коригована према антибиограму, ординирана је аналгетска терапија и интравенска надокнада течности и електролита, према индивидуалним потребама пацијента. Трансфузија деривата крви (еритроцита и смрзнуте свеже плазме) ординирана је на основу клиничких параметара и резултата хематолошких и биохемијских анализа (број еритроцита, хематокрит, концентрација хемоглобина, протеина и албумина).

3.7.2. Метода влажног превијања

Код класичне методе влажног превијања ране су након обраде покривене прво вазелинском газом, а потом влажном газом натопљеном физиолошким раствором или раствором антисептика по правилу 10% раствором Повидон јода, преко којих је постављено више слојева суве газе и завој.

Превијање ових рана вршено је свакодневно, у општој анестезији или дубокој аналго-седацији. Приликом превијања је рађен секундарни дебридман ране увек када је за то постојала потреба. Ране су потом покривене новим слојем вазелинске газе, влажним па сувим газима и завојем. У случају обилне секреције из ране су превијане према потреби и два или више пута на дан.

Ране су превијане до стварања здравих виталних гранулација, без инфекције, односно стварања услова за дефинитвно покривање ране, или до спонтане епителизације ране.

У току лечења методом влажног превијања, код неких пацијената је донета одлука о промени начина лечења и примени методе негативног притиска, према медицинским индикацијама, у складу са општим стањем пацијента и локалним налазом.

Пацијенти који су до краја лечени методом влажног превијања, сврстани су у контролну групу испитаника.

3.7.3. Метода негативног притиска

За лечење применом терапије негативним притиском (ТНП, NPWT, VAC), коришћен је V.A.C. TM систем, Info V.A.C и Acti V.A.C, произвођача K.C.I (San Antonio, Texas, USA).

Након обраде, рана је испуњена одговарајућим пенастим сунђером, који је укројен према величини ране. Сунђер је пласиран у рану тако да попуни све њене делове по дубини и ширини. Код свих пацијената коришћен је црни, хидрофобни,

полиуретански, пенасти сунђер, комерцијалног назива Granufoam™. Приликом апликације сунђера строго се водило рачуна да се он не апликује на здраву кожу јер то доводи до њене мацерације. Експонирани нерви у рани су покривани вазелинском газом пре пласирања Granufoam™ сунђера, а огољени крвни судови су покривени слојем меког ткива пре апликације сунђера. Granufoam™ сунђер је пласиран директно на кост и експониран остеосинтетски материјал. Тетиве су некада заштићене вазелинском газом, а некада је на њих директно пласиран сунђер, према одлуци оператора. Затим је рана преко сунђера херметички затворена адхезивном провидном фолијом. Апликован је адхезивни диск са сукционим цревом, које је повезано на канистер за скупљање ексудата, повезан на *V.A.C.™* терапијску јединицу. Апарат је увек подешаван на континуирани режим рада, јер се показало да деца не толеришу интермитентни режим. Вредности негативног притиска су подешаване на 100 – 125 mmHg.

Уколико је постојала потреба да се на две независне ране истовремено примени терапија негативном притиском преко исте терапијске јединице, то је учињено помоћу *Y* наставка. Када то није било могуће, или је било непрактично, примењене су две засебне *V.A.C.™* терапијске јединице.

Све време трајања терапије, на терапијској јединици је био укључен систем звучних и светлосних аларма.

Редовна промена сунђера је типично планирана трећег дана, али је у пракси тај интервал био и дужи. Превијање и промена сунђера је вршено увек у општој анестезији. Секундарни дебридман ране је рађен том приликом, увек када је за то постојала потреба.

У случају застоја у терапији негативном притиском, оглашавао се аларм, који је указао на разлог застоја. Уколико није могуће отклонити узрок застоја, неопходна је била промена сунђера унутар три сата, како би се обезбедио наставак терапије. Уколико то није било могуће, било је потребно уклонити сунђер и демонтирати *V.A.C.™* систем, а рану превити методом влажног превијања, до репласирања *V.A.C.™* система.

У току терапије негативном притиском, стално је праћена количина и квалитет евакуисаног ексудата.

Терапија негативном притиском је примењивана до стварања оптималних услова за дефинитивно покривање ране или њене спонтане епителизације.

Пацијенти који су до дефинитивног покривања ране лечени методом негативног притиска сврстани су у групу испитаника.

3.7.4. Дефинитивно покривање ране

Након постизања оптималних услова, рана је дефинитивно покривена на један од следећих начина:

А) директном сутуром – када је то било могуће, рана је затворена директном сутуром, било у једном акту, било сукцесивним пласирањем сутура, у комбинацији са влажним превијањем или терапијом негативним притиском.

Б) аутоотрансплантатом парцијалне дебљине коже – након стварања виталних гранулација, рана је покривана слободним кожным аутоотрансплантатом, узетим првенствено са натколеница.

Ц) локалним режњем – који је коришћен пре свега за покривање експонираних тетива, зглобова и неуроваскуларних структура. Уколико је било потребно, остатак ране је покриван слободним кожным трансплантатом.

Д) спонтаном епителизацијом, пре свега код хируршки креираних рана

3.8. Хематолошке и биохемијске анализе

У току лечења пацијената праћене су вредности хематолошких и биохемијских параметара и по потреби је вршена њихова корекција. Преглед параметара који су анализирани за потребе истраживања, јединице мере и референтне вредности појединих параметара су приказани у Табели 6.

Табела 6. Преглед хематолошких и биохемијских параметара, њихових скраћеница, јединица мере и референтних вредности

Параметар		Јединица	Референтне вредности
Број леукоцита	Le	$10^9/L$	4,5 - 10
Број еритроцита	Er	$10^{12}/L$	4-6
Хемоглобин	Hg	g/L	110 - 180
Хематокрит	Htc	L/L	0,35 – 0,6
Број тромбоцита	Tr	$10^9/L$	150 - 450
Ц-реактивни протеин	CRP	mg/L	0,0 - 5,0
Укупни протеини	UP	g/L	62,0 – 81,0
Албумини	Alb	g/L	35 -52
Натријум	Na	mmol/L	135 - 148
Калијум	K	mmol/L	3,5 -5,5
Хлор	Cl	mmol/L	98 -108
Калцијум	Ca	mmol/L	2,20 - 2,70

3.9. Компликације

Компликације су подељене на озбиљне - *major* и благе – *minor*, модификацијом и проширењем критеријума које је поставила Бахарештани (129) (Табела 7).

Табела 7. Компликације лечења

Озбиљне – „major“ компликације	Благе – „minor“ компликације
Озбиљно крварење	Иритација или мацерација коже
Ретенција Granufoam™ сунђера или завојног материјала у рани	Минимално крварење у току превијања или замене сунђера
Потреба за прекидом и променом терапије	Изражен бол приликом превијања
Потреба за накнадном реконструктивном операцијом	Застој <i>V.A.C.™</i> система*

*Компликације специфично везане за застој *V.A.C.™* система могу настати услед одлепљивања адхезивне фолије и губитка вакума, опструкције Granufoam™ сунђера или система ткивним детритусом, препуњености канистера евакуисаним ексудатом ране или квара апарата.

3.10. Скор ожиљка

За процену квалитета ожиљка на крају терапије коришћена је опсервациона скала за процену ожиљка – *OSAS* (160,161,162). Према овој скали оцењује се 6 параметара на скали од 1 до 10, где један представља нормалну кожу а 10 најгори могући ожиљак. Вредност скорa се добија сабирањем оцено за сваку појединачну категорију, и може износити 5-50. Посебно се оцењује општи утисак о ожиљку, такође оценом од 1-10, и та се оцена додаје вредности скорa, чиме се добија коначна оцена ожиљка, која може бити у распону од 6-60, где оцена 6 представља нормалан изглед коже, а оцена 60 најгори могући ожиљак. У Табели 8 су приказани параметри *OSAS*.

Табела 8. Параметри опсервационе скале за процену ожиљака (*OSAS*)

Параметар:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Васкуларизација										
Пигментација										
Дебљина										
Рељеф										
Гипкост										
Површина										
Општи утисак:										

Линдебум и сар 161) су даље прецизирали критеријуме за оцењивање параметара (Табела 9), које смо и ми користили у израчунавању скорa ожиљака.

У нашем истраживању нисмо користили скалу за процену ожиљака од стране пацијената, која представља други део POSAS скорa (*Patient and Observer Scar Assessment Scale*) јер смо сматрали да би због великих узрасних варијација у испитиваној популацији деце оцене квалитета ожиљака од стране пацијената педијатријског узраста могле бити неконзистентне и утицати на валидност добијених резултата.

3.11. Софтвер коришћен за обраду података

Сви подаци прикупљени у истраживању унети су у унапред припремљену табелу у програму MS Excell који је коришћен и за креирање графикона. Посебно креиране табеле у овом програму коришћене су за израчунавање скорa ране (*WS*) и скорa ожиљака (*OSAS*).

За обраду текста и креирање табела коришћен је програм MS Word.

Фотографије су обрађиване у програму GIMP 2.0.

Мерење површине ране урађено је у програму ImageJ верзија 1.53a.

Референце су сачуване, обрађене и цитиране у тексту и списку референци помоћу програма Mendeley 1.19.8.

Табела 9. Критеријуми за оцењивање појединих параметара *OSAS* скорa

Параметар	Оцена	
Васкуларизација	1-2	Нормална кожа
	3-4	Бледо-ружичаста
	5-6	Бледо-црвена
	7-8	Црвена
	9-10	Тамно црвена
Пигментација	1-2	Нормална кожа
	3-4	Блага хипопигментација
	5-6	Хипопигментација
	7-8	Мешовита пигментација
	9-10	Хиперпигментација
Дебљина	1-2	Нормална кожа
	3-4	Благо хипертрофична
	5-6	Хипертрофична, бледо-црвена
	7-8	Хипертрофична црвена
	9-10	Хипертрофична тамно црвена
Рељеф	1-2	Гладак
	3-4	Благо нераван
	5-6	Нераван
	7-8	Врло нераван
	9-10	Мутилантан
Гипкост (еластичност)	1-2	Нормална
	3-4	Скоро нормална
	5-6	Умерена
	7-8	Лоша
	9-10	Контрактура
Величина	1-2	Не постоји
	3-4	Врло мали (< 1цм)
	5-6	Мали (1-2 цм)
	7-8	Средњи (3-4 цм)
	9-10	Велики (> 4 цм)

3.12. Статистичка анализа података

За прорачун узорка коришћени су литературни подаци просечних вредности брзине стварања гранулација у групи испитаника са третманом негативним притиском ($6,0 \pm 0,52$ дана) и испитаника са конвенционалним третманом ($7,0 \pm 0,81$ дана). За вредности вероватноће грешке првог типа $\alpha=0,05$ и снаге студије од 0,80 укупан студијски узорак износи минимално 22 испитаника, односно 11 испитаника по групи. Израчунавање величине узорка је извршено коришћењем *G-power* статистичког пакета. За статистичку обраду података коришћен је *SPSS* статистички пакет, верзија 20. Унос, табеларно и графичко приказивање података обављено је коришћењем *MS Office Excel* програма. Добијени резултати су приказани табеларно и графички уз текстуални коментар.

Од основних дескриптивних статистичких параметара коришћене су стандардне статистичке методе за квалитативну и квантитативну процену добијених резултата: апсолутни бројеви, релативни бројеви (%), аритметичка средина ($\bar{X}$), стандардна девијација (SD), медијана и интерквartilна разлика. Нормалност дистрибуције испитивана је Коломогоров-Смирнов тестом и Шапиро-Вилк тестом. Упоредивање аритметичких средина два узорка вршено је т-тестом док је у случајевима неправилне дистрибуције података коришћен непараметријски Мен-Витни У тест и Вилкоксон тест за поновљена мерења. За тестирање статистичке значајности разлика апсолутних фреквенција међу узорцима коришћен је χ^2 тест. Одређивање међузависности међу испитиваним варијаблама је вршено помоћу Пирсоновог коефицијента и Спирмановог коефицијента ранг корелације. Ради утврђивања предиктора коришћена су униваријантна и мутливаријантна линеарна регресиона анализа. Статистичка хипотеза тестирана је на нивоу сигнификантности за ризик од $\alpha=0,05$ тј. разлика међу узорцима сматра се значајном ако је $p < 0,05$.

4. Резултати

4.1. Демографски подаци

У истраживање је укључено 58 испитаника. Од тога, 34 пацијената (58,6%) чинило је групу испитаника, чије је лечење спроведено терапијом негативним притиском, коришћењем *V.A.C.™* система. Контролну групу чинило је 24 испитаника (41,4%) код којих је лечење спроведено класичном методом влажног превијања.

Просечан узраст целе популације испитаника (испитивана и контролна група) износио је $13,00 \pm 4,01$ година. Најмлађи пацијент је имао једну, а најстарији 18 година. Просечан узраст испитаника у испитиваној групи од $14,58 \pm 2,85$ година био је статистички значајно већи него у контролној групи у којој је износио $10,83 \pm 4,41$ година ($t=3,980$; $p<0,001$).

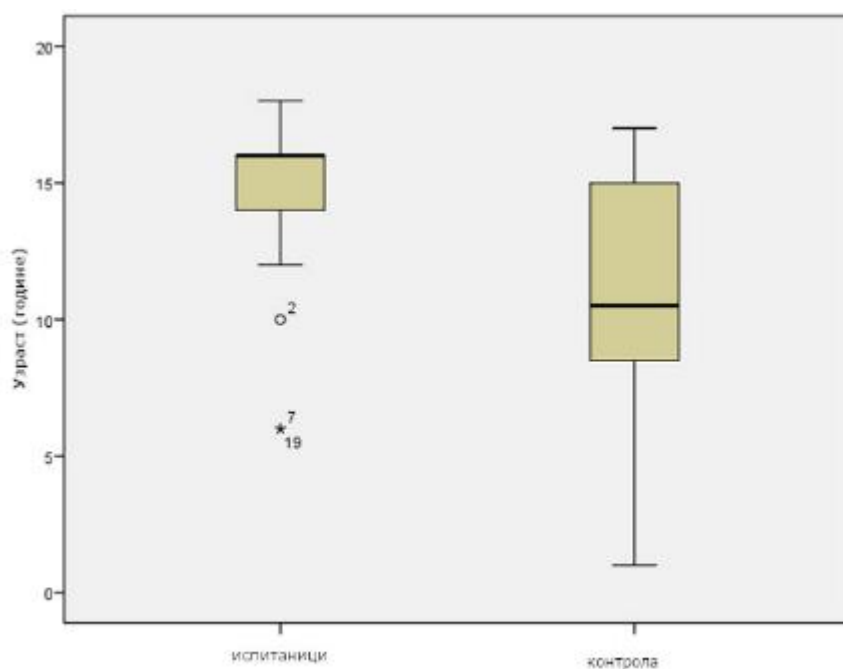
Дистрибуција полова, у целокупној посматраној популацији (група испитаника и контролна група), била је 44 дечака (75,9%) и 14 девојчица (24,1%). Посматрајући полну структуру у групи испитаника и контролној групи утврђено је да је у испитиваној групи било више дечака у односу на девојчице ($\chi^2=3,992$; $p=0,046$).

Старосна и полна структура пацијената у испитиваној и контролној групи приказана је у Табели 10 и Графikonу 1.

Табела 10. Старосна и полна структура испитаника по групама

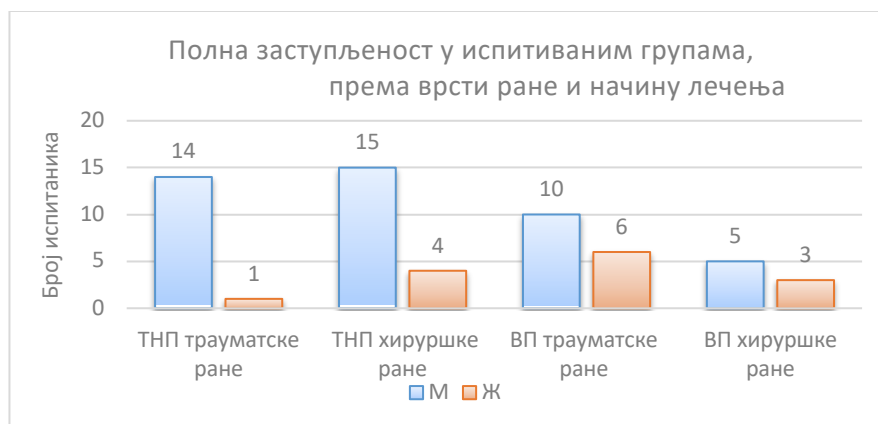
Пол	Испитивана група n=34	Контролна група n=24	t/ χ^2	p
Дечаци (%)	29(85,3)	15(62,5)	3,992	0,046
Девојчице(%)	5(14,7)	9(37,5)		
Узраст $\bar{x} \pm sd$ године.	$14,58 \pm 2,85$	$10,83 \pm 4,41$	3,980	<0,001

Просечан узраст у групи испитаника и контролној групи приказан је графички на Графikonу 1.



Графикон 1. Просечан узраст у групи испитаника и контролној групи

Није било значајне разлике у старосној и полној дистрибуцији деце у зависности од механизма настанка ране (подгрупе са трауматским и хируршким ранама) ни у испитиваној ни у контролној групи, што је приказано на Графикону 2. и Табели 11.



Графикон 2. Дистрибуција полова у односу на начин лечења и механизам настанка ране. ТНП- терапија негативним притиском, ВП- влажно преврћање ране

Табела 11. Старосна и полна структура у групи испитаника, у подгрупама са трауматским и хируршким ранама

	Пол	Трауматске ране n=15	Хируршке ране n=19	t/ χ^2	p
	Дечаци (%)	14(93,3)	15(78,9)	1,383	0,240
	Девојчице (%)	1(6,7)	4(21,1)		
Узраст (године)	$\bar{x} \pm sd$	14,07 $\pm$ 2,98	15,00 $\pm$ 2,74	0,935	0,375

Није било значајне разлике у полној дистрибуцији деце у зависности од механизма настанка ране (подгрупе са трауматским и хируршким ранама) у контролној групи, што је приказано у Табели 12.

Табела 12. Старосна и полна структура у контролној групи, у подгрупама са трауматским и хируршким ранама

Пол	Трауматске ране n=16	Хируршке ране n=8	t/ χ^2	p
Дечаци (%)	10(62,5)	5(62,5)		
Девојчице (%)	6(37,5)	3(37,5)		
Узраст (године)	$\bar{x} \pm sd$	10,50 $\pm$ 3,71	11,50 $\pm$ 5,81	0,61

4.2. Резултати анализе карактеристика рана

4.2.1. Врсте рана

Све ране у испитиваној и контролној групи подељене су према механизму настанка у две подгрупе, и то подгрупу трауматских рана, које су настале дејством механичке трауме, и подгрупу хируршки креираних рана, које су настале хируршком ексцизијом нетрауматских промена коже и меких ткива.

У Табели 13. приказана је дистрибуција заступљености трауматских и хируршких рана у испитиваној и контролној групи. Није утврђена статистичка

значајна разлика у дистрибуцији врста рана између испитиване и контролне групе ($\chi^2=2,875$; $p=0,090$).

Табела 13. Врсте рана у испитиваној и контролној групи

Врсте рана	Испитивана група n=34	Контролна група n=24	χ^2	p
Трауматске n(%)	15(44,1)	16(66,7)		
Хируршке n(%)	19(55,9)	8(33,3)	2,875	0,090

Узроци настанка трауматских и хируршких рана, у испитиваној и контролној групи, приказани су у Табели 14.

Саобраћајне повреде биле су најчешћи узрок настанка трауматских рана и у групи испитаника (9; 24,47 %) (Слика 10) и у контролној групи (11; 45,83 %). Следеће по учесталости у испитиваној групи биле су ране задобијене пољопривредним машинама (Слика 11), а у контролној групи ране задобијене оштрим или шиљатим предметима. Посебно тешка трауматска рана била је електрокуција руке (Слика 12).

Најчешћи узрок хируршки креираних рана у испитиваној групи био је групи ексцизиони дебридман дубоких инфекција меких ткива (6; 17,64 %) и пилонидалног синуса (6; 17,64%), док је у контролној групи најчешћи узрок ових рана био ексцизиони дебридман дубоких инфекција меких ткива (7; 29,17%).

Табела 14. Механизам настанка трауматских и хируршких ране по групама

Трауматске ране n(%)	Испитивана група n=34	Контролна група n=24
Саобраћајне повреде	9 (24,47)	11 (45,83)
Повреде пољопривредним машинама	4 (11,76)	1 (4,17)
Електрокуција	1 (2,94)	0
Пад тешког објекта	1 (2,94)	0
Повреде задобијене оштрим/шиљатим предметом	0	4 (16,67)
Укупно	15 (44,12)	16 (66,67)
Хируршке ране n (%)		
Хируршка ексцизија пилонидалног синуса	6 (17,64)	0
Ексцизија/дебридман декубиталне ране	4 (11,74)	0
Дубока инфекција меких ткива	6 (17,64)	7 (29,17)
Инфекција меких ткива и кости	3 (8,82)	1 (4,17)
Укупно	19 (55,82)	8 (33,34)





Слика 10. Дечак узраста 12 година, повређен ударом воза. А) Стање у току примарне обраде ране. Велики мекоткивни дефект, са деколманом и експонираним сакрумом. Б) на првој промени *V.A.CTM* система В) некроза меког ткива у току ТНП. Из бриса ране изолована мешовита флора Г) сукцесивни ексцизиони дебридман Д) дефинитивно збрињавање ране левог глутеуса директним сатурама уз појаву гранулација ране десног глутеуса Ђ) Гранулационо ткиво пре дефинитивног покривања ране левог глутеуса, након 16 промена *V.A.CTM* систем, 56 дана од повреде Е) након дефинитивног покривања ране левог глутеуса мешираним слободним трансплантатом коже парцијалне дебљине Ж) три месеца након повреде.



Слика 11. Трауматска потколена ампутација код дечака узраста 17 година, задобијена погонским механизмом трактора: А) Стање на пријему Б) Патрљак након обраде ране В) Мекоткилни дефект 18 дана након обраде ране, из бриса изолована мешовита флора Г) Постављен *V.A.C.™* система у циљу спасавања ампутационог патрљка Д) након 3 промене *V.A.C.™* система, 12 дана од почетка ТНП и 30 дана од повреде, дефект је покривен слободним аутоотрансплатом коже парцијалне дебљине.



Слика 12. Ампутација руке након електрокуције код дечака узраста 16 година: А) Фасциотомије урађена одмах након повреде а ампутација следећег данас Б) Поље коагулационе некрозе В) Ексцизиони дебридман ране Г) у циљу спасавања ампутационог патрљка постављен је *V.A.C.™* систем, 24 дана од повреде Д) Гранулационо ткиво три недеље након постављања *V.A.C.™* система уз 5 промена сунђера Ђ) Покривање ране слободним ауотрансплататом парцијалне дебљине 53 дана од повреде Е) стање након 14 дана од дефинитивног покривања ране

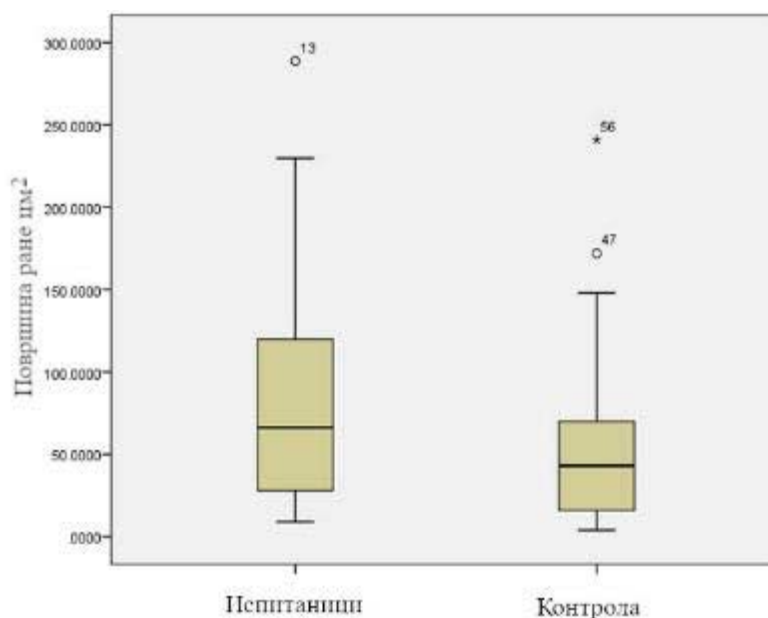
4.2.2. Површина ране

Просечна површина ране у испитиваној групи износила је $83,17 \pm 65,97 \text{ cm}^2$. Најмања површина ране у групи испитаника износила је $8,75 \text{ cm}^2$ а површина највеће ране износила је $288,77 \text{ cm}^2$.

Просечна површина ране у контролној групи износила је $58,38 \pm 58,38 \text{ cm}^2$. Најмања ране у контролној групи била је површине $4,22 \text{ cm}^2$ а највећа $240,90 \text{ cm}^2$.

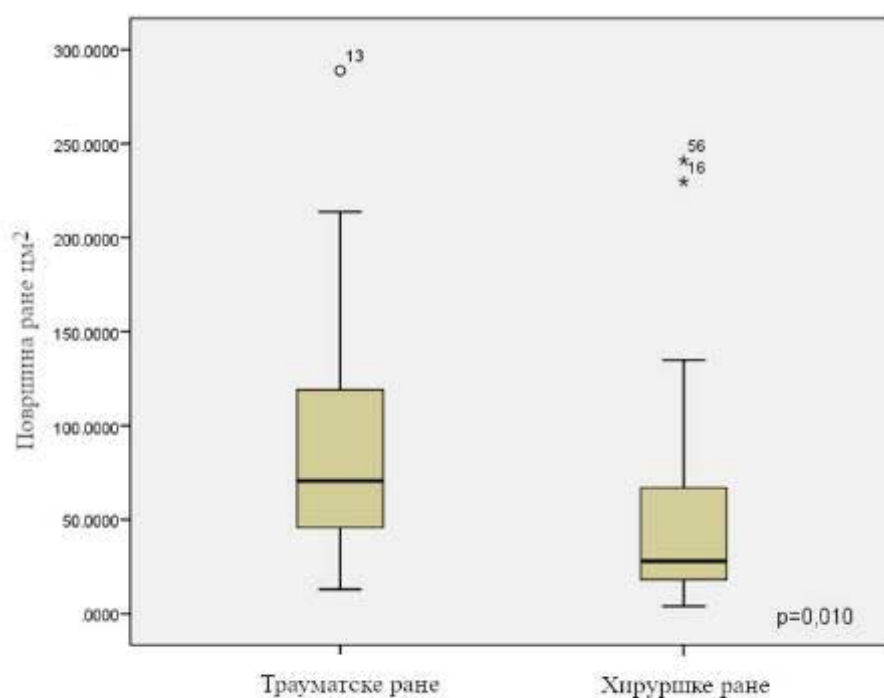
Није било статистички значајне разлике у површини ране између испитиване и контролне групе ($Z=1,800$; $p=0,072$).

Површина ране у испитиваној и контролној групи приказана је на Графикону 3.



Графикон 3. Површина ране по испитиваним групама

Анализом површине ране у зависности од механизма настанка, утврђено је да су ране настале трауматским механизмом имале значајно већу површину у поређењу са ранама насталим хируршким путем ($Z=2,580$, $p=0,010$). Површина трауматских рана износила је $87,07 \pm 62,32 \text{ cm}^2$, док је површина хируршких ексцизионих рана износила $56,64 \pm 62,05 \text{ cm}^2$, што је приказано на Графикону 4.



Графикон 4. Површина трауматских и хируршких ексцизионних рана

4.2.3. Експонираност структура у рани

Експонираност различитих ткива (кост, тетиве или неуроваскуларни елементи) и других структура (остеосинтетског материјала) по испитиваним групама приказана је у Табели 15.

Седамнаест болесника из испитиване и 15 из контролне групе имало је експонирану кост у рани (Слика 13). Неуроваскуларне структуре биле су експониране код 11 пацијената испитиване и 6 пацијената контролне групе, док су тетиве биле експониране код 9 пацијената из испитиване и 12 из контролне групе. Остеосинтетски материјал био је експониран код 8 болесника из испитиване и 1 из контролне групе. Једина статистички значајна разлика била је присутна код експонираности остеосинтезе ($\chi^2=4,024$; $p=0,045$) која је већа у испитиваној групи.

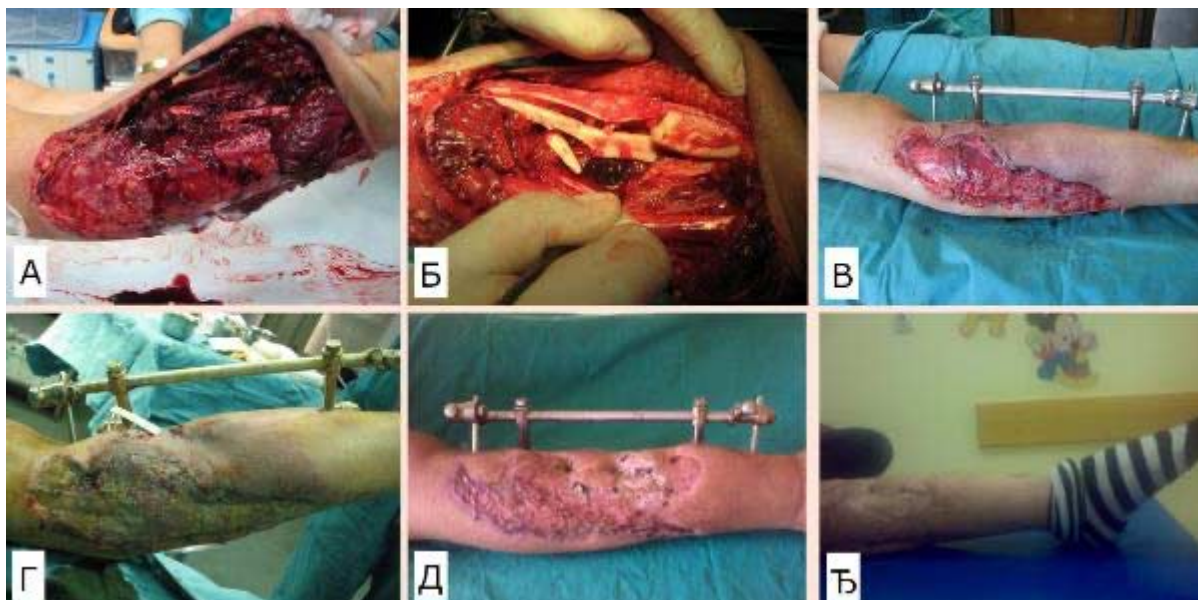
Табела 15. Експонираност различитих структура по групама

Експонираност		Испитивана група n=34	Контролна група n=24	χ^2	p
Експонирана кост	не	17(50,0)	9(37,5)	0,889	0,346
	да	17(50,0)	15(62,5)		
Експониране тетиве	не	25(73,5)	12(50,0)	3,372	0,066
	да	9(26,5)	12(50,0)		
Експониране неуроваскуларне структуре	не	23(67,6)	18(75,0)	0,367	0,545
	да	11(32,4)	6(25,0)		
Експонирана остеосинтеза	не	26(76,5)	23(95,8)	4,024	0,045
	да	8(23,5)	1(4,2)		



Слика 13. Компликована рана леве потколенице код шеснаестогодишњег дечака, задобијена мото култиватором А) и Б) Пре постављања *V.A.C.™* система, 7 дана након повреде. Из бриса ране изолована мешовита флора В) Експонирана и делом депериостирана лева тибија у дужини од око 10 cm, без фрактуре Г) *V.A.C.™* је постављен и конектован за главну јединицу преко “Y” адаптера Д) и Ђ) Гранулационо ткиво потпуно прекрива експонирану кост. Дистална рана сутурирана Е) Рана покривена слободним аутотрансплантатом коже парцијалне

дебљине, након 17 дана примене ТНП и 3 промене сунђера Ж) Месец дана након повређивања



Слика 14. Девојчица узраста 15 година, повређена као пешак, ударцем аутомобила. А) Компликована рана десне потколенице, са дефектом коже и меких ткива и опсежним деколманом Б) коминутивни прелом тибије В) након примарне обраде ране пласирани су ситуациони шавови и прелом фиксиран спољашњим фиксатором по Митковићу Г) покривање ране слободним кожним трансплантатом парцијалне дебљине Д) након 25 превијања класичном методом влажног превијања Ђ) ожиљак након годину дана.

Свежа фрактура или остеотомија била је присутна у рани код 11 болесника испитиване и 9 контролне групе (Слика 14), и ова разлика није била статистички значајна ($\chi^2=0,106$; $p=0,745$) што је приказано у Табели 16.

Табела 16. Присуство фрактуре или остеотомије по групама

Фрактура или остеотомија <i>n</i> (%)	Испитивана група <i>n</i> =34	Контролна група <i>n</i> =24	χ^2	<i>p</i>
не	22(66,7)	5(62,5)	0,106	0,745
да	11(33,3)	9(37,5)		

4.2.4. Инфекција ране

Врста изолованих микроорганизама из рана болесника испитиване и контролне групе приказана је у Табели 17. Посматрањем микрофлоре која је изолована микробиолошком анализом из брисева рана болесника уочено је да из узорака по 13 пацијената испитиване и контролне групе није изолована бактеријска флора. Грам позитивне бактерије изоловане су код 3 пацијента испитиване и 7 контролне групе (Слике 15, 16 и 17), Грам негативне бактерије изоловане су код 4 пацијента испитиване и 2 контролне групе, док је мешовита (Грам + и Грам -) флора изолована код 14 пацијента испитиване и 2 пацијента контролне групе. Ова разлика између групе испитаника и контролне групе је статистички значајна ($\chi^2=9,835$; $p=0,020$). Даљом анализом утврђено је да су болесници из испитиване групе значајно чешће имали мешовиту флору ($p=0,006$).

Табела 17. Изолована микрофлора по групама

Микрофлора	Испитивана група n=34	Контролна група n=24	χ^2	p
Не n(%)	13(38,2)	13(54,2)		
Грам + n(%)	3(8,8)	7(29,2)		
Грам – n(%)	4(11,8)	2(8,3)		
Мешовита флора n(%)	14(42,1)	2(8,3)	9,835	0,020

Додатно је анализирана изолована микрофлора из брисева пацијената испитиване групе у подгрупи трауматских и хируршких рана (Табела 18).

Табела 18. Изолована микрофлора по групама

Микрофлора	Трауматске ране n=15	Хируршке ране n=19	χ^2	p
Не n(%)	5(33,3)	8(42,1)		
Грам + n(%)	1(6,7)	2(10,5)		
Грам – n(%)	1(6,7)	3(15,8)		
Мешовита флора n(%)	8(53,3)	6(31,6)	1,867	0,601

Није утврђена разлика у изолованој микрофлори међу пацијентима са хируршким и трауматски насталим ранама у групи испитаника ($\chi^2=1,551$; $p=0,461$).



Слика 15. Девојчица узраста 10 година, са флегмоном након контузионе повреде. А) стање на пријему, пре хируршке обраде Б) након ексцизионог дебридмана В и Г) у току терапије влажним превијањем, из бриса ране је изолован метицилин резистентни стафилококус ауреус (MRSA) Д) након 14 превијања, формиране виталне гранулације Ђ - Ж) дефинитивно покривање дефекта, 29 дана од повреде локалним режњем и слободним кожним трансплантатом парцијалне дебљине.



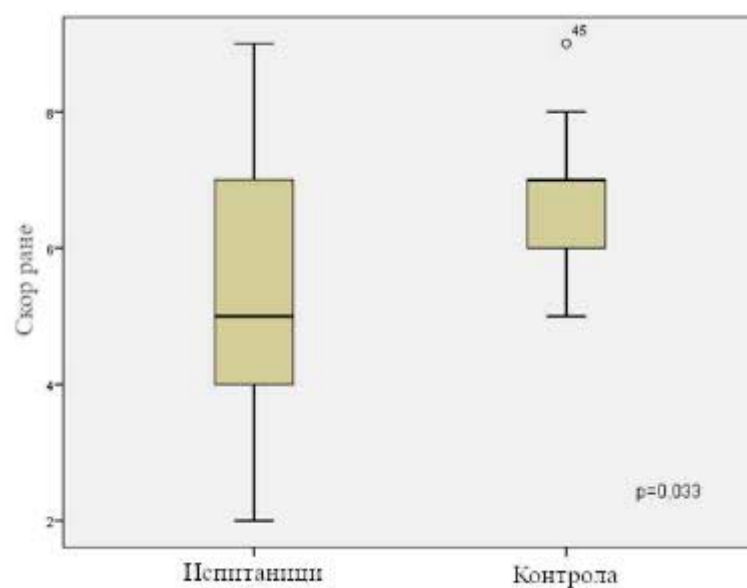
Слика 16. Дечак узраста 16 година, са некротизирајућим фасциитисом левог стопала и потколенице, након убодне ране стопала. А) Рана десног стопала са дубоком инфекцијом меких ткива. Из бриса ране је изолован *Streptococcus β -hemolyticus* групе А Б) Мекоткивни дефект након ексцизионог дебридмана, учињеног одмах након пријема, 5 дана после повреде В) након дебридмана је остављен V.A.C.™ систем. Упадљиво мањи оток стопала након 5 дана ТНП, приликом прве промене сунђера Г) Гранулационо ткиво 14 дана након ТНП Д) Рана покривена аутоотрансплататом парцијалне дебљине 21 дан после повреде, након 4 промене V.A.C.™ систем Ђ) Контрола након два месеца



Слика 17. Инфицирана рана са мекоткивним дефектом задобијена упадањем ноге у точак бицикла, код шестогодишње девојчице: А) Пре дебридмана, 10 дана након повреде Б) Током дебридмана В) Постављен *V.A.C.™* Г) Здраве гранулације на експонираним костима при првој промени сунђера, 4 дана од почетка ТНП Д) и Ђ) Рана је дефинитивно покривена слободним аутотрансплататом парцијалне дебљине коже после укупно две промене сунђера, 10 дана од почетка ТНП Е) Месец дана након повређивања.

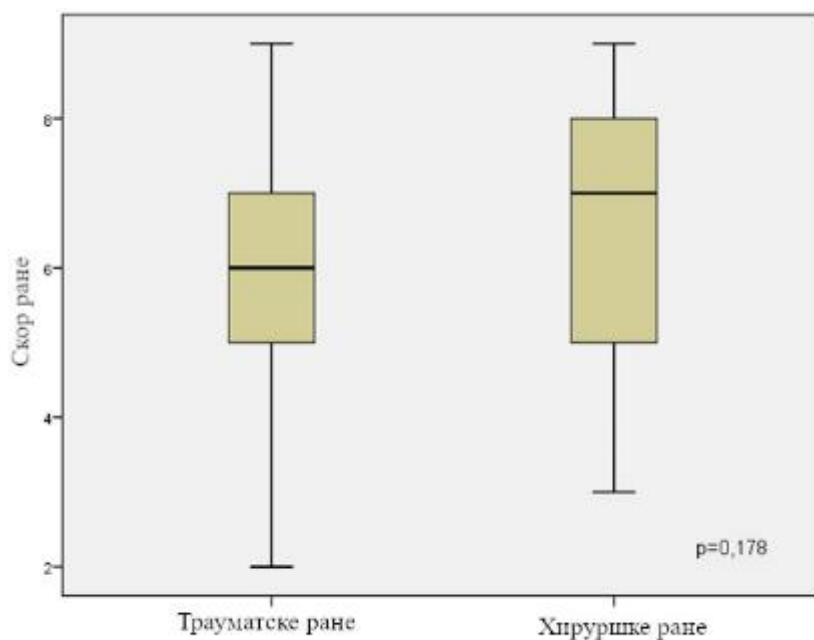
4.2.5. Скор ране

Скор ране (wound score-WS) у групи испитаника износио је $5,47 \pm 1,98$, док је у контролној групи био $6,58 \pm 1,10$. Ова разлика је статистички значајна ($Z=2,133$; $p=0,033$), што је приказано на Графикону 5. Како је вредност скорa ране обрнуто сразмерна њеној тежини, произилази да су пацијенти испитиване групе имали статистички значајно теже ране него они у контролној групи.



Графикон 5 . Вредности скорa ране у испитиваној и контролној групи

Скор ране у подгрупи трауматских рана износио је $5,68 \pm 1,67$ а у подгрупи хируршких рана $6,22 \pm 1,85$. Ова разлика није била статистички значајна ($Z=1,48$; $p=0,178$), што је приказано на Графикону 6.



Графикон 6. Вредности скорa ране у подгрупама са трауматским и хируршким ранама

Није постојала значајна разлика у вредностима скорa ране у односу на пол, код пацијената испитиване и контролне групе (Табела 19).

Табела 19. Вредности скорa ране у зависности од пола пацијената у испитиваној и контролној групи

Пол	Испитивана група <i>n</i> =34	Контролна група <i>n</i> =24	<i>Z</i>	<i>p</i>
Дечаци (%)	5,41±2,03	6,53±1,19	1,775	0,076
Девојчице (%)	5,80±1,92	6,67±1,00	0,823	0,411

Испитивањем вредности скорa ране у зависности од механизма настанка ране, у испитиваној и контролној групи (Табела 20) утврђена је статистички значајна разлика у вредностима скорa ране у подгрупи са трауматским ранама, који је био значајно већи код деце из контролне групе. ($Z=3,634$; $p=0,002$). Значајне разлике у вредностима скорa ране између испитиване и контролне групе код хируршких рана није било.

Табела 20. Вредности скорa ране у зависности од механизма настанка

Врста ране	Испитивана група	Контролна група	<i>Z</i>	<i>p</i>
Трауматске	4,73±1,67	6,56±1,09	3,108	0,002
Хируршке	6,05±2,07	6,63±1,19	0,343	0,664

Анализом вредности скорa ране у испитиваној и контролној групи код пацијената са експонираним различитим ткивима односно остеосинтетским материјалом у рани, утврђено је да су вредности скорa ране биле увек ниже у испитиваној групи (Табела 21), односно да су те ране биле теже него у контролној групи, али је та разлика статистички значајна само у случају експонираности кости ($Z=2,937$; $p=0,003$) и експонираности неуроваскуларних структура ($Z=3,009$; $p=0,001$).

Табела 21. Вредности скорa ране у зависности од експонираних структура у рани

Експонираност		Испитивана група	Контролна група	Z	p
Експонирана кост	не	6,06±2,38	7,11±1,17	0,633	0,507
	да	4,88±1,32	6,27±0,96	2,937	0,003
Експониране тетиве	не	5,52±2,14	6,75±1,36	1,664	0,096
	да	5,33±1,58	6,42±0,79	1,843	0,065
Експониране неуроваскуларне структуре	не	6,22±1,83	6,67±1,19	0,524	0,600
	да	3,91±1,30	6,33±0,82	3,009	0,001
Експонирана остеосинтеза	не	5,81±2,09	6,65±1,07	1,096	0,273
	да	4,38±1,06			

У групи пацијената која су имала отворене фрактуре са експонираним коштаном фрагментима у рани или експониране остеотомије, скор ране је био већи код испитаника из контролне групе ($Z=2,623$; $P=0,009$), односно њихове ране су биле лакше него у испитиваној групи (Табела 22).

Табела 22. Вредности скорa ране у зависности од присуства фрактуре или остеотомије у рани

Фрактура или остеотомија		Испитивана група	Контролна група	Z	p
	Не	5,95±2,10	6,80±1,21	0,946	0,344
	Да	4,82±1,25	6,22±0,83	2,623	0,009

Испитаници из контролне групе који су имали изоловану Грам+ микрофлору ($Z=2,012$; $p=0,044$), као и они који су имали изоловану мешовиту микрофлору ($Z=2,129$; $p=0,033$) имали су већи скор ране, односно лакше ране, у поређењу са болесницима из испитиване групе (Табела 23).

Табела 23. Вредности скорa ране у зависности од изоловане микрофлоре у испитиваној и контролној групи

Микрофлора	Испитивана група	Контролна група	Z	p
Не $n(\%)$	7,31±1,11	6,4±1,05	1,939	0,053
Грам + $n(\%)$	4,67±1,15	6,71±1,38	2,012	0,044
Грам – $n(\%)$	5,00±1,83	6,50±0,71	0,953	0,340
Мешовита флора $n(\%)$	4,07±1,49	7,00±1,41	2,129	0,033

У Табели 24 су приказане вредности скорa ране (WS) у зависности од начина дефинитивног покривања ране кад испитаника из испитиване и контролне групе. Значајна разлика у вредностима скорa ране присутна је код рана које су покривене слободним аутоотрансплантатом коже парцијалне дебљине, где су вредности скорa ране биле значајно веће код пацијената из контролне групе ($Z=2,374$; $p=0,018$), што значи да су ране покривене на овај начин биле значајно лакше у контролној групи у поређењу са групом испитаника.

Табела 24. Вредности скорa ране у зависности од врсте покривања рана по групама

	Испитивана група	Контролна група	Z	p
Директна сутура	6,40±2,22	6,70±0,82	0,846	0,853
Трансплантат коже	4,42±1,62	6,67±1,37	2,374	0,018
Локални кожни режањ	/	/	/	/
Спонтанa епителизација	7,50±0,57	/	/	/
Комбинација неке од ове две методе	4,86±1,57	6,14±1,22	1,539	0,124

Скор ране није се статистички значајно разликовао код пацијената испитиване и контролне групе који су имали компликације у односи на пацијенте који их нису имали, а што је дато у Табели 25.

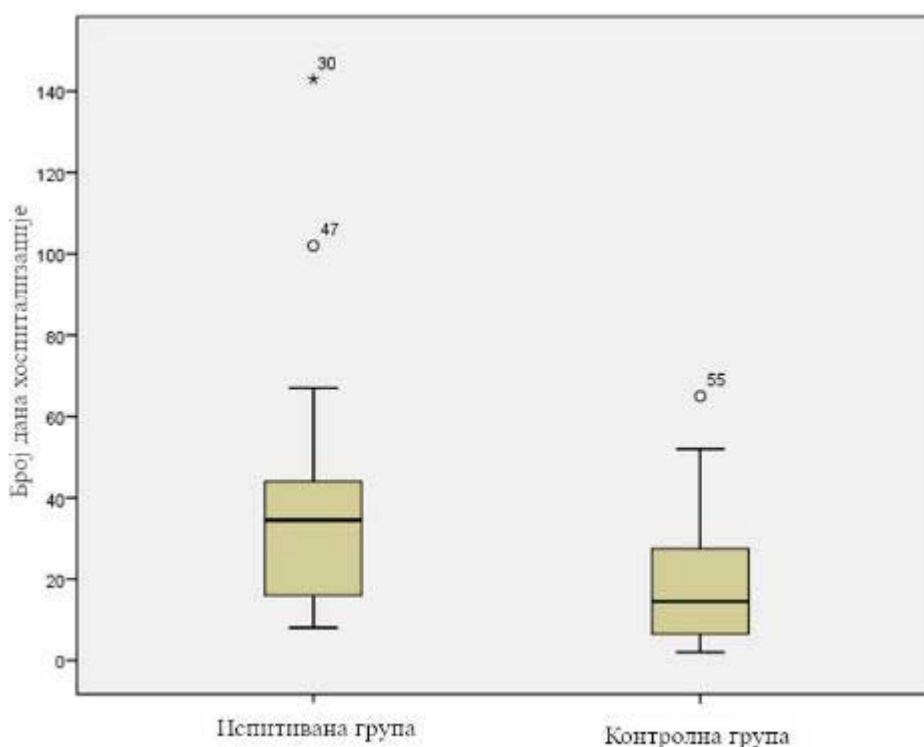
Табела 25. Вредности скорa ране у зависности од компликација по групама

	Испитивана група n=34	Контролна група n=24	Z	p
Не	5,83±1,90	6,64±1,09	1,381	0,167
Да	4,60±2,01	6,00±1,41	0,979	0,167
Не n(%)	5,83±1,90	6,64±1,09	1,381	0,167
Минор n(%)	4,75±2,19	/	/	/
Мајор n(%)	4,00±1,41	6,00±1,41	1,225	0,221

4.3. Резултати лечења

4.3.1. Дужина лечења

Просечна дужина хоспитализације свих испитаника (из групе испитаника и контролне групе) износила је $29,41 \pm 24,33$ дана. Дужина хоспитализације пацијената испитиване групе износила је $36,44 \pm 26,73$ дана, док је у контролној групи била $19,46 \pm 16,31$ дана (Графикон 7). Ова разлика је статистички значајна ($Z=3,128$; $p=0,002$).



Графикон 7. Дужина хоспитализације по групама

Дужина хоспитализације у подгрупама испитиване групе са трауматским ранама и са хируршким ексцизионим ранама није била статистички значајна ($Z=1,320$; $p=0,190$), што је приказано у Табели 26.

Табела 26. Дужина хоспитализације болесника са трауматским и хируршким ранама

	Трауматске ране n=15	Хируршке ране n=19	Z*	p
Трајање хоспитализације	40,20±20,70	33,47±30,90	1,320	0,190

*Z-Mann Whitney U test

Поређењем времена које је протекло од повреде до почетка терапије негативним притиском, односно постављања *V.A.C.™* система, у испитиваној групи (10,27±11,11 дана), са временом протеклим од повреде до почетка терапије влажним превијањем у контролној групи (4,54±8,46 дана) утврђена је статистички значајна разлика ($Z=2,268$; $p=0,023$). Значајно више времена је прошло од повреде до постављања *V.A.C.™* система у испитиваној групи, у поређењу са временом од повреде до почетка лечења у контролној групи (Табела 27).

Табела 27. Време од повреде до постављања *V.A.C.™* система /почетка лечења

	Испитивана група n=34	Контролна група n=24	Z	p
Време од повреде до постављања <i>V.A.C.™</i> система/почетка лечења (дани)	10,27±11,11	4,54±8,46	2,268	0,023

*Z-Mann Whitney U test

Анализом времена протеклог од почетка терапије до дефинитивног покривања ране утврђено је да је овај период био статистички значајно дужи у групи испитаника у односу на контролну групу ($Z=2,270$; $p=0,023$), што је приказано на Табели 28.

Табела 28. Време од почетка терапије до дефинитивног покривања ране

	Испитивана група n=34	Контролна група n=24	Z	p
Време од почетка терапије до дефинитивног покривања ране (дани)	19,76±16,16	12,20±11,58	2,270	0,023

Просечна дужина трајања терапије негативним притиском *V.A.C*TM системом била је 20,69±16,08 дана (Табела 29). Минимално је терапија трајала 6, а максимално 81 дан.

Табела 29. Дужина терапије негативним притиском (ТНП)

	$\bar{x} \pm SD$	min-max	Me (Iq)
Дужина лечења ТНП (дани)	20,69±16,08	6-81	14,00 (15)

Табела 30. Дужина терапије негативним притиском у подгрупи трауматских и хируршких рана испитиване групе

	Трауматске ране n=15	Хируршке ране n=19	Z*	p
Време од повреде до почетка ТНП (дани)	9,00±9,29	11,33±12,59	0,18 2	0,856
Дужина трајања ТНП (дани)	20,07±12,82	18,68±17,27	0,81 8	0,413
Време од повреде до дефинитивног покривања ране (дани)	29,80±13,39	29,74±24,89	0,97 2	0,331
Време од почетка ТНП до дефинитивног покривања ране (дани)	20,33±11,58	19,32±19,34	1,72 3	0,085

Z-Mann Whitney U test

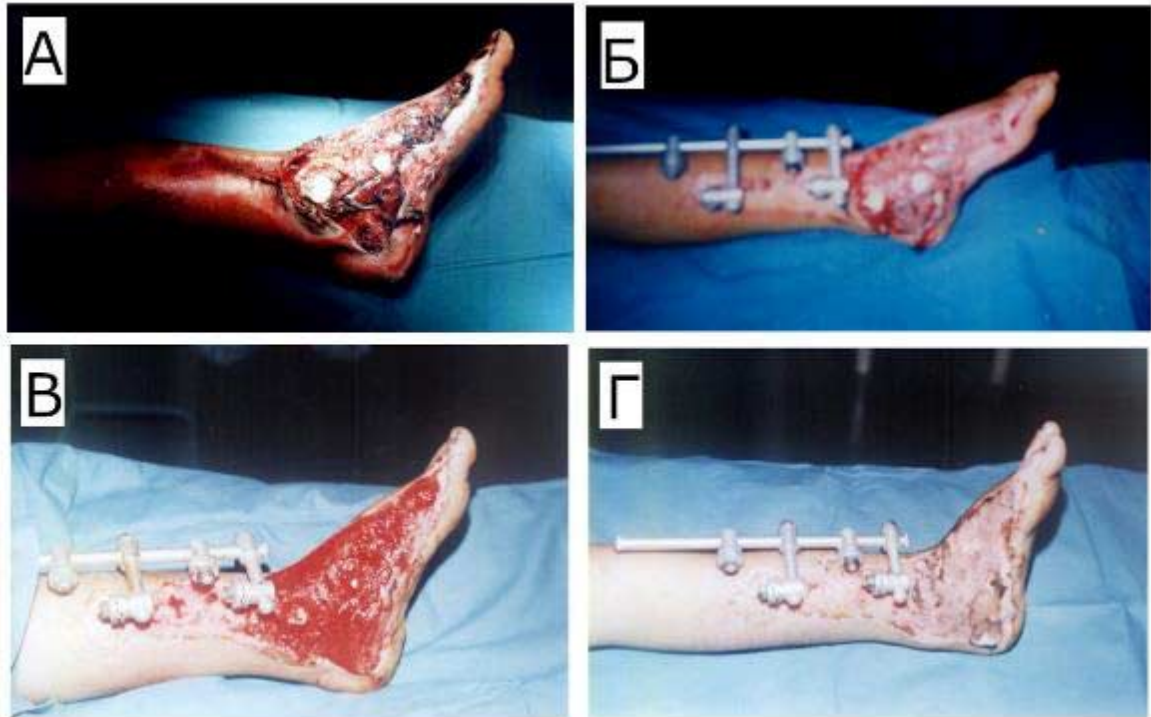
Упоређивањем параметара лечења применом негативног притиска у подгрупама испитиване групе (Табела 30) дошло се до закључка да није било статистички значајне разлике између подгрупе са трауматским и подгрупе са хируршким ранама у погледу времена протеклог од повреде до постављања *V.A.C*TM система ($Z=0,182$; $p=0,856$), дужини трајања терапије негативним притиском ($Z=0,818$; $p=0,413$), времену од повреде до дефинитивног покривања ране ($Z=0,972$; $p=0,331$) и времену од почетка терапије негативним притиском до дефинитивног покривања ране ($Z=1,723$; $p=0,085$).

4.3.2. Број превијања

Број превијања био је статистички значајно већи у контролној групи (Слика 18) у односу на број превијања/промену *V.A.C*TM система у групи испитаника ($Z=2,616$; $p=0,009$), што је приказано у Табели 31.

Табела 31. Број превијања у испитиваној и контролној групи

	Испитивана група n=34	Контролна група n=24	Z	p
Број превијања/промене Granufloam TM сунђера	2,83±5,25	9,00±7,24	2,616	0,009



Слика 18. Девојчица узраста 9 година, повређена у саобраћајном удесу као пешак. А) Фрикционо-алузивна повреда левог скочног зглоба, са дефектом коже и меких ткива и експонираним неуроваскуларним структурама, тетивама и тарзалним костима Б) Ексцизион дебридман ране, фрактура тибије стабилизована спољашњим фиксатором по Митковићу В) након 25 превијања влажном методом Г) месец дана након покривања ране слободним кожним трансплантатом парцијалне дебљине.

Није било значајне разлике између подгрупа испитиване групе са трауматским и хируршким ранама у односу на број превијања пре почетка ТНП ($Z=1,929$; $p=0,056$) и број превијања/ промене *V.A.C*TM система ($Z=0,300$; $p=0,764$) (Табела 32).

Табела 32. Број превијања пре и у току ТНП у подгрупи трауматских и хируршких рана испитиване групе

	Трауматске ране n=15	Хируршке ране n=19	Z*	p
Број превијања пре почетка ТНП	3,00±2,91	2,67±6,86	1,929	0,054
Број превијања/промене Granufoam™ сунђера (дани)	4,13±3,82	4,05±4,41	0,300	0,764

*Z-Mann Whitney U test

Број амбулантних превијања, након отпуста болесника са стационарног лечења, био је значајно већи у контролној групи у односу на групу испитаника ($Z=3,342$; $p=0,001$), Табела 33.

Табела 33. Број амбулантних превијања након отпуста са стационарног лечења

	Испитивана група n=34	Контролна група n=24	Z	p
Број превијања након отпуста	0,97±1,33	2,54±2,34	3,342	0,001

4.3.3. Начин дефинитивног покривања рана у испитиваној и контролној групи

Метод дефинитивног покривања ране у испитиваној и контролној групи се нису статистички значајно разликовале ($\chi^2=3,170$; $p=0,530$), Табела 34. У испитиваној групи је најчешће коришћен слободни аутоотрансплантат коже парцијалне дебљине (35,3%) а затим директна сатура (29,4%) (Слике 19,20,21). У контролној групи најчешће је примењивана директна сатура (41,7%), а потом комбинација две методе (29,2%).

Табела 34. Дефинитивно покривање ране по групама

	Испитивана група n=34	Контролна група n=24	χ^2	p
Директна сутура <i>n</i> (%)	10(29,4)	10(41,7)		
Аутотрансплантат коже парцијалне дебљине <i>n</i> (%)	12(35,3)	6(25,0)		
Локални кожни режањ <i>n</i> (%)	1(2,9)	0(0,0)		
Спонтана епителизација <i>n</i> (%)	4(11,8)	1(4,2)		
Комбинација неке од ове две методе <i>n</i> (%)	7(20,6)	7(29,2)	3,170	0,530

Анализом начина дефинитивног покривања рана у подгрупама испитиване групе, није уочена значајне разлике у начину покривања трауматских и хируршких рана ($\chi^2=7,519$; $p=0,111$), Табела 35.

Табела 35. Методе дефинитивног покривања рана у подгрупама са трауматским и хируршким ранама испитиване групе

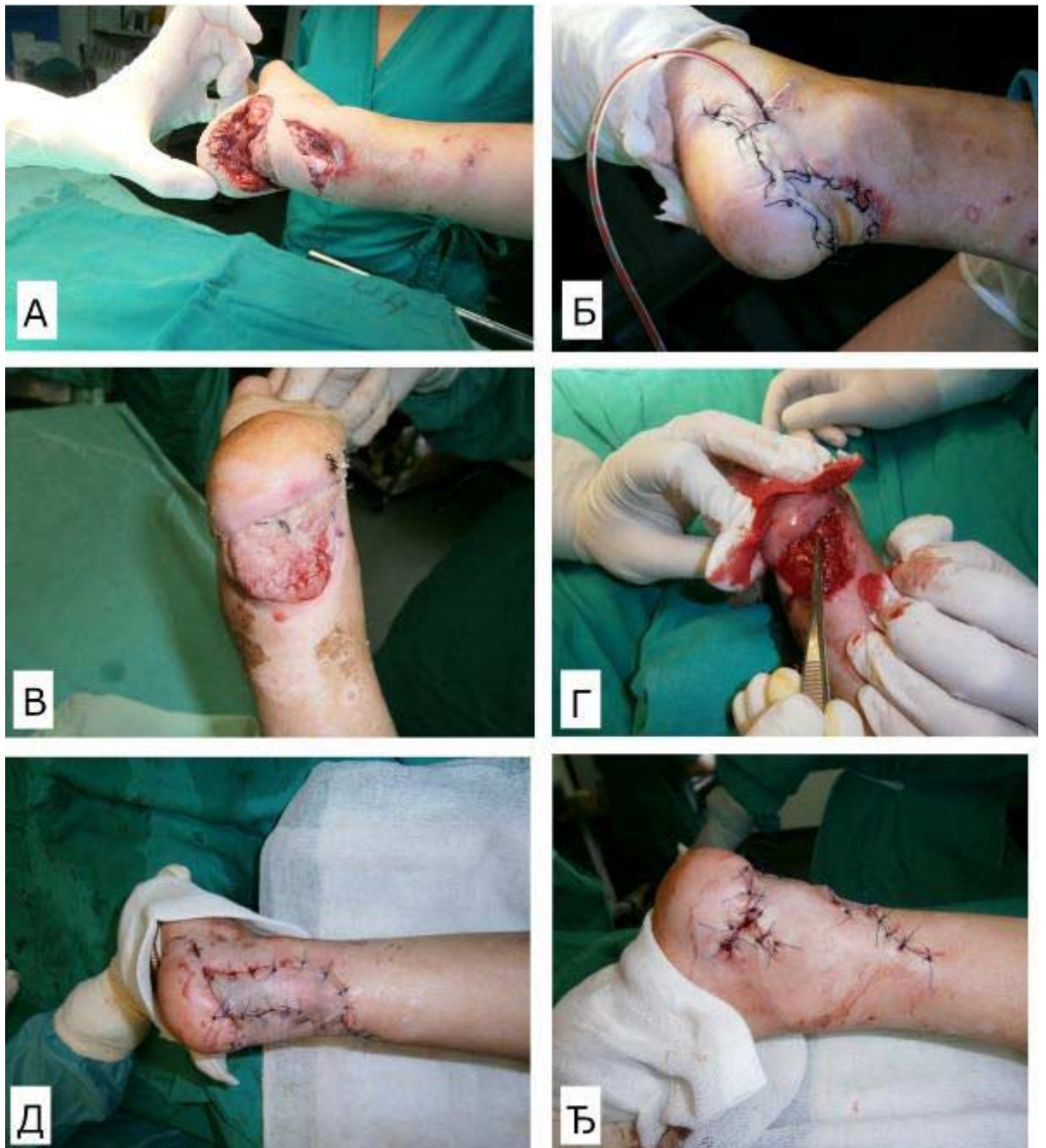
	Трауматске ране n=15	Хируршке ране n=19	χ^2	p
Директна сутура <i>n</i> (%)	3(20,0)	7(36,8)		
Слободни трансплантат коже парцијалне дебљине <i>n</i> (%)	6(40,0)	6(31,6)		
Локални кожни режањ <i>n</i> (%)	1(6,7)	0(0,0)		
Спонтана епителизација <i>n</i> (%)	0(0,0)	4(21,1)		
Комбинација две методе	5(33,3)	2(10,5)	7,519	0,111



Слика 19. Компликована рана левог стопала код дечака узраста 10 година, задобијена падом тешког објекта А) Након иницијалног дебридмана Б) Пре постављања *V.A.C.™* система В) Рана са плантарне стране стопала која комуницира са претходном раном Г) Након постављања *V.A.C.™* система Д) и Ђ) Гранулације 4 дана након почетка примене *V.A.C.™* система Е) Рана покривена слободним аутоотрансплантатом коже парцијалне дебљине, 15 дана након почетка ТНП и једне промене сунђера Ж) Рана са плантарне стране директно сутурирана З) Месец дана након повређивања



Слика 20. Комплексна рана са мекоткивним дефектом у пределу десног скочног зглоба
 А) На иницијалном прегледу Б) Пре дебридмана и ТНП, 4 дана након повреде В)
 Након постављања *V.A.C.™* Г) Здраво гранулационо ткиво након 7 дана терапије Д)
 Покривање ране трансплантатом парцијалне дебљине и локалним режњем након 13
 дана Ђ) и Е) Месец дана након повређивања



Слика 21. Дечак узраста 4 године повређен упадањем ноге у точак мотоцикла. А) стање након повреде Б) Након обраде рана је сутурирана и пласиран је дрен. В) Инфекција ране, изолован МРСА (метицилин резистентни Стафилококус ауреус) Г) виталне гранулације након 11 превијања класичном методом влажног превијања Д и Г) дефинитивно покривање ране, 29 дана након повреде, слободним кожним трансплантатом парцијалне дебљине (Д) и локалним кожним режњем (Г).

4.3.4. Трајање фебрилности

Трајање повишене телесне температуре се није значајно разликовало у испитиваној и контролној групи ($Z=0,485$; $p=0,628$), Табела 36.

Табела 36. Трајање повишене телесне температуре по групама

	Испитивана група $n=34$	Контролна група $n=24$	Z	p
Температура (дани)	$5,56 \pm 7,03$	$4,04 \pm 5,82$	0,485	0,628

Трајање повишене телесне температуре након почетка ТНП у испитиваној групи је приказана у Табели 37. Приказан је просек са стандардном девијацијом, максималном и минималном вредности, као и медијаном са интерквartilном разликом.

Табела 37. Трајање повишене телесне температуре након почетка ТНП

	$\bar{x} \pm SD$	min- max	Me (Iq)
Температура (дани)	$2,710 \pm 5,33$	0-28	1,00 (3)

Дужина трајања фебрилности након почетка примене *V.A.C*TM система била је већа у контролној групи ($4,04 \pm 5,82$) у односу на групу испитаника ($2,87 \pm 5,45$), али та разлика није била статистички значајна ($Z=1,218$; $p=0,233$), Табела 38.

Табела 38. Трајање температуре након почетка ТНП у испитиваној групи у поређењу са трајањем температуре у контролној групи

	Испитивана група $n=34$	Контролна група $n=24$	Z	p
Температура (дани)	$2,87 \pm 5,45$	$4,04 \pm 5,82$	1,218	0,233

Дужина фебрилности била је статистички значајно већа у подгрупи испитиване групе са трауматским ранама (Табела 39). Утврђено је да је укупан број дана са

повишеном температуром био значајно већи код испитаника са трауматским ранама ($Z=2,474$; $p=0,013$). Исто је и са бројем дана са повишеном температуром након постављања V.A.C[™] система ($Z=2,432$; $p=0,015$).

Табела 39. Трајање повишене температуре у подгрупама испитиване групе са трауматским и хируршким ранама

	Трауматске ране n=15	Хируршке ране n=19	Z*	p
Укупан број дана са температуром (дани)	7,21±5,20	4,28±8,07	2,474	0,013
Температура након почетка ТНП (дани)	3,29±3,36	2,56±6,73	2,432	0,015

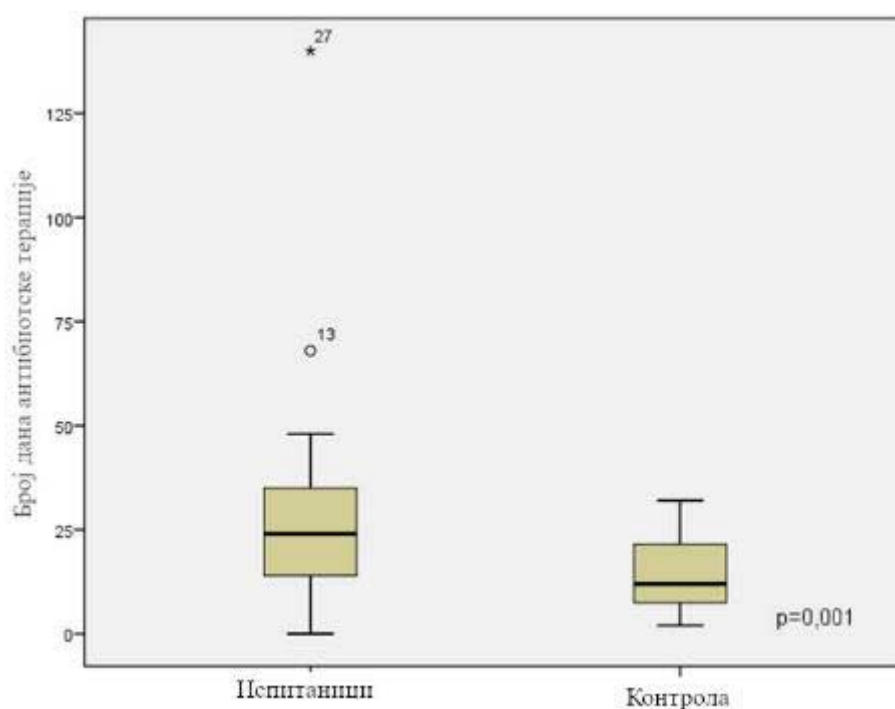
*Z-Mann Whitney U test

4.3.5. Антибиотска и аналгетска терапија

Поређењем дужине трајања медикаментне терапије, утврђено је статистички значајно дуже трајање антибиотске терапије у групи испитаника у односу на контролну групу ($Z=3,219$, $p=0,001$) док се трајање аналгетске терапије није разликовало између посматраних група. (Табела 40, Графикон 8).

Табела 40. Трајање антибиотске и аналгетске терапије по групама

Терапија	Испитивана група n=34	Контролна група n=24	Z	p
Антибиотска терапија (дани)	29,19±24,36	14,50±9,36	3,219	0,001
Аналгетска терапија (дани)	11,30±13,56	6,58±6,81	0,771	0,441



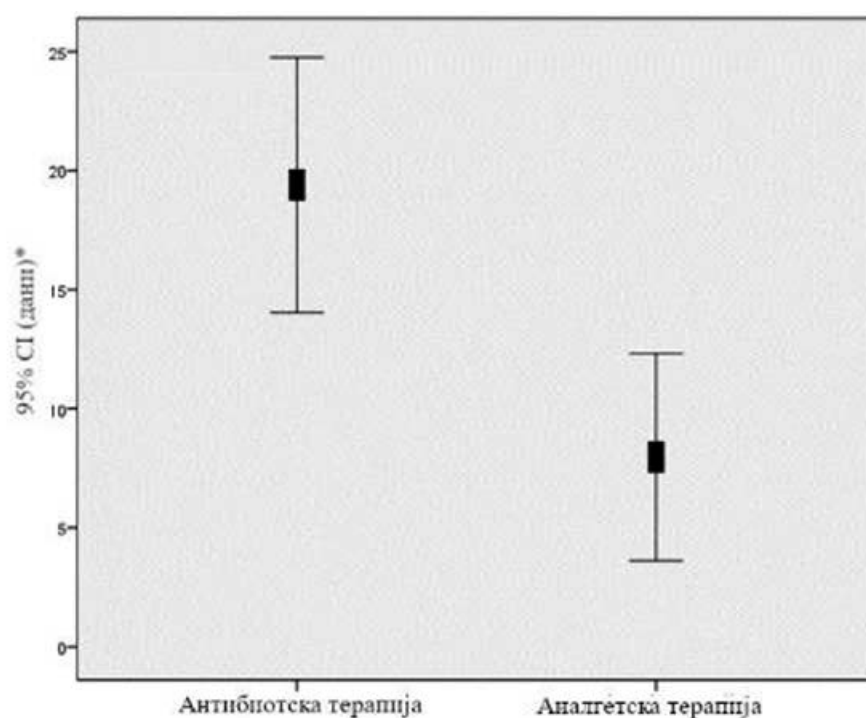
Графикон 8. Број дана антибиотске терапије по групама

Трајање антибиотске терапије ($Z=1,149$; $p=0,251$) као и трајање аналгетске терапије ($Z=0,732$; $p=0,464$) у групи испитаника након почетка ТНП у поређењу са контролном групом није се значајно разликовало (Табела 41).

Табела 41. Трајање аналгетске и антибиотске терапије након почетка примене *V.A.C*[™] система

	Испитивана група n=34	Контролна група n=24	Z	p
Трајање антибиотске терапије	19,39±15,12	14,50±9,35	1,149	0,251
Трајање аналгетске терапије	7,97±12,25	6,58±6,81	0,732	0,464

Дужина трајања антибиотске и аналгетске терапије након почетка примене ТНП, односно постављања *V.A.C*[™] система приказана је на Графикону 9.



*95% CI – „confidence interval“ – интервал поверења од 95%

Графикон 9. Трајање антибиотске и аналгетске терапије након почетка ТНП

У Табели 42 је приказана укупна дужина трајања антибиотске и аналгетске терапије и дужина терапије након почетка ТНП, у подгрупама испитиване групе. Није било статистички значајне разлике у дужини примене антибиотика и аналгетика у подгрупи са трауматским у односу на подгрупу са хируршким ранама.

Табела 42. Укупна и дужина антибиотске и аналгетске терапија након почетка ТНП, у подгрупама са трауматским и хируршким ранама испитиване групе

Терапија (дани)	Трауматске ране n=15	Хируршке ране n=19	Z	p
Укупан број дана антибиотске терапије	28,93±14,73	29,39±30,63	0,923	0,365
Број дана антибиотске терапије након почетка ТНП	17,47±2,82	21,00±18,98	0,127	0,899
Укупан број дана аналгетске терапије	13,60±12,94	9,39±14,13	1,541	0,123
Број дана аналгетске терапије након почетка ТНП	8,53±10,52	7,50±13,82	1,148	0,251

4.7.6. Лабораторијски параметри

Поређењем просечних вредности хематолошких и биохемијских параметара између испитиване и контролне групе (Табела 43) утврђено је да је једина статистички значајна разлика у нивоу хемоглобина, који је био значајно нижи код испитаника из контролне групе ($Z=2,531$; $p=0,011$).

Табела 43. Вредности хематолошких и биохемијских параметара у испитиваној и контролној групи

	Испитивана група n=34	Контролна група n=24	t/*Z	p
Le	11,49±3,45	12,61±5,74	0,566*	0,571
Er	4,45±0,74	4,19±0,69	1,251	0,217
Hgb	124,97±17,18	93,30±45,55	2,531*	0,011
Hct	0,37±0,06	0,34±0,04	1,606*	0,108
Tr	334,89±98,09	322,91±96,25	0,431	0,669
CRP	35,93±27,32	47,23±49,88	0,078*	0,937
UP	65,22±9,30	64,23±8,94	0,199*	0,842
Alb	33,21±7,95	32,47±7,01	0,266	0,792
Na	138,13±2,83	137,25±3,04	0,804	0,428
K	4,16±0,32	4,11±0,25	0,412	0,684
Cl	102,96±2,77	103,17±2,48	0,165	0,871
Ca	1,99±0,34	2,16±0,30	1,285	0,213

Табела 44 приказује просечне вредности испитиваних хематолошких и биохемијских параметара пре и у току ТНП, као и њихову промену. Утврђено је да су вредности леукоцита значајно опале у току ТНП ($Z=2,451$; $p=0,014$). Такође је утврђено и значајно смањење вредности CRP током ТНП ($Z=2,605$; $p=0,009$). Промене осталих параметара нису биле статистички значајне.

Табела 44. Лабораторијске вредности крви пре и у току ТНП

	Пре ТНП	У току ТНП	t/*Z	p
Le	13,03±5,02	10,09±2,78	2,451*	0,014
Er	4,25±0,65	4,56±1,00	1,523	0,143
Hgb	122,81±17,10	126,69±17,19	0,049*	0,961
Htc	0,35±0,07	0,38±0,05	0,845*	0,398
Tr	318,52±119,27	353,83±97,49	1,364	0,187
CRP	60,82±46,61	25,32±10,55	2,605*	0,009
UP	62,32±10,75	68,45±10,56	1,153*	0,249
Alb	30,76±6,54	32,28±7,36	0,504	0,636
Na	137,21±3,43	136,93±3,31	0,152	0,885
K	4,05±0,46	4,01±0,17	0,152	0,885
Cl	101,02±3,14	101,25±5,16	0,105	0,926
Ca	1,55±0,66	1,73±0,52	0,998	0,423

Просечне вредности хематолошких и биохемијских параметара у подгрупама испитиване групе приказане су у Табели 45. Утврђено је да је број еритроцита био значајно већи у подгрупи са хируршки насталим ранама ($t=2,625$; $p=0,013$), као и број тромбоцита ($t=2,284$; $p=0,027$), док је концентрација укупних протеина била значајно нижа у подгрупи са трауматским ранама ($z=2,441$; $p=0,015$).

Табела 45. Просечне вредности хематолошких и биохемијских параметара у подгрупама испитиване групе

	Трауматске ране n=15	Хируршке ране n=19	t/*Z	p
Le	12,02±4,44	12,00±5,00	0,057*	0,955
Er	4,09±0,51	4,61±0,84	2,625	0,013
Hgb	105,29±35,13	116,40±38,22	1,538*	0,124
Htc	0,34±0,04	0,38±0,06	1,898*	0,058
Tr	300,91±98,09	361,34±105,88	2,284	0,027
CRP	31,63±25,16	49,40±47,39	0,837*	0,403
UP	60,24±6,51	68,11±9,27	2,441*	0,015
Alb	33,53±5,22	32,38±9,04	0,421	0,667
Na	137,30±3,00	138,25±2,80	0,893	0,379
K	4,08±0,17	4,20±0,36	1,142	0,263
Cl	102,27±2,41	103,78±2,72	1,374	0,185
Ca	2,04±0,39	2,07±0,26	0,232	0,819

*Z-Mann Whitney U test

Поређењем просечних вредности хематолошких и биохемијских параметара измерених пре постављања *V.A.C*TM система, односно почетка ТНП између подгрупа испитиване групе утврђена је статистички значајна разлика само у вредностима хлора, које су биле ниже у подгрупи са трауматским ранама ($Z=2,673$; $p=0,032$), Табела 46.

Табела 46. Просечне вредности хематолошких и биохемијских параметара у подгрупама испитиване групе пре почетка ТНП

	Трауматске ране n=15	Хируршке ране n=19	t/*Z	p
Le	13,22±5,49	12,05±4,78	0,840*	0,401
Er	4,15±0,29	4,43±0,84	1,026	0,316
Hg	117,76±6,83	128,65±21,41	1,827*	0,068
Hct	0,33±0,03	0,39±0,08	1,970*	0,049
Tr	315,56±82,83	311,03±142,03	0,093	0,927
CRP	53,77±37,16	58,61±53,45	0,245*	0,806
UP	63,08±6,51	65,62±11,78	0,428*	0,669
Alb	32,16±5,17	31,35±7,99	0,192	0,852
Na	137,52±4,27	138,37±2,93	0,412	0,689
K	3,95±0,19	4,31±0,50	1,329	0,216
Cl	100,63±2,47	104,81±2,23	2,673	0,032
Ca	1,77±0,49	1,85±0,46	0,221	0,833

Поређењем просечних вредности хематолошких и биохемијских параметара у подгрупама испитиване групе у току ТНП (Табела 47) утврђено је да је број еритроцита ($Z=2,259$; $p=0,034$), концентрација хемоглобина ($Z=2,547$; $p=0,011$) и вредност хематокрита ($Z=2,520$; $p=0,012$) био статистички значајно нижи у подгрупи са трауматским ранама.

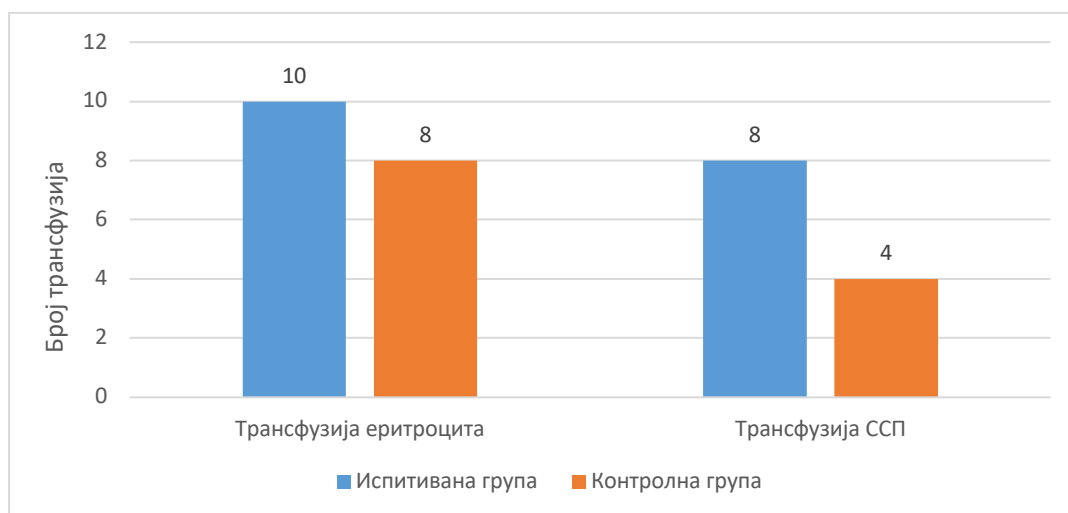
Табела 47. Просечне вредности хематолошких и биохемијских параметара у подгрупама испитиване групе у току ТНП

	Трауматске ране n=15	Хируршке ране n=19	t/*Z	p
Le	11,54±3,98	9,39±1,54	1,095*	0,273
Er	4,18±0,38	5,00±1,15	2,259	0,034
Hgb	116,56±12,75	136,23±18,60	2,547*	0,011
Hct	0,35±0,03	0,41±0,05	2,520*	0,012
Tr	361,81±98,48	337,69±99,10	0,606	0,551
CRP	22,37±21,91	26,67±29,90	0,000*	1,000
UP	64,22±9,19	69,63±6,53	1,267*	0,205
Alb	34,20±7,18	30,76±5,95	0,939	0,368
Na	137,52±4,28	138,37±2,93	0,412	0,689
K	4,03±0,20	4,14±0,28	0,771	0,457
Cl	101,80±3,39	103,67±3,50	0,806	0,447
Ca	1,96±0,50	2,04±0,34	0,236	0,821

4.7.7. Трансфузија еритроцита и смрзнуте свежје плазме

Трансфузију еритроцита је примило 10 (29,4%) пацијената из испитиване групе и 8 (33,3%) пацијената из контролне групе.

Трансфузију свежје смрзнуте плазме (ССП) је примало 8 (23,5%) пацијената из испитиване групе и 4 (16,7%) пацијента из контролне групе (Графикон 10).



Графикон 10. Дистрибуција трансфузија по групама

У Табели 48 је упоређен број доза и укупна количина трансфузије еритроцита и ССП између испитиване и контролне групе. Утврђено је да постоји статистички значајна разлика у трансфузији еритроцита. Није било значајне разлике у броју примљених доза и укупној количини примљене ССП између испитиване и контролне групе. Испитаници из испитиване групе су примали значајно већи број доза ($Z=2,762$; $p=0,006$) као и већу укупну количину еритроцита ($Z=2,734$; $p=0,006$)

Табела 48. Дозе и количине трансфузије по групама

	Испитивана група	Контролна група	t/*Z	p
Трансфузија еритроцита				
доза	4,40±2,01	1,88±1,35	2,762	0,006
количина	1540,00±703,88	611,25±509,36	2,734	0,006
Трансфузија ССП				
доза	5,88±3,09	2,75±0,96	1,462	0,144
количина	1077,50±634,48	605,00±210,63	1,815	0,069

У Табели 49 су приказане просечне вредности броја доза и укупне количина трансфузија еритроцита и ССП у подгрупама испитиване групе пре, за време и након примене ТНП. Није било значајне разлике у броју примљених доза и укупној количини примљене трансфузије еритроцита и ССП између подгрупа испитаника са трауматским и хируршки насталим ранама.

Табела 49. Трансфузије еритроцита и ССП у испитиваној групи

	Пре ТНП	У току ТНП	После ТНП
Трансфузија еритроцита			
доза	3,83±1,72	3,00±1,83	3,00±2,00
количина	1341,67±602,84	1050,00±639,01	1050,00±700,00
Трансфузија ССП			
доза	4,83±2,95	5,57±2,88	2 дозе
количина	920,00±567,80	1225,71±633,27	440 ml

Није било статистички значајне разлике у дози и количини примљене трансфузије еритроцита и свеже смрзнуте плазме у подгрупама испитаника са трауматским и хируршки креираним ранама (Табела 50).

Табела 50. Број доза и укупна количина трансфузије еритроцита и ССП у подгрупама испитиване групе

	Трауматске ране n=34	Хируршке ране n=24	t	p
Трансфузија Ер				
доза	5,60±1,67	3,20±1,64	2,288	0,051
количина	1960,00±585,66	1120,00±575,11	2,288	0,051
Трансфузија ССП				
доза	6,00±2,83	25,75±3,77	0,106	0,919
количина	825,00±453,54	1330,00±750,73	1,152	0,293

4.3.8. Компликације

У Табели 51. приказан је број и врста компликација у испитиваној и контролној групи. Двадесет четири испитаника (70%) из испитиване и 22 (91,7%) испитаника из контролне групе није имало никакве компликације. Озбиљне, мајор, компликације јавиле су се код два болесника из испитиване и два из контролне групе. Код оба пацијента из испитиване групе радило се о крварењу као компликацији (Слика 22), док је у контролној групи један пацијент имао некрозу трансплантата због инфекциј, а други је због тешке ожиљне контрактуре морао да буде подвргнут сложеној реконструктивној операцији. Минор компликације су се јавиле само у групи испитаника и све су биле везана за застој *V.A.C*TM система. Утврђено је постојање статистички значајне разлике у појави компликација између испитиване и контролне групе ($\chi^2=6,558$; $p=0,530$). Болесници из испитиване групе су имали више минор компликација у поређењу са болесницима контролне групе.

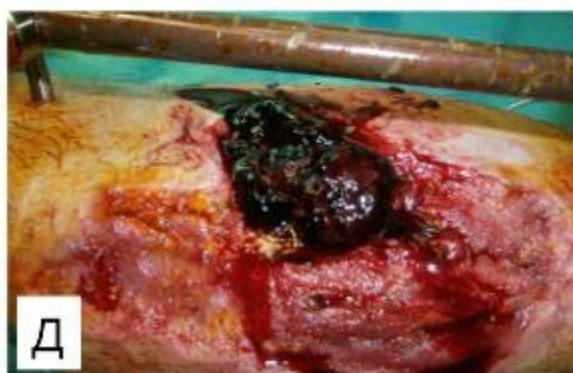
Табела 51. Компликације по групама

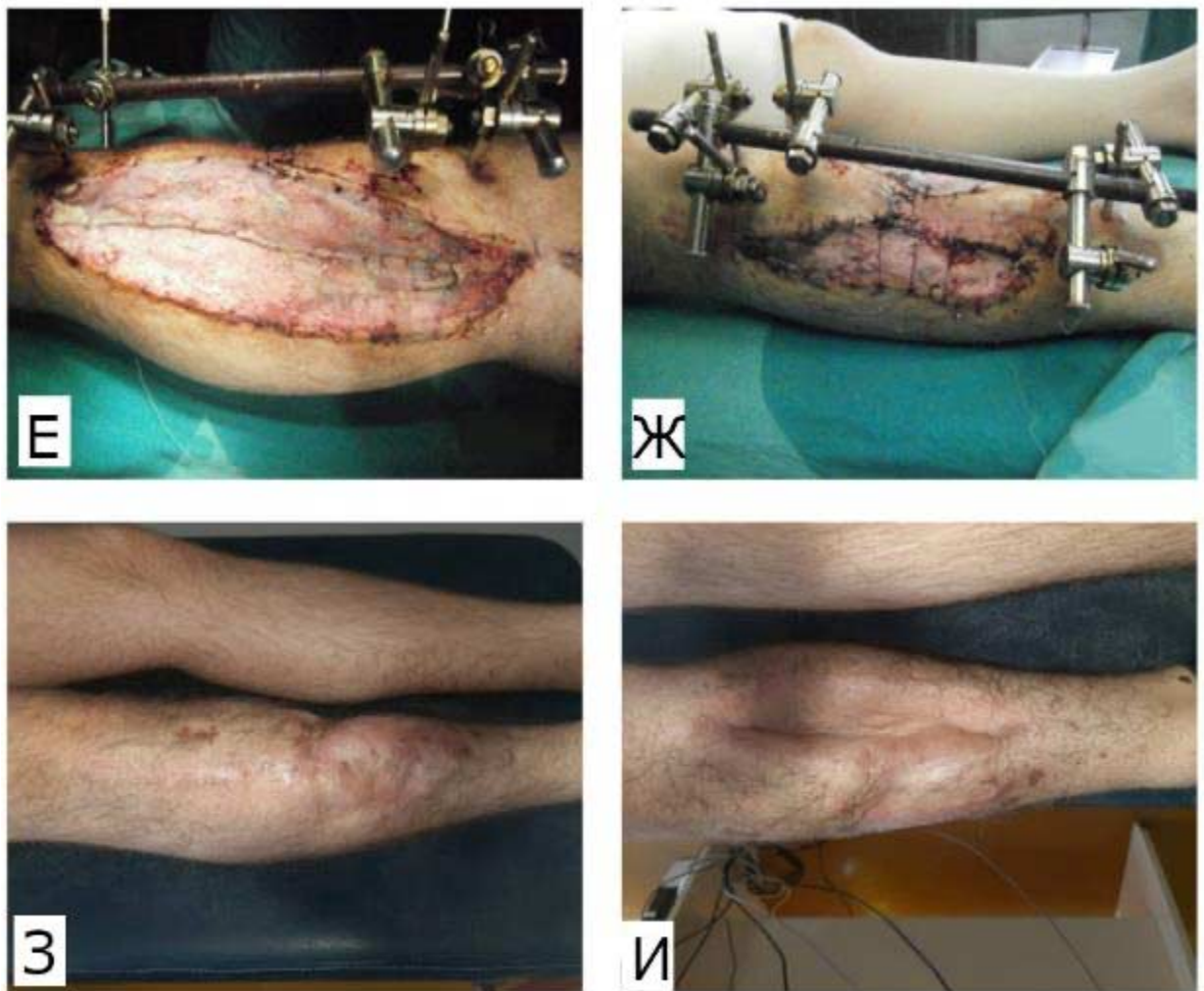
	Испитивана група n=34	Контролна група n=24	χ^2	p
Не n(%)	24(70,0)	22(91,7)		
Минор n(%)	8(23,5)	0(0,0)		
Мајор n(%)	2(5,9)	2(8,3)	6,558	0,038

Није утврђена разлика у дистрибуцији компликација између подгрупа испитиване групе са трауматским и хируршки насталим ранама ($\chi^2=1,551$; $p=0,461$), (Табела 52).

Табела 52. Дистрибуција компликација по подгрупама испитиване групе

	Трауматске ране n=15	Хируршке ране n=19	χ^2	p
Не n(%)	9(60,0)	15(78,9)		
Минор n(%)	5(33,3)	3(15,8)		
Мајор n(%)	1(6,7)	1(5,3)	1,551	0,461





Слика 22. Инфекције ране око спољашњег фиксатора након отвореног прелома старог 25 дана. А) Рана на пријему Б) Апликован *V.A.C.™* В) Три дана након повреде, прво преврћање на коме се види гранулационо ткиво, након чега је поново апликован *V.A.C.™* Г) Појава крви у систему Д) При скидању *V.A.C.™* система нађен коагулум у рани Ђ) Урађена фасциотомија, експлорација и чишћење ране, након чега је поново апликован *V.A.C.™* Е) и Ж) Стављен аутотрансплантат парцијалне дебљине З) и И) Ожиљци на контролном прегледу

4.3.9. Скор ожиљка

У Табели 53. приказане су вредности ОСАС скорa ожиљка у испитиваној и контролној групи. Скор је био значајно нижи у групи испитаника ($p < 0,0434$), што значи да је ожиљак био квалитетнији у овој групи.

Табела 53. *ОСАС скор ожиљка* у испитиваној и контролној групи

	Испитивана група	Контролна група	Z	p
OSAS	10,38±4,29	13,00±4,53	-2.02083	0,0434
Скор ожиљка				

4.3.10. Корелације OSAS скорa ожиљка

У Табели 54 су приказане вредности Пирсоновог коефицијента и Спирмановог коефицијента ранг корелације између OSAS скорa ожиљка и различитих испитиваних параметара код пацијената лечених ТНП *V.A.C.™* системом. Статистички значајне позитивне корелације скорa ране утврђене су са следећим испитиваним параметрима: број дана хоспитализације ($r=0,523$; $p=0,001$), време од повреде до покривања ране ($r=0,543$; $p=0,001$), време од повреде до постављања *V.A.C.™* ($r=0,444$; $p=0,010$), трајање *V.A.C.™* терапије ($r=0,351$; $p=0,042$), број промена *V.A.C.™* система ($r=0,358$; $p=0,037$), време од почетка *V.A.C.™* терапије до покривања ране ($r=0,386$; $p=0,024$), антибиотска терапија-укупно ($r=-0,407$; $p=0,017$), аналгетска терапија-укупно ($r=0,695$; $p<0,001$), температура ($r=-0,601$; $p<0,001$), температура након почетка *V.A.C.™* ($r=0,483$; $p=0,005$). Статистички значајне негативне корелације OSAS има са: експонирана кост ($q=-0,466$; $p=0,005$), експониране неуроваскуларне структуре ($q=0,495$; $p=0,003$), површина ране ($q=-0,515$; $p=0,002$), врста ране по механизму настанка ($q=-0,466$; $p=0,005$) и скор ране ($r=-0,650$; $p<0,001$).

Табела 54. Корелација *OSAS* скорa ожиљка и испитиваних параметара у групи испитаника

	r / * q	p
Пол	-0,038*	0,829
Старост	-0,231	0,195
Број дана хоспитализације	0,532	0,001
Време од повреде до постављања <i>V.A.C.™</i>	0,444	0,010
Број превијања пре постављања <i>V.A.C.™</i>	0,236	0,218
Трајање <i>V.A.C.™</i> терапије	0,351	0,042
Број промена <i>V.A.C.™</i> система	0,358	0,037
Време од повреде до покривања ране	0,543	0,001
Време од почетка <i>V.A.C.™</i> терапије до покривања ране	0,379	0,027
Компликације	0,292*	0,094
Микрофлора	0,090*	0,613
Антибиотска терапија укупно (дани)	0,407	0,017
Антибиотска терапија након <i>V.A.C.™</i> (дани)	0,320	0,070
Аналгетска терапија – укупно (дани)	0,695	<0,001
Аналгетска терапија након постављања <i>V.A.C.™</i> (дани)	-0,584	0,915
Телесна температура (дани)	0,601	<0,001
Температура након постављања <i>V.A.C.™</i> (дани)	0,483	0,005
Фрактуре/остеотомија	-0,215*	0,230
Експонирана кост	-0,466*	0,005
Експонирана остеосинтеза	-0,275*	0,116
Експониране тетиве	0,288*	0,099
Експониране неуроваскуларне структуре	-0,495*	0,003
Површина ране	-0,515	0,002
Врста ране по механизму настанка	-0,466	0,005
Скор ране	-0,650	<0,001

r- Пирсонов коефицијент, * q- Спирманов коефицијент ранг корелације

У Табели 55 су приказане вредности Пирсоновог и Спирмановог коефицијента ранг корелације између *OSAS* скорa оживља и различитих испитиваних параметара код пацијената контролне групе.

Табела 55. Корелација *OSAS* скорa оживља и испитиваних параметара у контролној групи

	r / *q	p
Пол	0,150*	0,785
Старост	-0,074	0,173
Број дана хоспитализације	0,681	0,001
Време од повреде до почетка лечења	0,075	0,728
Број превијања	0,660	0,001
Време од повреде до покривања ране	0,545	0,011
Компликације	0,273	0,197
Микрофлора	0,218*	0,306
Антибиотска терапија – укупно (дани)	0,623	0,001
Аналгетска терапија - укупно (дани)	0,452	0,027
Телесна температура (дани)	0,044	0,842
Фрактура/остеотомија	0,175*	0,415
Експонирана кост	0,137*	0,523
Експонирана остеосинтеза	0,317*	0,131
Експониране тетиве	0,254*	0,232
Експониране неуроваскуларне структуре	0,153*	0,474
Површина ране	0,220	0,303
Врста ране по механизму настанка	-0,051	-0,812
Скор ране	-0,454	0,026

r- Пирсонов коефицијент

*q- Спирманов коефицијент ранг корелације

Статистички значајне позитивне корелације *OSAS* утврђене су са следећим испитиваним параметрима: број дана хоспитализације ($r=0,681$; $p=0,001$), број превијања ($r=0,660$; $p=0,001$), време од повреде до покривања ране ($r=0,545$; $p=0,011$),

антибиотска терапија-укупно ($r = 0,623$; $p = 0,001$) аналгетска терапија ($r = 0,452$; $p = 0,027$).

Статистички значајну негативну корелације *OSAS* има са скором ране ($r = -0,454$; $p = 0,026$).

4.3.11. Линеарне регресионе анализе предиктора за *OSAS* скорa ожиљка

У Табели 56. су приказани резултати униваријантне линеарне регресионе анализе различитих параметара као предиктора за *OSAS* скорa ожиљка у групи испитаника, лечених употребом *V.A.C.TM* система. Као статистички значајни предиктори су се издвојили следећи параметри: хоспитализација ($Beta = 0,532$; $p = 0,001$), време од повреде до постављања *V.A.C.TM* ($Beta = 0,444$; $p = 0,010$), трајање *V.A.C.TM* терапије ($Beta = 0,351$; $p = 0,042$), број промена *V.A.C.TM* система ($Beta = 0,358$; $p = 0,0237$), време од почетка *V.A.C.TM* терапије до покривања ране ($Beta = 0,379$; $p = 0,027$), микрофлора ($Beta = 0,586$; $p < 0,001$), антибиотска терапија ($Beta = 0,407$; $p = 0,019$), аналгетска терапија ($Beta = 0,695$; $p = 0,019$), температуре ($Beta = 0,601$; $p < 0,001$), температура након почетка *V.A.C.TM* ($Beta = 0,483$; $p = 0,005$), експонирана кост ($Beta = 0,502$; $p = 0,002$), експониране неуроваскуларне структуре ($Beta = 0,488$; $p = 0,002$), површина ране ($Beta = 0,515$; $p = 0,002$), врста ране по механизму настанка ($Beta = -0,494$; $p = 0,003$).

Модел вишеструке линеарне регресионе анализе параметара за предикцију *OSAS* скорa код пацијената лечених ТНП *V.A.C.TM* системом (Табела 57) садржи следеће параметре: микрофлора, аналгетска терапија-укупно (дани), експонирана кост, експониране неуроваскуларне структуре и површина ране. Цео модел је био статистички значајан ($F = 13,481$; $p < 0,001$) и објаснио 66,1% варијансе *OSAS* скорa.

Статистички значајан допринос моделу дале су следећи параметри: аналгетска терапија ($Beta = -0,448$; $p = 0,001$), експонирана кост ($Beta = 0,262$; $p = 0,032$) и експониране неуроваскуларне структуре ($Beta = 0,288$; $p = 0,028$). Најјачи предиктор у моделу, који има највећи Бета коефицијент јесте аналгетска терапија, након чега следи експонираност неуроваскуларних структура и експонираност костију.

Табела 56. Униваријантна регресиона анализа параметара у предикцији *OSAS* скорa оживља у испитиваној групи

	Нестандардизован и коефицијент		Стандардизован и коефицијент	<i>p</i>
	<i>B</i>	<i>SG</i>	<i>Beta</i>	
Пол	0,255	2,110	0,021	0,905
Старост	-0,353	0,267	-0,231	0,195
Број дана хоспитализације	0,085	0,024	0,532	0,001
Време од повреде до постављања <i>V.A.C.™</i>	0,174	0,063	0,444	0,010
Број превијања пре постављања <i>V.A.C.™</i>	0,187	0,148	0,236	0,218
Трајање <i>V.A.C.™</i> терапије	0,099	0,047	0,351	0,042
Број промена <i>V.A.C.™</i> система	0,374	0,172	0,358	0,037
Време од повреде до покривања ране	0,114	0,031	0,543	0,001
Време од почетка <i>V.A.C.™</i> терапије до покривања ране	0,101	0,043	0,379	0,027
Компликације	2,858	1,561	0,308	0,076
Микрофлора	5,103	1,246	0,586	<0,001
Антибиотска терапија-укупно (дани)	0,073	0,029	0,407	0,019
Аналгетска терапија-укупно (дани)	0,223	0,042	0,695	<0,001
Температура (дани)	0,378	0,092	0,601	<0,001
Температура након почетка <i>V.A.C.™</i> (дани)	0,392	0,130	0,483	0,005
Фрактуре/остеотомија	-2,227	1,501	0,258	0,148
Експонирана кост	4,294	1,288	0,508	0,002
Експонирана остеосинтеза	2,933	1,684	0,294	0,091
Експониране тетиве	2,653	1,628	0,277	0,113
Експониране неуроваскуларне структуре	4,407	1,395	0,488	0,003
Површина ране	0,033	0,010	0,515	0,002
Врста ране по механизму настанка	-4,207	1,309	-0,494	0,003

*SG-standardna greška

Табела 57. Мултиваријантна регресиона анализа параметара у предикцији *OSAS* скорa ожилjка у испитиваној групи

	Нестандардизовани коефицијент		Стандардизовани коефицијент	<i>p</i>
	<i>B</i>	<i>SG</i>	<i>Beta</i>	
Микрофлора	1,115	1,131	0,128	0,333
Аналгетска терапија-укупно (дани)	0,142	0,039	0,448	0,001
Експонирана кост	2,218	0,983	0,262	0,032
Експониране неуроваскуларне структуре	2,605	1,124	0,288	0,028
Површина ране	0,007	0,008	0,106	0,420

*SG-standardna greška

У Табели 58. су приказани резултати униваријантне линеарне регресионе анализе различитих параметара као предиктора за *OSAS* скорa ожилjка у контролној групи, лечених методом влажног превијања. Као статистички значајни предиктори су се издвојили следећи параметри: број дана хоспитализације ($Beta=0,681; p=0,001$), број превијања ($Beta=0,660; p=0,001$), време од повреде до покривања ране ($Beta=0,545; p=0,011$), број дана антибиотске терапије ($Beta=0,623; p=0,001$), број дана аналгетске терапије ($Beta=0,452; p=0,027$), и скор ране ($Beta=-0,454; p<0,026$).

Модел вишеструке линеарне регресионе анализе параметара за предикцију *OSAS* скорa у контролној групи садржи следеће параметре (Табела 59): време од повреде до покривања ране, трајање антибиотске терапије, трајање аналгетске терапије и површина ране. Цео модел је био статистички значајан ($F=3,708; p=0,026$) и објаснио 35,1% варијансе скорa ране, међутим ниједан од предиктора из модела није био статистички значајан.

Табела 58. Униваријантна регресиона анализа параметара у предикцији *OSAS* у контролној групи деце

	Нестандардизовани		Стандардизовани	<i>p</i>
	коефицијент		коефицијент	
	<i>B</i>	<i>SG</i>	<i>Beta</i>	
Пол	1,422	1,929	0,155	0,469
Старост	-0,076	0,218	-0,074	0,731
Број дана хоспитализације	0,189	0,043	0,681	<0,001
Време од повреде до почетка лечења	0,040	0,114	0,075	0,728
Број превијања	0,413	0,103	0,660	0,001
Време од повреде до покривања ране	0,217	0,077	0,545	0,011
Компликације	3,818	3,323	0,238	0,263
Микрофлора	2,182	1,840	0,245	0,248
Антибиотска терапија-укупно (дани)	0,301	0,081	0,623	0,001
Аналгетска терапија-укупно (дани)	0,301	0,126	0,452	0,027
Температура (дани)	0,034	0,170	0,044	0,842
Фрактуре/остеотомија	1,600	1,923	0,175	0,414
Експонирана кост	1,422	1,929	0,155	0,469
Експонирана остеосинтеза	7,304	4,468	0,329	0,116
Експониране тетиве	2,000	1,842	0,225	0,289
Експониране неуроваскуларне структуре	1,556	2,158	0,152	0,479
Површина ране	0,017	0,003	-0,633	0,319
Врста ране по механизму настанка	1,313	1,986	0,140	0,516
Скор ране	-1,868	0,782	-0,454	0,026

*SG-Стандардна грешка

Табела 59. Мултиваријантна регресиона анализа параметара у предикцији *OSAS* скорa у контролној групи деце

	Нестандардизовани коефицијент		Стандардизовани коефицијент	<i>p</i>
	<i>B</i>	<i>SG</i>	<i>Beta</i>	
Време од повреде до покривања ране	0,105	0,088	0,262	0,251
Антибиотска терапија-укупно (дани)	0,197	0,162	0,407	0,241
Аналгетска терапија-укупно (дани)	0,016	0,197	0,025	0,934
Скор ране	-0,670	0,869	-0,163	0,452

*SG- Стандардна грешка

5. Дискусија

Терапија негативним притиском се примењује дуги низ година у лечењу различитих компликованих рана у адултној популацији. Ефикасност и безбедност овог вида терапија добро је документована бројним истраживањима. Насупрот томе, иако се ТНП примењује у различитим индикацијама код пацијената педијатријског узраста, број објављених радова је далеко мањи. Углавном се ради о ретроспективним студијама на релативно малом броју пацијената или радовима у којима се приказују резултати примене ТНП у веома широком спектру индикација. Само је у једном ретроспективном истраживању вршено поређење ТНП и класичног влажног превијања у педијатријској популацији, али по речима самих аутора, број пацијената није био довољан како би се добио статистички значајан резултат (163). Услед малог броја објављених резултата примене ТНП коришћењем *V.A.C™* система у лечењу компликованих рана код деце Агенција за храну и лекове Сједињених Америчких Држава (*FDA*) је 2011.г. издала упозорење да ефикасност ТНП за новорођенчад, одојчад и децу није са сигурношћу утврђена те да тренутно не постоји систем за ТНП који је она одобрила за употребу у овој популацији, те се могу користити само у тзв. „Off label“ режиму (156).

Ово је прва проспективна компаративна студија са статистички значајним бројем пацијената која упоређује лечење *V.A.C™* системом за негативни притисак и класично ”влажно” превијање компликованих рана у чему се њен значај.

5.1. Демографске карактеристике

5.1.1. Узраст

Просечан узраст пацијената у нашем истраживању био је $13,00 \pm 4,01$ година. Сличног просечног узраста били су испитаници у студијама Дедмонда и сарадника - 13,5 година (*Dedmond et al.*) (119), и Батера и сарадника - 12,1 година (*Butter et al.*) (164). У осталим објављеним истраживањима, просечан узраст испитаника био је мањи, и кретао се од 5 до 11,18 година (172, 174, 182, 185). Међутим, просечан узраст болесника у групи леченој негативним притиском износио је $14,58 \pm 2,85$ година, и био је већи него у другим објављеним радовима (163, 172, 174, 175, 176, 182, 185). Такође, узраст болесника лечених ТНП ($14,58 \pm 2,85$ година), био је статистички значајно већи у односу на групу испитаника лечену традиционалним влажним превијањем ($10,83 \pm 4,41$ година) ($p < 0,001$). Ово је у супротности са резултатима Шилта и сарадника (*Shilt et al.*) (163), у чијем раду је просечан узраст болесника лечених *V.A.C™* системом,

од 3,9 година био мањи од узраста болесника лечених традиционалном методом, који је износио 8,5 година.

Трејси и сарадници (*Tracey et al.*)(165) су показали да постоји корелација између узраста деце и тежине ране, односно да се теже ране јављају чешће код старије деце (166), с обзиром да деца млађег узраста имају мању телесну масу, а већи проценат масног ткива (167). И резултати нашег истраживања показују да постоји негативна корелација између узраста и скора ране како у групи испитаника тако и у контролној групи, што би практично значило да старија деца имају теже ране, међутим ова корелација није статистички значајна ($p=0,704$ и $p=0,782$). У истраживању на дечјој популацији узраста од 0 до 15 година Пахуло и сарадници (*Pajulo et al.*) (168) су показали да концентрација ћелија запаљења у раној фази зарастања ране зависи од узраста пацијента, тј. да се код старијих пацијената инфламаторне ћелије касније јављају, што може негативно да утиче на процес зарастања ране а самим тим вероватно и на крајњи исход лечења. Такође, Дедмонд и сарадници (*Dedmond et al.*) у свом истраживању које се бави применом ТНП у дечјој популацији, пријавили су нешто већи проценат компликација који може бити повезан са старијим пацијентима у њиховој студији (119). У нашем истраживању такође постоји негативна корелација између узраста и скора ожилка (*OSAS score*) у обе испитиване групе, што би значило да деца млађег узраста имају горе ожилке, али ова корелација није статистички значајна ($p=0,195$ и $p=0,173$).

5.1.2. Пол

У нашем истраживању је било више дечака него девојчица, 44:14, односно 75,9% дечака и 24,1% девојчица. Ова разлика је израженија у групи испитаника лечених применом ТНП, где је било 29 дечака (85,3%) и 5 девојчица (14,7%) , а нешто мање је изражена у контролној групи пацијената, лечених влажним превијањем, у којој је било 15 дечака (62,5%) и 9 девојчица (37,5%). Највећа разлика између полова је била у групи испитаника са трауматским ранама, где је однос дечака и девојчица био 14:1. Према подацима из литературе, постоји такође преминација дечака, у једној групи објављених радова (39, 163, 174, 175, 176), док је у другој групи радова однос полова мање више уједначен (137, 148, 168). Једино у студији Шистла и сарадника (*Schiestl et al.*)(169) постоји преминација девојчица, и то у односу 3:1.

Према резултатима истраживања Соренсона и сарадника (*Sorenson et al.*) (170), у Сједињеним Америчким Државама, у периоду од 1981.г. до 2007.г. морталитет је био значајно већи код дечака него код девојчица, где је однос у ненамерним (задесним) повредама опао за 20%, на 2,15, а однос у повредама узрокованим насиљем је повећан за 11%, на 3,91. Све трауматске ране у овом истраживању су настале задесно односно акцидентално. Постоји више теорија о томе зашто ова разлика између полова настаје, од тога да су дечаци социјално условљени да се упуштају у ризична понашања, до тога

да изложеност мозга повишеним нивоима тестостерона интраутерино и у току пубертета код дечака утиче на агресивно и ризично понашање (171).

5.2. Карактеристике рана

5.2.1. Врсте рана

За потребе нашег истраживања, све ране, како у испитиваној, тако и у контролној групи подељене су у две подгрупе, према механизму настанка. Прву подгрупу чиниле су трауматске ране, настале акутном траумом. Другу подгрупу су чиниле хируршке ране, које су настале након хируршке ексцизије или дебридмана ране због патолошког процеса, код којих није било могуће примарно затварање ране. Обе испитиване групе су биле хомогене у погледу дистрибуције трауматских и хируршких рана, па ни разлика у заступљености врста рана по групама није била статистички значајна. Најчешћи механизам настанка трауматских рана и у групи испитаника и у контролној групи био је саобраћајни трауматизам (Табела 14). Најфреквентнији узроци хируршких рана у групи испитаника били су дубока инфекција меких ткива и ексцизија пилонидалног синуса, док је дубока инфекција меких ткива била најчешћи разлог за креирање хируршких рана у контролној групи. Класификација рана у доступној литератури је веома разнолика.

5.2.2. Површина ране

Површина ране у групи испитаника износила је $83,17 \text{ cm}^2$ ($8,75\text{-}288,77 \text{ cm}^2$), а у контролној групи $58,38 \text{ cm}^2$ ($4,22\text{-}240,89 \text{ cm}^2$), што је слично као у раду Хачисона и сар. (*Hutchison et al.*) (172), где је површина ране износила 86 cm^2 ($10\text{-}230 \text{ cm}^2$), у групи од 8 пацијената са повредама екстремитета, лечених негативним притиском и ацелуларним дермалним регенеративним матриксом. Већу површину ране објавили су Барнет и Шилт (*Barnett and Shilt*) (173) у студији која је обухватила 7 пацијената са повредама доњих екстремитета, у којој је површина ране износила 196 cm^2 , и кретала се у распону од $60\text{-}324 \text{ cm}^2$.

Просечна површина ране у студији Курама и сар. (*Khurram et al.*) износила је $69,18 \text{ cm}^2$ ($40\text{-}120 \text{ cm}^2$) што је нешто мање него у нашем истраживању (174). Габриел и сар. (*Gabriel et al.*) у свом истраживању су одређивали запремину ране, која се кретала од $40\text{-}700 \text{ cm}^2$ (152). Шистл и сар. (*Schiestl et al.*) су површину ране исказивали као проценат укупне површине тела (TBSA), који је износио од 4-14%, у групи од 4 пацијента са тешки повредама доњих екстремитета (169).

Површина ране у групи испитаника није била статистички значајно већа од негу у контролној групи, али је површина ране у подгрупи испитиване групе са

трауматским ранама ($87,07 \pm 62,32 \text{ cm}^2$) била статистички значајно већа него у подгрупи са хируршки креираним ранама ($56,64 \pm 62,05 \text{ cm}^2$), ($Z=2,580$, $p=0,010$).

5.2.3. Експонираност структура у рани

Осим дефекта коже и меких ткива и инфекције ране, присуство прелома у рани као и експонираност костију, зглобова, тетива, неуроваскуларних структура или остеосинтетског материјала чини рану комплексном и значајно усложњава процес лечења, поготову у децјем узрасту.

Рентеа и сар. (*Rentea et al.*) (175) у серији од 290 пацијената код којих је примењена ТНП *V.A.CTM* системом у широком спектру индикација, од којих су трауматске ране чиниле 24% нашли су да је кост била експонирана у 51 случају, тетиве у 5, зглоб у 3, а остеосинтеза у 15 случајева, од којих је у два пацијента остеосинтетски материјал на крају морао да буде уклоњен.

Хачисон и сар. (*Hutchison et al.*) су саопштили да је петоро од 8 пацијената из њиховог истраживања имало експониране структуре у рани, и то тетиве код свих 5 пацијента, кост код 3 и нерв код 2 пацијента (172).

Ли и сар. (*Li et al.*) (176), су у серији од 22 случаја имали експонирану кост код свих пацијената.

Расул и сар. (*Rasool et al.*) у студији лечења рана са експонираном кости и тетивама негативним притиском (ТНП) објавили су да је од укупно 46 пацијената код 24 пацијента (52%) постојала експонираност кости површне просечно 8 cm^2 док су тетивне структуре биле експониране код 15 пацијената на сегменту од 4 cm у просеку. Код пацијената са површином експониране кости већом од 30 cm^2 , терапија негативним притиском није била успешна (177).

Бахарестани и сар. (*Baharestani et al.*) су објавили да је од 24 пацијената у њиховом истраживању, 6 имало експонирану кост или остеосинтетски материјал у рани (130).

У нашем истраживању, у групи испитаника 17 пацијената (50%) имало је експонирану кост, док је у контролној групи то био случај код 15 пацијената (62,5%), што је у сагласности са налазима других истраживача.

Статистички значајна разлика у експонираности структура између групе испитаника и контролне групе у нашем истраживању постојала је само код експонираности остеосинтезе, која је чешће била експонирана у групи испитаника (8:1; $\chi^2=4,024$; $p=0,045$). Само код једног пацијента било је неопходно уклањање остеосинтезе. Док је код једног пацијента остеосинтеза спољним фиксатором сачувана, уз реаранжирање и замену дела клинова без утицаја на положај фрагмената и зарастање прелома. Могућност спасавања експониране и инфициране остеосинтезе применом ТНП помоћу *V.A.CTM* система је веома значајно у лечењу како прелома тако

и у реконструктивним захватима на костима, и представља велику предност ове методе. Томе у прилог говоре и резултати Рентеа и сар. (*Rentea et al.*) који су саопштили проценат успешног спасавања остеосинтезе од 83% (код 10 од 12 пацијената) након инфекције ране, код пацијената третираних методом ТНП (175).

Код свих пацијената са експозицијом кости, прелома, остеосинтезе и тетива Granufоam™ сунђер је примењен директно на експонирано ткиво/остеосинтетски материјал. Само су експониране неуроваскуларне структуре заштићене слојем вазелинске газе, пре стављања Granufоam™ сунђера.

5.2.4. Инфекција

Присуство инфекције чини рану компликованом, негативно утичући на дужину лечења, а често и на квалитет ожиљка. Због дубоке инфекције око остеосинтетског материјала некада треба да се уклони остеосинтеза. Трауматска рана може бити примарно инфицирана, у време настанка, или пак секундарно, у току лечења. Хируршки креиране ране често су последица хируршке ексцизије инфицираног меког ткива. Инфекција током примене ТНП се најчешће јавља на терену сунђера који понекад задесно остане у рани, што се углавном може да јави код велики рана, где постоји пуно слепих цепова. Код ових пацијената опоравак је често дужи и неопходно је више интервенција како би рана зарасла. Међутим, када се правилно користи, ТНП може да смањих број бактеријских врста у рани као и број колонија у рани (149). Да би се то постигло неопходна је детаљна обрада ране, како иницијална, тако и при сваком превијању, која подразумева комплетно уклањање девитализованог и некротичног ткива и пурулентног садржаја ране. Терапија негативним притиском ни у ком случају није замена за хируршки дебридман ране.

Код свих пацијената у овом истраживању брис ране је узиман пре почетка хируршке терапије. Такође, код пацијената са инфицираним ранама на ТНП брис ране је узиман и приликом сваке промене Granufоam™ сунђера.

У испитиваној групи је изоловано статистички значајно више мешовите (Грам + и Грам -) микрофлоре. У контролној групи најчешће је изолована Грам позитивна микрофлора. Није било статистички значајне разлике у изолованој микрофлори између подгрупе са трауматским и хируршким ранама у оквиру групе испитаника ($\chi^2=1,551$; $p=0,461$). У обе подгрупе доминирала је мешовита микрофлора. Показало се да постојање микрофлоре у рани значајно негативно утиче на скор ране (*WS*) ($p<0,001$) у испитиваној групи (Табела 23). И поред тога, није било статистички значајне разлике у временском трајању антибиотске терапије између испитиване и контролне групе. Такође, временско трајање повишене телесне температуре није било значајно различито између две испитиване групе. Када смо упоредили лабораторијске вредности пре и у току ТНП код испитиване групе, показало се да је дошло до значајног пада у вредностима леукоцита и ЦРП, односно параметара запаљења. Иако

се инфекција наводи као једна од најзначајнијих компликација ТНП, резултати овог истраживања показују да је примена негативног притиска ефикасна у сузбијању инфекције у лечењу компликованих рана .

Слична искуства имају и други аутори. У истраживању Мек Корда и сар. (*McCord et al.*) од 82 ране 26 је имало јасне знакове инфекције пре почетка ТНП, што је потврђено брисом ране и хемокултуром. Међутим, није било знакова инфекције у току и након ТНП (141). У истраживању Дедмонда и сар. (*Dedmond et al.*) инфекција је потврђена код 5 од 16 пацијената (31,3%) код којих је ТНП био примењен због отвореног прелома потколенице . Од тога су два пацијента захтевала само антибиотску терапију а код троје је био неопходан и хируршки дебридман ране (119,150).

In vitro модели су показали да ТНП може да утиче на смањивање броја бактерија у биофилму, што је од великог значаја у лечењу компликованих рана, с обзиром на велику резистенцију бактерија биофилма на антибиотике (178).

5.2.5. Скор ране

За објективизацију тежине ране развијено је више система тзв. скоринг система. Систем класификације хируршких рана (SWC) је показао малу употребну вредност за предикцију инфекције хируршке ране ортопедских пацијената (179). Скоринг системи који су такође препоручени за процену акутних трауматских рана и отворених прелома као што су АСЕПСИС скор и скор Националног система за надзор нозокомијалних инфекција (180) су усмерени пре свега на предвиђање и процену инфекције хируршке ране. Из тог разлога смо у нашем истраживању користили скор ране (WS)(159) за који смо сматрали да је најсвеобухватнији. У доступној литератури само су Курам и сарадници (*Khurram et al.*) (174) у недавно објављеној студији, за процену тежине отворених трауматских рана екстремитета код деце, користили скор ране који су 2009.г. објавили Ли и сар (*Lee et al.*)(181). У обе ове студије аутори су уочили значајно смањење скорa ране након ТНП у односу на почетне вредности, али нису упоређивали резултате лечења рана ТНП и другим методама.

Значајно нижа вредност скорa ране у испитиваној у односу на контролну групу ($p=0,033$) значи да су ове ране биле компликованије и теже за лечење. Такође, на основу скорa ране, у подгрупи са трауматским ранама испитиване групе ране су биле значајно теже. На тежину рана у испитиваној групи значајно су утицали експонираност кости, остеотомије или фрактуре и инфекција мешовитом Грам + и Грам - флором.

Статистички значајно више вредности скорa ране (односно лакше ране) испитаника контролне групе код којих је рана дефинитивно покривена слободним кожным трансплантатом парцијалне дебљине у односу на испитивану групу могу се протумачити позитивним ефектом терапије негативним притиском. Више аутора

(163,174,177,182) је указало на чињеницу да је код рана лечених ТНП смањена потреба за компликованијим захватима за дефинитивно покривање ране, јер негативни притисак својим дејством подстиче стварање далеко квалитетнијег гранулационог ткива, које са своје стране омогућава једноставније дефинитивно покривање ране.

5.3.Лечење

5.5.1.Трајање лечења

5.3.1.1.Дужина хоспитализације

Дужина хоспитализације је била значајно већа у испитиваној групи (група испитаника: $36,44 \pm 26,73$ дана; контролна група $19,46 \pm 16,31$ дана $Z=3,128$; $p=0,002$). Ово се може објаснити утицајем више чинилаца. Прво, пацијенти из испитиване групе су имали теже ране, што се може закључити како из статистички значајно нижег скорa ране у испитиваној групи, тако и из статистички значајно већег броја и количине трансфузије еритроцита, па се може очекивати да лечење оваквих пацијената траје дуже. Друго, само код 7 пацијената из испитиване групе *V.A.C*TM систем је постављен унутар 24 сата од повреде, чиме је започета ТНП. Код осталих 27 пацијената лечење је започето класичном методом влажног превијања, која је накнадно промењена у терапију негативним притиском, након просечно $10,27 \pm 11,11$ (1 – 35) дана. Ово је такође утицало да укупна дужина лечења у групи испитаника буде већа. Шилт и сар.(*Shilt et al.*) (препоручују да терапија негативним притиском треба да се започне 0-3 дана након повреде (163). Треће, број превијања након отпуста са стационарног лечења био је статистички значајно већи у контролној групи ($0,97 \pm 1,33$ у групи испитаника : $2,54 \pm 2,34$ у контролној групи; $Z=3,342$; $p=0,001$), што је сасвим сигурно утицало да укупна дужина лечења у контролној групи буде мања. И најзад, сви пацијенти лечени ТНПом морали су да остану све време у болници за време трајања терапије. Неки аутори су објавили значајано краће време хоспитализације коришћењем портабилних апарата за ТНП као што су *V.A.C. FREEDOM*TM (KCI) или *PICO* (*Smith & Nephew*), који су примењивани у кућним условима (183). Просечна дужина лечења од 16,8 дана (5-47) такође је била већа у групи пацијената лечених ТНП у поређењу са 10,2 дана (3-24) у групи леченој класичним влажним превијањем($p<0.04$) у студији Шилта и сар. (*Shilt et al.*) (163). Хачисон и сар. (*Hutchison et al.*) су примењивали комбиновану терапију компликованих рана екстремитета код деце, применом ТНП и ацелуларног дермалног регенерационог матрикса (*Integra*TM Bilayer Matrix Wound Dressing, Integra Life Sciences, Plainsboro,NJ). Након пласирања *Integra*TM-е и *V.A.C*TM система, пацијенти су отпуштани на кућно лечење, са портабилним *V.A.C*TM системом. Просечна дужина стационарног лечења у њиховој студији износила је 11 дана (5-22 дана), док је просечна дужина трајања ТНП у кућним условима износила 54 дана (26-

88 дана) (172). У испитиваној групи пацијената у нашем истраживању, свакако да је било пацијената код којих је бар део лечења применом ТНП могао да се спроведе у кућним условима, коришћењем портабилних V.A.CTM система, како код оних са лакшим ранама, тако и код оних са тежим, након иницијалне стабилизације општег стања и локалног налаза. Ово би свакако утицало на смањење дужине хоспитализације. Нажалост, за време трајања нашег истраживања, овакви уређаји нису били доступни за коришћење у нашој земљи. С друге стране, имајући у виду да су, описане компликације ТНП, иако ретке, потенцијално тешке па и по живот опасне, као што је крварење, сматрали смо да је у току овог истраживања било неопходно свакодневно праћење пацијената у болничким условима, обзиром да је ово прво истраживање примене ТНП у педијатријској популацији у нашој земљи. У истраживању Енескуа и сар (*Enescu et al.*) просечна дужина хоспитализације била је 46 дана (182), а у студији Шистла и сар, (*Schiestl et al.*) чак 96 дана (63-118) (169) Бусел и сар. (*Bussell et al.*) су у раду у коме су поредили резултате покривања рана након фасциотомije због компартмент синдрома доњих екстремитета, у групи од 27 пацијената, нашли да је просечна дужина лечења у групи леченој ТНП била значајно дужа него у групи леченој Epigard® синтетском заменом коже (16,21; 9,89 дана, $p < 0.005$) (39).

Габријел и сар. (*Gabriel et al.*) (152) су објавили просечну дужину лечења код деце са трауматским ранама екстремитета од 13 дана, код деце са декубиталним ранама од 21 дан и код деце са хируршки креираним ексцизионим ранама од 12 дана.

5.3.1.2. Дужина трајања ТНП

Просечна дужина трајања ТНП у нашем истраживању износила је просечно $20,69 \pm 16,08$ дана, а трајала је од 6 до 81 дан, што се углавном слаже са објављеним резултатима из истраживања Енескуа и сар. (*Enescu et al.*) од просечно 21,77 дана (182) и Мек Корда (*McCord et al.*) и сар. од 23 дана (141).

Краће трајање ТНП применом V.A.CTM система, у својим истраживањима, објавили су Курам и сар. (*Khurram et al.*) просечно 8,045 дана (174), Расул и сар. (*Rasool et al.*) просечно 12 дана (177), Елтајеб и сар. (*Eltayeb et al.*) од 12 дана у просеку, за групу пацијената код којих су ране покривене локалним режњевима, 9 дана у групи чије су ране покривене слободним кожним трансплантатима парцијалне дебљине и 6 дана код пацијената код којих је ТНП комбинована са применом ацелуларног дермалног матрикса (IntegraTM) (185) и Шилт и сар. (*Shilt et al.*) (163) просечно 16,7 дана.

Дуже трајање ТНП у односу на наше истраживање, од просечно 33 дана (25-47 дана) објавили су Шистл и сар. (*Schiestl et al.*) (169), Рентеа и сар. (*Rentea et al.*) просечно 29 дана (175) и) и Битер и сар. (*Bütter et al.*) (од просечно 28 дана, у групи пацијената са дехисценцијом рана на екстремитетима, 45 дана код пацијената са

ранама због примарне хируршке ексцизије пилонидалног синуса и чак 72 код пацијената са рецидивима (164).

Просечна дужина трајања ТНП у групи трауматских рана износила је просечно $20,07 \pm 12,82$ дана (од 7-56), док је у групи хируршки креираних рана износила $18,68 \pm 17,27$ (6-81). Није било статистички значајне разлике између ове две подгрупе испитиване групе ($Z=0,818$; $p=0,413$).

На различито трајање терапије негативним притиском свакако утичу различити фактори који утичу на карактеристике ране и процес њеног зарастања, као што су величина ране, експониране структуре у рани, присуство инфекције и врста узрочника, коморбидитет и удружене повреде. Техника апликације *V.A.C*TM система, врста употребљеног сунђера, вредност и режим негативног притиска, а вероватно и ритам превијања, такође могу утицати на дужину трајања ТНП. До сличних закључака су дошли и Расул и сар. (*Rasool et al.*) у свом истраживању (177).

Трајање ТНП у нашем истраживању негативно корелира са тежином ране ($p=0,019$), дакле терапија је дуже трајала код тежих рана, што је и очекивано. Дакле, имајући у виду да је скор ране био значајно нижи у групи испитаника, што показује да су те ране биле знатно теже, логично је да и време од почетка терапије до дефинитивног покривања ране буде дуже у групи испитаника него у контролној групи.

5.3.2.Превиијање

Број превијања/промена GranufoamTM сунђера значајно је био мањи у испитиваној групи (2,83) у поређењу са контролном групом (9,00), што је и једна од главних предности терапије негативним притиском у односу на класично влажно превијање. Број превијања у нашем истраживању је међу најнижим у поређењу са доступним подацима из литературе. Сличан број превијања објавили су само још Рентеа и сар. (*Rentea et al.*) (2,5 пута)(175) и Курам и сар. (*Khurram et al.*)(2,682 пута)(174). У свим осталим радовима број превијања је већи (3,4 – 6,6 пута) (163,172,173,177,185,186). Варијације у броју промене GranufoamTM сунђера Расул и сар. (*Rasool et al.*) објашњавају различитим клиничко-патолошким факторима који утичу на зарастање рана, укључујући инфекцију, коморбидитет, технику примене *V.A.C*TM система, вредности примењеног негативног притиска и разлику у величини рана (177).

Интервал промене GranufoamTM сунђера који је препоручен од стране произвођача *V.A.C*TM система је 48-72 сата. Међутим тај период може да варира у реалној пракси и да буде и краћи и дужи, због објективних околности али и личних склоности хирурга. По правилу промена сунђера које наших пацијената је планирана и обављана два пута недељно, што се слаже са наводима Рентеа и сар. (*Rentea et al.*) (175). Просечно време од 5 дана између промене GranufoamTM сунђера и интервал од 3-9 дана се слажу са наводима других аутора (165,173,175,185). Муни и сар. (*Mooney et*

al.) препоручују чешће превијање код млађе деце, с обзиром да гранулационо ткиво брже расте и може да урaste у ткиво сунђера, због чега може да дође до крварења приликом његовог скидања (186,187).

Број промена *V.A.C.™* система негативно корелира са тежином ране ($p=0,025$).

Превијање ране на трећи или четврти дан је знатно погодније од свакодневног превијања, како за пацијенте тако и за родитеље и медицинско особље. Пацијенти доживљавају превијање као стресан и непријатан догађај и врло често не желе да сарађују са медицинским особљем, што све има негативан утицај на процес зарастања ране. Овај проблем је посебно изражен у педијатријској популацији, где некада није могуће успоставити комуникацију са дететом које не разуме процедуру којој је подвргнуто и зашто је то неопходно. Доказано је да стрес доводи до повишеног нивоа кортизола што негативно утиче на брзину зарастања ране (188). Како би се одржала хормонска равнотежа, постоји негативна повратна спрега која спречава лучење аденокортикотропног хормона када је ниво кортизола повишен, међутим та спрега је дисфункционална када је присутан психолошки стрес (189). У истраживању које је вршено на одраслим пацијентима пре операције препонске киле, већи преоперативни стрес је значајно повезан са нижим нивоом интерлеукина – 1 као и металопротеиназе – 9 у течности из ране, што је за последицу имало болнији, гори и спорији опоравак (190). Честа превијања доводе до пада температуре у рани, вазоконстрикције и смањене перфузије ткива. Ово додатно смањује способност кисеоника да уклања бактерије из ране па се јавља повећани ризик од инфекције. При сваком превијању долази до хлађења и разарања микросредине ране, јавља се хипоксија и смањује се мобилност леукоцита и фагоцита (191). Познато је да када вода испарава са неке површине долази до смањења температуре те површине. Код отворене ране, где ништа не спречава испаравање воде, температура ткива може опати и до 21°C. Газа којом се прекрива рана нема велики утицај на смањење испаравање воде, тако да се измерена температура ових рана креће између 25°C и 27°C, дакле 10°C испод нормалне ткивне температуре (191). Влажно превијање продужава инфламаторну фазу зарастања ране, што има негативан утицај на њено зарастање (192). Такође, код влажног превијања пацијент и болничко особље су више изложени потенцијално инфективном садржају ране, док се код *V.A.C.™* система, поред тога што је број превијања мањи, материјал из ране складишти у канистер, који је изолован од околине, тако да у самој рани остаје минимална количина штетног садржаја.

С обзиром да деца лакше подносе промену *V.A.C.™* сунђера у односу на влажно превијање, рана може да се превија док се не створи адекватна подлога за покривање дефекта, док код влажног превијања постоји притисак да се рана што пре затвори како би број болних интервенција био што мањи, док је гранулационо ткиво још у формирању. Због тога можемо да видимо да је у овом истраживању период од повреде до дефинитивног покривања ране мањи у контролној групи. Значајно већи

број амбулантних превијања након отпуста из болнице у контролној групи говори такође томе у прилог.

У обе групе, број превијања је значајно корелирао са *OSAS* скором ране, што значи да је већи број превијања у обе групе био повезан са лошијим исходом ожиљка.

5.3.3. Дефинитивно покривање ране

Циљ лечења компликованих рана је да се омогући дефинитивно покривање без примене компликованих реконструктивних захвата пре свега слободних или васкуларизованих удаљених режњева који носе са собом компликације и морбидитет донорског места (193). Њихова примена у децјој популацији је посебно захтевна због малог дијаметра крвних судова (176,194). Зато је пожељно рану затворити што једноставнијом процедуром, мада су Ли и сар. (*Li et al.*) објавили успешну секвенцијалну терапију негативним притиском и слободним кожным режњем, у лечењу мекоткивних дефеката потколенице код деце (176). Према Дедмонду и сар. (*Dedmond et al.*), употреба слободног режња у лечењу отворених прелома тибије се смањила за 50% након примене система за негативни притисак (118). Други аутори су објавили успешно комбиновање ТНП и синтетичког дермалног регенеративног матрикса као што је *IntegraTM* за покривање рана са великим дефектом коже и меких ткива (169,172,173,185,195,196,197). Бусел и сар (*Bussell et al.*) су у свом истраживању упоредили резултате примене ТНП *V.A.CTM* системом и применом привремених синтетских замена коже (*Epigard®*) за лечење рана после фасциотомije и закључили да су обе методе поуздане и ефикасне, и да је време до дефинитивног покривања ране краће у групи код које је су примењени привремени синтетски заменици коже (39).

Све ране у овом истраживању су успешно трајно затворене на један од четири начина – директном сутуром, слободним аутотрансплантатом коже парцијалне дебљине, локалним кожным режњем или спонтаном епителизацијом односно комбинацијом неке од ових метода. Ово значи да су компликоване ране екстремитета затворене без употребе слободних или васкуларизованих режњева, дакле једноставнијим методама. Није било статистички значајне разлике између испитиване и контролне групе у погледу начина дефинитивног покривања ране. Међутим, у анализом повезаности скорa ране и начина њеног покривања, дошли смо до закључка да је скор ране код пацијената контролне групе код којих су ране покривене слободним трансплантатом коже био статистички значајно већи у односу на пацијенте из испитиване групе код којих су ране покривене на исти начин (Табела 24). То показује да су значајно теже ране из испитиване групе покривене слободним кожным трансплантатима парцијалне дебљине. Познати ефекат ТНП помоћу *V.A.CTM* система да подстиче стварање обилних, здравих гранулација објашњава овакав налаз (119). Такође, ово потврђује налазе других истраживача да ТНП *V.A.CTM* системом омогућава дефинитивно покривање рана једноставнијим методама, односно тзв. „downgrading”

што подразумева да се штеди потенцијална донорска површина потребна за компликоване процедуре, а уједно ствара оптимално лежиште за трансплантат чиме се обезбеђују добри резултати и краткорочно и дугорочно (172,174,182), што се сматра једном од великих предности ТНП (119) .

5.3.4.Медикаментна терапија за време лечења

5.3.4.1.Антибиотска терапија

Сви пацијенти са инфицираним или контаминираним ранама са могућим развојем инфекције, добијали су емпиријску антибиотску терапију до пристизања резултата микробиолошких резултата брисева, који су рутински узимани свим пацијентима. Након добијања антибиограма антибиотика терапија је коригована у консултацији са клиничким фармакологом. Антибиотска терапија је спровођена до нормализације клиничког и микробиолошког налаза и хематолошких и биохемијских параметара инфламације. Ово је у потпуности у складу са препорукама Габриела и сар. (*Gabriel et al.*) (198). У студији Шилта и сар. (*Shilt et al.*) 15 пацијената лечених ТНП и 15 пацијената лечених традиционалним влажним превијањем примали су интравенску антибиотску терапију (163).

Укупно трајање антибиотске терапије било је статистички значајно дуже у испитиваној у односу на контролну групу (Табела 40). Осим веће тежине рана у испитиваној групи, ово се додатно може објаснити и периодом од 10 дана пре почетка ТНП, у коме су пацијенти из испитиване групе лечени методом влажног превијања. Томе додатно иде у прилог и чињеница да се трајање антибиотске терапије од почетка примене *V.A.C*TM система није значајно разликовало између испитиване и контролне групе (19,39:14,50 дана; Табела 41). Трајање антибиотске терапије између подгрупа испитиване групе са трауматски и хируршким ранама, није се значајно разликовало ни у целокупном периоду лечења, нити у периоду након постављања *V.A.C*TM система упркос чињеници да је већина хируршки креираних рана настала због лечења инфекције меких ткива.

5.3.4.2.Аналгетска терапија

Примена аналгетика у посматраним групама се мора анализирати како у контексту терапије бола тако и у контексту контроле повишене телесне температуре, јер су практично исти медикаменти (метамизол-натријум односно парацетамол) коришћени у обе сврхе. Искључиво у циљу аналгезије, код старијих пацијената понекад је коришћен кеторлоак (*Zodol*®).

Дужина примене аналгетске терапије није се значајно разликовала између испитиване и контролне групе, како у укупном трајању, тако и у броју дана аналгетске

терапије након почетка примене ТНП (Табеле 40 и 41). Нешто веће укупно трајање примене аналгетика у групи испитаника свакако се може повезати са тежином рана у овој групи, нешто дужим периодом лечења али и периодом пре почетка ТНП, у коме је већина испитаника била фебрилна, што је захтевало медикаментну терапију. У прилог томе може да иде и чињеница да је трајање фебрилности у групи испитаника након почетка примене *V.A.C™* система било краће него у контролној групи (2,87:4,04 дана) иако ова разлика није била статистички значајна. Ово се може протумачити позитивним ефектом терапије негативним притиском на смањење бактеријског оптерећења ране као и смањењем концентрације различитих супстанци у рани, које могу утицати на повишену телесну температуру.

5.3.5. Хематолошки и биохемијски параметри

У већини објављених истраживања која се баве применом ТНП у педијатријској популацији нема података о праћењу хематолошких и биохемијских параметара у доступној литератури. Шистл и сарадници (*Schiestl et al.*) су објавили да се хипоалбуминемија која је захтевала надокнаду јавила код два од четири пацијента са тешким авулзивним повредама доњих екстремитета (169). Једино су још Бахарестани и сар. (*Baharestani et al.*) саопштили да су нашли низак базни ниво албумина код 16 од 24 пацијената са повредама екстремитета који су лечени ТНП (130).

Неколико студија указују на потребу сталног праћења количине евакуисане течности у току ТНП и пажљиву надокнаду (152,186). Сматрали смо да је осим баланса течности потребно континуирано пратити и друге параметре пре свега нивое укупних протеина и албумина и електролита, како би се правовремено кориговали евентуални дефицити. Такође, сматрали смо да праћење параметара инфламације може да укаже на позитивне ефекте ТНП у контроли инфекције. Значајно смањење броја леукоцита и нивоа Ц реактивног протеина у току ТНП у односу на вредности ових параметара пре почетка ТНП јасно потврђује нашу претпоставку.

Веома је значајан налаз значајно нижег нивоа хлора у подгрупи са трауматским ранама пре почетка ТНП. Хипохлоремија, која може да настане због губитка веће количине течности богате хлором или агресивне примене интравенских раствора бикарбоната код трауматизованих пацијената веома је мало проучена, али може да има бројне нежељене ефекте (199).

5.3.6. Трансфузија крви и крвних деривата

У доступној литератури нема података о примени трансфузије крви и деривата крви код пацијената педијатријског узраста, који су лечени методом ТНП због рана на екстремитетима. Једино Шилт и сарадници (*Shilt et al.*) (163) наводе да су три пацијента, који су лечени традиционалном методом влажног превривања, због повреда

доњих екстремитета задобијених косилицом, примили трансфузију еритроцита, док ни један пацијент лечен ТНП применом *V.A.CTM* није примио трансфузију еритроцита у њиховој студији.

У нашем истраживању трансфузију еритроцита је добило 29,4% пацијената из групе испитаника и 33,3% пацијената из контролне групе, док је трансфузију свеже смрзнуте плазме (ССП) добило 23,% пацијената из испитиване и 16,7% из контролне групе.

5.3.6.1. Трансфузија еритроцита

Десет пацијента из групе испитаника, примило је у просеку $4,40 \pm 2,01$ доза, односно $1540,00 \pm 703,88$ ml еритроцита, док је 8 пацијената из контролне групе примило просечно $1,88 \pm 1,35$, односно $611,25 \pm 509,36$ ml еритроцита. Ова разлика је статистички значајна, како у броју доза ($Z=2,762$; $p=0,006$), тако и у количини примљених еритроцита ($Z=2,734$; $p=0,006$). Ово се може објаснити чињеницом да су пацијенти из групе испитаника имали теже повреде, обзиром да је скор ране био статистички значајно мањи у групи испитаника, $5,47 \pm 1,98$, него у контролној групи $6,58 \pm 1,10$ ($Z=2,133$; $p=0,033$). Даље, пацијенти из испитиване групе су већи број доза $3,83 \pm 1,72$ као и већу количину еритроцита $1341,67 \pm 602,84$ ml примили пре почетка ТНП, него за време трајања ТНП ($3,00 \pm 1,83$ доза и $1050,00 \pm 639,01$ ml) односно након завршетка ТНП ($3,00 \pm 2,00$ доза и $1050,00 \pm 700,00$ ml). Иако ова разлика није статистички значајна, сама чињеница да је потреба за надокнадом еритроцита била већа у раној фази, непосредно након повреде, а пре започињања лечења ТНП-ом, говори у прилог знатно већој тежини повреда у групи испитаника. Такође, пацијенти из контролне групе су имали статистички значајно нижи ниво хемоглобина $93,30 \pm 45,55$ g/L, у односу на групу испитаника $124,97 \pm 17,18$ mg/L. Иако разлика у броју еритроцита и вредности хематокрита међу групама није била статистички значајна постоји могућност да је степен корекције дефицита, односно број доза и укупне количине примљених еритроцита у контролној групи био на нижем нивоу, што такође може да иде у прилог већем броју доза и већој количини трансфузије еритроцита у испитиваној групи.

Није било статистички значајне разлике у броју доза и количини примљених еритроцита у оквиру испитиване групе, у подгрупи са трауматским ранама у односу на подгрупу са хируршки креираним ранама.

5.3.6.2. Трансфузија свеже смрзнуте плазме

Иако је више пацијената из испитиване групе примило трансфузију ССП, разлика у броју доза и количини примљене ССП није била статистички значајна, као ни разлика између подгрупа испитиване групе са трауматским и хируршким ранама

Унутар групе испитаника највећи број доза $5,57 \pm 2,88$ и количине ССП, $1225,71 \pm 633,27$ ml, добили су пацијенти за време трајања терапије ТНП-ом, у односу на период пре започињања ТНП ($4,83 \pm 2,95$ доза, $920,00 \pm 567,80$ ml ССП) и након завршетка ТНП-ом (2 дозе, 440 ml).

5.3.7. Компликације

Бахарештани и сар. (129) су подели компликације које се могу јавити у току ТНП *V.A.C.™* системом у педијатријској популацији (Табела 7) на озбиљне (мајор) и благе (минор).

Према *FDA* водећи узрок смрти код адултних пацијената у току ТНП је крварење, које се може јавити код пацијената који су имали имплантиран синтетички графт крвног суда, код пацијената са тешком инфекцијом ране услед које је оштећен зид крвног суда, током уклањања сунђера који су чврсто слепљени за ткиво и код пацијената на антикоагулантој терапији (143). У доступној литератури која се бави лечењем рана екстремитета терапијом негативним притиском код деце није описан ни један смртни исход као последица ТНП. Троп и сар. (*Trop et al.*) (200) су на два адултна пацијента са екстензивним опекотинама указали на значај правилне хемостазе пре почетка ТНП; код једног пацијента дошло је до крварења из донорске регије а код другог до крварења из реципијентне регије и у оба случаја је била неопходна трансфузија.

Код два пацијента из групе испитаника у нашем истраживању јавило се крварење као озбиљна компликација у току ТНП. Код првог пацијента, дошло је до обилног крварења из гранулационог ткива, непосредно након друге замене *Granufoam™* сунђера. Терапија негативним притиском је због тога прекинута, и настављена је након 7 дана, док ТНП друге две ране на истом екстремитету није прекидана. Код другог пацијента, са дуготрајном инфекцијом ране услед отвореног прелома проксималне метафизе тибије који је збринут спољном фиксацијом, непосредно након промене *Granufoam™* сунђера јавило се профузно крварење из *a.tibialis posterior*, која није била непосредно експонирана у рани, али је вероватно њен зид био оштећен дуготрајном инфекцијом. Терапија негативним притиском је одмах прекинута и урађена је реконструкција крвног суда од стране васкуларног хирурга. Сличну компликацију, крварење из ледиране *a.tibialis anterior* код адултног пацијента, описали су Вајт и сар. (*White et al.*) (201). Код оба пацијента са озбиљним компликацијама била је неопходна трансфузија.

Инфекција ране може значајно да компликује зарастање ране као и њено лечење применом ТНП (198). У нашем истраживању није било компликација у виду инфекција ране које су настале у току ТНП. Све инфекције рана су потврђене микробиолошки пре почетка примене *V.A.C™* система. У току трајања нашег истраживања није коришћен систем са инстилацијом (*V.A.C™ ULTA*) који омогућује комбиновану

терапију наизменичном применом ТНП и инстилације антисептичких или антибиотских раствора у рану. (198)

Значајно већи број благих (минор) компликација у испитиваној групи нема практично никакав клинички значај, јер су све ове компликације биле повезане искључиво са застојем у функционисању *V.A.C*TM система па у контролној групи нису могле ни да се јаве, а односиле су се на губитак вакуума услед одлепљивања фолије, опструкцију система/сунђера ткивним детритусом и препуњеност канистера. Сличне компликације описали су и други аутори, а неки их чак нису ни сматрали компликацијама, већ саставним делом технике (172,177,185,186). Све минор компликације су одмах решаване корекцијом или заменом система. Могућност брзог одговора на појаву застоја у *V.A.C*TM систему је једна од предности његове примене у болничким условима у односу на кућну употребу.

У контролној групи два пацијента су имала озбиљне компликације, и то потпуна лиза кожног флапа услед инфекције код једног и тешке ожиљне контрактуре скочног зглоба, са секундарним *pes equinus* -ом, који је захтевао накнадне реконструктивне операције код другог пацијента.

Такође, код 27 пацијената код којих је лечење започето методом влажног превијања, она је накнадно конвертована у ТНП применом *V.A.C*TM система. Иако су ови пацијенти укључени у групу испитаника, потреба за конверзијом у ТНП представља неуспех започете терапије влажним превијањем, те се може посматрати и као својеврсна компликација ове методе.

5.4. Скор ожиљка

Један од важних параметара у процени исхода лечења је квалитет ожиљка који је у нашем истраживању одређиван помоћу опсервационе скале за процену ожиљка - *Observer Scar Assessment Scale (OSAS)*.

Постоји статистички значајна разлика између *OSAS* скорa испитиване и контролне групе, то јест квалитет ожиљка је био значајно бољи у испитиваној групи.

На квалитет ожиљка у испитиваној групи на основу униваријантне регресионе анализе утицали су број дана хоспитализације, време од повреде до постављања *V.A.C*TM система, трајање *V.A.C*TM терапије, број промена *V.A.C*TM система, време од почетка *V.A.C*TM терапије до покривања ране, микрофлора, антибиотска и аналгетска терапија, укупан број дана са повишеном телесном температуром као и број дана фебрилности након почетка *V.A.C*TM терапије, експонирана кост у рани, експониране неуроваскуларне структуре и површина ране.

Модел вишеструке линеарне регресионе анализе је могао да објасни 66,1% варијансе *OSAS* скорa и садржи следеће параметре: микрофлора, аналгетска терапија – укупно, експонирана кост, експониране неуроваскуларне структуре и површина ране.

Најјачи предиктор у моделу је аналгетска терапија. Дакле већа употреба аналгетске терапије, односно већи и дуготрајнији бол који је пацијент осећао значајно је утицао на квалитета ожиљка.

На перцепцију бола утиче више фактора као што су биолошки – локална деструкција ткива и нерава али је јако битан и психосоцијални аспект (202). Непосредно након повређивања, у рани се јављају медијатори бола који стимулишу нервне завршетке и стварају осећај бола. Ови медијатори су саставни део нормалног процеса зарастања ране и иницијално могу бити корисни у овом процесу. Међутим, према истраживању Видроуа и сар. (*Widgerow et al.*) изражено дејство ових медијатора, које настаје код тешких акутних повреда или хроничних рана може да доведе до продуженог зарастања, непожељних ожиљака или погоршања основне болести (203). На животињским моделима се показало да интензивна инфламација, као један од биолошких узрочника бола, има лош утицај на рану која зараста, јер успорава процес њеног зарастања или доводи до прекомерне фиброзе (204). Бол може настати и због честих превијања током којих долази до локалног оштећења ткива, што је један од главних недостатака методе влажног превијања рана. Као што је претходно поменуто, у овом истраживању број превијања/промене *V.A.C.™* система у испитиваној групи као и број превијања у контролној групи значајно је корелирао са *OSAS* скором ожиљка, што може указати на то да је већи број превијања доводио до већег бола и тиме последично утицао на стварање лошијих ожиљака у контролној групи, с обзиром да је у испитиваној групи било значајно мањи број превијања. Овоме у прилог говори и чињеница да су пацијенти из контролне групе раније отпуштени, а превијање настављено у амбулантним условима, тако да немамо податак о интензитету бола и аналгетској терапији у овом периоду, док су пацијенти из испитиване групе праћени током целе хоспитализације.

6. Закључак

На основу резултата нашег истраживања може се закључити:

- Терапија негативним притиском је ефикаснија у лечењу компликованих рана код деце у односу на методу влажног превијања, јер је:
 - Примењивана код тежих компликованих рана,
 - Број превијања био значајно мањи
 - Дефинитивно покривање рана било могуће једноставнијом техником (тзв. „downgrading“),
 - Постигнут бољи скор ожилка,
 - Број конверзија из терапије влажним превијањем у ТНП био велики.
- Терапија влажним превијањем била је ефикаснија у погледу краћег времена хоспитализације.
- Оба начина терапије су подједнако безбедна, обзиром на подједнак број озбиљних (мајор) компликација.
- Не постоји разлика у ефикасности примене ТНП у лечењу компликованих рана екстремитета код деце у између подгрупе испитаника са трауматским ранама и подгрупе испитаника са хируршки креираним ранама. Терапија негативним притиском се показала подједнако ефикасна без обзира на механизам настанка рана.
- Постоји негативна корелација између времена протеклог од повреде до почетка ТНП и ефикасности лечења, односно лечење је ефикасније код пацијената код којих је одмах започета ТНП у односу на оне код којих је лечење започето влажним превијањем уз накнадну конверзију у ТНП.

На основу свега до сада изнетог, може се дати клиничка препорука:

„Код свих компликованих рана, посебно оних које су веће од 50 cm², са доказаном или претећом инфекцијом, са дефектом меких ткива и експонираним неуро-васкуларним елементима, коштаним структурама (укључујући преломе и остеотомије) и остеосинтезом, након хемостазе, хируршке обраде и дебридмана ране, лечење треба одмах започети применом терапије негативним притиском помоћу V.A.CTM система унутар 24-48 сати од повреде“.

7. Референце

1. Bernabe K. Complex pediatric wound care with a dedicated pediatric wound care service: a review of our 12-year experience. *Chronic Wound Care Management and Research*. 2016; 3:1–5
2. Tasić M. *Sudska medicina*. Medicinski fakultet Novi Sad: Zmaj; 2006: 60.
3. Moreo K. Understanding and overcoming the challenges of effective case management for patients with chronic wounds. *Case Manager*. 2005; 16(2):1–3.
4. Golinko MS, Clark S, Rennert R, Flattau A, Boulton AJM, Brem H. Wound emergencies: The importance of assessment, documentation, and early treatment using a wound electronic medical record. *Ostomy Wound Management*. 2009; 55(5):54–61.
5. King A, Stellar JJ, Blevins A, Shah KN. Dressings and Products in Pediatric Wound Care. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014; 3(4):324–34.
6. Bischoff M, Kinzl L, Schmelz A. Die komplizierte Wunde. *Unfallchirurg*. 1999; 102(10):797–804.
7. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: An overview of the cellular and molecular mechanisms. *Journal of International Medical Research*. 2009; 37(5):1528–42.
8. Eliya-Masamba MC, Banda GW. Primary closure versus delayed closure for non bite traumatic wounds within 24 hours post injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; 2013(10).
9. Guo S, DiPietro LA. Critical review in oral biology & medicine: Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010; 89(3):219–29.
10. Robson MC. Wound healing: biologic features and approaches to maximum healing trajectories. *Curr Prob Surg*. 2001; 38(2):72–141.
11. Schlienger RG, Meier CR. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors of platelet activation: Can they prevent acute myocardial infarction? *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2003; 3(3):149–62.
12. Hart J. Inflammation 1: its role in the healing of acute wounds. *J Wound Care*. 2002; 11(6):205–9.
13. Enoch David John Leaper S. Basic science surgery 26:2 31 *Basic science of wound healing*. 2008; 26(2):37–42.
14. Filippi MD. Mechanism of Diapedesis: Importance of the Transcellular Route. *Advances in Immunology*. 2016; 129:25–53.
15. Kobayashi SD, DeLeo FR. Role of neutrophils in innate immunity: A systems biology-level approach. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2009; 1(3):309–33.
16. Pisetsky DS. Pus: The Rodney Dangerfield of immunology. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13(5):131.

17. Abbas AK, Lichtman AH. Basic immunology: functions and disorders of the immune system. 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2009.
18. Durant S, Duval D, Homo-Delarche F. Factors involved in the control of fibroblast proliferation by glucocorticoids: A review. *Endocr Rev.* 1986; 7(3):254–69.
19. Bishop A. Role of oxygen in wound healing. *J Wound Care.* 2008; 17(9):399–402.
20. Greaves NS, Ashcroft KJ, Baguneid M, Bayat A. Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. *J Dermatol Sci.* 2013; 72(3):206–17.
21. Strodbeck F. Physiology of wound healing. *Newborn and Infant Nursing Reviews.* 2001; 1(1):43–52.
22. Ribatti D, Vacca A, Presta M. The discovery of angiogenic factors: A historical review. *General Pharmacology: Vascular System.* 2000; 35(5):227–31.
23. Cao Y. Endogenous angiogenesis inhibitors and their therapeutic implications. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology.* 2001; 33(4):357–69.
24. Tonnesen, Feng, Clark. Angiogenesis in Wound Healing (Supplement). *Contemp Surg.* 2000; 5(1):40–6.
25. LaTowsky B, MacGregor JL, Dover JS, Arndt KA. Prevention and treatment of scars. *Evidence-Based Procedural Dermatology.* Springer New York, NY: 2012. 149–177 p.
26. Bullard KM, Longaker MT, Lorenz HP. Fetal wound healing: Current biology. *World J Surg.* 2003; 27(1):54–61.
27. Longaker MT, Whitby DJ, Ferguson MWJ, Lorenz HP, Harrison MR, Adzick NS. Adult skin wounds in the fetal environment heal with scar formation. *Ann Surg.* 1994; 219(1):65–72.
28. Lorenz HP, Lin RY, Longaker MT, Whitby DJ, Adzick NS, Martin P, et al. The fetal fibroblast: The effector cell of scarless fetal skin repair. *Plast Reconstr Surg.* 1995; 96(6):1260–1.
29. Larson BJ, Longaker MT, Lorenz HP. Scarless fetal wound healing: A basic science review. *Plast Reconstr Surg.* 2010; 126(4):1172–80.
30. Scott Adzick N, Harrison MR, Glick PL, Beckstead JH, Villa RL, Scheuenstuhl H, et al. Comparison of fetal, newborn, and adult wound healing by histologic, enzyme-histochemical, and hydroxyproline determinations. *J Pediatr Surg.* 1985; 20(4):315–9.
31. Billingham RE, Russell PS. Studies on wound healing, with special reference to the phenomenon of contracture in experimental wounds in rabbits' skin. *Ann Surg.* 1956; 144(6):961–81.
32. van de Kar AL, van Riessen F, Koolbergen DR, van der Horst CMAM. Influence of age on scar tissue: A retrospective study on the differences in scar tissue development between children and adults. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery.* 2020; 1357–1404.

33. Hong WX, Hu MS, Esquivel M, Liang GY, Rennert RC, McArdle A, et al. The Role of Hypoxia-Inducible Factor in Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014; 3(5):390–9.
34. Moon BC, Girotti MJ, Dawson R, Wren SF. PMN superoxide radical production following a metabolic-endocrine simulation of trauma. *Ann Surg*. 1986; 203(3):246–9.
35. Greif R, Akca O, Horn EP, Adnrea K, Sessler DI. Supplemental Perioperative Oxygen to Reduce the Incidence of Surgical Wound Infection. *N Engl J Med*. 2000; 342(3):161–7.
36. Levine JM. The Effect of Oral Medication on Wound Healing. *Adv Skin Wound Care*. 2017; 30(3):137–42.
37. Ragan C, Grokoest AW, Boots RH. Effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 1949; 7(6):741–50.
38. Van Zuijlen PM, Van Trier AJM, Vloemans JFPM, Groenevelt F, Kreis RW, Middelkoop E. Graft survival and effectiveness of dermal substitution in burns and reconstructive surgery in a one-stage grafting model. *Plast Reconstr Surg*. 2000; 106(3):615–23.
39. Bussell HR, Aufdenblatten CA, Gruenenfelder C, Altermatt S, Tharakan SJ. Comparison of lower extremity fasciotomy wound closure techniques in children: vacuum-assisted closure device versus temporary synthetic skin replacement. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2019; 45(5):809–14.
40. Levin LS. Soft tissue coverage options for ankle wounds. *Foot and Ankle Clinics*, 2001; 6(2001):853–66.
41. Gottrup F, Holstein P, Jørgensen B, Lohmann M, Karlsmark T. A new concept of a multidisciplinary wound healing center and a national expert function of wound healing. *Archives of Surgery*. 2001; 136(7):765–72.
42. Stechmiller JK. Understanding the role of nutrition and wound healing. *Nutrition in Clinical Practice*. 2010; 25(1):61–8.
43. Williams JZ, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Surgical Clinics of North America*. 2003; 83(3):571–96.
44. Windsor JA, Knight GS, Hill GL. Wound healing response in surgical patients: Recent food intake is more important than nutritional status. *British Journal of Surgery*. 1988; 75(2):135–7.
45. Albina JE. Nutrition and wound healing. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1994; 18(4):367–76.
46. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008; 36(5):309–32.
47. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG, et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. *Am J Med*. 1991; 91(3B):152S–157S.

48. Hospenthal DR, Murray CK, Andersen RC, Bell RB, Calhoun JH, Cancio LC, et al. Guidelines for the prevention of infections associated with combat-related injuries: 2011 update endorsed by the infectious diseases society of America and the surgical infection society. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. 2011;71(2 Suppl 2):S210-34.
49. Marshall PA, Loeb GI, Cowan MM MF. Response of microbial adhesives and biofilm matrix polymers to chemical treatments as determined by interference reflection microscopy and light section microscopy. *Appl Environ Microbiol*. 1989; 55(11):2827–31.
50. Costerton JW. Overview of microbial biofilms. *J Ind Microbiol*. 1995;15(3):137–40.
51. Fletcher M, Lessmann JM, Loeb GI. Bacterial surface adhesives and biofilm matrix polymers of marine and freshwater bacteria. *Biofouling*. 1991;4(1–3):129–40.
52. Characklis WG. Bioengineering report: Fouling biofilm development: A process analysis. *Biotechnol Bioeng*. 1981;23(9):1923–60.
53. Geesey GG, Mutch R, Costerton JW, Green RB. Sessile bacteria: an important component of the microbial population in small mountain streams (relation to the epilithic algal community in the Canadian Rocky Mountains). *Limnol Oceanogr* 1978; 23(6):1214–23.
54. Characklis WG. Attached microbial growths-I. Attachment and growth. *Water Res*. 1973; 7(8):1113–27.
55. Fletcher M, Floodgate GD. An Electron-microscopic Demonstration of an Acidic Polysaccharide Involved in the Adhesion of a Marine Bacterium to Solid Surfaces. *J Gen Microbiol*. 1973; 74(2):325–34.
56. Flemming HC, Wuertz S. Bacteria and archaea on Earth and their abundance in biofilms. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17(4):247–60.
57. Toole GO, Kaplan HB, Kolter R. Biofilm formation as microbial development. *Annu Rev Microbiol*. 2000; 54:49–79.
58. Vasudevan R. Biofilms: Microbial Cities of Scientific Significance. *J Microbiol Exp*. 2014; 1(3):84–98.
59. Donlan RM. Biofilm formation: A clinically relevant microbiological process. *Clinical Infectious Diseases*. 2001; 33(8):1387–92.
60. Ceri H, Olson ME, Stremick C, Read RR, Morck D, Buret A. The Calgary Biofilm Device: New technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. *J Clin Microbiol*. 1999; 37(6):1771–6.
61. Swanson T, Angel D. International Wound Infection Institute Wound Infection in Clinical Practice Update Principles of Best Practice. *Wounds International*. 2022; 24(8):1–59.
62. Høiby N, Bjarnsholt T, Moser C, Bassi GL, Coenye T, Donelli G, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015; 21(S1):S1–25.

63. Wysocki AB. Evaluating and managing open skin wounds: colonization versus infection. *AACN Clin Issues*. 2002; 13(3):382–97.
64. Wei D, Zhu XM, Chen YY, Li XY, Chen YP, Liu HY, et al. Chronic wound biofilms: Diagnosis and therapeutic strategies. *Chin Med J (Engl)*. 2019; 132(22):2737–44.
65. White R, Rodgers A, O'Connor L, Anthony D. Paediatric wound care: Neonates and infants. *Wounds UK*. 2016; 12(3):8–11.
66. Booth S, Chadwick P, Cooper R, Kingsley A, Ousey K, Tickle J, et al. *Best Practice Statement*. 3rd ed. London SE1 9PG, UK: Wounds UK A division of Schofield Healthcare Media Limited Enterprise House 1–2 Hatfields:2013.
67. Rhee P, Nunley MK, Demetriades D, Velmahos G, Doucet JJ. Tetanus and trauma: A review and recommendations. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. 2005; 58(5):1082–8.
68. Carville K. Wound care manual. 5th edit. Elderly Care. Silver Chain Nursing Association (W.A.):Nursing Association:1992;4: 43–43.
69. Cutting KF. Wound exudate: composition and functions. *Br J Community Nurs*. 2003; 8(Sup3):S4–9.
70. Edlich RF, Rodeheaver GT, Thacker JG. Selected Topics : Revolutionary Advances in the Management of Traumatic Wounds in the Emergency Department During the last 40 Years : Part I. *J Emerg Med*. 2010; 38(1):40–50.
71. Angoules AG, Kontakis G, Drakoulakis E, Vrentzos G. Necrotising fasciitis of upper and lower limb : A systematic review. *Injury* 2007;38:19–26.
72. Sa AABBD, Harkin DW, Blair PHB, Hood JM, Mcilrath E. The Belfast Approach to Managing Complex Lower Limb Vascular Injuries. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32(3): 246-56.
73. Sharma A, Gupta V. Optimizing Management of Open Fractures in Children. *Indian J Orthop*. 2018; 52(5): 470-480.
74. Jones, Trahern (TW) SB. Infections and Prophylaxis in Pediatric Trauma Patients. *Pediatric emergency medicine reports*. 2020; 25(6).
75. Kim PH, Leopold SS. Gustilo-Anderson classification. *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470(11): 3270–4.
76. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The Timing of Prophylactic Administration of Antibiotics and the Risk of Surgical-Wound Infection. *New England Journal of Medicine*. 1992; 326(5):281-6.
77. Friedrich P. Die aseptische Versorgung frischer Wunden. *Arch Klin Chir*. 1898;57: 288–310.
78. Pollak AN, Jones AL, Castillo RC, Bosse MJ, MacKenzie EJ. The relationship between time to surgical débridement and incidence of infection after open high-energy lower extremity trauma. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*. 2010; 92(1):7–15.

79. Hendrickson SA, Wall RA, Manley O, Gibson W, Toher D, Wallis K, et al. Time to Initial Debridement and wound Excision (TIDE) in severe open tibial fractures and related clinical outcome: A multi-centre study. *Injury*. 2018; 49(10):1922–6.
80. Moscati RM, Reardon RF, Lerner EB, Mayrose J. Wound irrigation with tap water. *Academic Emergency Medicine*. 1998; 5(11):1076–80.
81. Valente JH, Forti RJ, Freundlich LF, Zandieh SO, Crain EF. Wound irrigation in children: Saline solution or tap water? *Ann Emerg Med*. 2003; 41(5):609–16.
82. Singer AJ, Hollander JE, Subramanian S, Malhotra AK, Villez PA. Pressure Dynamics of Various Irrigation Techniques Commonly Used in the Emergency Department. *Ann Emerg Med*. 1994; 24(1):36–40.
83. Morse JW, Babson T, Camasso C, Bush AC, Blythe PA. Wound infection rate and irrigation pressure of two potential new wound irrigation devices: The port and the cap. *American Journal of Emergency Medicine*. 1998;16(1):37–42.
84. Banwell H. What is the evidence for tissue regeneration impairment when using a formulation of PVP-I antiseptic on open wounds? *Dermatology*. 2006;212(SUPPL. 1):66–76.
85. Cooper R. A review of the evidence for the use of topical antimicrobial agents in wound care. *World Wide Wounds*. 2004;2004:1–15.
86. Owens BBD, White DW, Wenke JC. Comparison of irrigation solutions and devices in a contaminated musculoskeletal wound survival model. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*. 2009;91(1):92–8.
87. Rodeheaver GT, Ratliff CR. Wound Cleansing, Wound Irrigation, Wound Disinfection. *Chronic Wound Care: The Essentials*. 2018;47–62.
88. Field CK, Kerstein MD. Overview of wound healing in a moist environment. *The American Journal of Surgery*. 1994;167(1 SUPPL.):2–6.
89. Dhivya S, Padma VV, Santhini E. Wound dressings - A review. *BioMedicine (Netherlands)*. 2015; 5(4):24–8.
90. Power G, Moore Z, O'Connor T. Measurement of pH, exudate composition and temperature in wound healing: A systematic review. *J Wound Care*. 2017; 26(7):381–97.
91. Lawrence JC. Dressings and Wound Infection. *Am J Surg* 1994 ;167(1A):21S-24S.
92. Pozez AL, Aboutanos SZ, Lucas VS. Diagnosis and Treatment of Uncommon Wounds. 2007; 34:749–64.
93. Cheng JCY, Shen WY. Limb fracture pattern in different pediatric age groups: a Study of 3350 Children. *Journal of Orthopaedic Trauma* 1993; 7(1):15-22.
94. Buckley SL, Gotschall C, Robertson W, Sturm P, Tosi L, Thomas M, et al. The relationships of skeletal injuries with trauma score, injury severity score, length of hospital stay, hospital charges, and mortality in children admitted to a regional pediatric trauma center. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 1994;14:449–53.
95. Skaggs DL, Friend L, Alman B, Chambers HG, Schmitz M, Leake B, et al. The effect of surgical delay on acute infection following 554 open fractures in children. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*. 2005; 87(1):8–12.

96. Jordan DJ, Malahias M, Khan W, Hindocha S. The Ortho-Plastic Approach to Soft Tissue Management in Trauma. *Open Orthop J*. 2014; 8(1):399–408.
97. Ratner D. Skin Grafting. *Semin Cutan Med Surg*. 2003 ;22(4):295–305.
98. Milan ST. Uporedna analiza hirurških tehnika za tretman stečenih defekata poglavine (dissertation). Beograd: Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu; 2016:24-29.
99. Leeuwen MCE van. Prevention and treatment of scars. *Evidence-Based Procedural Dermatology*. 2012; 149–178.
100. Beer HD, Longaker MT, Werner S. Reduced expression of PDGF and PDGF receptors during impaired wound healing. *Journal of Investigative Dermatology*. 1997; 109(2):132–8.
101. Hübner G, Brauchle M, Smola H, Madlener M, Fässler R, Werner S. Differential regulation of pro-inflammatory cytokines during wound healing in normal and glucocorticoid-treated mice. *Cytokine*. 1996; 8(7):548–56.
102. Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RI, Martiniuk F, Weissmann G. A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: The glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(21):9991–5.
103. Wang AS, Armstrong EJ, Armstrong AW. Corticosteroids and wound healing: Clinical considerations in the perioperative period. *American Journal of Surgery*. 2013;206: 410–7.
104. Von Keudell AG, Weaver MJ, Appelon PT, Bae DS, Dyer GSM, Heng M, et al. Diagnosis and treatment of acute extremity compartment syndrome. *The Lancet*. 2015;386(10000):1299–310.
105. Olson SA, Glasgow RR. Acute Compartment Syndrome in Lower Extremity Musculoskeletal Trauma. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2005;13(7):436–44.
106. McQueen MM, Court-Brown CM. Compartment monitoring in tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br*. 1996 ;78-B(1):99–104.
107. Bae DS, Kadiyala RK, Waters PM. Acute compartment syndrome in children: Contemporary diagnosis, treatment, and outcome. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2001;21(5):680–8.
108. Staudt JM, Smeulders MJC, Van Der Horst CMAM. Normal compartment pressures of the lower leg in children. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B*. 2008;90(2):215–9.
109. Davoudian P, Flint NJ. Necrotizing fasciitis. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain. 2012;12(5):245–50.
110. Cainzos M, Gonzales-Rodriguez FJ. Necrotizing soft tissue infections. *Endocrine Emergencies: Recognition and Treatment*. 2014; 43–8.
111. Kihiczak GG, Schwartz RA, Kapila R. Necrotizing fasciitis: A deadly infection. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2006; 20(4): 365–9.

112. Yeh DD, Velmahos G. Necrotizing soft tissue infections. *Geriatric Trauma and Critical Care: Second Edition*. 2017; 23(11):187–200.
113. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2014; 59(2):1093.
114. Kaul R, McGeer A, Low DE, Green K, Schwartz B, Simor AE, et al. Population-based surveillance for group A streptococcal necrotizing fasciitis: Clinical features, prognostic indicators, and microbiologic analysis of seventy-seven cases. *American Journal of Medicine*. 1997; 103(1):18–24.
115. Blaisdell F. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. *Cardiovascular Surgery*. 2002 ;10(6):620–30.
116. Eisenhardt SU, Schmidt Y, Thiele JR, Iblher N, Penna V, Torio-Padron N, et al. Negative pressure wound therapy reduces the ischaemia/reperfusion- associated inflammatory response in free muscle flaps. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2012; 65(5):640–9.
117. Saziye K, Mustafa C, Ilker U, Afksendyios K. Comparison of vacuum-assisted closure device and conservative treatment for fasciotomy wound healing in ischaemia-reperfusion syndrome: Preliminary results. *Int Wound J*. 2011;8(3):229–36.
118. Hope PG, Cole WG. Open fractures of the tibia. *Clin Orthop Relat Res*. 1981; 156:98–104.
119. Dedmond BT, Kortesis B, Pungner K, Simpson J, Argenta J, Kulp B, et al. Subatmospheric pressure dressings in the temporary treatment of soft tissue injuries associated with type III open tibial shaft fractures in children. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2006;26(6):728–32.
120. Joseph M. A Brief History of Two Common Surgical Drains *Annals of Plastic Surgery* 2016; 77(1):4-5.
121. Qureshi AN, Ibrahim Ali G, Abushanab ST, El-Olemy AT, Alqaed MS, El-Subai IS, Al-Bedah AMN. History of cupping (*Hijama*): a narrative review of literature. *Journal of Integrative Medicine* 2017;15(3): 172-181
122. Christine M. The History of Negative Pressure Wound Therapy (NPWT): From “Lip Service” to the Modern Vacuum System. *Journal of the American College of Clinical Wound Specialists*. 2012;4(3):61-62.
123. Bhattacharje AA, Ramteke H, Lamture Y R. Surgical Drains – A Review. *J Evolution Med Dent Sci* 2020;9(52):3992.
124. General Principles guiding the Treatment of Wounds of War. Conclusions from the Inter-Allied Surgical Conference; 1917; Val-de-Grâce Hospital, Paris, France. Printed under the authority of His Stationary Office by Harrison and Sons; 1917. Available from: <https://www.bl.uk/collection-items/general-principles-guiding-the-treatment-of-wounds-of-war>
125. Sing KSW, Williams RT. Historical aspects of capillarity and capillary condensation. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2012;154:16–8.

126. Chinn SD BA. Closed wound suction drainage. *J Foot Surg.* 1985; 24(1):76–81.
127. Raffl AB. The use of negative pressure under skin flaps after radical mastectomy. *Ann Surg.* 1952; 136(6):1048.
128. Chariker ME, Gerstle TL, Morrison CS. An algorithmic approach to the use of gauze-based negative-pressure wound therapy as a bridge to closure in pediatric extremity trauma. *Plast Reconstr Surg.* 2009; 123(5):1510–20.
129. Baharestani M, Amjad I, Bookout K, Fleck T, Gabriel A, Kaufman D, et al. V.A.C.® Therapy in the management of paediatric wounds: Clinical review and experience. *Int Wound J.* 2009; 6(1):1–26.
130. Baharestani MM. Use of negative pressure wound therapy in the treatment of neonatal and pediatric wounds: a retrospective examination of clinical outcomes. *Ostomy Wound Manage.* 2007;53(6):75–85.
131. Mendez ES. Guidelines for using negative pressure wound therapy. *Adv Skin Wound Care.* 2001; 14(6):314–22.
132. Song DH, Wu LC, Lohman RF, Gottlieb LJ, Franczyk M. Vacuum Assisted Closure for the Treatment of Sternal Wounds: The Bridge between Débridement and Definitive Closure. *Plast Reconstr Surg.* 2003; 111(1):92–7.
133. Yanaral F, Balci C, Ozgor F, Simsek A, Onuk O, Aydin M, et al. Comparison of conventional dressings and vacuum-assisted closure in the wound therapy of Fournier's gangrene. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia.* 2017; 89(3):208–11.
134. Christensen TJ, Thorum T, Kubiak EN. Lidocaine analgesia for removal of wound vacuum-assisted closure dressings: A randomized double-blinded placebo-controlled trial. *J Orthop Trauma.* 2013; 27(2):107–12.
135. Panayi AC, Leavitt T, Orgill DP. Evidence based review of negative pressure wound therapy. *World Journal of Dermatology.* 2017; 6(1):1.
136. Saxena V, Hwang CW, Huang S, Eichbaum Q, Ingber D, Orgill DP. Vacuum-Assisted Closure: Microdeformations of Wounds and Cell Proliferation. *Plast Reconstr Surg.* 2004;1086–96.
137. Falanga V. Growth factors and chronic wounds: The need to understand the microenvironment. *Journal of Dermatology.* 1992;19(11):667–72.
138. Bucalo B, Eaglstein WH, Falanga V. Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid. *Wound Repair and Regeneration.* 1993;1(3):181–6.
139. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. Vacuum-Assisted Closure: A New Method for Wound Control and Treatment. *Ann Plast Surg.* 1997;38(6):553–62.
140. Cothren CC, Moore EE, Johnson JL, Moore JB, Burch JM. One hundred percent fascial approximation with sequential abdominal closure of the open abdomen. *Am J Surg.* 2006;192(2):238–42.

141. McCord SS, Naik-Mathuria BJ, Murphy KM, McLane KM, Gay AN, Bob Basu C, et al. Negative pressure therapy is effective to manage a variety of wounds in infants and children. *Wound Repair and Regeneration*. 2007;15(3):296–301.
142. Fleck T, Simon P, Burda G, Wolner E, Wollenek G. Vacuum assisted closure therapy for the treatment of sternal wound infections in neonates and small infants. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2006;5(3):285–8.
143. Gabriel A, Gollin G. Management of complicated gastroschisis with porcine small intestinal submucosa and negative pressure wound therapy. *J Pediatr Surg*. 2006;41(11):1836–40.
144. Antonio S. 10 *Gastrointestinal Health and Nutrition*. 2006;(1):199–200.
145. Erdmann D, Drye C, Heller L, Wong MS, Levin LS. Abdominal wall defect and enterocutaneous fistula treatment with the vacuum-assisted closure (V.A.C.) system. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2001;108: 2066–8.
146. Alvarez AA, Maxwell GL, Rodriguez GC. Vacuum-assisted closure for cutaneous gastrointestinal fistula management. *Gynecol Oncol*. 2001;80(3):413–6.
147. Gunn LA, Follmar KE, Wong MS, Lettieri SC, Levin LS, Erdmann D. Management of enterocutaneous fistulas using negative-pressure dressings. *Ann Plast Surg*. 2006;57(6):621–5.
148. Curley MAQ, Quigley SM, Lin M. Pressure ulcers in pediatric intensive care: Incidence and associated factors. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2003;4(3):284–90.
149. Deva AK, Buckland GH, Fisher E, Liew SCC, Merten S, McGlynn M, et al. Topical negative pressure in wound management. *Medical Journal of Australia*. 2000;173(3):128–31.
150. Dedmond B, Kortesis B, Pungert K, Simpson J, Argenta J, Kulp B, Morykwas M, Lawrence X. The Use of Negative-Pressure Wound Therapy (NPWT) in the Temporary Treatment of Soft-Tissue Injuries Associated With High-Energy Open Tibial Shaft Fractures *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2007;21(1): 11-17
151. Greer SE, Duthie E, Cartolano B, Koehler KM, Maydick-Youngberg D, Longaker MT. Techniques for applying Subatmospheric Pressure Dressing to wounds in difficult regions of anatomy. *Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing*. 1999; 26(5):250–3.
152. Gabriel A, Heinrich C, Shores J, Cho D, Baqai W, Moores D, et al. Outcomes of vacuum-assisted closure for the treatment of wounds in a paediatric population: case series of 58 patients. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2009; 62(11):1428–36.
153. Schintler M, Marschitz I, Trop M. The use of topical negative pressure in a paediatric patient with extensive burns. *Burns*. 2005; 31(8):1050–3.
154. Gabriel A, Shores J, Heinrich C, Baqai W, Kalina S, Sogioka N, et al. Negative pressure wound therapy with instillation: A pilot study describing a new method for treating infected wounds. *Int Wound J*. 2008; 5(3):399–413.
155. D'Hondt M, D'Haeninck A, Dedrye L, Penninckx F, Aerts R. Can vacuum-assisted closure and instillation therapy (VAC-Instill ® therapy) play a role in the treatment of the infected open abdomen? *Tech Coloproctol*. 2011;15(1):75–7.

156. FDA Safety Communication UPDATE on Serious Complications Associated with Negative Pressure Wound Therapy Systems: FDA Safety Communication 2011. Available from: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm244211.htm>
157. Радојевић С. Систематска и топографска анатомија-Нога. У: Јоковић Д, Видановић Б, eds. Београд: Научна књига; 1982: 137.
158. Радојевић С. Систематска и топографска анатомија-Рука. У: Јоковић Д, Николић Г, eds. Београд: Научна књига; 1973: 177.
159. Strauss MB, Aksenov I V. Evaluation of diabetic wound classifications and a new wound score. *Clin Orthop Relat Res*. 2005; 439:79–86.
160. Draaijers LJ, Tempelman FRH, Botman YAM, Tuinebreijer WE, Middelkoop E, Kreis RW, et al. The Patient and Observer Scar Assessment Scale: A reliable and feasible tool for scar evaluation. *Plast Reconstr Surg*. 2004; 113(7):1960–5.
161. Lindeboom JA, Bruijnesteijn van Coppenraet ES, Kuijper EJ, Polsbroek RM, Horsthuis RB, Prins JM, et al. Interpretation and precision of the Observer Scar Assessment Scale improved by a revised scoring. *J Clin Epidemiol*. 2008; 61(12):1289–95.
162. Lenzi LGS, Santos JBG, Raduan Neto J, Fernandes CH, Faloppa F. The Patient and Observer Scar Assessment Scale: Translation for portuguese language, cultural adaptation, and validation. *Int Wound J*. 2019; 16(6):1513–1520.
163. Shilt JS, Yoder JS, Manuck TA, Jacks L, Rushing J, Smith BP. Role of vacuum-assisted closure in the treatment of pediatric lawnmower injuries. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2004; 24(5):482–7.
164. Bütter A, Emran M, Al-Jazaeri A, Ouimet A. Vacuum-assisted closure for wound management in the pediatric population. *J Pediatr Surg*. 2006; 41(5):940–2.
165. Kinney MC, Nagle D, Bastrom T, Linn MS, Schwartz AK, Pennock AT. Operative Versus Conservative Management of Displaced Tibial Shaft Fracture in Adolescents. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2016; 36(7):661–6.
166. Tracy ET, Englum BR, Barbas AS, Foley C, Rice HE, Shapiro ML. Pediatric injury patterns by year of age. *J Pediatr Surg*. 2013; 48(6):1384–8.
167. Green, Swiontkowski MF. Skeletal Trauma in Children E-Book - Neil E.
168. Pajulo OT, Pulkki KJ, Alanen MS, Reunanen MS, Lertola KK, Mattila-Vuori AI, et al. Duration of surgery and patient age affect wound healing in children. *Wound Repair and Regeneration*. 2000; 8(3):174–8.
169. Schiestl C, Neuhaus K, Biedermann T, Böttcher-Haberzeth S, Reichmann E, Meuli M. Novel treatment for massive lower extremity avulsion injuries in children: Slow, but effective with good cosmesis. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2011; 21(2):106–10.
170. Sorenson SB. Gender disparities in injury mortality: Consistent, persistent, and larger than you'd think. *Am J Public Health*. 2011; 101(SUPPL. 1):353–8.
171. Udry JR. Why are males injured more than females? *Injury Prevention*. 1998; 4(2):94–5.

172. Hutchison RL, Craw JR. Use of acellular dermal regeneration template combined with NPWT to treat complicated extremity wounds in children. *J Wound Care*. 2013; 22(12):708–12.
173. Barnett TM, Shilt JS. Use of vacuum-assisted closure and a dermal regeneration template as an alternative to flap reconstruction in pediatric grade IIIB open lower-extremity injuries. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2009;38(6):301–5.
174. Khurram MF, Sarfraz Ali S, Yaseen M. Vacuum-Assisted Wound Closure Therapy in Pediatric Lower Limb Trauma. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2019;18(3):317–22.
175. Rentea RM, Somers KK, Cassidy L, Enters J, Arca MJ. Negative pressure wound therapy in infants and children: A single-institution experience. *Journal of Surgical Research*. 2013; 184(1):658–64.
176. Li RG, Yu B, Wang G, Chen B, Qin CH, Guo G, et al. Sequential therapy of vacuum sealing drainage and free-flap transplantation for children with extensive soft-tissue defects below the knee in the extremities. *Injury*. 2012; 43(6):822–8.
177. Rasool A, Bashir SA, Ahmad PA, Bijli AH, Baba UF, Yasir M, et al. Management of Wounds with Exposed Bones or Tendons in Children by Vacuum-Assisted Closure Therapy: A Prospective Study. *Indian Journal of Plastic Surgery*. 2020;53(1):97–104.
178. Ngo QD, Vickery K, Deva AK. The effect of topical negative pressure on wound biofilms using an in vitro wound model. *Wound Repair and Regeneration*. 2012; 20(1):83–90.
179. Onyekwelu I, Yakkanti R, Protzer L, Pinkston CM, Tucker C, Seligson D. Surgical Wound Classification and Surgical Site Infections in the Orthopaedic Patient. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2017;1(3):e022.
180. Di Mascio L. Classification and management of acute wounds and open fractures. *Surgery.Elsevier*. 2011; 29: 76–9.
181. Lee HJ, Kim JW, Oh CW, Min WK, Shon OJ, Oh JK, et al. Negative pressure wound therapy for soft tissue injuries around the foot and ankle. *J Orthop Surg Res*. 2009; 4(1):14.
182. Enescu DM, Stoicescu S, Tomiță M, Nacea I, Ioniță D, Tatar R. Management of lower extremity traumatic injuries with negative pressure wound therapy: Experience of a pediatric plastic surgery department. *Injury*. 2020;51:S9–15.
183. Banasiewicz T, Bobkiewicz A, Borejsza-Wysocki M, Biczysko M, Ratajczak A, Malinger S, et al. Portable VAC therapy improve the results of the treatment of the pilonidal sinus-randomized prospective study. *Polski Przegląd Chirurgiczny/ Polish Journal of Surgery*. 2013; 85(7):371–6.
184. Tevanov I, Dan Mircea E, Carp M, Dusca A, Ladaru A, Ulici A. Negative pressure wound therapy in reconstructing extensive leg and foot soft tissue loss in a child: A case study. *J Wound Care*. 2018;27:S14–9.
185. Eltayeb H, Kassem R. Negative-pressure wound therapy in pediatric extremity trauma: a single-institution experience. *The Egyptian Journal of Surgery*. 2017; 36(3):260.

186. Mooney JF, Argenta LC, Marks MW, Morykwas MJ, DeFranzo AJ. Treatment of soft tissue defects in pediatric patients using the V.A.C. system. *Clin Orthop Relat Res*. 2000;376:26–31.
187. Mooney JF. The use of ‘damage control orthopedics’ techniques in children with segmental open femur fractures. *Journal of Pediatric Orthopaedics B*. 2012; 21(5):400–3.
188. Ebrecht M, Hextall J, Kirtley LG, Taylor A, Dyson M, Weinman J. Perceived stress and cortisol levels predict speed of wound healing in healthy male adults. *Psychoneuroendocrinology*. 2004; 29(6):798–809.
189. Woo KY. Exploring the effects of pain and stress on wound healing. *Adv Skin Wound Care*. 2012;25(1):38–44.
190. Broadbent E, Petrie KJ, Alley PG, Booth RJ. Psychological stress impairs early wound repair following surgery. *Psychosom Med*. 2003; 65(5):865–9.
191. Spear M. Wound Care Wet-to-Dry Dressings – Evaluating the Evidence. *Plast Surg Nurs* 2008;28(2):92-5.
192. Ovington LG. Hanging wet-to-dry dressings out to dry. *Home Healthc Nurse* 2001 Aug;19(8):477-83
193. Rinker B, Valerio IL, Stewart DH, Pu LLQ, Vasconez HC. Microvascular free flap reconstruction in pediatric lower extremity trauma: A 10-Year review. *Plast Reconstr Surg*. 2005;115(6):1618–24.
194. Aboelatta Y, Aly H. Free Tissue Transfer and Replantation in Pediatric Patients: Technical Feasibility and Outcome in a Series of 28 Patients. *J Hand Microsurg*. 2016; 5(02):74–80.
195. Molnar JA, DeFranzo AJ, Hadaegh A, Morykwas MJ, Shen P, Argenta LC. Acceleration of Integra incorporation in complex tissue defects with subatmospheric pressure. *Plast Reconstr Surg*. 2004;113(5):1339–46.
196. Stiefel D, Schiestl CM, Meuli M. The positive effect of negative pressure: vacuum-assisted fixation of Integra artificial skin for reconstructive surgery. *J Pediatr Surg*. 2009;44(3):575–80.
197. Park CA, DeFranzo AJ, Marks MW, Molnar JA. Outpatient reconstruction using Integra* and subatmospheric pressure. *Ann Plast Surg*. 2009;62(2):164–9.
198. Gabriel A, Shores J, Bernstein B, De Leon J, Kamepalli R, Wolvos T, et al. A Clinical review of infected wound treatment with vacuum assisted closure ® (V.A.C. ®) therapy: Experience and case series. *International Wound Journal*. Wiley-Blackwell. 2009; 6: 1–25.
199. Pfortmueller CA, Uehlinger D, von Haehling S, Schefold JC. Serum chloride levels in critical illness—the hidden story. *Intensive Care Med Exp*. 2018 ;6:10.
200. Trop M, Schintler M, Urban E, Roedl S, Stockenhuber A. Are 1:4 mesh and donor site contraindications for vacuum-assisted closure device? *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. 2006; 61(5):1267–70.
201. White RA, Miki RA, Kazmier P, Anglen JO. Vacuum-assisted closure complicated by erosion and hemorrhage of the anterior tibial artery. *J Orthop Trauma*. 2005;19(1):56–9.

202. Upton D, Solowiej K. Pain and Stress as Contributors to Delayed Wound Healing. Wound Practice & Research: *Journal of the Australian Wound Management Association*. 2010;18(3):114-122.
203. Widgerow AD, Kalaria S. Pain mediators and wound healing - Establishing the connection. *Burns*. 2012; 38(7):951–9.
204. Martin P, Leibovich SJ. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. *Trends Cell Biol*. 2005;15(11):599–607.

Славковић Др Милан је рођен 08.03.1990. г. у Нишу. Основно и средње образовање је завршио у Нишу као и Медицински факултет који је уписао 2009. г. и завршио у року са просеком 9,85. На првој години студија добио је награду за најбољег студента у својој генерацији. Био је стипендиста Фонда за младе таленте Републике Србије – Доситеја. Демонстратор на предмету Хистологија и ембриологија је био током основних студија. Активно је учествовао ауторским радовима на националним студентским конгресима. Као стипендиста нишког Универзитета провео је шест месеци на престижном норвешком Универзитету науке и технологије у Трондхајму. Такође је провео месец дана на Одељењу пластичне и реконструктивне хирургије у болници „Mater dei“ на Малти као и две недеље на University of South California у Лос Анђелесу на курсу из ургентне медицине. Као представник Медицинског факултета у Нишу учествовао је на међународном такмичењу у доношењу клиничких одлука које се одржава сваке године у Новосибирску (Русија) где је у саставу петочланог тима освојио друго место.

Докторске студије је уписао 2015. г. и све испите положио у року са просеком 10,00. Био је стипендиста Министарства просвете, науке и технолошког развоја која се додељује најбољим студентима основних студија. У току студија учествује у изради бројних радова у домаћим и међународним часописима као аутор и коаутор.

28.1.2021.г. је изабран на период од четири године у звање истраживач-сарадник на Медицинском факултету у Нишу.

Након завршених основних студија даље усавршавање наставља на Универзитетској децјој клиници - Тиршова у Београду, где се заснива стални радни однос и започиње специјализацију из децје хирургије. Специјалистички испит полаже маја 2022. г. и од тада ради на Одељењу абдоминалне хирургије где наставља усавршавање, пре свега из области лапароскопије. У току специјализације се едуковао у земљи и иностранству (Мостар, Љубљана, Пекинг, Швајцарска, Данска). Члан је европског удружења децјих хирурга (EUPSA) као и Удружења ендоскопских хирурга Србије.

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

„Компаративна анализа лечења компликованих рана екстремитета код деце методом негативног притиска и влажног превијања“,

Дисертацију са свим прилозима предао сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио.

1. Ауторство (CC BY)

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:



Др Милан Славковић

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНОГ И ЕЛЕКТРОНСКОГ ОБЛИКА
ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

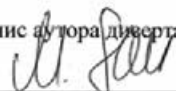
Наслов дисертације:

**„Компаративна анализа лечења компликованих рана екстремитета код деце
методом негативног притиска и влажног превијања“,**

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао за
уношење у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, истоветан штампаном
облику.

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:


Др Милан Славковић

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

**„Компаративна анализа лечења компликованих рана екстремитета код деце
методом негативног притиска и влажног превијања“,**

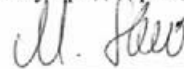
која је одбрањена на медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио ауторска права, нити злоупотребио интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:



Др Милан Славковић