

Mateja Cegnar<sup>1</sup>, Saša Baumgartner<sup>2</sup>, Julijana Kristl<sup>3</sup>

# Vlažna oskrba rane s sodobnimi oblogami

## *Moist Wound Care Using Advanced Dressings*

---

### IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** rana celjenje, hidrogel, biološke obloge

Pomemben dosežek na področju celjenja ran predstavlja koncept vlažne oskrbe. Uporabo vati-rancev in gaz zamenjujejo novi naravni in sintezni biomateriali, ki so glede na fizikalno, kemijsko in tehnološko obdelavo sposobni vzdrževati ustrezno vlažnost na rani, vpijati presežen izlo-ček iz nje ali hidratirati zasušeno nekrozo. Poleg oblog s sposobnostjo vzdrževanja vlažnosti razvijajo tudi obloge, s katerimi lahko aktivno posegajo v biokemične procese na rani, kar poma-ga pri celjenju. Z oblogami lahko dosežejo nadzor nad prisotnostjo in vsebnostjo določenih proteoliznih encimov, radikalov, signalnih molekul, kot so citokini in rastni dejavniki, vpli-vajo na samo stanje na rani, kot je hipoksija in kontaminacija z bakterijami ali njihovimi toksini, idr. Kritičnost pri uporabi sodobnih oblog je upravičena in zahteva dobro poznavanje celostne klinične slike bolnika in rane ter mehanizem delovanja oblog. V prispevku navajamo smernice, ki na osnovi kemijske zgradbe oblog in njihovega mehanizma delovanja pomagajo pri ustrezni izbiri obloge za določen namen. Spekter poznanih oblog je dokaj obširen in se še razvija. Pričakovati je, da bodo obloge v prihodnosti temeljile na dosežkih tkivnega in genskega inženirstva ter nanotehnologije v smislu zagotavljanja biomimetičnih lastnosti oblog.

---

### ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** wound healing, hydrogel, biological dressings

The article presents modern dressings for wound healing in a moist environment. Due to several advantages of moist wound climate, standard care which aims at keeping wounds dry is therefore not considered preferential. Cotton wool and gauze dressings have been gradu-ally replaced by modern dressings. However, their use has to be carefully considered, taking a systematic approach and depending on the overall condition of the patient and the wound, as well as factors which determine the characteristics of the dressing and its mechanism of action. The broad range of available modern dressings can be divided into three main groups in terms of functionality. Each functional unit is explained in detail, along with guidance for proper use. From a strictly legal viewpoint, the safety and efficacy of modern dressings depends primarily on the assessment of when and how to use a particular dressing. Therefore, knowl-edge about advanced dressings is necessary to improve the clinical outcome of wound healing. It is expected that wound dressings in the future will integrate the achievements from tis-sue and gene engineering and nanotechnology as well in terms of providing the dressing's biomimetic properties.

---

<sup>1</sup> Asist. dr. Mateja Cegnar, mag. farm., Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana.

<sup>2</sup> Doc. dr. Saša Baumgartner, mag. farm., Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana.

<sup>3</sup> Prof. dr. Julijana Kristl, mag. farm., Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana.

## UVOD

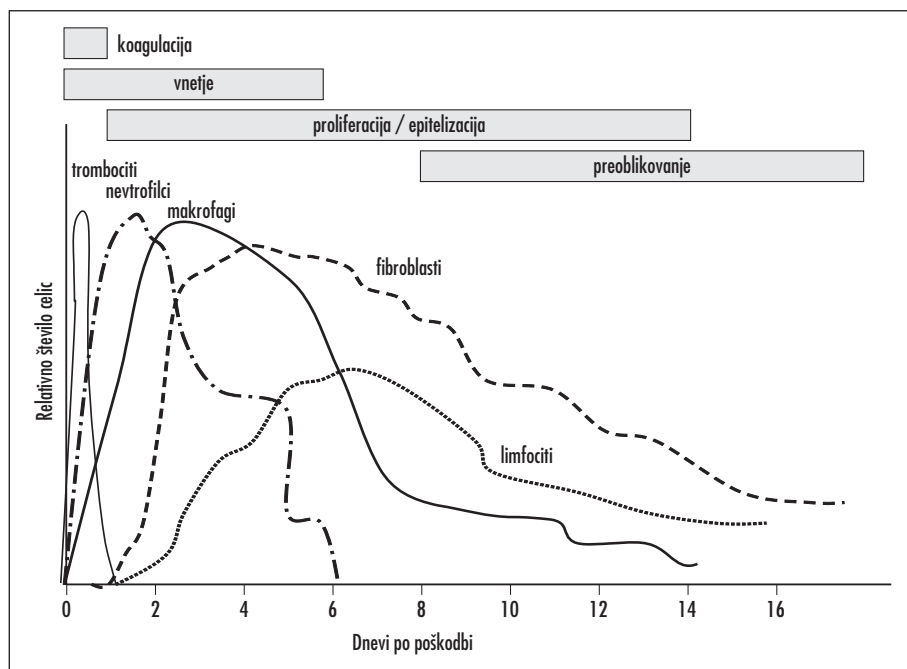
Koža je velik, zelo kompleksen in pomemben organ, ki predstavlja prvo obrambno linijo pred vdorom tujkov v organizem, sodeluje pri uravnavanju telesne temperature, omogoča prenos impulzov, uravnava telesne tekočine z izločanjem znoja idr. (1, 2). Poškodba kože oz. rana pomeni prekinitev njene celovitosti, kar je lahko vzrok za izpad ene ali več omenjenih funkcij. Tem spremembam kljubujejo notranji procesi celjenja rane, saj ima vsaka rana lastno sposobnost, da se zaceli preko številnih in različnih celičnih aktivnosti. V primeru, ko je sposobnost celjenja rane oslABLJENA in omejena, je potrebna zunanja pomoč naravnim procesom celjenja. Šele pravilna ocena in oskrba rane omogočata, da rano privedemo do zgodnejše zacelitve brez zapletov in posledic. Zavedati se namreč moramo, da lahko z nepravilno zunanjo oskrbo rane njeno stanje celo poslabšamo.

## CELJENJE RANE

Celjenje rane je zapleten proces, ki vključuje medsebojno delovanje številnih rastnih

dejavnikov, citokinov in ostalih signalnih molekul, različnih populacij celic in zunaj-celičnega ogrodja v koži (2–7). Odvija se v več fazah, v katerih si posamezne aktivnosti na celičnem in molekularnem nivoju sledijo v določenem časovnem zaporedju in se navezujejo ena na drugo. Po fazi hemostaze si sledijo faze čiščenja ali vnetja, proliferacije in epitelizacije ter preoblikovanja in zorenja tkiva (slika 1). Razumevanje teh aktivnosti, ki se odvijajo v posameznih fazah, je nujno za pravilno oskrbo rane.

Poškodba kože ponavadi prizadene krvožilje, kar privede do krvavitve. V fazi hemostaze nastopi vazokonstrikcija in kaskada procesov koagulacije, v kateri agregirajo trombociti, nastane fibrinski čep in krvavitev se ustavi. Iz aktiviranih trombocitov se sproščajo pomembne signalne molekule, kot so rastni dejavnik iz trombocitov (PDGF), transformirajoči rastni dejavnik (TGF- $\beta$ ), epidermalni rastni dejavnik (EGF) ter drugi. Omenjeni peptidi imajo pomembno vlogo v signaliziranju, usmerjanju in delovanju številnih celic, ki so vpletene v procese celjenja. PDGF privablja nevtrofilce, makrofage in fibroblaste, EGF spodbuja



Slika 1. Zastopnost celic v različnih fazah celjenja rane (8).

pomnoževanje keratinocitov, TGF- $\beta$  privablja in aktivira makrofage. Sproščajo se tudi vazoaktivni amini, ki povečajo lokalni pretok krvi in prepustnost kapilar, kar povzroči obilen prestop plazme v intersticij. Nastali fibrinski čep predstavlja zasnovano za nastajajoče ogrodje med procesom celjenja.

Fazo čiščenja oz. vnetje spremljajo rdečina, oteklina, lokalno povišana temperatura in bolečina. V tej fazi se rana znebi mrtvega tkiva, bori se proti okužbam in pripravlja za proliferativno fazo. Vnetna faza je najbolj bogata z izločkom iz rane, ki mehansko odplavlja mrtvino, tujke in redči toksične sestavine. Glavne celice vnetne faze so nevtrofilci, ki fagocirirajo bakterije, tujke, mrtve celice in poškodovane sestavine ogrodja v rani. Sproščajo lizosomske encime in reaktivne kisikove spojine ter preko signalnih molekul aktivirajo makrofage. Zaradi povečane prepustnosti kapilar prehajajo v rano celice obrambnega sistema kot odgovor na lokalno okužbo. V vnetnem področju se cirkulacija upočasni, povečajo se razgradni procesi in nastopi lokalna acidoza, ki dodatno spodbuja avtolitično razgradnjo nečistoč v rani. V pozni fazi vnetja poraste število makrofagov v rani, ki so ključni za nadaljnje celjenje. Izločajo proteolizne encime in čistijo rano odmrlih celic, poškodovanega tkiva, tujkov in bakterij. Sproščajo tudi rastne dejavnike (PDFG, TGF- $\beta$  idr.), ki privabljajo fibroblaste, vplivajo na endotelijске celice in celice gladkega mišičja.

V proliferativni fazi se v rani aktivno podvaja fibroblasti, diferencirajo v miofibroblaste ter proizvajajo sestavine zunajceličnega ogrodja. Slednje sestoji iz vlaken kolagena in elastina ter adhezivnih glikoproteinov (fibronektin, laminin, integrin idr.), ki so vključeni v gelsko ogrodje proteoglikanov in glikozaminoglikanov. V tej fazi je v rani manj proteaz, poraste pa število proteaznih inhibitorjev, ki preprečujejo razgradnjo novo nastalih sestavin ogrodja kože. Povečan metabolizem, kislota in hipoksično okolje v rani ter angiogeni dejavniki (VEGF idr.) spodbudijo tvorbo nove kapilarne mreže, ki oskrbuje rano in celice s hranilnimi spojinami in kisikom. Nastalo granulacijsko tkivo, ki ga sestavljajo fibroblasti, kapilarna mreža in sestavine zunajceličnega ogrodja, dobi značilno rožnato barvo in postopno ga začne prekrivati epitelij. Za fazo

epitelizacije je potrebna vlažna in gladka površina, zadostna količina hranilnih spojin ter vplivi kemičnih dejavnikov (EGF, TGF- $\beta$  idr.), ki jih izločajo keratinociti. Omenjeni rastni dejavniki omogočajo, da se nastajajoče celice epidermisa v vodoravni smeri ameboidno širijo proti nasproti ležečemu robu rane.

V zadnjih fazah celjenja se granulacijsko tkivo preoblikuje. Poleg sinteze, modifikacije in premreženja vlaken se nastalo tkivo tudi razgrajuje. Za to so odgovorne metaloproteaze (kolagenaze idr.), ki jih izločajo fibroblasti, nevtrofilci in makrofagi. Preurejajo strukturo in nalaganje vlaken zunajceličnega ogrodja. Omenjeni encimi se aktivirajo v določenih patoloških stanjih, njihovo delovanje pa strogo nadzorujejo tudi specifični tkivni inhibitorji, prisotni v zadnji fazi celjenja. V nadaljevanju se ustavi rast kapilar, zmanjša se kapilarno mreže in metabolna aktivnost, število makrofagov in aktivnost fibroblastov pa upade. Kolagenska vlakna se preoblikujejo tako, da nudijo največjo trdnost v smeri največje sile. Fibroblasti se spremenijo v fibrocite in miofibroblaste, ki vsebujejo aktin in miozin, podobno kot celice gladkega mišičja. Tkivo na mestu rane se skrči in nastane brazgotinsko tkivo (2-7).

Kadar je celjenje oteženo, pride do zapletov. Pri tem se ena ali več aktivnosti v določeni fazi celjenja poruši, kar je lahko posledica sprememb v delovanju mediatorjev (rastni dejavniki, citokini, encimi), zastopnosti celic in njihovi aktivnosti ter strukturi zunajceličnega ogrodja. Na celjenje vplivajo tudi lokalni (stanje rane: anatomska lega in velikost, prisotnost bakterij, prekrvljenost idr.) in sistemski dejavniki (stanje bolnika: starost, prehranjenost, presnovne bolezni, bolezni krovožilja, vpliv drugega zdravljenja idr.) (2-6). Glavni posledici nepravilnega celjenja ran sta nastanek fibroze in kronične razjede (6, 7). Za fibroze je značilna prevelika zastopnost fibroblastov v rani, ki prekomerno proizvajajo kolagen, elastin in proteoglikane. Omenjeni elementi imajo spremenjeno sestavo, se nepravilno nalagajo v rani in so zato nefunkcionalni. Značilnost kroničnih razjed je številčnost nevtrofilcev v rani, ki v preveliki meri sproščajo vnetne citokine ter encime, kot so kolagenaze, elastaze idr., s čimer podaljšujejo vnetje.

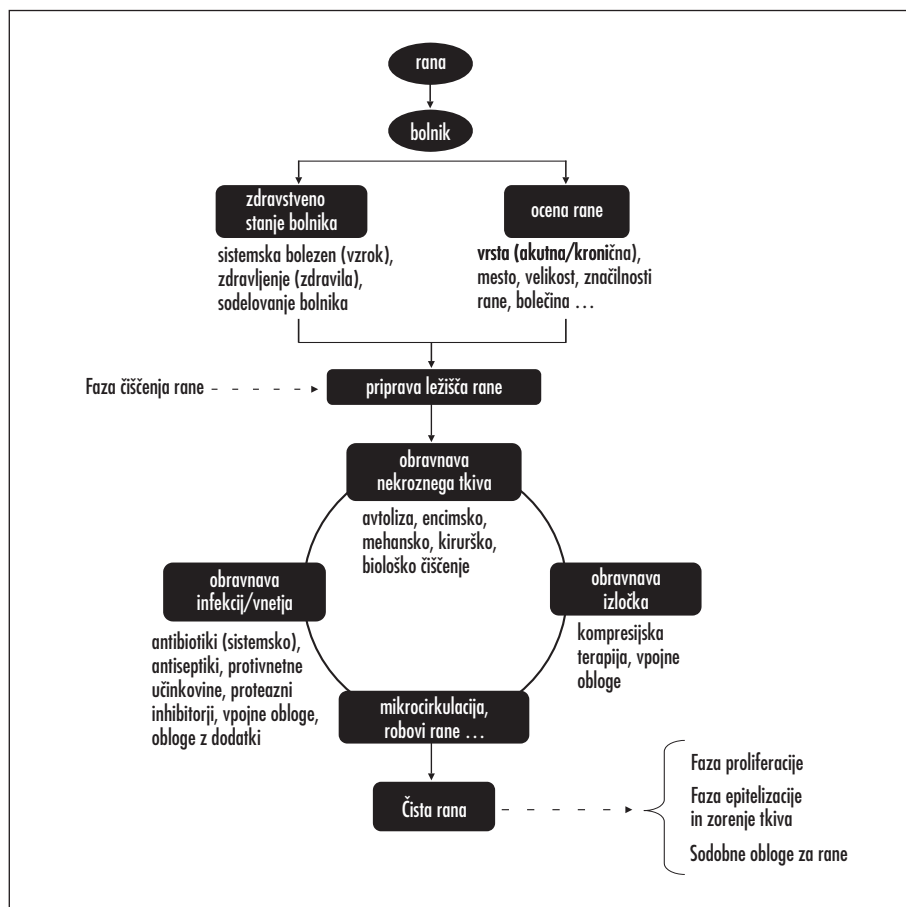
Zaradi povečane encimske aktivnosti se sestavine zunajceličnega ogrodja razgrajujejo, njihovo nalaganje v koži je omejeno, nastali prosti kisikovi radikali pa škodijo celicam in nastajajočemu tkivu. Številni encimi ter neugodno okolje v rani škodijo tudi ravnim dejavnikom, ki so nujni za normalni potek celjenja (2, 6, 7).

## OSKRBA RANE

Ključnega pomena pri oskrbi rane je razumevanje in ovrednotenje dejavnikov, ki vključujejo oceno bolnika in stanja rane, ukrepe za njihovo odpravo oz. ublažitev ter izbor primerne obloge za rane (slika 2) (9). Pogoj za začetek celjenja je čista rana, ki je ustrezno vlažna, preskrbljena s krvjo, brez prisotnih

mikroorganizmov, očiščena nekroz, fibrinskih oblog in prekomernega izločka ter s primerno oskrbljenimi robovi, ki niso macerirani. Pristopi čiščenja rane so različni. Nečistoče na rani lahko odstranijo mehansko s spiranjem ali sesanjem, kirurškim posegom, z biološkim pristopom, s pripravki, ki spodbujajo avtolizo, encimski razkroj ali delujejo protimikrobno, ter sodobnimi oblogami, ki fizikalno ali kemijsko spremenijo lastnosti nečistoč na rani in pospešijo njihovo odstranjevanje (9, 10).

Oskrba rane v fazah celjenja se je v zadnjem času zelo spremenila. Eno pomembnejših prelomnic na področju celjenja ran sta začrtali pilotni študiji iz let 1962/63, objavljeni v reviji Nature (11, 12). Postavili sta nov koncept vlažnega celjenja ran. Dokazali so



Slika 2. Celostni pristop k negi bolnika in oskrba rane.

namreč, da se rane v vlažnem okolju hitreje celijo, da se bolje ohrani dermalno tkivo in epitelijski elementi ter da je zato celjenje posebej. S tem se je težišče razvoja sodobnih oblog za rane danes premaknilo s stališča klasične oskrbe rane, kjer gre predvsem za zaščito in prekrivanje rane, k oblikovanju takšnih oblog, ki ohranjajo vlažnost na rani ter celo aktivno sodelujejo v procesih celjenja (13–15).

### **Klasična oskrba rane**

Klasična oskrba rane temelji na predpostavki, da suhe rane prevezujejo na suho, mokre rane pa z navlaženimi obvezilnimi materiali, pri čemer večinoma uporabljajo vatrance in gazo. Pomanjkljivosti takšne oskrbe so številne. Gaza, bodisi suha ali prepojena s fiziološko raztopino in izcedkom, se začne na rani sušiti, prilepi se na nitke gaze, zato je prevezovanje boleče in poškoduje tkivo. V rani pogosto ostajajo nitke in drobni material, ki kot tujki dodatno povzročajo vnetje. Velika prepustnost gaze za izločke, pline in bakterije povzroča okužbe. Zaradi hitrega sušenja in ohlajanja rane se celjenje upočasnjuje, saj je delovanje celic in encimov v suhem okolju onemogočeno. Vpijanjanje izločkov gre v vse smeri, kar povzroča maceracijo zdravega okoliškega tkiva in zmehčanje robov rane. V zastareli praksi so pogosto uporabljali tudi zdravila z antibiotiki, katerih lokalno uporabo danes odsvetujejo, saj je njihova učinkovitost na rani vprašljiva (velikost rane, količina izločka iz rane in prisotnost mrtvine, vrsta in število bakterij idr.). Prav tako lokalna uporaba antibiotikov prispeva k razvoju odpornih sojev bakterij (10, 13, 16). Nenazadnje je zdravljenje tudi dolgotrajno in zelo obremenilno za bolnika, saj ga spremljajo tako bolečina kot tudi možnost dodatnih okužb in dolga odsotnost z dela.

### **Vlažna oskrba rane**

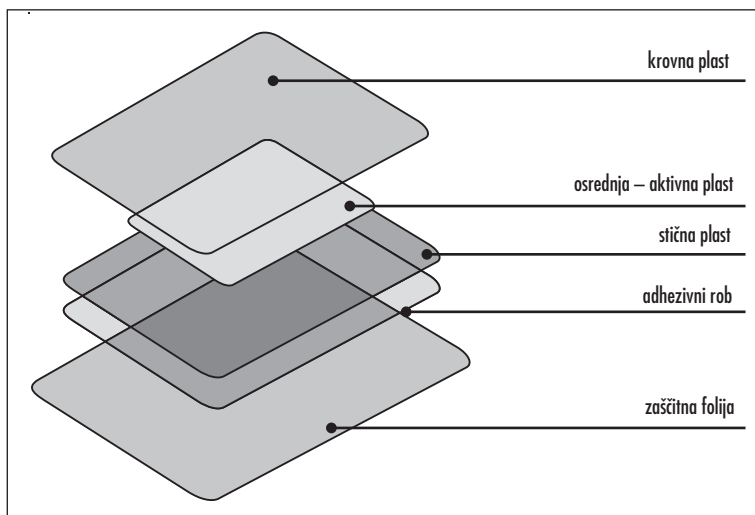
Sodobni pristopi k celjenju ran temeljijo na vzdrževanju vlažnega mikrookolja na rani. Prednosti, ki jih prinaša vlažno okolje, so številne. Vлага ustrezno navlaži tkivo in omogoča večjo celično in encimsko aktivnost. Vlažno, toplo in kislo okolje ugodno vpliva na avtolitične procese čiščenja rane in razkrajanje nekroz. Blaga hipoksija stimulira angiogene-

zo in omogoča tvorbo novega kapilarnega mrežja in oskrbo rane s hranivom, kisikom in stimulativnimi mediatorji celjenja. Vzdrževanje živčnih končičev v vlažnem okolju zmanjša njihovo draženje in umirja bolečino. Prednosti, ki jih še dodatno omogočajo posamezne sodobne obloge za vlažno celjenje rane, so naslednje:

- hemostaza,
- nova vrsta manjkajočega tkiva,
- ustrezna priprava ležišča rane,
- vpijanjanje izločka/gnoja, bakterij in toksičnih sestavin iz rane,
- vlaženje, mehčanje in odstranjevanje nekroze, fibrinskih ostankov,
- izmenjava plinov (dihanje rane), toplotna izolacija,
- zaščita pred sekundarno okužbo (tesen stik obloge z rano),
- manj pogosto in neboleče prevezovanje oblog brez poškodb novega tkiva,
- gladka površina oblog iz netkanih materialov,
- izboljšana stroškovna učinkovitost sodobnega vlažnega celjenja ran (13–17).

## **OBLOGE ZA VLAŽNO CELJENJE RAN**

Za celjenje je ugodno, da je rana ravno prav vlažna, torej niti suha niti preveč mokra. Vlažnost ne pomeni zastajanja tekočine. Če rana izloča preveč, lahko pride do maceracije oz. razmehčanja tkiva s tekočino, moteča pa so tudi pogosto umazana oblačila in perilo takšnega bolnika. V teh primerih mora obloga zagotoviti zadostno vpijanjanje tekočine, ki jo rana izloča. Ko je izločanje rane majhno, je potrebna oskrba v smislu zadrževanja vlažnosti na rani brez vpijanjanja izločka, ki bi lahko rano izsušilo. Spet drugačne so obloge za zasušene rane, kjer je potrebno dodatno vlaženje. Tako glede na sposobnost vzdrževanja vlažnosti na rani delijo obloge na tiste, (i) ki vpijajo izloček iz rane, (ii) ohranjajo vlažnost na rani ter tiste, (iii) ki rano vlažijo oz. jo hidratirajo (14). Obstaja zelo pestra množica oblog, ki se razlikujejo tako po fizikalni in kemijski sestavi kot po videzu. Materiali, iz katerih so obloge sestavljene, so različni polimeri, ki jih s tehnološkimi postopki predelajo v določeno obliko ter jim bodisi na kemijski ali



Slika 3. Vloga posameznih plasti v oblogah za rane.

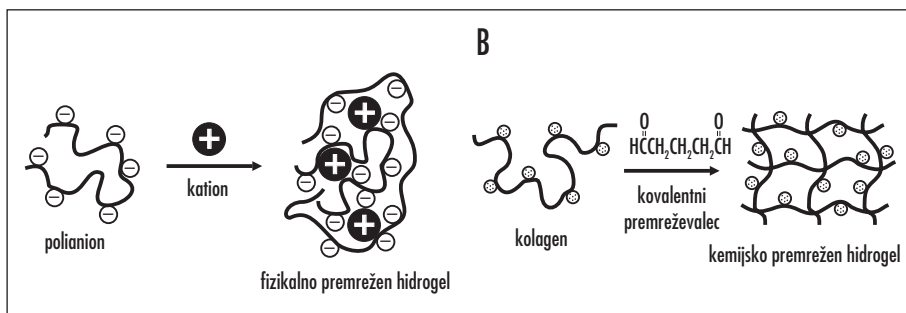
fizikalni način priredijo določen mehanizem delovanja na rani. Obloge so lahko enoplastne ali sestavljene iz več plasti, kjer vsaka opravlja določeno funkcijo (slika 3).

Zaščitna folija fizikalno varuje oblogo in zagotavlja njeno steriliteto do aplikacije. Adhezivni rob omogoča, da se tovrstna sestavljena obloga prilepi na kožo in drži oblogo na mestu. Stična plast je v neposrednem stiku z rano in ščiti njeno ležišče. Sem uvrščajo nelepljive kontaktne mrežice bodisi iz poliamida ali celuloznih vlaken, ki so prepojene s hidrofobnim mazilom, ter filme iz mehkega silikona (enostavne obloge). Bistvena lastnost, ki jo mora imeti stična plast, je, da se z rano ne zlepí in da varuje njeno ležišče. To zagotavljajo hidrofobne lastnosti površine stične plasti ter majhna velikost por omenjenih mrežic oz. filmov. Stično plast lahko pustijo na rani dalj časa, zaradi česar je draženje rane manjše, obloge pa zato primerne za zelo občutljive in boleče rane. Zaradi perforiranosti lahko izloček iz rane prehaja v osrednjo, aktivno plast/oblogo. Osrednjo plast sestavljajo polimeri, ki so aktivno vključeni v procese celjenja rane. Krovnna plast se stika s stično in adhezivno plastjo in skupaj prekriva in ščiti novonastali epitelij. Pokriva lahko tudi osrednjo – aktivno plast. Bistvene lastnosti krovne plasti so prepustnost za pline in vlago ter odbojnost za vodo in mikroorganizme.

### **Materiali v oblogah za rane in mehanizmi delovanja**

Materiali, iz katerih so obloge sestavljene, so najpogosteje polimeri, ki so glede na kemijske in fizikalne lastnosti sposobni različno vezati izloček iz rane. Lahko so naravnega izvora: celuloza, bombaž (vlakna iz semen bombaža *Gossypium L.*, očiščena, beljena), viskoza (topol, bukev idr., kemična obdelava celuloze, cepitev verig), alginat, pektin, hitosan, kolagen, mikrobnna celuloza idr. Lahko pa so tudi sinteznega ali polysinteznega izvora: poliamidi, poliestri, poliuretani, polipropileni, celulozni acetati, polivinilkloridi, akrilati, silikoni idr. Polimeri imajo sposobnost, da kemijsko in/ali fizikalno vežejo vodo oz. izloček iz rane. Njihovo delovanje na rani je odvisno od stopnje hidracije polimera med izdelavo obloge. Razumevanje mehanizmov vezanja vode izločka v polimeru je zato ključno pri izbiri obloge.

Sposobnost vezanja vode imajo hidrofilni polimeri, pri čemer nabrekajo in tvorijo gel. Geli oz. hidrogeli so sestavljeni iz pre mrežene tridimenzionalne polimerne strukture, v katero je vključena voda. Polimer v vodi nabreka, ne da bi se v njej raztapljal. Netopnost in fizikalna integriteta sta posledica prisotnih kemijskih (ireverzibilni hidrogeli) ali fizikalnih (reverzibilni hidrogeli) pre mreženj med polimernimi verigami. Povezava med poli-



Slika 4. Nastanek hidrogelov s premreženjem. A – alginska kislina s kalcijevim kloridom, B – kolagen z glutaraldehidom.

mernimi verigami je pri kemijskih premreženjih kovalentne narave, pri fizikalnih pa so verige medsebojno povezane s šibkimi van der Waalsovimi vezmi, vodikovimi vezmi in preko hidrofobnih interakcij (slika 4) (18, 19).

Ujeto vodo v hidrogelu delimo po njenih lastnostih v dva razreda: v vezano in prosto. Na začetku hidratacije polimera pride najprej do vezave vode na polimer zaradi močnih interakcij med molekulami vode in hidrofilnimi deli polimera. Hidrogel nato zaradi osmotske sile vsrka dodatno vodo, ki pa ni vezana. Nevezana voda zapolni vmesne prostore med polimernimi verigami in ima enake lastnosti kot navadna prosta voda (snovi se v njej raztapljajo, molekule lahko prosto difundirajo) (18, 20). Stopnja, do katere hidrogel v vodi nabreka, je odvisna od termodinamske kompatibilnosti polimera in vode ter elastične sile polimernih verig, ki nabrekanju nasprotujejo. Končna količina vode v hidrogelu je zato odvisna od hidrofilnosti polimera in stopnje premreženja, torej je povezana z vrsto polimera (21–23).

Nabrekanje polimerov lahko vrednotimo z različnimi tehnikami in tako opredelimo njihovo stopnjo nabrekanja. Bolj ko polimer nabrekne, večja je njegova vpojnost v oblogah za rane. Zadrževanje vode v polimerni strukturi pa je pogojeno s stopnjo vezanja vode na polimer in od retrakcijskih sil polimerne mreže, ki zadrževanju nasprotujejo.

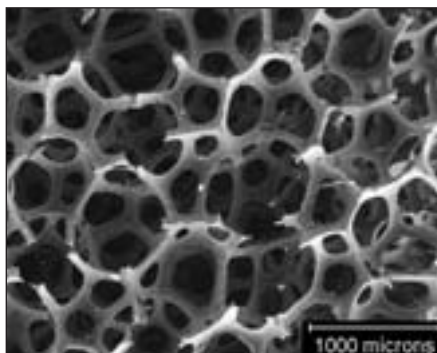
### Obloge, ki vpijajo izloček iz rane

Tovrstne obloge so primerne za rane z zmernim do močnim izločanjem, ker imajo veliko kapaciteto vezave in zadrževanja tekočine.

Potrebni je manj prevez v primerjavi s klasičnimi oblogami, celjenje je manj moteno, nega je manj zamudna. Med tovrstnimi oblogami so najpogostejše alginatne obloge in poliuretanske pene (14, 24).

Alginatne obloge so iz alginske kisline, ki je v obliki soli s kovinskimi ioni, eno- ali dvovalentnimi. Razmerje med njimi pogojuje sposobnost vezanja vode. Natrijev alginat je v vodi topen, torej ima večjo afiniteto za vezavo vode, dvovalentni ioni pa z ionskimi interakcijami premrežijo alginsko kislino v gelsko rešetko, kamor se lahko ujame ali adsorbira voda. Dvovalentni ioni hkrati zagotavljajo strukturno integriteto obloge med nabrekanjem. Obloge so največkrat sestavljene iz mešanice natrijevih in kalcijevih soli alginske kisline. Ob stiku z izločkom rane te obloge nabrekajo in tvorijo gel. Proces tvorbe gela omogoča izmenjava kalcijevih ionov iz obloge z natrijevimi ioni iz rane. S tem se povečuje vpojnost obloge, saj natrijevi ioni pretvorijo del netopne Ca-alginatne obloge v topno obliko. Preostale kalcijeve soli so odgovorne za strukturno integriteto materiala. Kako hitro pride do izmenjave ionov in spremembe v integriteti obloge, je odvisno od zastopanosti posameznih monomernih enot v strukturi alginske kisline. Znano je namreč, da alginati z večjo vsebnostjo glukuronske kisline tvorijo čvrsteje gele, saj glukuronska kislina zaradi prostorske ureditve molekule močnejše veže ione Ca<sup>2+</sup> in oteži/upočasni pretvorbo v topno obliko Na-alginata. Gel, ki nastane na površini rane, le-to vlaži. Ko se alginat, prepojen z izločkom, spremeni v gel, ga odstranimo ali speremo pod čisto tekočo vodo ali s sterilno fiziološko raztopino. Prednost alginatov je tudi njihova biokompatibilnost in





Slika 5. Notranja struktura poliuretanske pene.

biorazgradljivost. Dokazali so, da imajo alginatne obloge hemostatsko aktivnost, kar dodatno pospešuje celjenje ran. Nekatere obloge vsebujejo poleg ionov  $\text{Ca}^{2+}$  tudi ione  $\text{Zn}^{2+}$  in  $\text{Mn}^{2+}$ , ki izboljšajo celjenje ran, saj so kofaktorji encimov, ki sodelujejo pri celjenju ran (25–28).

Veliko sposobnost vpijanja izločkov iz rane imajo poliuretanske pene. Izdelane so iz hidrofobnih poliuretanskih materialov. Poliuretani so polimeri iz izocianata in spojine, ki nosi hidroksilno skupino, npr. polietrski alkoholi. Poroznost daje poliuretanu  $\text{CO}_2$ , ki se sprošča med izdelavo in ustvari odprte ali zaprte pore različnih velikosti, pač odvisno od izhodnega materiala, tehnologije izdelave, stopnje premreženja in dodatkov (slika 5). Obloge s penami se razlikujejo po čvrstosti in prožnosti, večinoma so debelejšje, saj vpijajo izloček iz rane na fizikalni način zaradi lastne kapilarnosti. Kapilarni tlak poliuretanske pene hkrati prepreči širjenje tekočine v lateralni smeri. Ker pene prepuščajo pline in bakterije, morajo biti prekrte navzven z zaščitno polprepustno folijo. Poliuretanske pene zagotavljajo tudi dobro termično izolacijo, kar še dodatno pospeši celjenje rane (14, 24, 27).

### **Obloge, ki vzdržujejo vlažnost na rani**

Ko se rana prične polniti z novonastalim granulacijskim tkivom, je izločka iz rane vse manj. Absorptivna sposobnost obloge je zato manj pomembna, saj lahko rano izsuši. V teh primerih uporabljajo polimerne obloge, ki vzdržujejo vlažnost na rani in jih najdemo v obliki hidrokolidov, hidrovlaknen in filmov (14, 24, 27, 28).

Hidrokoloide predstavljajo hidrofilni polimeri, kot so želatina, kolagen, pektini, ksantani, derivati celuloze idr. V oblogah se nahajajo bodisi še v povsem nehidratiranem stanju v obliki praška bodisi v delno hidratiranem stanju, kot so paste in poltrde disperzije. Običajno je takšna plast nanesena na membrano, kar olajša nanos in odstranjevanje obloge. Hidrokoloide delujejo tako, da se vključeni polimeri šele ob stiku z izločkom iz rane hidratirajo in tvorijo gel, ki vzdržuje vlažnost na rani in ugodne pogoje za celjenje (hipoksično, rahlo kislo in toplo okolje). Gel se zaradi svoje poltrde strukture lepo prilega ob rano, kar zmanjša možnost vdora bakterij. Z rano se ne zlepi, zato so menjavne neboleče. Hidrofilni gel ima hladilni učinek, zato deluje na rani blagodejno. Prekriva tudi živčne končiče, s čimer umirja bolečino. Prednost gela je prosojnost in s tem omogočeno vizualno spremljanje poteka zdravljenja rane.

Omenjeni polimeri se lahko nahajajo v obliki hidrovlaknen. Primer je natrijeva karbokismetilceluloza, predelana v drobne niti, ki jih nato oblikujejo v mrežno oblogo. Zaradi posebnega načina izdelave imajo tovrstna vlakna povečano vpojnost in sposobnost zadrževanja izločka, lahko pa tudi bakterij v primeru okuženih ran in tistih z močnejšim izločanjem. Tvorijo mehak in prilagodljiv gel, ki se lepo prilagodi neravnim površinam. Koherentnost prepletenih vlaken omogoča, da se obloga enostavno in neboleče odstrani.

Vlažnost na rani vzdržujejo tudi filmske obloge, vendar so te brez vpojne sposobnosti, zato jih ne uporabljajo pri ranah z izločanjem. Slednje bi namreč povzročilo maceracijo rane in okoliškega tkiva. Obloge so namenjene oskrbi površinskih ran, ki že epitelizirajo. So iz poliuretana v obliki neporoznih tankih membran, ki se mehko in lepo prilegajo različnim anatomskim površinam telesa. Membrane so prosojne, prepustne za vlago in pline, ne prepuščajo pa mikrobov ali vode, kar olajša umivanje in tuširanje takšnega bolnika ter možnost sprotnega spremljanja celjenja rane (14, 24).

### **Obloge, ki hidratirajo rane**

Če so rane izsušene, obložene z odmrliimi celicami in tkivom ter fibrinskimi oblogami, je potrebno dodatno vlaženje rane. S hidriranja



njem zasušenih nekroz se namreč spremenijo njihove mehanske lastnosti, kar olajša odstranjevanje tovrstnih nečistoč na rani. Vlažnost dodatno spodbudi proces avtolize in lastnega čiščenja rane.

Hidrogeli so glavna skupina te vrste oblog. Sestavljeni so iz hidrofilnih polimerov, ki so v oblogah že v hidriranem stanju in vsebujejo tudi do 80% vključene vode. Primerni polimeri so derivati škroba, ki imajo veliko kapaciteto vezanja in zadrževanja vode. Njihova absorptivna sposobnost vpijanja izločka iz rane je v tem primeru manj pomembna. Hidrogeli so lahko v obliki oblog, ki so naneseni na membranski nosilec, ali past, ki po nanosu zahtevajo še sekundarno oblogo, ki ščiti pred zunanji vplivi in izsušitvijo (14, 24).

## AKTIVNA VLOGA OBLOG PRI CELJENJU

Danes je razvoj oblog za rane usmerjen k takšnim, ki zmorejo več kot le vpijanje izločka in vzdrževanje ustrezne vlažnosti na rani. Načrtujejo takšne, ki zmorejo posegati v biokemijske procese, ki se odvijajo med celjenjem. Raziskovalci so odkrili, da se potek celjenja ter prisotnost določenih molekul oz. njihovih koncentracij v rani razlikuje v primeru akutnih ali kroničnih ran. Kljub temu da so kronične rane največkrat odraz določenega bolezenskega stanja, je vzrok oz. zelo pomemben dejavnik, ki otežuje celjenje, porušeno biokemijsko stanje v rani. V eksperimentu, kjer so neonatalne fibroblaste izpostavili tekočini, zbrani iz kronične rane, so ugotovili, da so se celice drastično spremenile: prenehale so se deliti, postale so neodzivne za signalne molekule, izostala je njihova produkcija zunajceličnega matriksa idr. (29). S tem so dokazali, da lokalno okolje odločilno vpliva na potek celjenja. Z biokemičnega vidika so za celice in celične procese pomembni proteolizni encimi, signalne molekule, kot so citokini in razni rastni dejavniki, radikali (reaktivne kisikove spojine), stanje na rani, kot je hipoksija in kontaminacija z bakterijami ali njihovimi produkti, idr. (14).

### Protivnetno delovanje bioaktivnih oblog

V procesu celjenja imajo pomembno vlogo različne vnetne celice, ki izločajo encime el-

staze in matriks metaloproteaze, pomembne za razgradnjo nekrotičnega tkiva in bakterij. Aktivirani makrofagi sproščajo različne citokine; v vnetnem področju nastajajo tudi radikali, kot so reaktivne kisikove (superoksidni, hidroksilni radikali) in dušikove spojine (radikal dušikovega oksida). Naštetih dejavnikov se v normalnih fizioloških pogojih zmanjšajo že po kratkem času, pri kroničnih ranah pa se ta faza ne zaključi pravočasno, zato je celjenje zavrto. Ugotovili so namreč, da zlasti škodljivo delujejo proteolizni encimi, ki razgrajujejo novonastalo tkivo, rastne dejavnike in inhibitorje proteaz. Zaradi tega je porušeno ravnotežje med nastajanjem in razgradnjo granulacijskega tkiva ter ustreznim signaliziranjem, ki uravnava celjenje.

Raziskave na področju novih materialov v oblogah za rane so pokazale, da z njimi lahko zmanjšajo delovanje vnetnih zaviralcev celjenja. Med preskušeni materiali imajo prednost tisti, ki so osnovani na proteinih in polisaharidih, kot so kolagen, amelogenin, regenerirana oksidirana celuloza in derivati hialuronske kisline (14, 30–32). Omenjeni biomateriali imajo zelo pomembno vlogo v inhibiciji proteoliznih encimov, elastaz in matriks metaloproteaz. Mehanizem inhibicije še ni v celoti raziskan. Predpostavljajo, da denaturacija encimov nastopi zaradi vzpostavljanja vodikovih in elektrostatskih interakcij s funkcionalnimi skupinami oblog, zaradi česar se poruši nativna konformacija aktivnega mesta encima (33). Funkcionalne skupine omenjenih biomaterialov, ki naj bi vstopale v interakcije z encimi, so najverjetneje hidroksilna (–OH), aldehidna (–CHO), karbonilna (–CO) ter karboksilna skupina (–COOH), saj so z modifikacijo teh skupin dokazali zmanjšano inhibicijo encimov (30, 32, 34).

Kolagen naj bi deloval tudi kot nadomestni substrat za proteaze in tako zmanjšal razgradnjo tkiva, ki nastaja (14). V kolagenskih oblogah prisotne fibrilarne molekule proteina omogočajo tudi pravilno nalaganje in orientacijo novonastalih kolagenskih vlaken ter dajejo podporo drugim celičnim elementom, kar vodi k zgodnejši zacelitvi (31, 34). Dodatna prednost oksidirane regenerirane celuloze je tudi velika kapaciteta negativnega naboja, ki veže kovinske ione. Slednji so namreč ključni gradniki pri vzpostavljanju

pravilne konformacije metaloproteaz. Pozitivno delovanje tovrstnih oblog so pripisali tudi sposobnosti lovljenja prostih radikalov, saj zaradi svojih funkcionalnih skupin, kot sta npr. OH in COOH, razpolagajo z mesti, ki so dovzetna za radikalske reakcije (doniranje elektronov ali protonov iz  $\alpha$ -ogljika). Za tovrstne obloge so ugotovili še dodatne prednosti, kot sta na primer spodbujanje delovanja fibroblastov in tvorbo novega krvožilja (30, 32, 34). Nenazadnje biorazgradljivost in bioabsorptivnost biomaterialov predstavljata prednost pri tovrstnih oblogah za rane.

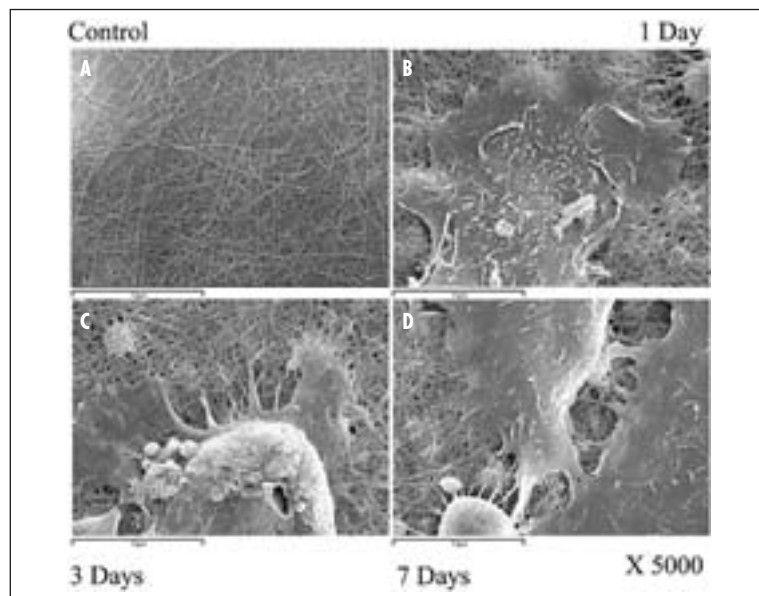
### Protimikrobno delovanje oblog

Ena pomembnejših nalog obloge je zaščita rane pred vdorom mikroorganizmov iz okolja. Klasične obloge nudijo le zmerno zaščito pred vdorom tujkov iz okolja ter z vpijanem izločka iz rane kvečjemu zagotavljajo okolje, ki je ugodno za razvoj mikroorganizmov. Takšne obloge so zato neprimerne za okužene rane oz. za tiste, ki so k temu nagnjene. Zato razvijajo nove obloge, bodisi iz biološko aktivnih polimerov ali z vključevanjem protimikrobnih spojin v obloge. V zadnjem primeru je zato bolj kot biorazgradljivost pomembno

zagotoviti sproščanje učinkovine znotraj terapevtskih koncentracij (14, 15).

Obloge s protimikrobnim delovanjem je mogoče izdelati s kemijsko modifikacijo polimera ali z vezavo molekul učinkovine preko vpeljanih funkcionalnih skupin na polimer. Učinkovino lahko vključijo v polimer tudi med izdelavo, ko je polimer še v topni obliki, s čimer dosejajo večjo vgradnjo učinkovine v oblogo. Protimikrobni učinek lahko zagotavlja že sama kemijska modifikacija polimera. Za delno hidrolizirano celulozo so ugotovili, da 90 % učinkoviteje veže mikrobe iz rane v primerjavi z izhodno surovino (15).

Poliheksametil bigvanid, klorheksidin, jod in srebro so med drugim najpogostejše spojine, ki jih vključujejo v oblogo za zagotavljanje protimikrobnega delovanja (14, 15, 35). Največkrat želijo, da je takšno delovanje podaljšano ali mestno specifično. To dosejajo z različnimi tehnološkimi postopki ali pripravo večplastnih oblog. Sproščanje učinkovin nastopi zaradi vpivanja izločka iz rane, ki zagotavlja nabrekanje polimernih verig v oblogi, topnost učinkovine v mediju in nato sproščanje učinkovine z difuzijo (36). Možno je pripraviti tudi obloge, ki učinkovine ne sproš-



Slika 6. SEM slike nanovlaken iz fibrilarnega proteina svile (A) in njihova interakcija s keratinociti po različnem času inkubacije: 1 dan (B), 3 dni (C) in 7 dni (D). Debelina nanovlaken v povprečju znaša 80 nm, kar je v primerjavi z velikostjo celic za več velikostnih razredov manj (38).

čajo neposredno v rano, vendar vseeno zagotavljajo protimikrobno delovanje. Primer je obloga z dodanim aktivnim ogljem, ki vsebuje srebro. Baktericiden učinek srebra nastopi v oblogi potem, ko se bakterije adsorbirajo na aktivno oglje, in ne v sami rani. S tem je zmanjšano breme na rani, poleg bakterij pa aktivno oglje veže še njihove škodljive toksine in smrad. Za okužene rane je mogoče doseči tudi zelo specifično sproščanje učinkovine. Primer predstavlja obloga, ki ima protimikrobno učinkovino, vezano na polimer preko veznega člena, ki je zelo specifičen za razgradnjo z bakterijskimi encimi. Na ta način bi se lahko izognili neželenim pojavom, ki spremljajo lokalno uporabo antibiotikov na rani (15).

### Obloge prihodnjih dni

Sodobno načrtovanje oblog za rane temelji na celičnem inženirstvu in nanotehnologiji. V zadnjih tridesetih letih so biološki kožni nadomestki za zdravljenje akutnih in kroničnih ran od idejnega koncepta prešli v realno prakso. Ti sistemi so ponavadi sestavljeni iz nosilnega ogrodja iz naravnih ali sinteznih materialov. Oblikovani so tako, da posnemajo ogrodje zunajceličnega matriksa. Lahko so brez celic ali pa predstavljajo žive kožne ekvivalente s keratinociti in/ali fibroblasti, bodisi avtolognega, alogenega ali ksenogenega izvora (2, 37).

Zelo pomembne so lastnosti in oblika nosilnega materiala, ki mora zagotoviti ustrezne mehanske lastnosti, celično interakcijo in njihovo infiltracijo v ogrodje (pore 20–200 µm) (37). Novi tehnološki postopki oblikovanja (*nanofiber electrospinning*) omogočajo pripravo posebnih membran iz nanovlaken različnih naravnih (kolagen, želatina, svila, hitosan) in sinteznih polimerov (polimlečna kislina, poliglikolna kislina in njuni kopolimeri, polikaprolaktini), ki jih za biomedicinsko uporabo lahko dodatno prevlečejo s kolagenom, lamininom, fibronektinom (38–41). Prednost hibridnih nanovlaken je v tridimenzionalni strukturi, veliki specifični površini, poroznosti, široki distribuciji velikosti por in zmožnosti posnemanja strukture in lastnosti tkivnega zunajceličnega ogrodja. Poleg mehanske podpore nanovlakna izražajo različne biokemijske lastnosti in vplivajo na adhezijo, proliferacijo, morfolo-

gijo in aktivnost celic (keratinocitov, fibroblastov) (slika 6) (38, 41).

Vključevanje molekul in celičnih komponent v tovrstne sisteme vsekakor predstavlja korak bližje kožnim ekvivalentom, ki bi lahko bolje spodbujali endogene procese celjenja. Pričakovati je, da bodo ti sistemi v prihodnje vključevali tudi gensko spremenjene celice, ki bodo izražale dejavnike za pospešeno celjenje. Ne gre pa spregledati dejstva, da koža predstavlja idealno tarčno mesto za gensko manipuliranje. Omogoča namreč neposreden vnos genskega materiala (dostopnost od zunaj), epidermalne celice pa so zaradi hitre delitve zelo dovzetne za privzem tuje DNA. Za učinkovitejše celjenje ran gensko zdravljenje raziskuje možnosti uporabe vektorjev oz. nanosistemov (42) za vnos terapevtskih genov s povečanim izražanjem rasti dejavnikov in proteinov, ki sodelujejo v procesu celjenja.

### IZBIRA VARNE, UČINKOVITE IN KAKOVOSTNE OBLOGE ZA RANO

Kljub strogemu nadzoru nad izdelki na tržišču sta njihova varnost in klinična učinkovitost odvisna od namembnosti in pogojev uporabe oblog za rane. Pomembni so vidiki kakovosti, ki opredeljujejo oblogo – njene lastnosti, fizikalno-kemijsko sestavo, mehanizem delovanja, čas uporabe in obstojnost ter stanje rane z ozirom na fazo celjenja in količino izločka.

Pravne listine, ki krovno urejajo področje izdelave in vrednotenja oblog za rane, so Zakon o zdravilih in medicinskih pripomočkih (44), Pravilnik o medicinskih pripomočkih (45) in Dodatki k pravilniku od I do XV ter standardi, ki opredeljujejo testiranje skladnosti medicinskih pripomočkov (46). Obloge za rane uvrščamo k neinvazivnim medicinskim pripomočkom, ki so v stiku s poškodovano kožo, in sicer jih, glede na stopnjo tveganja, razvrščajo v razrede, kjer je tveganje najnižje (razred I), višje (razred IIa), visoko (razred IIb) ali najvišje (razred III). Vsak posamezen razred ima predpisano zahtevnost preskusov, ki jih mora proizvajalec opraviti pred vstopom na trg. Glavno breme odločanja, katero oblogo bomo kupili oz. uporabili, pa je v poplavi izdelkov naloženo zdravnikom in farmacevtom,

predvsem pa odvisno od njihovega znanja in osveščenosti o lastnostih posameznih oblog – od kemijskih lastnosti do mehanizma njihovega delovanja.

## ZAKLJUČKI

Sodobna oskrba ran temelji na njihovem celjenju v vlažnem okolju. Z raziskavami so pokazali in dokazali, da je celjenje v takih pogojih bistveno hitreje in bolj kakovostno kot celjenje v suhem okolju. Kljub tem ugotovitvam je uporaba gaz in vatirancev pri suhi oskrbi rane dokaj pogosta, kar gre pripisati majhni osveščenosti strokovne in laične javnosti. K zdravljenju ran je treba pristopiti celovito. To zajema opredelitev etiologije oz. vzroka nastanka rane, vzpostavitev nadzora

nad sistemskimi in lokalnimi dejavniki, ki lahko vplivajo na celjenje, in nenadajne tudi izbor ustrezne oskrbe in obloge za rano. Sodobne obloge niso univerzalne, vsaka je namenjena za določeno vrsto rane ali fazo celjenja, zato je razumevanje sestave, lastnosti in mehanizma delovanja oblog bistveno za pravilno oskrbo. Koncept pasivnega celjenja s prekrivanjem rane je zamenjalo aktivno celjenje. Napredek so omogočile nove tehnologije izdelave oblog ter naravni in sintezni biomateriali, ki zmorejo posegati v biokemijsko dogajanje na rani. Pričakovati je, da bodo obloge prihodnjih dni vse bolj podobne kožnim nadomestkom z določenimi komponentami specifičnih molekul in celic, ki bodo zmožne posnemati in pospešiti naravne procese celjenja.

## LITERATURA

1. Freinkel RK, Woodley DT, eds. *The biology of the skin*. The Panthenon Publishing Group; 2001.
2. Simpson DG. Dermal templates and the wound-healing paradigm: the promise of tissue regeneration. *Expert Rev Med Devices* 2006; 3 (4): 471–84.
3. Dubay DA, Franz MG. Acute wound healing: the biology of acute wound failure. *Surg Clin North Am* 2003; 83: 463–82.
4. Martin P. Wound healing – aiming for perfect skin regeneration. *Science* 1997; 276: 75–81.
5. Tsirogiani AK, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. Wound healing: Immunological aspects. *Int J Care Injured* 2006; 37S: S5–S12.
6. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci* 2004; 9: 283–9.
7. Enoch S, Leaper DJ. Basic science of wound healing. *Surgery* 2005; 23 (2): 37–42.
8. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 509–16.
9. Kumar S, Leaper DJ. Classification and management of acute wounds. *Surgery* 2005; 23 (2): 47–51.
10. Winfield JH, Winfield AJ. Wound management, stoma and incontinence products. In: Winfield AJ, Richards RME, eds. *Pharmaceutical Practice*. 3rd ed. Churchill Livingstone; 2004. p. 313–25.
11. Winter GD. Formation of scab and the rate of epithelialization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature* 1962; 193: 293–4.
12. Hinman CD, Maibach HI. Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wounds. *Nature* 1963; 200: 377–9.
13. Ovington LG. Wound dressings: their evolution and use. In: Falanga V, ed. *Cutaneous Wound Healing*. London: Martin Dunitz; 2001. p. 221–32.
14. Ovington LG. Advances in wound dressings. *Clin Dermatol* 2007; 25: 33–8.
15. Yudanov TN, Reshetov IV. Modern wound dressings: manufacturing and properties. *Pharm Chem J* 2006; 40: 24–31.
16. Klasifikacija sodobnih oblog za rane. GZS, Združenje za trgovino, Sekcija trgovcev z zdravili in medicinskimi pripomočki, Delovna skupina za sodobno oskrbo ran. 2004. p. 1–62.
17. Lionelli GT, Lawrence WT. Wound Dressings. *Surg Clin N Am* 2003; 83: 617–38.
18. Lowman AM, Peppas NA. Hydrogels. In: Mathiowitz E, ed. *Encyclopedia of controlled drug delivery*. John Wiley & Sons; 1999. p. 397–418.
19. Hoffman AS. Hydrogels for biomedical applications. *Adv Drug Del Rev* 2002; 43: 3–12.
20. Baumgartner S, Lahajnar G, Sepe A, et al. Investigation of the state and dynamics of water in hydrogels of cellulose ethers by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. *AAPS Pharm Sci Tech* 2002; 3: article 36.
21. Kormsmeier RW. Diffusion controlled systems: hydrogels. In: Tarcha PJ, ed. *Polymers for controlled drug delivery*. Florida: CRC Press; 2000. p. 15–35.
22. Baumgartner S, Kristl J, Peppas NA. Network structure of cellulose ethers used in pharmaceutical applications during swelling and at equilibrium. *Pharm Res* 2002; 19: 1084–90.

23. Gupta P, Vermani K, Garg S. Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discov Today* 2002; 7: 569-78.
24. Watson NFS, Hodgkin W. Wound dressings. *Surgery* 2005; 23 (2): 52-5.
25. Knill JC, Kennedy JF, Mistrya J, et al. Alginate fibres modified with unhydrolysed and hydrolysed chitosans for wound dressings. *Carbohydr Polym* 2004; 55: 65-76.
26. Qin Y, Gilding DK. Alginate fibres and wound dressings. *Med Device Technol* 1996; 32-41.
27. Kristl J, Baumgartner S, Cegnar M. Biokompatibilni materiali za aktivno celjenje. V: Frankič D, ur. Oskrba rane: zbornik prispevkov. Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije 2006; 17-32.
28. Balakrishnan B, Mohanty M, Umashankar PR, et al. Evaluation of an in situ forming hydrogel wound dressing based on oxidized alginate and gelatin. *Biomaterials* 2005; 26: 6335-42.
29. Raffetto JD, Mendez MV, Marien BJ, et al. Changes in cellular motility and cytoskeletal actin in fibroblasts from patients with chronic venous insufficiency and in neonatal fibroblasts in the presence of chronic wound fluid. *J Vasc Surg* 2001; 33: 1233-41.
30. Chekmareva IA. Experimentat study of reparative regeneration processes in the wound treated with bioactive dressings. *Bull Exp Biol Med* 2002; 133: 226-30.
31. Schonfelder U, Abel M, Wiegand C, et al. Influence of selected wound dressings on PMN elastase in chronic wound fluid and their antioxidative potential in vitro. *Biomaterials* 2005; 26: 6664-73.
32. Hart J, Silcock D, Gunnigle S, et al. The role of oxidised regenerated cellulose/collagen in wound repair: effects in vitro on fibroblast biology and in vivo in a model of compromised healing. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; 34: 1557-70.
33. Painter TJ. Concerning the wound-healing properties of Sphagnum holocellulose: the Maillard reaction in pharmacology. *J Ethnopharmacol* 2003; 88: 145-8.
34. Jansson K, Haegerstrand A, Kratz G. A biodegradable bovine collagen membrane as a dermal template for human in vivo wound healing. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 2001; 35: 369-75.
35. Ziegler K, Gohl R, Effing J, et al. Reduced cellular toxicity of a new silver-coating antimicrobial dressing and clinical performance in non-healing wounds. *Skin Pharmacol Physiol* 2006; 19: 140-6.
36. Abramović Z, Kristl J. Inteligentni hidrogeli za dostavo zdravilnih učinkovin *Farm Vestn* 2004; 55: 555-63.
37. Hrabchak C, Flynn L, Woodhouse KA. Biological skin substitutes for wound cover and closure. *Expert Rev Med Devices* 2006; 3 (3): 373-85.
38. Min BM, Lee G, Kim SH, Nam YS, Lee TS, Park WH. Electrospinning of silk fibroin nanofibres and its effect on the adhesion and spreading of normal human keratinocytes and fibroblasts in vitro. *Biomaterials* 2004; 25: 1289-97.
39. Rho KS, Jeong L, Lee G, et al. Electrospinning of collagen nanofibres: effects on the behavior of normal human keratinocytes and early-stage wound healing. *Biomaterials* 2006; 27: 1452-61.
40. Zhang YZ, Venugopal J, Huang ZM, et al. Characterization of the surface biocompatibility of the electrospun PCL-collagen nanofibres using fibroblasts. *Biomacromolecules* 2005; 6: 2583-9.
41. Venugopal JR, Zhang Y, Ramakrishna S. In vitro culture of human dermal fibroblasts on electrospun polycaprolactone collagen nanofibrous membrane. *Artif Organs* 2006; 30: 440-6.
42. Cegnar M, Kristl J. Dostavni sistemi nanometrijskih velikosti za vnos proteinov in genov. *Med Razgl* 2005; 44: 447-62.
43. Zakon o zdravilih in medicinskih pripomočkih (Uradni list RS, št. 101/99, 70/00, 7/02, 13/02 in 67/02, 31/2006).
44. Pravilnik o medicinskih pripomočkih (Uradni list RS, št. 71/03 in 51/04).
45. Seznam standardov, katerih uporaba ustvarja domnevo o skladnosti medicinskega pripomočka s pravilnikom o medicinskih pripomočkih (Ur.l. RS, št. 16/2004).

Prispelo 7. 7. 2006