ИНФЕКЦИЈА ОПЕКОТИНСКЕ РАНЕ – ПРЕВЕНЦИЈА И ЛЕЧЕЊЕРаде Панајотовић¹, Марко Панајотовић², Љубомир Панајотовић³**BURNS WOUND INFECTION – PREVENTION AND TREATMENT**

Rade Panajotović, Marko Panajotović, Ljubomir Panajotović

Сажетак

Микроорганизми, првенствено грам-позитивне клице локализоване у знојним жлездама и фоликулима длака, могу се наћи на површини опекотине већ неколико часова после опечења. У периоду од трећег до петог дана у опекотинској рани је преодминантна грам-негативна флора, чији веома вирулентни сојеви започињу продор у дубља ткива преко субкутаних лимфних судова. Уз озбиљно поремећене одбрамбене снаге опечених, инфекцији опекотинске ране погодује аваскуларна есхара. Најчешћи узроци инфекције опекотинске ране су: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*.

Превенција инфекције опекотинске ране подразумева њену обраду у антисептичним условима, а затим хируршко уклањање девитализованих ткива. Обрада опечене површине и затворена метода лечења (петослојни завој) најчешће су сасвим довољна одбрана од инфекције у случају површних опекотина. Права профилакса инфекције код дубоких опекотина је хируршко уклањање некротичних слојева ткива и примена антимикробних лекова, локално (топична антибактеријска средства) и системски када постоје знаци инфекције и идентификује се њен узрочник. Под утицајем топичне и системске антибиотске терапије могу се развити гљивице

Summary

Microorganisms, particularly gram-positive germs localized in the sweat glands and hair follicles can be found on the burned surface for several hours after injury. From the third to fifth day in burn wound dominates gram-negative flora, which is very virulent strains began their invasion into deeper subcutaneous tissues through the lymph vessels. With severely impaired defense force of burn wounded person burns infection favors avascular eschar. The most common causes of burns infections are *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*. Prevention of infection involves burns treatment in antiseptic conditions, and surgical removal of dead tissue. Burned wound care and closed methods of treatment (five-layer bandage) are usually quite sufficient defense against infection in the case of superficial burns. Rights prophylaxis of infection in deep burns is surgical removal of necrotic tissue layers and the use of antimicrobial drugs, local (topic antibacterial agents) and the systemic when the signs of infection exist and its cause is identified. Fungal infection require antifungal prophylaxis and therapy. Prophylaxis of tetanus vaccine and hyper immune serum is required. In case of burns sepsis chances of a favorable outcome depends on early diagnosis, appropriate antibiotic therapy and timely surgical intervention and general medical treatment.

¹ Др Раде Панајотовић, Медицински факултет Универзитета у Београду (School of medicine, University of Belgrade).

² Др Марко Панајотовић, Медицински факултет Универзитета у Београду (School of medicine, University of Belgrade).

³ Др Љубомир Панајотовић, Висока медицинска школа струковних студија „Милутин Миланковић”, Београд (Vocational Medical College „Milutin Milanković”, Belgrade).

у рани и на слузницама, што изискује анти-микотску превенцију и терапију. Профилакса тетануса хиперимуним серумом и вакцином је обавезна. У случају опекотинске сепсе шансе на повољан исход зависе од ране дијагнозе, одговарајуће антибиотске терапије и правовремене хируршке интервенције и општих мера лечења.

Кључне речи: опекотине, инфекција, превенција, лечење.

Key words: Burns, infection, prevention, treatment.

УВОД

Инфекција је водећи узрок морбидитета и морталитета опечених. Инфекција опекотинске ране је озбиљна компликација термалне повреде. Иако више пацијената са опекотинама умире од упале плућа него од инфекције опекотинске ране, сепса чији је извор опекотинска рана, остаје важна инфективна компликација. Ова чињеница даје велики значај превенцији и лечењу инфекције, посебно у институцијама које се баве лечењем опекотина. Иако је механизам опекотинске ране различит и зависи од врсте и својства агенса који је изазива, заједничко за све опекотине је оштећење ткива, мање или више распрострањено по површини и дубини, и образовање опекотинске ране. Опекотинска рана се разликује од других трауматских рана по томе што је: колонизована потенцијално патогеним бактеријама, често садржи велике количине девитализованих ткива, лучи велике количине ексудата (воде, серума и крви) и што остаје отворена у дужем временском периоду са могућом поновљеном колонизацијом патогеним микробима.⁽¹⁾

ПАТОГЕНЕЗА ИНФЕКЦИЈЕ ОПЕКОТИНЕ

Термална деструкција кожане баријере и истовремена депресија локалних и си-

стемских ћелијских и хуморалних фактора имуног одговора су битни фактори који доприносе појави инфективних компликација код пацијената са тешким опекотинама.⁽²⁾ Топлотна повреда коже изазива ослобађање хуморалних фактора, цитокина, простагландина, вазоактивних простаноида и леукотриена.⁽³⁾ Акумулација ових фактора на месту повреде доводи до „преливања“ у системску циркулацију, што узрокује имуносупресију. Сва „оружја“ имуног система су укључена у имуносупресију. Хемотакса неутрофила се смањује, као и фагоцитна и бактерицидна активност.⁽⁴⁾ Термална повреда смањује фагоцитну активност макрофага и продукцију лимфокина. Ефекат на Т лимфоците је повећање броја супресорских ћелија и смањење броја помоћних ћелија. Активност урођено убилачких ћелија (natural killer, NK) је, такође, смањена.

Поред губитка природне баријере коже од инфекције, коагулисани протеини и друге хранљиве материје микроба у опекотинској рани, у комбинацији са аваскуларношћу ране, омогућавају колонизацију микроба. Код неких пацијената колонизација је праћена најездом микроорганизама и ширењем инфекције.

Непосредно после повреде површина опекотинске ране може бити стерилна, али је убрзо насељавају најчешће грам-позитивне, а потом грам-негативне бактерије.

Овоме погодује и чињеница да температура која је довела до коагулације ћелијских протеина (већ температура изнад 45°C доводи до иреверзибилних промена) није довољна да уништи микроорганизме који се у моменту повреде налазе на и у кожи. Дубоке структуре коже које нису оштећене током почетне опекотинске повреде (нпр. знојне жлезде, фоликули длака) често садрже стафилококе, који насељавају површину ране током наредних 48 сати. Током наредних 5-7 дана, други микроби, укључујући и грам-негативне и грам-позитивне бактерије, колонизују рану. Ови потенцијални патогени обично долазе из гастроинтестиналног тракта и горњег респираторног тракта опеченог, или болничког окружења, пренесени у контакту са здравственим радницима или капљичним и аерогеним путем.

Гљивичне инфекције често се развијају касније, после примене антибиотика широког спектра, или уколико је обрада ране одложена. Инфекције анаероба су ретке, осим после електричних повреда. Инфекције вирусима, као што су херпес симплекс вирус и варичела зостер ретко компликују опекотинску рану.⁽⁵⁾

Влажно мртво ткиво, терминална тромбоза, спречен доток целуларних и хуморалних компоненти имуног система и ограничен доток антибиотика чине опекотинску рану осетљивијом на инфекцију од других типова рана. Ако опекотинска рана није довољно заштићена локалним антимикуробним средством и есхара није ексцидирана, узрочник пролиферира и пенетрира есхару. Крећући се обично дуж фоликула длаке и знојних жлезда, долази до међупростора између живог и неживог ткива, такозваног субесхарног простора, где се даље размножава. Инвазија микроорганизма слојева ткива испод дерма може довести до бактеријемие и сепсе, и синдрома мултипле органске дисфункције.⁽⁶⁾ Поред утицаја етиологије и опсежности термалне

повреде на развој инфекције, на ово утичу и тип и количина микроорганизма који колонизују опекотинску рану. Ови фактори, такође, утичу и на ризик развоја инвазивне инфекције. Број бактерија изнад 10⁵/g ткива представља знак инвазивне инфекције и могућност настанка септикемије. Та количина микроорганизма превазилази способности локалне одбране.⁽⁷⁾ У прва 24 часа по повреди, септикемија је мало вероватна. Треба разликовати колонизацију од инвазивне инфекције. Колонизација подразумева присуство микроорганизма на површини или у дубини есхаре, а инвазивна инфекција њихово присуство у виталом субесхарном простору, што се означава и као стање претеће сепсе.⁽⁸⁾ Инфекција се обично јавља у лечењу опекотине делимичне дебљине и донорних регија трансплантата коже.

Локални знаци инфекције опекотинске ране су: фокална, црна, тамнобраон или љубичаста дисколорација; конверзија II степена опекотина у дубоку, пуне дебљине некрозу; хеморагичка дисколорација у субесхарно масно ткиво; неочекивана брза есхарна сепарација и (или) знатна субесхарна супурација; оток, љубичаста дисколорација или суперфицијална улцерација неопечене коже на ивицама ране; еритематодне нодуларне лезије у неопеченој кожи; везикуларне лезије у зарастајућим или зараслим опекотинама другог степена.

Системски знаци инфекције указују на развитак септичког шока. Клиничка и хистолошка идентификација, потврђујући инвазивну опекотинску сепсу пореклом из опекотинске ране, захтева хитну примену општег и локалног лечења опекотинске ране хируршким методама и антибиотикима у зависности од екстензитета и дубине инвазије ране. Шансе за повољан исход зависе од ране дијагнозе, одговарајуће антибиотске терапије према антибиограму, адекватне и правовремене хируршке интервенције, општих мера лечења.^(9, 10)

МИКРООРГАНИЗМИ КОЈИ ЧЕСТО ИЗАЗИВАЈУ ИНВАЗИВНУ ИНФЕКЦИЈУ ОПЕКОТИНСКЕ РАНЕ

Инфекције су најзначајнија детерминанта компликација излечења код болесника са опекотинама. Инфекцију опекотинске ране најчешће узрокују различите врсте грам позитивних бактерија: стрептокока, *Staphylococcus aureus* (MRSA), и грам негативних бактерија: *enterococci*, *Acinetobacter baumannii* – *calcoaceticus* complex, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella species*. Ови патогени су значајни због пораста резистенције на велики број антибиотика. Могу се изоловати и анаеробне бактерије родова *Bacteroides* и *Clostridium*. Инфекције анаеробима су ретке изузев код електроопекотина.⁽¹¹⁾

Могући узрочници инфекција су и гљивице (*Candida species*, *Aspergillus species* и др.). Опекотинска рана компликована фунгалном инфекцијом (у првом реду *Candida* и *Aspergillus*) представља независни предиктор морталитета код пацијената са опекотином која захвата 30-60% TBSA. Често се развија касније после употребе антибиотика широког спектра или код одложене обраде опекотинске ране.

Инфекције опекотина вирусима (*Herpes simplex virus*, *Varicella zoster virus*) такође су могуће.

ИДЕНТИФИКАЦИЈА УЗРОЧНИКА

У циљу идентификације узрочника инфекције опекотинске ране, развијено је више метода, као што су: одређивање броја бактерија на површини ране, одређивање броја бактерија у граму биопсијског узорка који поред есхаре садржи здраво ткиво и доказивање микроорганизама у хистолошком препарату биопсијског узорка. Не постоји општа сагласност о значају ових метода у дијагностици инфекције опекотинске ране. Квантитативна биопсија

може да се користи за потврду инфекције, али није поуздана. Ова процедура је корисна у идентификовању инфективног патогена.

Квантитативан брис је од ограничене вредности, али може да помогне у идентификовању инфективног патогена.^(12, 13) Хистопатологија ткива омогућава квантификацију и процену дубине инфекције и захваћеност инфекцијом неизгореле коже. Употреба рутинских бактериолошких култура ране, као део процедуре надзора, пожељна је ради ране идентификације микроорганизама који колонизују рану, ради праћења одговора на терапију, вођења емпиријске терапије и евалуације нозокомијалне трансмисије. Међутим, није доказано да ово побољшава исход лечења пацијента, тако да је рутинска апликација доведена у питање.

Тачна дијагноза инвазивне инфекције опекотинске ране најбоље се одређује на основу клиничких критеријума, уз хистопатолошко испитивање, када је то могуће, ако пацијент спада у особе са ризиком за ову врсту инфекције.⁽⁶⁾

ПРЕВЕНЦИЈА ИНФЕКЦИЈЕ

Превенција инфекције је у фокусу лечења опекотина. Прва мера заштите од инфекције постиже се изолацијом болесника са опекотинама, правилном обрадом опекотинске ране, завојима, ексцизијом и применом локалних антибактеријских средстава. Илузија је очекивати да опекотинска рана у дужем периоду остане стерилна због природе повреде и патолошког супстрата, као и због развоја вирулентнијих и резистентнијих сојева који се јављају при супресији флоре која се уобичајено налази на опекотинској рани.

Обрада опечене површине и затворена метода лечења (петослојни завој) најчешће су сасвим довољна одбрана од инфекције у случају површних опекотина. Права профилакса инфекције код дубоких опекотина је рани хируршки дебридман и

трансплантација коже, употреба топичних и системских антибактеријских средстава и спречавање унакрсне хоспиталне инфекције.⁽¹⁴⁾

ОБРАДА ОПЕКОТИНСКЕ РАНЕ

Свака опекотинска рана се мора обрадити по принципима апсолутно асептичног рада, уз коришћење стерилних рукавица, мантила, маске, капе, каљача и др. Обрада опечених површина започиње купањем у кади или прањем неким блажим детергентом или антисептичним средством, а затим се врши испирање топлим физиолошким раствором. Претходно се узму брисеви за биограм и антибиограм. Затим се хируршки уклањају делови епидерма и девитализираних ткива. Питање уклањања пликова (була) је контроверзно. Ипак, сматра се да мање интактне пликове не треба скидати јер служе као биолошки завој, док веће и оштећене треба уклонити пошто је њихов беланчевинама богат садржај идеална подлога за развитак бактерија. Опекотинска рана се после иницијалног чишћења може третирати отвореном методом, завити класично, биолошким завојем, топичним антибактеријским средством, вештачким заменама коже и др.

ПОСТУПЦИ ПРЕВЕНЦИЈЕ И ЛЕЧЕЊА ИНФЕКЦИЈЕ ДУБОКИХ ОПЕКОТИНА

Фактори који могу да утичу на тенденцију ка повољном исходу и спречавању инфекције дубоке опекотинске ране су:⁽¹⁵⁾

1. Топична антибактеријска средства – локални терапеутици са антимикробним дејством (адстрингентна средства, метали, антибиотици);
2. Профилактичка системска примена антибиотика;
3. Рана хируршка обрада, односно ексцизија есхаре подразумева уклањање девителизованог ткива и претварање

опекотинске ране у хируршки чисту површину која се покрива трансплантатима коже.

ТОПИЧНА АНТИБАКТЕРИЈСКА СРЕДСТВА

У последњих пет деценија за превенцију сепсе чији је извор опекотинска рана коришћена су многа топична антибактеријска средства. Ниједно од њих не стерилише опекотинску рану, већ само редукује број бактерија до границе у оквиру које одбрамбене снаге организма могу да контролишу инфекцију и да је за извесно време обуздају. Топична терапија, иако не ерадицира бактерије, може да заустави или одложи њихов развој до примене ексцизионе хируршке терапије.

Најчешће коришћена топична антимикробна средства за превенцију и лечење инфекције опекотинских ран су мафенид ацетат, сребро сулфадиазин, сребро-нитрат 0,5%-ни раствор, и сребром импрегнирани завоји.⁽¹⁶⁾

АНТИМИКРОБНА ТЕРАПИЈА

Рационалан приступ употреби антибиотика подразумева да се они користе када је клинички инфекција лако суспектна и/или је узрочник бактериолошки доказан. Некритична употреба антибиотика доводи до настанка мултирезистентних сојева бактерија (MRSA, *Pseudomonas species*, *Enterococcus*, неке ентеробактерије) које представљају велики терапијски проблем. Када је инфекција идентификована, антимикробна терапија треба да буде усмерена на патоген откривен у култури. У случају инвазивне инфекције или доказа о сепси, често се покреће емпиријска терапија. Антибиограм бриса опекотинске ране у овом случају може да помогне у избору емпиријске терапије. Антибиотици се одређују антибиограмом, а дају се тако да се постигне најбољи ефект уз најмању

токсичност. Пожељно је комбиновање два или више антибиотика, имајући у виду да се синергизам постиже само дејством бактерицидних антибиотика разних група. Треба имати на уму потребне концентрације лека у серуму који су у опекотина често субтерапеутски, те уобичајене дозе треба повећати. У употреби је и псеудомонас вакцина.^(17, 18)

Ако је патохистолошки откривена гљивица, неопходна је култура узорака за откривање родова и врсте инфективног агенса јер антифунгални агенси имају различито дејство. Амфотерицин Б је некада био лек избора, али уочено је повећање стопе инфекције са *Fusarium species* и *Aspergillus terreus*, који су урођено отпорни на амфотерицин Б. У тим случајевима се често користи Voriconazole. Нови лек Posaconazole може имати ширу антифунгалну активност, али његова употреба је ограничена јер се примењује само перорално. Пацијенти са опекотинама су, такође, под ризиком развоја тетанусне инфекције.⁽¹¹⁾ Тетанусну вакцину плус антитетанусни имуноглобулин треба примењивати код пацијената који немају податке о вакцинацији. Buster tetanus toxoid вакцинација се затим врши давањем дозе кроз 4 недеље и 6 месеци. Консултације специјалисте за инфективне болести су корисне уколико се у микробиолошкој култури открије бактерија резистентна на већину расположивих антибиотика.

ХИРУРШКО ЛЕЧЕЊЕ ДУБОКЕ ОПЕКОТИНЕ

Хируршко лечење је основни поступак у превенцији и третирању инфекције опекотинске ране. Системски и локални антибиотици имају веома ограничен ефекат у спречавању развоја морбидитета и морталитета, ако се не користе у комбинацији са адекватном хируршком терапијом. Хируршке ексцизије, захваљујући примени топичних антибактеријских средстава, могу се безбедно изводити и касније као одложене

или секундарне ексцизије, када се обично називају некректомије. Ране тангенцијалне ексцизије изводе се већ 5–7 дана по опечењу и подразумевају тангенцијалну ексцизију слојева опечене-девитализоване коже до здравог ткива које је могуће покрити трансплантатом (ауто или хомо) коже или синтетским заменицима коже као биолошким завојем. Овако створену рањаву површину могуће је покрити и културом аутологих кератиноцита. У добре стране ране тангенцијалне ексцизије спадају: брзо елиминисање фазе есхаре и смањење ризика од инвазивне опекотинске сепсе, скраћење лечења за мање опекотине, бржа мобилизација, ранија примена физиотерапије и рехабилитације уз постизање бољих функционалних и естетских резултата и смањење трошкова лечења. Лоше стране овог метода су: излагање хемодинамски недовољно стабилног болесника ризику анестезије у дуготрајној операцији, велики губитак крви, ризик од неприхватања трансплантата коже и његовог губљења, недостатак давајућих регија аутоотрансплантата коже, немогућност да се егзактно у почетку одреди дубина опекотине, што носи ризик да се ексцидира и витално ткиво. Превијање и нега давајућих регија захтевају посебну пажњу јер се понашају као опекотине делимичне дебљине коже, па тако повећавају укупни проценат опекотине са свим последицама које ове носе. Могу се третирати класичном (затвореном) или пак полуотвореном методом (давајућа регија се превије једним слојем суве газе, а затим суши топлим ваздухом или лампом). Први контролни завој опекотинске ране после операције ради се након 24 сата ако су се за њено покривање користили немеширани аутоотрансплантати а, ако су примењивани мрежасте трансплантати, завој се може одложити за 48 до 72 сати.⁽¹⁹⁾

ЗАКЉУЧАК

Инфекција је водећи узрок морбидитета и морталитета опечених. Узрок смрти код пацијената са тешким опекотинама који преживе прва 24 сата је инфекција у 85%. Треба разликовати колонизацију од инвазивне инфекције. Колонизација подразумева присуство микроорганизама на површини или у дубини есхаре, а инвазивна инфекција њихово присуство у виталом субесхарном простору, што се означава и као стање претеће сепсе. Сепса може довести до мултиорганске инсуфицијенције и смрти. Одређивање микроорганизама узročника инфекције се врши: брисевима са површине ране, биопсијама ткива, са и без кванти-

тативног одређивања микроорганизама и хистолошким прегледом. Обрада опечене површине и затворена метода лечења (петослојни завој) најчешће су сасвим довољна одбрана од инфекције у случају површних опекотина. Права профилакса инфекције код дубоких опекотина је хируршко уклањање некротичних слојева ткива и примена антимикуробних лекова, локално (топична антибактеријска средства) и системски када постоје знаци инфекције и идентификује се њен узрочник. Прогноза излечења зависи од бројних фактора, међу којима су битни старост опеченог, процент опечене површине тела, евентуална друга обољења, могуће компликације, али и план лечења и његово спровођење.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pruitt AB Jr: Infection and the Burn Patient. *Br. J. Surg.* 1990; 77: 1081–1082.
2. Heideman M, Bengtsson A: The immunologic response to thermal injury. *World J. Surg.* 1992; 16: 53–56.
3. O'Sullivan ST, O'Connor TPF. Immunosuppression following thermal injury: the pathogenesis of immunodysfunction. *Br J Plast Surg* 1997; 50: 615–23.
4. Mooney DP, Gamelli RL: Sepsis following thermal injury. *Compr Ther.* 1989; 15: 22–9.
5. Murray C. Burn Wound Infections. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/213595-overview#showall>, Updated: Jun 24, 2011.
6. Pruitt BA Jr, McManus AT, Kim SH, Goodwin CW: Burn wound infections: current status. *World J. Surg.* 1998; 22: 135–145.
7. Barret JP, Herndon DN: Effects of burn wound excision on bacterial colonization and invasion. *Plast. Reconstr. Surg.* 2003; 111: 744–75.
8. Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH 4th, et al: American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *J Burn Care Res.* 2007; 28(6): 776–90.
9. Shankar R, Melstrom KA Jr, Gamelli RL: Inflammation and sepsis: past, present, and the future. *J Burn Care Res.* 2007; 28(4): 566–7.
10. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2008; 36: 296–327.
11. Church D, Elsayed S, Reid O. et al: Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19: 403–434.
12. Murray CK, Hoffmaster RM, Schmit DR, Hospenthal DR, Ward JA, Cancio LC et al: Evaluation of white blood cell count, neutrophil percentage, and elevated temperature as predictors of bloodstream infection in burn patients. *Arch Surg.* 2007; 142(7): 639–42.
13. Uppal SK, Ram S, Kwatra B, Garg S, Gupta R: Comparative evaluation of surface swab and quantitative full thickness wound biopsy culture in burn patients. *Burns.* 2007; 33(4): 460–3.

14. Ong YS, Samuel M, Song C: Meta-analysis of early excision of burns. *Burns*. 2006; 32(2): 145-50.
 15. Davis KA, Gamelli RL; Burns. In *Current Therapy of Trauma and Surgical Critical Care*. Edited by Asensio JA, Trunkey DD. Mosby Elsevier, Philadelphia; 2008: 569–578.
 16. Atiyeh B, Costagliola M, Hayek S, Dibo S: Effect of silver on burn wound infection control and healling: Review of the literature. *Burns* 2007; (33): 139–148.
 17. Kistler D, Piert M, Kauh W, Hettich R: Use of Pseudomonas hyperimmunoglobulin to treat septic shock in burn cases. *J Burn Care Rehabil*. 1989; 10(4): 321-6.
 18. Ravat F, Le-Floch R, Vinsonneau C, Ainaud P, Bertin-Maghit M, Carsin H, Perro G: Antibiotics and the burn patient. *Burns* 2011; 37: 16–26.
 19. Papini R: Management of burn injuries of various depths. *BMJ*. 2004; 17: 158–160.
-

Контакт: Раде Панајотовић, Медицински факултет Универзитета у Београду,
11000 Београд, Др Суботића 8, 11000 Београд, Милоша Поцерца 34, тел. 063656238,
0112687642, e-mail: panajotovic@gmail.com