

# MAJHNE SKRIVNOSTI SODOBNEGA CELJENJA RAN

## TINY SECRETS OF MODERN WOUND HEALING

AVTOR / AUTHOR:

Dr. Romana Rošic Danko, mag. farm.

*Univerzitetni klinični center Maribor,  
Centralna lekarna, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
email: romana.rosicdanko@ukc-mb.si

## 1 UVOD

Rane so neizogibni del našega življenja. Navadno nastanejo kot posledica nenamernih, včasih tudi nezavednih, poškodb, nesreč ali obolenj. Najširša definicija, ki obsega tako površinske odrgnine, razpoke in vreznine kakor tudi globoke kožne razjede, opredeljuje rane kot prekinitve kontinuitete ene ali več plasti kože in/ali globljih tkiv (1). Ker je poškodba kože lahko vzrok za oslabitev ali izpad njenih fizioloških funkcij, kar je za organizem lahko ogrožajoče, tem spremembam nasprotujejo endogeni procesi celjenja (2). V normalnih okoliščinah ima vsaka rana sposobnost, da se brez dodatnih posegov sama zaceli.

## POVZETEK

Celjenje ran je dinamičen in fiziološko izrazito zapleten proces. Poglobljeno razumevanje le tega utira pot razvoju možnih načinov poseganja vanj in spodbujanja lastne tkivne obnove. Gonilo sodobne oskrbe ran predstavljata dve temeljni, a hkrati preprosti spoznanji: (i) zagotavljanje optimalne vlažnosti spodbuja obnovitvene procese v rani in (ii) posnemanje zgradbe naravnega zunajceličnega ogrodja omogoča epitelijem celicam, da se začnejo premikati od roba rane proti njeni sredini, saj jim nudi mehansko oporo in podporo. Medtem ko se prvo spoznanje že zrcali v uporabi več kot 3000 različnih sodobnih oblog, pri čemer sta glavni merili izbire tip in stanje rane, je udejanjanje drugega spoznanja šele v povojih. Njegovo usodo kroji nanotehnologija, in sicer z razvojem polimernih nanovlaknen. Raziskovalni rezultati namreč dokazujejo njihov sinergistični učinek na spodbujanje naravnega procesa celjenja, zato je pričakovati, da bodo v prihodnje nanovlakna prav tista drobna skrivnost, ki bo omogočila učinkovito celjenje kroničnih ran.

## KLJUČNE BESEDE:

rane, celjenje, sodobne obloge, nanovlakna

## ABSTRACT

Wound healing is a dynamic and complicated physiological process. Its in-depth understanding reveals possible ways to interfere with and promote tissue self-regeneration. Modern wound care constitutes two fundamental yet simple insights: (i) ensuring moist wound environment that encourages renewal activities and (ii) imitating the structure of natural extracellular matrix, the latter ensuring the mechanical support that enables moving of the epithelial cells across the wound. Meanwhile the first recognition reflects in the use of more than 3000 different modern wound dressings, wherein the basic selection criteria are type and condition of the wound, the implementation of the other bit is yet at infancy. Its providence is being shaped by nanotechnology with the development of polymer nanofibers. Research results prove their synergistic effect on stimulating the natural healing process, therefore it is expected that nanofibres soon will be the tiny secret that enables the effective healing of chronic wounds.

## KEYWORDS:

wounds, healing, modern wound dressings, nanofibers



## 2 CELJENJE RAN

Fiziološko celjenje ran je izrazito zapleten proces. Sestavljen je iz sosledja prepletajočih in dopolnjujočih se faz, kjer je prva med njimi zaustavitev krvavitve, sledi zapolnitev prostora na mestu poškodbe z brazgotinskim tkivom in nazadnje epitelizacija, s katero se celjenje uspešno zaključí (3, 4). Da proces celjenja čim hitreje steče in se prizadeto tkivo čim prej obnovi, je običajno treba rane pripraviti. V praksi to pomeni slediti tako imenovanemu konceptu TIME (začetnice so okrajšave za angleške besede *tissue* – oskrba tkiva, *infection* – nadzor nad vnetjem in okužbami, *moisture* – ravnovesje vlage v rani in *epithelization* – epitelizacija), ki vključuje vse bistvene in kritične točke celjenja, s končnim ciljem zagotoviti prekrvavljeno vlažno dno rane brez odmrlega tkiva in infekcij (5, 6). Le takšno izhodišče namreč omogoča učinkovit naraven proces celjenja. Časovni okvir, v katerem se normalna rana zaceli, je odvisen od obsega in globine poškodbe vrhnjice in usnjice, prisotnosti spodbujajočih in zavirajočih dejavnikov v rani ter nenazadnje zdravstvenega stanja poškodovanca. Normalen proces celjenja ran traja od štiri do šest tednov (5, 7).

Vse pogostejši, predvsem pri starejši populaciji razvitega sveta, pa so primeri, ko se rane ne zacelijo niti v osmih tednih. Takrat govorimo o kroničnih ranah. Vzroki za njihov nastanek so številni, mnogokrat se tudi prepletajo. Prav vsi zmotijo naraven proces celjenja v eni ali več fazah (8, 9). Največkrat se celjenje ustavi v vnetni fazi, v kateri ne-normalno povečane koncentracije proteaz in citokinov razgrajujejo rastne dejavnike in njihove receptorje, zavirajo angiogenezo ter uničujejo novonastalo granulacijsko tkivo, ob robovih ran se lahko pojavi celo okvara keratinocitov (2, 7, 10). Ključna težava, ki ovira napredovanje celjenja, je tako neravnovesje procesov izgradnje in razgradnje tkiva, pri čemer zlasti izstopa nezadostno ali celo onemogočeno nastajanje funkcionalnega naravnega zunajceličnega ogrodja (ECM, *extracellular matrix*) (11, 12). Prav ECM pa je v procesu celjenja bistven. Preko interakcij med fibrinskimi, kolagenskimi in elastinskimi vlakni ter epiteljskimi celicami namreč spodbuja in usmerja celično migracijo z roba rane proti sredini, s tem pa nudi potrebno mehansko podporo in oporo celicam, ki omogoči zapiranje rane (2, 13). Na podlagi tako podrobnega razumevanja procesa celjenja lahko pričakujemo, da – v kolikor bi bili s terapevtskimi pristopi sposobni preprečiti ali popraviti destruktivne procese v kronični rani ter posledično omogočiti nastanek

funkcionalnega ECM – bi s tem stimulirali lastno tkivno obnovo.

Pomembno spoznanje, do katerega so pripeljale obsežne raziskave na področju zdravljenja ran, je, da se rane bistveno bolje celijo v vlažnem okolju. Ne samo teorija, tudi klinična praksa je pokazala, da je zagotavljanje vlažnega mikrookolja daleč najučinkovitejši pristop k celjenju, saj spodbudi vse procese obnove v rani, poveča celično in encimsko aktivnost, izboljša kakovost nastalega tkiva ter zmanjša bolečino in brazgotinjenje (14). To pomeni, da so spodbujeni procesi migracije epiteljskih celic in levkocitov, angiogeneze in tvorbe novega povezovalnega tkiva ter kopičenja encimov (15, 16). Zaradi tega je danes tradicionalno oskrbo ran, ki je vključevala uporabo klasične bombažne gaze, fiziološke raztopine ter povoja, že v celoti zamenjala uporaba sodobnih oblog za rane, ki preprečujejo izsušitev rane, vzdržujejo optimalno mikrookolje v rani, hkrati pa tudi nadomeščajo manjkajoče tkivo, omogočijo izmenjavo plinov in primerno temperaturo, ščitijo rano pred okužbami, jih lahko enostavno odstranimo ter se ne vraščajo v na novo nastalo tkivo (2, 14, 17, 18). Čeprav se bo v takšnem mikrookolju vsaka rana, ne glede na njen tip in vzrok nastanka, začela celiti in se bo bolje celila, zagotavljanje tovrstnih pogojev še zdaleč ni tako enostavno, kot se zdi. Vsaka rana tako potrebuje individualno obravnavo, pri čemer pa predstavlja izbira obloge, ki lahko znatno vpliva na hitrost celjenja kakor tudi na funkcijo obnovljene kože in videz nastale brazgotine, velik strokovni izziv.

Na podlagi zgoraj opisanih dejavnikov, ki bistveno prispevajo k celjenju ran, lahko zaključimo, da bi uporaba obloge, ki bi bila sposobna sočasno zagotavljati vlažno okolje v rani kot nuditi mehansko oporo celicam s posnemanjem ECM, lahko spodbudila proces tkivne obnove, s tem pa naravno zacelitev rane, ki se poprej sama ni bila sposobna zaceliti. Razvoj takšnih oblog danes temelji na nanotehno- loških pristopih, pri čemer so zlasti aktualne raziskave nanovlaken (19, 20).

## 3 OSKRBA RAN V KLINIČNI PRAKSI DANES

Na tržišču je trenutno na voljo več kot 3000 oblog. Izdelane so iz različnih materialov z raznimi dodatki, vse pa zagotavljajo vlažno celjenje ran. V literaturi običajno zasledimo njihovo razdelitev na poliuretanske obloge, hidrokapilarne obloge, hidrogele, alginate, nelepljive kontaktne mrežice

Preglednica 1: Klasifikacija sodobnih oblog za rane skupaj z njihovimi bistvenimi lastnostmi ter merili, za katero vrsto ran jih običajno uporabljamo.

Table 1: Classification of modern wound dressings, their major characteristics and types of wounds for which they are usually used.

VRSTA OBLOG	BISTVENE LASTNOSTI OBLOG	VRSTA RANE
<b>POLIURETANSKE OBLOGE</b> (filmi, pene in membrane iz poliuretana)	<input type="checkbox"/> tanke, mehke in prozorne <input type="checkbox"/> visoko vpojne <input type="checkbox"/> prepustne za pline, neprepustne za bakterije in vodo <input type="checkbox"/> lepljive ali nelepljive <input type="checkbox"/> kot primarne ali sekundarne obloge	<ul style="list-style-type: none"> <li>vlažna oskrba površinskih in pooperativnih ran</li> <li>rane brez ali z šibkim izločanjem</li> <li>zaščita ogrožene kože</li> </ul>
<b>HIDROKOLOIDI</b> (obloge, paste in posipi iz makromolekul, ki tvorijo nitast matriks)	<input type="checkbox"/> vpojni <input type="checkbox"/> kot primarne ali sekundarne obloge	<ul style="list-style-type: none"> <li>rane s šibkim in zmernim izločanjem v vseh fazah celjenja</li> <li>zaščita ogrožene kože</li> <li>kronične rane z večjo količino izločka</li> <li>kontaminirane rane</li> </ul>
<b>HIDROKAPILARNE OBLOGE</b> (vsebujejo zmca sposobna visokega vpivanja, a ohranjanja oblike)	<input type="checkbox"/> polprepustne <input type="checkbox"/> zelo visoko vpojne, pri čemer pa ne pride do razširjanja preko robov rane <input type="checkbox"/> preprečevanje maceracije	<ul style="list-style-type: none"> <li>akutne in kronične rane s šibkim do močnim izločanjem v vseh fazah celjenja</li> </ul>
<b>HIDROGELI</b> (iz polimernih tvorilcev in z izredno visoko vsebnostjo vode)	<input type="checkbox"/> vzdrževanje optimalne vlažnosti <input type="checkbox"/> prekritje živčnih končičev in znižanje temperature mikrookolja → umirjanje površine rane → zmanjšanje občutka bolečine in povzročitev efekta olajšanja	<ul style="list-style-type: none"> <li>suhe rane</li> <li>hidriranje, mehčanje in odstranjevanje odmrla tkiva, oblog iz fibrina</li> <li>pospeševanje granulacije pri vseh tipih kroničnih ran</li> </ul>
<b>ALGINATI</b> (na rani pride do izmenjave Na ionov izločka rane in Ca ionov alginata, zaradi česar netopen alginat tvori gel)	<input type="checkbox"/> mehki in prilagodljivi <input type="checkbox"/> visoko vpojni <input type="checkbox"/> omogočanje čiščenja rane <input type="checkbox"/> primarne obloge	<ul style="list-style-type: none"> <li>večje površinske rane</li> <li>kronične rane z zmernim do močnim izločanjem</li> <li>okužene rane</li> <li>rane s kapilarno krvavitvijo</li> </ul>
<b>NELEPLJIVE KONTAKTNE MREŽICE</b> (poliamidne mrežice, mrežice z nevtralnimi mazili)	<input type="checkbox"/> porozna struktura iz tkanih materialov <input type="checkbox"/> dobro prilegajoče <input type="checkbox"/> popolnoma prepustne <input type="checkbox"/> z rano se ne sprimejo <input type="checkbox"/> primarne obloge	<ul style="list-style-type: none"> <li>zaščita dna rane in granulacijskega tkiva</li> </ul>
<b>OBLOGE Z DODATKI</b> (dodatek protimikrobnih učinkovin, analgetikov, rastnih dejavnikov idr.)	<input type="checkbox"/> odvisne od dodatkov	<ul style="list-style-type: none"> <li>različni tipi kontaminiranih ran, ki zahtevajo posebno obravnavo</li> </ul>

in obloge z dodatki (7, 17). Preglednica 1 prikazuje te razrede sodobnih oblog, sočasno z njihovimi lastnostmi ter merili, kdaj izbrati in uporabiti določeno izmed njih.

Za celjenje je ugodno, da je rana ravno prav vlažna, torej niti suha niti preveč mokra. Vlažnost ne pomeni zastajanja tekočine v rani, saj bi to lahko privedlo do maceracije tkiva. Tako mora v primerih, ko rana izloča preveč, obloga zagotavljati zadostno vpivanje tekočine, ki jo rana izloča. Nasprotno pa je ob majhni količini izločka potrebna oskrba v smislu zadrževanja vlažnosti na rani brez dodatnega vpivanja, ki bi rano izsušilo (14).

### 3.1 SODOBNE OBLOGE ZA CELJENJE RAN

Sodobne obloge so sestavljene iz pestrega nabora polimerov z izraženimi hidrofiličnimi lastnostmi, od katerih je odvisno tako delovanje obloge na rani kakor tudi tehnologija priprave. Večja je afiniteta materiala do vezave vode oziroma izločka rane, večja je vpojnost takšne suhe obloge po aplikaciji. Po drugi strani pa lahko že med izdelavo obloge izzovemo hidratacijo polimera ter s tem pripravimo

oblogo za zasušene rane. Med obstoječimi oblogami največ vode v svoji strukturi, celo več kot 80 %, vsebujejo hidrogeli, kjer je voda na kemijski ali fizikalni način vezana s pomočjo makromolekul kot tvorilcev gela. Dodatna prednost hidrogelov je ta, da po nanosu prekrijejo živčne končiče v rani in znižajo temperaturo mikrookolja, s tem pa umirjajo površino rane, zmanjšajo občutek bolečine in povzročijo učinek olajšanja (2, 14, 18). Za rane z obilnim izločanjem so najprimernejše hidrokapilarne obloge. Te vsebujejo posebna zrnca, ki so zaradi svoje strukture sposobna vpijati velike količine izločka, ob tem pa ohranjati svojo obliko, zato se obloga ne širi preko robov rane (21). Drugačne z vidika materiala so alginatne obloge. Te so običajno v obliki ploščic ali trakov, pridobljenih iz rjavih morskih alg. Alginat, ki je po strukturi polimer kalcijeve soli algininske kisline, je sicer v vodi netopen, a vendarle obloga po aplikaciji tvori viskozen gel, ki se oblikuje po dnu rane in jo zapre, vanj pa se ujamejo tudi bakterije in odmrla celice. Proces geliranja namreč omogoči izmenjava kalcijevih ionov polimera z natrijevimi, s katerimi je bogat izloček rane. Del obloge se zato pretvori v topno obliko (natrijev



alginat), preostale kalcijeve soli pa so odgovorne za strukturno integriteto materiala (14).

Izbira obloge je odvisna predvsem od lastnosti in stanja rane (preglednica 1). Slednje v praksi, namesto zdravnika, pogosto oceni kar patronažna ali medicinska sestra in sama odloči o ustrezni terapiji (22). V splošnem je sprejeta doktrina, da so v fazi odstranjevanja odmrlega tkiva iz dna rane najbolj primerne obloge na osnovi hidrogelov, v fazi granulacije poliuretanske obloge, v fazi epitelizacije pa hidrokoloide in nelepljive obloge. Velja tudi, da so za poškodovano kožo najboljše nelepljive obloge, za krvaveče rane alginati in za rane z močnim vonjem obloge z aktivnim ogljem (21). Obloge s srebrovimi ioni in medom imajo dokazan protimikrobni učinek in jih lahko uporabimo na ranah z blago okužbo; ni pa utemeljena njihova uporaba v profilaktične namene (6, 9). Zavedati se moramo, da vsako rano kolonizirajo bakterije, a to še ne pomeni, da je vsaka rana tudi okužena. Uporaba oblog z antiseptičnimi učinkovinami je zato upravičena le pri klinično vidnih znakih okužbe. Najnovejše obloge kot dodatek vključujejo rastne dejavnike, ki po aplikaciji spodbujajo tkivno obnovo. Na tržišču, pa še to le ameriškem, je trenutno odobreno zgolj zdravilo s trombocitnim rastnim dejavnikom v karboksimetilceluloznem gelu za podporno zdravljenje diabetičnih razjed (Regranex®) (23). V študijah so sicer raziskovali tudi uporabo epidermalnega rastnega dejavnika, a so rezultati pokazali statistično neznačilen vpliv na epitelizacijo v primerjavi s placebom (24). Kljub začetnim velikim pričakovanjem se je uporaba posameznih rekombinantnih rastnih dejavnikov izkazala za manj učinkovito, dodatno pa so v raziskavah dokazali tudi potencialno nevarnost za nastanek raka na mestu uporabe ali drugje v telesu (25). Osnovne ideje tega pristopa pa kljub temu niso opustili, ampak so jo nadgradili tako, da so namesto uporabe posameznih rastnih dejavnikov začeli proučevati uporabo zmesi različnih rastnih dejavnikov. Primer naravne zmesi rastnih dejavnikov je s trombociti bogata plazma, ki jo pridobijo s koncentriranjem in aktivacijo trombocitov iz bolnikove lastne plazme (26). V najnovejših raziskavah so slednjo že uspešno vgradili v nanovlakna in dokazali sinergistično delovanje nanofibrilarnih topografije nanovlaken in vgrajenih rastnih dejavnikov na spodbujanje celične rasti *in vitro* (27).

Kljub obstoječim kliničnim smernicam ter številnim oblogam, ki so danes na tržišču, ne gre zanemariti dejstva, da resnično sistematičnih pregledov trenutno ni na voljo. Pester nabor različnih oblog, ki posegajo v različne faze celjenja, pa nujno zahteva tako temeljito razumevanje kot tudi poznavanje indikacij ter načina uporabe le teh (5, 7). Prav tako pregled strokovne literature kaže izrazito na-

sprotujoče si klinične rezultate in pomanjkanje raziskav, ki bi podale ustrezno primerjavo učinkovitosti uporabe različnih sodobnih oblog. Opredelitev idealne obloge tako ostaja nedorečena, na voljo pa zaenkrat tudi ni enega vsestransko uporabnega medicinskega pripomočka za celjenje ran. Nasprotujoče najnovejšim raziskavam je tudi dejstvo, da na strokovnih srečanjih specialisti s področja celjenja ran še vedno pogosto kot učinkovit zlati standard v praksi priporočajo čiščenje ran in to enostavno z vodo in milom z rahlo kislim pH, ki mu sledi ustrezna nega in zaščita rane s primernimi mazili.

### 3.2 DRUGI TERAPEVTSKI PRISTOPI ZA CELJENJE RAN

V praksi se vzporedno z uporabo oblog, kot podporno zdravljenje, vse bolj uveljavljajo terapije s podtlakom, hiperbaričnim kisikom, UV/VIS svetlobo in ogljikovim dioksidom ter uporaba kožnih presadkov in nadomestkov. Pri hudih kliničnih primerih kroničnih ran ponekod prihaja terapija s podtlakom pravzaprav že v rutinsko uporabo, saj z uporabo negativnega tlaka omogočimo medsebojno približanje robov rane, poleg tega pa s stimulacijo izločanja rastnih dejavnikov pospešimo nastajanje granulacijskega tkiva; oboje zmanjša vrzel za epitelizacijo. Dodatno se izboljša tudi prekrvavitev in vzdržuje optimalna vlažnost v rani. Glavna omejitev tega pristopa je, da mora biti bolnik ves čas zdravljenja priključen na črpalko, ki ustvarja podtlak. V zadnjem času to pomanjkljivost odpravljajo majhne prenosne črpalke, ki jih bolnik lahko nosi v žepu in so primerne za domačo uporabo (28). V primeru zdravljenja s hiperbaričnim kisikom bolnik več dni zapored od 1 do 2 uri na dan obiskuje komoro, kjer skozi masko vdihuje nadtlak kisika, kar zaradi povečane koncentracije kisika v krvi privede do aktivacije matičnih celic v rani (29). Pri uporabi ogljikovega dioksida v terapiji, slednjega nanese na rano trans- ali subkutano. To povzroči lokalno povečanje koncentracije ogljikovega dioksida v intersticiju rane, kar vodi v vazodilatacijo žilja ter posledično fiziološko povečanje pretoka krvi in izboljšanje preskrbe tkiv s kisikom in hranili s sočasno povečanim odplavljanjem metabolnih produktov iz rane (30).

Zaključimo lahko, da na proces celjenja bistveno vpliva ustrezna strokovna oskrba rane in, nenazadnje, tudi aktivno sodelovanje bolnika v procesu zdravljenja. Skrb za uspešno epitelizacijo tako predstavlja klinični izziv za zdravnika in celoten zdravstveni tim, ki sodeluje pri oskrbi bolnika; ključ do uspešne obravnave in končne zacelitve pa je razumevanje procesov celjenja in prepoznavanje ter preprečevanje vzrokov, ki zacelitev rane zavirajo.

# 4 NANOVLAKNA – TEMELJ INOVATIVNIH OBLOG

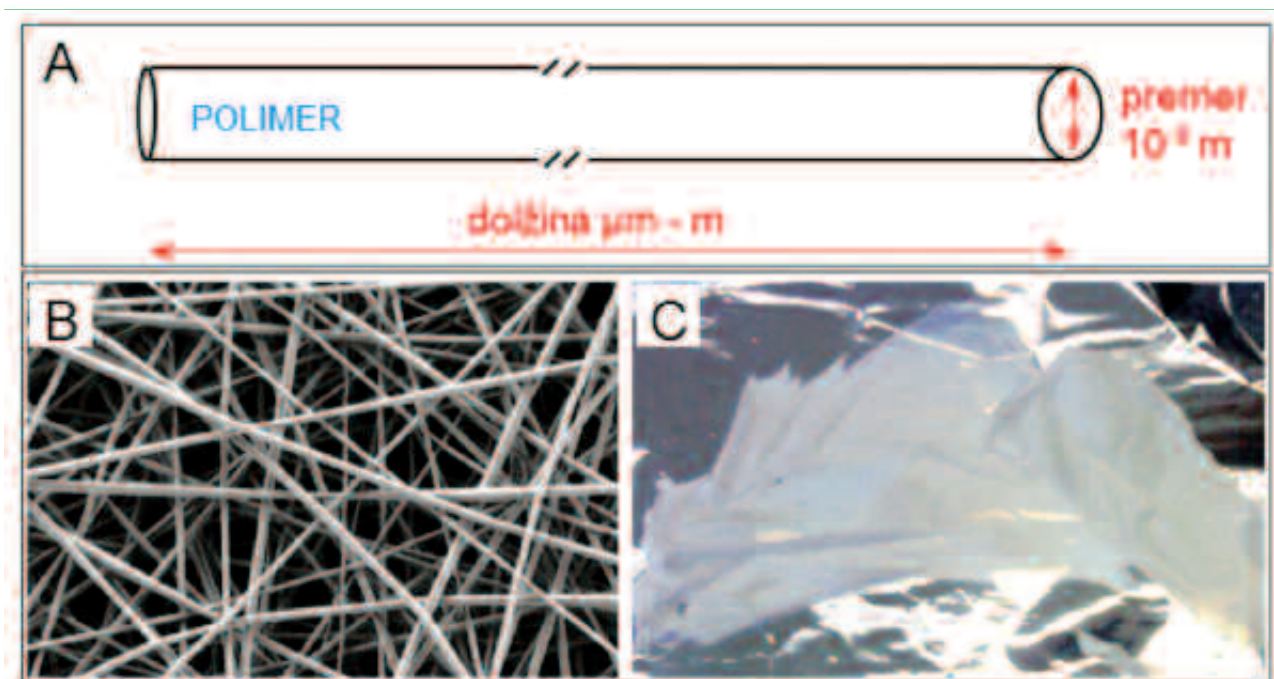
Nanovlakna so drobna trdna vlakna, izdelana iz različnih polimerov, ki združujejo nanometrski svet in svet večjih razsežnosti (31). Medtem ko je njihov premer nanometrski velikosti, je dolžina nanovlaken teoretično neomejena. Zato mrežo nanovlaken vidimo s prostim očesom, in sicer kot rahlo obarvano opno, ne ločimo pa njenih posameznih strukturnih elementov (slika 1). Za nanovlakna je značilna izredno velika površina na enoto mase, velika poroznost z majhno velikostjo interfibrilarnih por, odlikujeta pa jih tudi večja prožnost in mehanska trdnost v primerjavi s katero koli obliko enakega materiala večjih dimenzij. Še več, bistvena lastnost nanovlaken in njihova izrazita prednost v primerjavi s klasičnimi oblogami je njihova edinstvena sposobnost posnemanja osnovnih gradnikov naravnega ECM, tako po obliki in velikosti kakor tudi mehanskih lastnostih, in to na do sedaj poznan najbolj naraven način (19, 31, 32).

Nanovlakna izkazujejo na področju sodobnega celjenja ran izreden potencial, kar nedvomno potrjujejo naslednja dejstva. Kot prvo in že omenjeno, nanovlakna na nanometrski

skali posnemajo osnovne strukturne elemente naravnega ECM, zaradi česar zagotavljajo biomimetično okolje. Celice nanovlakna prepoznajo kot lasten ECM, se nanje pritrldijo, začnejo rasti čez rano in jo tako zapirajo, s tem pa se hkrati spodbudi tudi naravni proces celjenja ter posledično premik iz vnetne v kasnejše faze celjenja (20).

Če nanovlakna primerjamo z zgradbo tkiv na mikro- in makroskali, ugotovimo, da je večina človeških tkiv in organov hierarhično organiziranih vlaknastih struktur, ki jih nanovlakna na mikrometrski ravni posnemajo, saj tvorijo tridimenzionalno strukturo z želenimi površinskimi lastnostmi, na makrometrski ravni pa zagotavljajo ustrezno mehansko trdnost ter fiziološko sprejemljivost (33, 34). Kot tretje velja poudariti, da so nanovlakna, izdelana iz hidrofilnih materialov, sposobna zagotavljati optimalno vlažno okolje v rani. Nanovlakna spodbujajo naravni proces celjenja po dveh ločenih, a sinergističnih mehanizmih. Hkrati pa takšne obloge omogočajo še drenažo izcedka iz rane, prepuščajo pline in ščitijo pred okužbami (20, 31, 35, 36).

Nanovlakna izdelamo iz različnih polimerov, tako naravnega kot sinteznega izvora. Med prvimi najpogosteje uporabljamo hitosan, alginat, kolagen, želatino, hialuronsko kislino in svilo, med sintezniimi pa polivinilalkohol, polietilenoksid in biološko razgradljive alifatske poliestre, kot so polimlečna kislina, kopolimer mlečne in glikolne kisline ter polikapro-

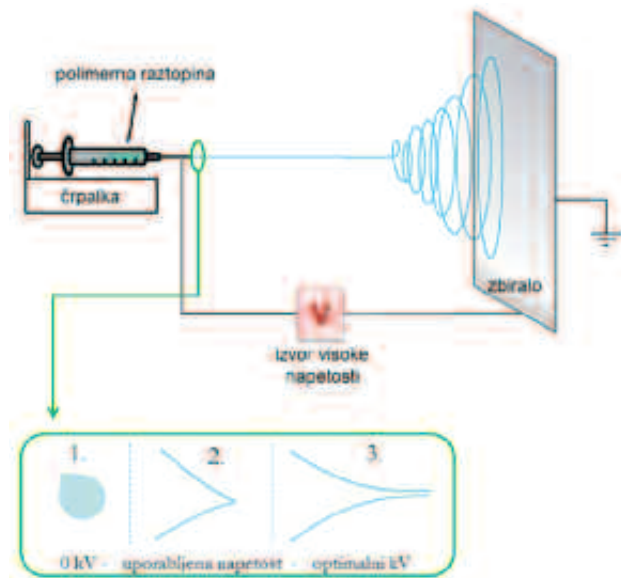


Slika 1: Shema nanovlaken (A), slika nanovlaken pod elektronskim mikroskopom (B) in slika nanovlaken, kot jih vidimo s prostim očesom (C).  
Figure 1: Scheme of nanofibers (A), their pictures obtained with electronic microscope (B) and as seen by eye (C).

lakton (33, 37). Če želimo uporabiti nanovlakna kot oblogo za rane, moramo seveda biti pozorni, da izberemo polimer z izraženimi hidrofiliimi lastnostmi, saj nam bo le ta po aplikaciji omogočal vlažno mikrookolje.

Najbolj učinkovita, vsestransko uporabna in ekonomična metoda za izdelavo nanovlaken je elektrostatsko sukanje (*electrospinning*), ki temelji na pripravi farmacevtske oblike iz polimerne raztopine (ali taline) ob uporabi visoke električne napetosti kot gonilne sile, ki omogoči pretvorbo raztopine v trdna suha vlakna (38, 39, 40) (slika 2). Če sta prepletenost polimernih verig in čvrstost teh prepletov v raztopini ustrezna, da zdržita delovanje sil v procesu elektrostatskega sukanja, hkrati pa sta primerni tudi prevodnost in površinska napetost polimerne raztopine, omejitev pri pripravi nanovlaken s to metodo ni (41, 42). Slednje, žal, velja le v teoriji. Rezultati raziskav kažejo, da se kljub variranjju ključnih procesnih parametrov, vključno s koncentracijo polimerne raztopine, topilom, prevodnostjo, električno napetostjo in relativno vlažnostjo, iz določenih polimerov nanovlaken ne da izdelati (43).

Poleg izbire polimera so pri oblikovanju nanovlaken za uporabo v biomedicini pomembni parametri tudi njihov premer, usmerjenost in velikost por med njimi; te lahko nadzorujemo s spreminjanjem procesnih parametrov elektrostatskega sukanja. *In vitro* testiranja so pokazala odvisnost celičnega odgovora od premera nanovlaken, ki je



Slika 2: Prikaz priprave nanovlaken iz polimerne raztopine z metodo elektrostatskega sukanja.

Figure 2: Presentation of nanofiber preparation from polymer solution by electrospinning.

celo celično specifičen. Tako nanovlakna, v primerjavi s stekleno podlago, upočasnijo adhezijo keratinocitov, vendar povečajo njeno jakost, povečajo proliferacijo celic ter vplivajo na njihovo morfologijo, omejijo njihovo mobilnost in spremenijo mehanske lastnosti plazmaleme. Podobno so dokazali tudi na celični liniji fibroblastov, le da je bila v tem primeru proliferacija celic zmanjšana (44). Večina študij za optimalno celično aktivnost priporoča kombinacijo vlaken s premerom med 50 in 500 nm. Takšni rezultati so morda celo pričakovani, glede na to, da so tudi strukturni elementi ECM v območju teh velikosti (20, 44, 45). Nadalje so raziskovalci dokazali, da je učinkovito tridimenzionalno razraščanje celic omogočeno le, če so pore dovolj velike za vraščanje celic. Lahko pa z urejenimi nanovlaknimi, torej takimi, ki so orientirana le v eni smeri, usmerjamo celično migracijo in spodbudimo proliferacijo obeh celičnih linij (44).

Poleg tega, da nanovlakna že zaradi svoje strukture aktivno posegajo v proces celjenja, lahko vanje vgradimo različne zdravilne učinkovine in tako izdelamo dostavni sistem za lokalni vnos učinkovin. Raziskovalci so v nanovlakna vgradili antibiotike, antiseptike, antimikotike, nesteroidne protivnetne učinkovine in rastne dejavnike. Učinkovina je običajno vgrajena v notranjost nanovlaken, kjer je zaščitena pred vplivi okolja, njeno sproščanje pa je difuzno nadzorovano s sestavo dostavnega sistema (19, 33, 34, 37).

Glede na to, da so rezultati prav vseh raziskav, ki so proučevale in primerjale nanovlakna z že uveljavljenimi materiali za oskrbo ran, pripeljali do enakega sklepa, to je, da so nanovlakna učinkovita in napredna obloga za rane, lahko zaključimo, da predstavljajo nanovlakna inovativno oblogo z velikim potencialom za celjenje vseh vrst ran. V prihodnje lahko pričakujemo, da bomo z uporabo oblog iz nanovlaken lahko pozdravili danes najbolj trdovratne klinične primere kroničnih ran na enostaven in neinvaziven način. Medtem ko čakamo, da bodo prve obloge iz nanovlaken presegle okvire raziskav in dosegle tržišče, pa v klinični praksi uporabljamo obloge, ki so danes na voljo. Slednje so res manj sofisticirane, a zato ne neučinkovite.

## 5 SKLEP

Celjenje ran je dinamičen proces, ki zahteva individualno obravnavo, torej uporabo ustreznih oblog in terapevtskih pristopov ob pravem času glede na vrsto in klinično sliko

rane. Razvoj znanosti omogoča vse bolj poglobljeno razumevanje celjenja in razkriva možnosti za učinkovito poseganje v proces celjenja in spodbujanje lastne tkivne obnove. Gonilo razvoja sodobnih oblog sta dve temeljni in hkrati preprosti spoznanji: (i) zagotavljanje optimalne vlažnosti v rani in (ii) posnemanje zgradbe tkiva, tj. mehanske opore, ki omogoča epitelijem celicam, da se začnejo premikati od roba rane proti njeni sredini. Oboje lahko dosežemo s polimernimi nanovlakni, zato lahko pričakujemo, da bodo v prihodnje prav obloge na osnovi nanovlaken tista drobna skrivnost, ki bo naredila razliko in omogočila učinkovito celjenje tudi trdovratnih kroničnih ran.

## 6 LITERATURA

1. Slovenski medicinski slovar. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, 2012.
2. Rošic R, Kristl J, Baumgartner S. Hidrogelne obloge za vlažno celjenje ran s proteinsko učinkovino. *Farm Vestn* 2010; 61: 187-193.
3. You HJ, Han SK. Cell therapy for wound healing. *J Korean Med Sci* 2014; 29 (3): 311-319.
4. Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC et al. Epithelization in wound healing: a comprehensive review. *Advances in Wound Care* 2014; 3 (7): 445-464.
5. Armstrong DG, Meyr AJ. Basic principles of wound management. <http://www.uptodate.com/>. Dostop: 23-2-2016.
6. Wound bed preparation in practice. Position Document. European Wound Management Association (EWMA). MEP Ltd, 2004.
7. Dhivya S, Padma VV, Santhini E. Wound dressings – a review. *BioMed* 2015; 5 (4): 24-28.
8. Poss KD. Advances in understanding tissue regenerative capacity and mechanisms in animals. *Nature Review Genetics* 2010; 11: 710-722.
9. Boateng JS, Matthews KH, Stevens H et al. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. *J Pharm Sci* 2008; 97 (8): 2892-2923.
10. Harding KG, Morris HI, Patel GK. Healing chronic wounds. *BMJ* 2002; 324: 160-163.
11. Zahedi P, Rezaeian I, Ranaei-Siadat SO et al. A review on wound dressings with an emphasis on electrospun nanofibrous polymeric bandages. *Polym Adv Technol* 2010; 21: 77-95.
12. Guo S, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 2010; 89 (3): 219-229.
13. Robson MC, Steed DL, Franz MG. Wound healing: biological features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr Prob Surg* 2001; 38: 77-89.
14. Cegnar M, Baumgartner S, Kristl J. Vlažna oskrba rane s sodobnimi oblogami. *Med Razgl* 2007; 46 (3): 235-247.
15. Junker J, Kamel RA, Caterson EJ et al. Clinical impact upon wound healing and inflammation in moist, wet and dry environments. *Adv Wound Care* 2013; 2 (7): 348-356.
16. Field FK, Kerstein MD. Overview of wound healing in moist environment. *Am J Surg* 1994; 167 (1A): 2S-6S.
17. Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Repair and Regeneration* 200; 8 (5): 347-352.
18. Heyer K, Augustin M, Protz K et al. Effectiveness of advanced versus conventional wound dressings on healing of chronic wounds: systematic review and meta-analysis. *Dermatology* 2012; 6: 1-13.
19. Rošic R. Načrtovanje, izdelava in vrednotenje biokompatibilnih nanovlaken z metodo elektrostatskega sukanja. Doktorska disertacija, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2013.
20. Rošic R, Kocbek P, Pelipenko J et al. Nanofibers and their biomedical use. *Acta Pharm* 2013; 63: 295-304.
21. Vaneau M, Chaby G, Guillot B et al. Consensus panel recommendations for chronic and acute wound dressings. *Arch Dermatol* 2007; 143 (10): 1291-1294.
22. Dabiri G, Damstetter E, Philips T. Choosing a wound dressing based on common wound characteristics. *Adv in wound care* 2016; 5 (1): 32-41.
23. Fang RC, Galiano RD. A review of becaplermin gel in the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Biologics* 2008; 2 (1): 1-12.
24. Falanga V, Eaglstein WH, Bucalo B et al. Topical use of human recombinant epidermal growth factor (h-EGF) in venous ulcers. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18: 604.
25. Epstein FH, Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *New England J Med* 1999; 341 (10): 738-746.
26. Giannini S, Cielo A, Bonanome L et al. Comparison between PRP, PRGF and PRF: lights and shadows in three similar but different protocols. *Eur Review for Medical Pharmacological sciences* 2015; 19 (6): 927-930.
27. Bertonecelj V, Pelipenko J, Kristl J et al. Development and bioevaluation of nanofibers with blood-derived growth factors for dermal wound healing. *Eur J Pharm Biopharm* 2014; 88 (1): 64-74.
28. Alikadič N, Smrke D. New treatment of chronic wounds with simplifies negative wound therapy system for single use application - case report. *Wound management* 2014; 19.
29. Wang C, Schwaitzberg S, Berliner E et al. Hyperbaric oxygen for treating wounds: a systematic review of the literature. *Archives of surgery* 2003; 138 (3): 272-280.
30. Brandi C, Grimaldi L, Nisi G et al. The role of carbon dioxide therapy in the treatment of chronic wound. *In vivo* 2010; 24: 223-226.
31. Huang ZM, Zhang YZ, Kotaki M et al. A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. *Composites Sci Techn* 2003; 63: 2223-2253.
32. Rošic R, Pelipenko J, Kristl J et al. Properties, engineering and applications of polymeric nanofibers: current research and future advances. *Chem Biochem Eng Q* 2012; 26: 417-425.
33. Leung V, Ko F. Biomedical applications of nanofibers. *Polym Adv Techn* 2011; 22 (3): 350-365.
34. Gunn J, Zhang M. Polyblend nanofibers for biomedical applications: perspectives and challenges. *Trends in Biotechnology* 2010; 28: 189-197.
35. Choi JS, Leong KW, Yoo HS. In vivo wound healing of diabetic ulcers using electrospun nanofibers immobilized with human epidermal growth factor (EGF). *Biomaterials* 2008; 29: 587-596.
36. Jannesari M, Varshosaz J, Morshed M et al. Composite poly (vinyl alcohol)/ poly (vinyl acetate) electrospun nanofibrous mats as novel wound dressing matrix for controlled release of drugs. *Int J Nanomedicine* 2011; 6: 993-1003.
37. Sill TJ, von Recum HA. Electrospinning: applications in drug delivery and tissue engineering. *Biomaterials* 2008; 29: 1989-2006.



38. Kumber SG, Nukavarapu SP, James R et al. Recent patents on electrospun biomedical nanostructures: an overview. *Recent patents on Biomed. Eng.* 2008; 1: 68-78.
39. Teo WE, Ramakrishna S. A review on electrospinning design and nanofibre assemblies. *Nanotechnology* 2006; 17: R89-R106.
40. Bhardwaj N, Kundu SC. Electrospinning: a fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnology Advances* 2010; 28: 325-347.
41. Rošic R, Pelipenko J, Baumgartner S et al. The role of rheology of polymer solutions in predicting nanofiber formation by electrospinning. *Eur Polym J* 2012; 48: 1374-1384.
42. Rošic R, Pelipenko J, Kocbek P et al. Physical properties of poly(vinyl alcohol) solutions in relation to electrospun nanofiber formation. *Eur Polym J* 2013; 49 (2): 290-298.
43. Rošic R, Kocbek P, Baumgartner S et al. Electrospun hydroxyethylcellulose nanofibers: the relationship between structure and process. *J Drug Del Sci Tech* 2011; 21: 229-236.
44. Pelipenko J, Kocbek P, Govedarica B et al. The topography of electrospun nanofibers and its impact on the growth and mobility of keratinocytes. *Eur J Pharm Biopharm* 2013; 84 (2): 401-4011.
45. Bertonecclj V, Pelipenko J, Kristl J et al. Development and bioevaluation of nanofibers with blood-derived growth factors for dermal wound healing. *Eur J Pharm Biopharm* 2014; 88 (1): 64-74.