

Oxigénterápiák a sebkezelésben

Oxygen therapies for wound healing

KOVÁCS L. ANDRÁS DR., LÁBODI ÉVA, NÉMETH KLÁRA DR., KÖVESDI DOROTTYA DR.,
GYULAI ROLLAND DR.

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS

A krónikus sebek multifaktoriális eredetűek, azonban az etiológiától függetlenül a patomechanizmusban a hypoxia központi szerepet játszik. A sebgyógyuláshoz a seb megfelelő szöveti oxigenizáltságának a biztosítása szükséges, amely azonban önmagában még nem elegendő feltétel a gyógyuláshoz. Fontos a kiváltó ok felderítése, oki terápia alkalmazása. Az oxigénterápia célja a seb hypoxiájának a korrigálása. A közleményben a szerzők áttekintik az oxigén sebgyógyulásban betöltött szerepét, a hypoxia hatásait, a sebkezelésben alkalmazható oxigénterápiákat, a lokális oxigénkezelési módok mellett a hiperbár oxigénterápia jellemzőit, indikációit.

SUMMARY

The etiology of chronic wounds is multifactorial however hypoxia plays central role in the pathomechanism. Adequate tissue oxygenation of the wound is required though the tissue oxygenation of its own is insufficient for the healing. It is crucial to clarify the etiology, as causal therapy is key for optimal result. The aim of the wound therapy should be directed to correct the hypoxia. The authors review the role of oxygen in woundhealing, the impacts of hypoxia, the relevant oxygen therapies, the indications and characteristics of the topical oxygen therapies and hyperbaric oxygen therapy.

Kulcsszavak:

hypoxia – reaktív oxigéngyökök – lokális oxigénterápia – hiperbár oxigénterápia

Key words:

hypoxia – reactive oxygen species – topical oxygen therapy – hyperbaric oxygen therapy

Az oxigén szerepe a sebgyógyulásban

Az oxigénnek a szervezetben számos fontos szerepe van. A sejtek a mitokondriumokban zajló oxidatív metabolizmus (foszforiláció) által fedezik energiaigényüket. Az oxigénnek központi szerepe van az infekció elhárításában, a neutrophil leukocyták, makrofágok működése oxigéndependens, szubsztrátként használják a baktériumok elleni védekezésük során, oxigén szabadgyököket (ROS) képezve. Az O₂ gátolja a bakteriális toxinok termelődését. A sebgyógyulás minden fázisa több oxigént igényel (1). A sejtosztódás, a proteinszintézis, az extracelluláris mátrix képzése, a kollagénszintézis, a fokozott metabolizmus miatt több energiára van szükség (2). Oxigéntöbbletet kíván a sebgyógyulás során maga az infekcióvédelem, továbbá a képződő reaktív oxigéngyököknek szerepük van az értónus szabályozásban, az endothel sejtszignál indukcióban (H₂O₂ celluláris jelátvivőként működik: redox szignál), a sejtdegradáció, sejt migráció, sejtproliferáció, valamint az angiogenezis szabályozásában (4). Az O₂ triggereli a fibroblast - myofibroblast differenciációt, a kollagénke-

resztkötések kialakulása is oxigén jelenlétében működő folyamat, továbbá segíti a sebösszehúzódot. A szövetkárosodást követően kialakult gyulladás területén a phagocytta NADPH-oxidáz által nagy mennyiségű a ROS produkció. A redox szignál viszont csak a szöveti oxigenizáltság felhasználásával tud létrejönni, ennél fogva a hypoxia számos ROS-függő növekedési faktor funkcióképtelenségéhez és molekuláris mechanizmusok (pl. sejt migráció, integrin funkció) működőképességéhez vezet. A hypoxia proteinszintézisgátló hatása révén szintén akadályozza a sebgyógyulás folyamatát (2, 3).

A hypoxia okai krónikus sebek esetén

Az oxigénszállítás a vérben egyrészt a plazmában fizikailag oldott állapotban, másrészt a haemoglobinnal kémiai kötésben történik, míg az ereken kívül a sejtek oxigénellátása diffúzió útján valósul meg. A sebalap oxigénellátását egyrészt centrális tényezők, mint a haemoglobinszint, a tüdő-, szív működés, másrészt perifériás tényezők határozzák meg. Ha a szövetekbe a véráramon át nem

jut elegendő oxigén, hypoxia lép fel. A hypoxia a szövet oxigénigényénél kevesebb oxigénellátottságot jelent, relatív fogalom, az adott szövet egészséges állapotú oxigénellátottsági szintjénél alacsonyabb parciális O₂ nyomás esetén jön létre. Krónikus hypoxia metabolikus elégtelenség által sejtpusztuláshoz, szövetelhaláshoz vezet. Az érrendszer részéről az artériás, a vénás és a nyirokrendszer is érintett lehet, az erek „átjárhatósága”: érszűkület, oedema okozta kompresszió, stasis, a kapilláris sűrűség csökkenése hypoxiához vezet. Ischaemia esetén a perfúziós zavar elégtelen tápanyagellátással párosul. Krónikus vénás betegség során kialakuló atrophie blanche esetén a kapilláris sűrűség mértéke < 5/mm², míg normál bőrterületben > 30/mm². 30 Hgmm-es szöveti oxigéntenzió értéke alatt sebgyógyulás nem várható. A sebben szöveti hypoxia a perifériás érrendszeri betegség mellett a gyógyuló szövet fokozott oxigénszükséglete következtében jöhet létre. Ez részben a megnövekedett metabolikus aktivitás, másrészt a ROS képzésekor történő oxigénfelhasználás következménye (3).

A szöveti hypoxia korrigálásának terápiás lehetőségei

A közlemény célja a sebkezelésben használható oxigénterápiás lehetőségek áttekintése, azok jellemzőinek és indikációinak összefoglalása, alapul véve a European Wound Management Association (EWMA) ajánlását (25). A seb oxigenizáltsági szintjének emelése történhet lokális vagy szisztémás módon. A lokális terápiás megközelítés egyik csoportjába olyan készülékek, illetve az érintett végtag befogadására alkalmas eszközök tartoznak, amelyek a seb oxigénellátását fizikai módon, normobár, vagy alacsony nyomású O₂ folyamatos áramoltatásával fokozzák. A lokális oxigénterápiák másik csoportjába kötszerek, hidrogélek és oldatok tartoznak, amelyek vagy biokémiai mechanizmus révén oxigént bocsájtanak ki, illetve oxigéntranszferként az oxigén direkt diffúzióját elősegítve emelik a seb O₂ ellátását, vagy reaktív oxigéngyököket tartalmazva avatkoznak be a sebgyógyulás folyamatába.

A hiperbár oxigénterápia, mint szisztémás oxigénkezelési mód során pedig magas nyomású kamrában történő oxigén belélegzése által emelkedik meg a szövetek parciális oxigénnyomása és a seb oxigénszintje (5, 6).

Folyamatos normobár oxigénterápia

Az ebbe a csoportba tartozó készülékek (pl. EpiFLO®, Natrox®) a sebalaphoz egy kisméretű hordozható elemes oxigénkoncentrátorból, egy a sebalappal direkt érintkező vékony csövön keresztül folyamatosan normobár nyomású oxigént áramoltatnak. Ezen eszközök napi 24 órában biztosítanak oxigénáramlást a sebalaphoz egy okklúzív kötés alatt. Kötéscserét hetente, a generátor cseréjét 1-2 hét után szükséges végezni. Diabetese lábfejkély, vénás lábszárfejkély, nyomási fejkély kezelésében történtek kis esetszámú vizsgálatok, az eredmények alapján e módszer gyenge evidenciájú, Grade 2C ajánlású (7, 8).

Állandó alacsony nyomású oxigénterápia

Az állandóan alacsony nyomású oxigént biztosító módszernél a rendszer egy mobil kamrában, műanyag tartályban (OxyCare®), vagy egyszerűhasználatos műanyag csizmában („O₂ Boot”) gyors áramlású, folyamatosan, legfeljebb 35 Hgmm nyomású oxigénellátást biztosít. A fekélyes végtagot kötés nélkül szabadon kell a kezelőtartályba/cszimába behelyezni, a kezelési idő alkalmanként: 60-90 perc. Diabetese fekély, vénás fekély, infektált műteti seb, gangraena, nyomási fekély, továbbá bőrgraft kitapadásánál, égés, fagyás, amputációs csont esetén próbálták ezen eljárást, azonban kevés evidencia támasztja alá a módszer hatásosságát (25).

Ciklikusan magasabb nyomású oxigénterápia

A magasabb, ciklikus nyomású oxigénterápiás (Topical Wound Oxygen: TWO₂®) rendszer abban különbözik más lokális oxigénáramlásos módszerektől, hogy 5-50 Hgmm közötti, ciklikusan változó oxigénnyomást biztosít egyidejű párasítással. Előnye, hogy a magasabb nyomásgradiens eredményeképpen az O₂ mélyebbre képes diffundálni a hypoxiás sebszövetbe, ezáltal a sebgyógyulás összetett molekuláris és enzimikus folyamatait hatékonyabban akkelerálja. Továbbá a ciklikus nyomásváltozás nonkontakt kompressziót idéz elő a végtagon, ami csökkenti a perifériás oedemát és stimulálja a sebperfúziót. Ennél a módszernél is a sebet szabadon hagyva, kötés nélkül kell a végtagot a kezelőtartályba, vagy műanyag „zsákba” helyezni, alkalmanként a kezelési idő: 60-90 perc. Prospektív klinikai vizsgálatokban vénás lábszárfejkély kezelésében a TWO₂® rendszert összehasonlítva a csak konvencionális kompressziós kötés alkalmazásával végzett sebkezeléssel, szignifikánsan több esetben észleltek komplett sebgyógyulást, valamint rövidebb sebgyógyulási időt (9). Emellett kóros baktérium kolonizáció eradikációját is segíti a TWO₂®. Megfigyelték, hogy a meticillin-rezisztens Staphylococcus aureusszal (MRSA) kolonizált fekélyeknél a ciklikus nyomású oxigénterápiás rendszer alkalmazása mellett a betegek csaknem 50 %-ánál eliminálódott az MRSA a sebből. Diabetese lábfejkélynél végzett klinikai vizsgálatban e terápia alkalmazása mellett 37 %-kal több esetben jelentkezett komplett sebgyógyulás a konzervatív kezeléshez képest (10). Vénás lábszárfejkélynél és diabetese lábfejkélynél Grade 1B szintű e terápiás mód ajánlása (25).

Oxigénbocsátó kötszerek és gélek

Az ebbe a csoportba tartozó lokális oxigénterápiás termékek vagy kötszerekből felszabaduló tiszta oxigént, vagy biokémiai mechanizmus által hidrogélben generált oxigént bocsájtanak ki. Az oxigéntartalmú kötszerekben a vesiculákba ágyazott tiszta oxigén azáltal szabadul fel, hogy a kötszer belseje elfolyósodik a sebváladékkal való érintkezést követően (OxyBand®). Debridementet követően javasolt a sebre helyezésük. A hidrogél kötszerek kémiai, illetve biokémiai úton biztosítanak megnövelt lokális oxigénellátást. Ezek az okklúzív kötések a 0,3 %-os hidrogénperoxid reaktivitását használják ki, amely a sebalap-

játszik szerepet, meggyorsítva a metabolizmust akcelerálja a sebgyógyulást (22, 23). A módszer a sebgyógyulást az alábbi hatásai révén segíti: csökkenti a szöveti ischaemiát, a perivaszkuláris szövetekben az NOS stimulálása által megemeli a NO szintet, ezáltal értágító hatását, továbbá csökkenti az oedemát. Pozitív hatással van a gyulladáshoz vezető reakcióra, azáltal, hogy csökkenti a TNF α , IL-1 β , IL-8 génexpressziót, valamint gátolja a reperfüziós fenoménra jellemző gyulladáshoz vezető kaszkádot, a leukocyták aktiválódását és adhézióját. A HBOT által előidézett hyperoxia fokozza a VEGF gén expressziót, a kapilláris endothel osztódáshoz szükséges VEGF és PDGF szint emelése révén stimulálja a kapilláris képződést és az új erek megjelenését a sebben. Azáltal, hogy a PDGF működése O₂ dependens H₂O₂-hoz kötött, PDGF-el együtt alkalmazott HBOT elősegíti az ischaemiás sebek gyógyulását (20, 21). A kezelés fokozza a sejtproliferációt, gyorsítja a kollagén depozíciót, ezenkívül növeli a perifériás keringésben az érösszezsűrés számát. A hyperoxia hatására endotheliális progenitor sejtek (EPC) mobilizációja észlelhető, a csontvelő progenitor sejt-produkciója NO függő folyamat. A HBOT anaerob baktériumok esetében, mint *Clostridium perfringens*, *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus faecalis* direkt baktericid hatású. Azáltal, hogy növeli a seb oxigéntenzióját, stimulálja a leukocyták mikroba oxidatív killingjét, továbbá mind aerobok, mind anaerobok esetében bakteriosztatikus hatású (19). Gátolja a bakteriális toxinok termelődését, valamint bőr-lágyrészfertőzés esetén különböző antibiotikummal (linezolid, vancomycin, teicoplanin, ciprofloxacín, imipenem) együtt alkalmazva szinergista hatású. A kezelés időtartama napi 1-2 alkalommal 60-120 perc több héten keresztül, a kezelés hatékonyságát szöveti O₂ tenzió mérésével javasolt kontrollálni.

HBOT indikációs területei a sebkezelésben

Diabetikus lábfekély (Wagner, valamint University of Texas klasszifikáció esetén 3. fokozat), amennyiben 4 hetes adekvát kezelés ellenére sem jelentkezik javulás a seb állapotában (Grade 2B ajánlás) (24). Érszűkületi beavatkozást nem igénylő artériás lézióhoz társuló vagy vaszkuláris rekonstrukció után fennálló ischaemiás fekély, illetve gangraena esetén: 1. diabetikus betegeknek fennálló krónikus kritikus ischaemia esetén (Grade 1A); 2. arteriosclerotikus betegeknek (Grade 2B). Krónikus kritikus végtagischaemia periódikus fájdalom, perzisztáló nyugalmi végtagfájdalom, több mint 2 hétig tartó rendszeres analgetikum-szükséglet esetén áll fenn, vagy ha lábon jelentkezik fekély, illetve gangraena; nem diabetikus betegnél kevesebb, mint 50 Hgmm-es systoles bokanyomás, míg diabetikus betegeknek 30 Hgmm-nél alacsonyabb lábujjnyomás érték esetén. Krónikus, nem gyógyuló, nem diabetes eredetű fekélyeknél, továbbá rekuráló, immunszuppresszív terápiára nem reagáló multiplex vasculitises fekélyek esetében (Grade 3C).

HBOT legalább 4 hetes standard sebkezelés mellett nem javuló sebeknél: megfelelő debridement, infekciókontroll alkalmazása mellett, illetve igazolt lokális sebhypoxia fennállásakor (Grade 1C) javasolt. Multiinterven-

cionális kezelés részeként HBOT alkalmazása jön szóba calciphylaxisban (Grade 3C). A EWMA ajánlása szerint diabetikus lábfekélynél HBOT alkalmazása előtt angiológiai invazív, illetve noninvazív vizsgálatok elvégzése indokolt revaszkularizáció megítélése végett.

Kontraindikációk: pneumothorax, láz, claustrophobia, terhesség, súlyos szívelégtelenség, kezeltlen asthma, kemoterápia. A terápia szövődeményeként középfül barotrauma léphet fel. Klinikai vizsgálatok alapján diabetikus lábfekélynél a sebgyógyulási idő több mint 6 héttel csökkenthető a konvencionális kezeléshez képest, valamint komplex hatása révén az amputáció prevencióban van szerepe, 1 éves utánkövetésnél felére csökkenthető a diabetikus lábfekély okozta szövődemények miatt végzett amputációs ráta. A hiperbár oxigénterápiát multidiszciplináris kezelés részeként adjuváns terápiaként javasolt alkalmazni a krónikus nem gyógyuló sebeknél (25).

Megbeszélés

A krónikus sebek multifaktoriális eredetűek, kialakulásukban etiológiától függetlenül a hypoxiának központi szerepe van. A nem gyógyuló sebekre általában jellemző extrém hypoxia, anoxia közeli hypoxia nem összeegyeztethető a szöveti regenerációval. A sebgyógyuláshoz a seb megfelelő szöveti oxigenizáltsága szükséges, amely azonban önmagában még nem elegendő feltétel a gyógyuláshoz. Alapvető a kiváltó ok felderítése, oki terápia alkalmazása, a seb szöveti hypoxiájának korrekciója a sebkezelés kiegészítő eleme. A szöveti O₂ nyomás korrigálását eredményező eljárások előnyösen befolyásolja más terápiák, mint pl. a növekedési faktorok sebgyógyulásra kifejlesztett hatékonyságát, illetve transzplantátum megtapadását. Fentiek alapján a korábban a **TIME** mozaikszóval leírt sebkezeléshez a feltételek (Tissue removal, Infection control, Moisture Balance, Edge Advancement), az alábbi mozaikszóra látszik módosulni a EWMA állásfoglalása szerint: **MOIST** (Moisture Balance, Oxygen, Infection control, Supplemental treatments: növekedési faktorok, bőrpótlás, Tissue removal: debridement).

IRODALOM

1. Gottrup F.: Oxygen in wound healing and infection. *World J Surg* (2004); 28(3):312–315. <https://doi.org/10.1007/s00268-003-7398-5>.
2. Sen CK.: Wound healing essentials: let there be oxygen. *Wound Repair Regen* (2009) 17(1), 1–18. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00436.x>.
3. Hunyady J.: Az oxigén sebgyógyulásban betöltött szerepe. *Sebkezelés-Sebgyógyulás* (2014) 17(2) 4–15.
4. Rhee S.: Cell signaling. H₂O₂, a necessary evil for cell signaling. *Science* (2006) 312, 1882–1883.
5. Gordillo GM, Roy S, Khanna S és mtsai.: Topical oxygen therapy induces vascular endothelial growth factor expression and improves closure of clinically presented chronic wounds. *Clin Exp Pharmacol*

- Physiol (2008) 35(8), 957–964. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2008.04934>.
6. *Dissemond J, Kroger K, Storck M és mtsai.*: Topical oxygen wound therapies for chronic wounds: a review. *J Wound Care* (2015) 24(2), 53–63. <https://doi.org/10.12968/jowc.2015.24.2.53>
 7. *Yu J, Lu S, McLaren AM és mtsai.*: Topical oxygen therapy results in complete wound healing in diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* (2016) 24(6), 1066–1072. <https://doi.org/10.1111/wrr.12490>.
 8. *Niederauer MQ, Michalek JE, Armstrong DG.*: Prospective, randomized, double-blind multicenter study comparing continuous diffusion of oxygen therapy to sham therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *J Diabetes Sci Tech* (2017) 1–7. <https://doi.org/10.1177/1932296817695574>.
 9. *Tawfick WA, Sultan S.*: Technical and clinical outcome of topical wound oxygen in comparison to conventional compression dressings in the management of refractory nonhealing venous ulcers. *Vasc Endovascular Surg* (2013) 47(1), 30–37. <https://doi.org/10.1177/1538574412467684>.
 10. *Frykberg RG, Banks J.*: Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. (2015) 4(9), 560–582. <https://doi.org/10.1089/wound.2015.0635>.
 11. *Thorn RM, Greenman J, Austin AS.*: An in vitro study of antimicrobial activity and efficacy of iodine-generating hydrogel dressings. *J Wound Care* (2006) 15(7), 305–310. <https://doi.org/10.12968/jowc.2006.15.7.26929>.
 12. *Davis P, Wood L, Wood Z és mtsai.*: Clinical experience with a glucose oxidase containing dressing on recalcitrant wounds. *J Wound Care* (2009) 18(3), 114–121. <https://doi.org/10.12968/jowc.2009.18.3.39812>.
 13. *Wood L, Wood Z, Davis P és mtsai.*: Wilkins J. Clinical experience with an antimicrobial hydrogel dressing on recalcitrant wounds. *J Wound Care* (2010) 19(7), 298–303. PMID: 20616771.
 14. *Petri M, Stoffels I, Jose J és mtsai.*: Photoacoustic imaging of real-time oxygen changes in chronic leg ulcers after topical application of a haemoglobin spray: a pilot study. *J Wound Care*. (2016) 25(2), 87–91. <https://doi.org/10.12968/jowc.2016.25.2.87>.
 15. *Hunt SD, Elg F.*: Clinical effectiveness of hemoglobin spray (Granulox®) as adjunctive therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers. *Diabetic Foot & Ankle*. (2016) 7, 33101. doi: 10.3402/dfa.v7.33101.
 16. *Strohal R, Kröger VG, Kurz P és mtsai.*: Expert consensus to practical aspects of wound therapy with hemoglobin spray. *Wundmanagement* (2016) 5, 276–284.
 17. *Piaggese A, Goretti C, Mazzurco S és mtsai.*: A randomized controlled trial to examine the efficacy and safety of a new super-oxidized solution for the management of wide postsurgical lesions of the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds* (2010) 9(1), 10–15. <https://doi.org/10.1177/1534734610361945>.
 18. *Sakarya S, Gunay N, Karakulak M és mtsai.*: Hypochlorous Acid: an ideal wound care agent with powerful microbicidal, antibiofilm, and wound healing potency. *Wounds* (2014) 26(12), 342–350. PMID: 25785777.
 19. *Cimşit M, Uzun G, Yıldız S.*: Hyperbaric oxygen therapy as an anti-infective agent. *Expert Rev Anti Infect Ther* (2009) 7(8), 1015–1026. <https://doi.org/10.1586/eri.09.76>.
 20. *Kendall AC, Whatmore JL, Harries LW és mtsai.*: Changes in inflammatory gene expression induced by hyperbaric oxygen treatment in human endothelial cells under chronic wound conditions *Exp Cell Res* (2012) 318(3), 207–216. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2011.10.014>.
 21. *Hopf HW, Gibson JJ, Angeles AP és mtsai.*: Hyperoxia and angiogenesis. *Wound Repair Regen* (2005) 13(6), 558–564. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2005.00078>.
 22. *Thackham JA, McElwain DL, Long RJ.*: The use of hyperbaric oxygen therapy to treat chronic wounds. *Wound Repair Regen* (2008) 16(3), 321–330. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00372.x>
 23. *Fife CE, Hopf H.*: Discussion. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg* (2011) 127, 142–143. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181fb5443>.
 24. *Liu R, Li L, Yang M és mtsai.*: Systematic review of the effectiveness of hyperbaric oxygenation therapy in the management of chronic diabetic foot ulcers. *Mayo Clin Proc* (2013) 88(2), 166–175. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.10.021>.
 25. *Gottrup F, Dissemond J, Baines C és mtsai.*: Use of Oxygen Therapies in Wound Healing. *J Wound Care*. (2017) 1 26, 1-43. doi: 10.12968/jowc.2017.26.Sup5.S1.

Érkezett: 2020. 03. 30.
Közlésre elfogadva: 2020. 03. 31.