

\*Paweł Stanirowski, Włodzimierz Sawicki

## Nowoczesne metody terapii trudno gojących się położniczo-ginekologicznych ran pooperacyjnych – analiza przydatności i skuteczności stosowania

### Modern methods of therapy of hard-to-heal post-operative wounds in obstetrics and gynecology – analysis of applicability and effectiveness of use

Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Włodzimierz Sawicki

#### Streszczenie

Nieprawidłowe gojenie się ran pooperacyjnych stanowi istotny problem medyczny na świecie. Zakażone, przewlekłe i trudno gojące się rany prowadzące do rozejścia powłok w obrębie miejsca operowanego narażają pacjenta na wystąpienie licznych powikłań, wydłużają okres hospitalizacji i generują dodatkowe koszty leczenia. W odniesieniu do położnictwa i ginekologii i dwóch najczęściej wykonywanych procedur zabiegowych – histerektomii brzusznej i cięcia cesarskiego, odsetek zainfekowanych ran pooperacyjnych wynosi 1,8-11,3%, a w ok. 0,3-1,2% przypadków dochodzi do następczego rozejścia rany. Istnieje zatem konieczność poszukiwań nowych metod zaopatrywania ran pooperacyjnych w położnictwie i ginekologii, które zastąpią tradycyjnie stosowane suche opatrunki. W ciągu ostatnich dwudziestu lat w piśmiennictwie pojawiły się liczne doniesienia na temat nowatorskich metod leczenia ran, które dzięki posiadanym właściwościom poza zewnętrzną osłoną rany stymulują naturalne procesy reparacji tkanek, zapewniają właściwe środowisko dla procesu gojenia, a także zabezpieczają wewnątrz rany przed rozwojem infekcji. Do alternatywnych metod terapii przewlekłych i trudno gojących się ran należą między innymi preparaty osocza bogatopłytkowego i komórkowych czynników wzrostu, opatrunki podciśnieniowe oraz wykazujące właściwości przeciwbakteryjne opatrunki zawierające srebro. W niniejszej pracy na podstawie przeglądu dostępnego piśmiennictwa omówiono możliwości stosowania oraz skuteczność wymienionych metod w terapii trudno gojących się położniczo-ginekologicznych ran pooperacyjnych.

Słowa kluczowe: rana pooperacyjna, osocze bogatopłytkowe, komórkowy czynnik wzrostu, terapia podciśnieniowa ran, opatrunki zawierające srebro

#### Summary

Impaired healing of post-operative wound constitutes a significant medical problem worldwide. Infected, chronic and hard-to-heal wounds leading to dehiscence of the surgical site layers expose patient to the development of numerous complications, prolong hospital stay and result in additional costs of treatment. In relation to obstetrics and gynecology and the two most commonly performed surgical procedures – abdominal hysterectomy and cesarean section rate of infected post-operative wounds is reported to be as high as 1.8-11.3% and in approximately 0.3-1.2% of all cases subsequent wound dehiscence occur. As a result new methods of post-operative wound treatment in obstetrics and gynecology need to be explored, which will replace traditional dry dressings. In the last twenty years in the literature there have been numerous reports of novel strategies in the treatment of chronic and hard-to-heal wounds which additional properties allow them to stimulate natural processes of tissue reparation, provide an appropriate environment for the healing process and protect wound bed against the development of infection alongside covering of the wound. Preparations of platelet-rich plasma and cellular growth factors, negative-pressure wound therapy and antibacterial silver-containing dressings are examples of these alternative methods. Based on a review of available literature presented paper discusses the applicability and effectiveness of aforementioned methods in the treatment of hard-to-heal post-operative wounds in obstetrics and gynecology.

Key words: post-operative wound, platelet-rich plasma, cellular growth factor, negative pressure wound therapy, silver-containing dressings

## WSTĘP

Zaburzenia procesu gojenia ran pooperacyjnych stanowią istotny problem medyczny na całym świecie. Pomimo iż zidentyfikowano czynniki ryzyka odpowiedzialne za nieprawidłowy przebieg gojenia, a stale wzrastający poziom wiedzy medycznej z zakresu reparacji i regeneracji tkanek doprowadził do opracowania licznych, nowych zaleceń i metod postępowania, nadal w wielu przypadkach możliwości skutecznego leczenia ran pooperacyjnych pozostają ograniczone. Przewlekłe, trudno gojące się rany będące powikłaniem różnych zaburzeń związanych z niedostatecznym zaopatrywaniem komórek w tlen i składniki odżywcze stanowią źródło infekcji i prowadzą do rozwoju martwicy okolicznych tkanek. Nieleczona lub leczona niewłaściwie rana pooperacyjna może ponadto penetrować w głąb powłok, tworząc owrzodzenie, którego skutkiem jest jej rozejście. W rezultacie pacjent zostaje narażony na wystąpienie kolejnych powikłań, wydłuża się przewidywany czas hospitalizacji, a koszty leczenia rosną. To właśnie powyższe argumenty powodują, iż właściwe leczenie ran pooperacyjnych jest obecnie jednym z priorytetów dla większości zabiegowych dyscyplin medycznych.

Położnictwo i ginekologia należą do dziedzin, których problematyka gojenia ran dotyczy w szczególności sposób. Według danych pochodzących z piśmiennictwa w przypadku dwóch najczęstszych położniczo-ginekologicznych procedur inwazyjnych – cięcia cesarskiego i histerektomii brzusznej, odsetek zakażonych, trudno gojących się ran pooperacyjnych wynosi 1,8-11,3%, a w 0,3-1,2% przypadków dochodzi do następczego rozejścia rany (1-5). Rzadziej wykonywane radykalne usunięcie sromu metodą Waya charakteryzuje się nieprawidłowym przebiegiem gojenia rany w 40-60% przypadków (6). Wymusza to na badaczach konieczność poszukiwania nowych, skuteczniejszych metod w zakresie leczenia położniczo-ginekologicznych ran pooperacyjnych.

Współczesna koncepcja leczenia trudno gojących się ran pooperacyjnych zakłada jego pełną kompleksowość. Oznacza to konieczność jednoczesnego prowadzenia leczenia systemowego wraz z działaniami terapeutycznymi bezpośrednio w miejscu uszkodzenia. Leczenie systemowe ukierunkowane na chorobę podstawową ma na celu stworzenie warunków sprzyjających gojeniu m.in. poprzez eliminację czynników ryzyka odpowiedzialnych za nieprawidłowy przebieg gojenia np. otyłości, cukrzycy, niedożywienia, nikotynizmu. Miejscowe leczenie ran zgodnie z opracowaną przez European Wound Management Association strategią TIME (*T – tissue management, I – infection and inflammation control, M – moisture balance, E – epithelial advancement*) obejmuje kolejno: oczyszczanie rany, kontrolę infekcji i zapalenia w ranie, zapewnienie odpowiedniej wilgotności i stymulację naskórkowania (7). Oczyszczanie rany ma na celu usunięcie z jej łóżyska wszelkich zanieczyszczeń w postaci ciał obcych, tkanek martwiczych i wysięku. Może mieć ono

charakter inwazyjny z wykorzystaniem narzędzi chirurgicznych oraz zachowawczy obejmujący oczyszczanie mechaniczne, enzymatyczne lub autolityczne. Redukcję zakażeń osiąga się przez podawanie profilaktycznej dawki antybiotyku w okresie okołoperacyjnym, a także przez stosowaną pooperacyjnie lavaseptykę polegającą na przemywaniu rany preparatem antyseptycznym przed każdorazową zmianą opatrunku (8-10). Zapewnienie właściwej wilgotności w dnie rany i wspomaganie zachodzących w niej procesów samoodnowy to z kolei zadania, w których kluczową rolę odgrywają nowoczesne, aktywne biologicznie opatrunki.

Inicjatorem i twórcą aktywnych opatrunków był Winter, który w 1962 r. udowodnił, że środowisko wilgotne opatrunku dwukrotnie przyspiesza reepitelizację i proces gojenia w porównaniu z tradycyjnym opatrunkiem wysuszającym (11). Badania prowadzone przez jego następców przyniosły potwierdzenie tej koncepcji i doprowadziły do opracowania modelu „idealnego” opatrunku. Zgodnie z jego założeniami stosowany miejscowo kompres powinien nie tylko zapewnić zewnętrzną osłonę rany, ale przede wszystkim stymulować zachodzące w niej procesy samoodnowy m.in. przez zapewnienie aktywnego oczyszczania rany, odpowiedniej wilgotności w dnie rany, optymalnego pH, wymiany gazowej oraz termoregulacji (12). „Idealny” opatrunek powinien ponadto pochłaniać nadmiar wysięku, nie wywoływać reakcji alergicznych oraz być łatwy do nakładania i usuwania, tak by nie uszkadzać brzegów rany podczas jego zmiany. Odchodzi się zatem od tradycyjnych metod opatrywania ran suchym bądź wysychającym opatrunkiem gazowym. Suchy kompres nie spełnia bowiem żadnej dodatkowej funkcji poza zewnętrzną osłoną rany. Ponadto zmianie suchego opatrunku może towarzyszyć uraz nadbudowanych struktur tkankowych, co znacznie wydłuża całkowity czas gojenia.

Zaproponowany model opatrunku stał się podstawą do rozpoczęcia poszukiwań nowych, skuteczniejszych metod leczenia ran. Do najbardziej nowatorskich i stosowanych w praktyce klinicznej zaliczają się preparaty komórkowych czynników wzrostu, opatrunki podciśnieniowe (ang. negative pressure wound therapy – NPWT) czy wykazujące właściwości przeciwbakteryjne opatrunki z dodatkiem srebra. Istnieją liczne doniesienia dowodzące skuteczności wyżej wymienionych metod w leczeniu ran m.in. z zakresu chirurgii ogólnej, plastycznej i urazowej (13, 14). W odniesieniu do położnictwa i ginekologii liczba opublikowanych dotychczas badań na temat przydatności czynników wzrostu, NPWT oraz opatrunków zawierających srebro w terapii trudno gojących się ran jest nad wyraz skąpa i ciągle niewystarczająca. Biorąc po uwagę mnogość procedur zabiegowych wykonywanych w obrębie kobiecych narządów płciowych oraz stale wzrastającą liczbę pacjentek, u których wykonywane jest cięcie cesarskie, ocena przydatności i skuteczności stosowania wspomnianych metod w leczeniu ran pooperacyjnych w położnictwie i ginekologii wydaje się uzasadniona.

## FIZJOLOGIA GOJENIA RAN

Gojenie ran jest złożonym i dynamicznym procesem przywracania struktur komórkowych i warstw tkanek. U człowieka polega on na reparacji, czyli wypełnieniu ogniska zniszczenia łącznotkankową blizną. Jest to wykształcony w rozwoju filogenetycznym unikalny proces samoodnowy niespotykany w wielu wyspecjalizowanych narządach ludzkiego organizmu. Zwyczajowo wyróżnia się trzy kolejno następujące po sobie fazy procesu gojenia: fazę zapalną, proliferacyjną oraz włóknienia i remodelingu. W rzeczywistości wymienione fazy płynnie nakładają się na siebie, przez co precyzyjne wyznaczenie granic czasowych pomiędzy nimi jest niemożliwe (12, 15-19).

### Hemostaza i faza zapalna

Bezpośrednio po urazie w okolicy rany zachodzi kaskada procesów, których głównym celem jest uzyskanie hemostazy. Naczynia krwionośne pod wpływem lokalnie uwalnianych norepinefryny, epinefryny, prostaglandyny 2 $\alpha$  i tromboksanu A<sub>2</sub> ulegają obkurczeniu, równocześnie rozpoczyna się wewnątrznaczyniowe formowanie skrzepu. Podstawową rolę w tym procesie odgrywają płytki krwi, które przylegając do uszkodzonej ściany naczynia krwionośnego, wchodzi w kontakt z kolagenem będącym inicjatorem ich aktywacji i agregacji. Pobudzone płytki krwi uwalniają substancje indukujące krzepnięcie, takie jak: czynnik von Willebranda (vWF), fibrynogen, fibronektyna oraz trombospondyna. Efektem ich działania jest sformowanie czopu hemostatycznego i zatrzymanie krwawienia. Ponadto podczas degranulacji trombocyty uwalniają z ziarnistości serotoninę, histaminę, prostaglandyny i liczne cytokiny, m.in. płytkowy czynnik wzrostu (PDGF), transformujący czynnik wzrostu  $\alpha$  i  $\beta$  (TGF  $\alpha$ ,  $\beta$ ), czynnik wzrostu nabłonka (EGF) oraz czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Szczególne znaczenie dla procesu gojenia ran mają PDGF i TGF  $\beta$  będące chemokinami i stymulatorami mitogenezy dla leukocytów i fibroblastów. PDGF odgrywa kluczową rolę we wszystkich fazach prawidłowego gojenia, poza wymienioną powyżej stymulacją migracji i proliferacji komórek stanu zapalnego i fibroblastów, bierze udział w tworzeniu macierzy pozakomórkowej ziarniny, a także w angiogenezie i remodelingu (12, 15-19).

W ciągu pierwszych 6-8 godzin od zranienia rozpoczyna się faza zapalna, która utrzymuje się przez kolejne 2-4 dni. Na skutek działania histaminy, prostaglandyn i leukotrienów dochodzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych, zwiększenia ich przepuszczalności i tworzenia wysięku, co klinicznie manifestuje się jako obrzęk i zaczerwienienie okolicy rany. Do miejsca zranienia pod wpływem chemoatraktantów, takich jak fibronektyna, leukotrien B<sub>4</sub>, czynnik aktywujący płytki krwi (PAF), PDGF i TGF  $\beta$ , napływają leukocyty. Ich zadaniem jest oczyszczenie rany z bakterii, martwych komórek i resztek tkankowych. W początkowym etapie zapalenia dominującą grupę leukocytów w obszarze uszkodzenia stanowią neutrofile. Dzięki posiadanym

właściwościom fagocytarnym i uwalnianym proteazom niszczą bakterie i inne drobnoustroje oraz rozkładają włókna i tkanki martwicze. Około drugiej doby od urazu zwiększa się napływ monocytów, które sukcesywnie zastępują neutrofile w miejscu toczącego się procesu zapalnego. Monocyty po opuszczeniu naczyń krwionośnych w wyniku kontaktu z macierzą pozakomórkową podlegają przemianie fenotypowej i przekształcają się w makrofagi. Jednocześnie zwiększa się ekspresja czynnika stymulującego kolonie makrofagów (M-CSF), który podtrzymuje reakcję zapalną poprzez aktywację i stymulację proliferacji makrofagów. Pobudzone makrofagi fagocytują drobnoustroje, oczyszczają obszar rany oraz produkują liczne cytokiny, m.in. czynnik wzrostu fibroblastów (FGF), insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1), EGF, PDGF, TGF  $\alpha$  i  $\beta$ , interleukinę 1 (IL-1), a także czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Wymienione cytokiny są aktywatorami leukocytów i fibroblastów, a także stymulatorami późniejszej epitelializacji i neowaskularyzacji (12, 15-19).

### Faza proliferacji

Po fazie zapalnej następuje faza proliferacji. Podczas tego etapu pobudzone przez cytokiny (PDGF, TGF  $\beta$ , FGF, EGF) fibroblasty produkują kolagen i biorą udział w tworzeniu ziarniny. Ziarnina będąca postacią tkanki łącznej stanowi prekursor przyszłej blizny. Zawiera bogatą sieć naczyń włosowatych, leukocyty, fibroblasty i miofibroblasty zawieszony w macierzy pozakomórkowej (ECM), której najistotniejszym składnikiem są włókna kolagenu. Dodatkowo w skład ECM wchodzi: glikozaminoglikany, proteoglikany, fibronektyna i elastyna, tworzące podłoże dla migracji komórek biorących udział w procesie gojenia (12, 15-19).

Synteza kolagenu przez fibroblasty rozpoczyna się około 3-5 dnia od urazu i utrzymuje się przez kilka tygodni. W początkowym etapie gojenia fibroblasty wytwarzają głównie kolagen typu III, który stopniowo jest zastępowany przez silniejszy i wytrzymalszy kolagen typu I. Intensywność produkcji kolagenu jest największa między 14 a 28 dniem po zranieniu. Po tym czasie w wyniku wzrostu aktywności enzymatycznej kolagenaz dynamika syntezy nowych włókien kolagenowych zmniejsza się (12, 15-19).

Równocześnie z tworzeniem ziarniny w ranie zachodzi epitelializacja i neowaskularyzacja. Epitelializacja jest procesem, w którym komórki naskórki przesuwają się z obwodu rany do jej środka, wykorzystując jako podłoże utworzoną ziarninę. Stymulatorami migracji keratynocytów są znajdujące się w ECM kolagen i fibronektyna oraz uwalniane czynniki wzrostu: FGF, TGF  $\alpha$ , EGF, a także wytwarzany przez fibroblasty czynnik wzrostu keratynocytów (KGF). Pod ich wpływem komórki naskórki podlegają fenotypowym zmianom mającym na celu umożliwienie im przemieszczanie się, m.in. zanikają łączące je z sąsiednimi komórkami i z błoną podstawną desmosomy i hemidesmosomy oraz formują się pseudopodia. Migracja keratynocytów jest pierwszym etapem epitelializacji i dopiero po

całkowitym przykryciu powierzchni rany pojedynczą warstwą nabłonka rozpoczyna się ich proliferacja. Proces ten zachodzi w okolicy brzegów rany przez podział epidermalnych komórek macierzystych znajdujących się w mieszkach włosowych. Podobnie jak migracja komórek naskórka, proliferacja jest wynikiem działania czynników wzrostu oraz interakcji keratynocytów z białkami podłoża (12, 15-19).

Neowaskularyzacja jest złożonym procesem prowadzącym do powstania nowych naczyń krwionośnych. Podstawowym induktorem neowaskularyzacji w okolicy rany jest niedobór tlenu. Hipoksja stymuluje komórki endotelium, płytki krwi i makrofagi do produkcji VEGF, FGF, TGF  $\beta$  i PDGF. Wymienione czynniki wzrostu pobudzają komórki macierzyste śródbłonna naczyniowego, które migrując i proliferując w ECM, tworzą nowe naczynia krwionośne (12, 15-19).

W następstwie wymienionych powyżej procesów zachodzących w fazie proliferacji wewnątrz rany jest chronione przed szkodliwymi czynnikami ze środowiska zewnętrznego, a nowe naczynia krwionośne opatrują w tlen i składniki odżywcze komórki biorące udział w gojeniu. Faza proliferacji trwa kilka tygodni (12, 15-19).

### Faza włóknienia i remodelingu

Ostatnią fazą gojenia ran jest faza włóknienia i remodelingu rozpoczynająca się około 3-7 dnia od urazu. W jej przebiegu utworzona ziarnina jest stopniowo zastępowana przez tkankę włóknistą, a rana ulega obkurczeniu. Dzieje się tak wskutek zwiększonej syntezy kolagenu przez fibroblasty oraz przekształcenia części z nich w mające zdolność kurczenia się miofibroblasty (12, 15-19).

Proces obkurczania najintensywniejszy między 5 a 15 dniem od zranienia polega na zbliżaniu do siebie brzegów rany. U jego podstaw leżą wspomniane powyżej właściwości kurczliwe miofibroblastów wynikające z posiadania przez nie mikrofilamentów aktynowych podobnych do tych spotykanych w komórkach mięśni gładkich. Filamenty aktynowe tworzące liczne połączenia typu nexus z białkami ECM – fibronektyną i kolagenem, podczas skurczu pociągają za sobą macierz pozakomórkową, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia obszaru rany (12, 15-19).

Wraz ze wzrostem produkcji kolagenu stopniowo zwiększa się aktywność enzymatyczna rozkładających go kolagenaz. Następujący stan, w którym degradacja kolagenu równoważy jego produkcję, jest sygnałem do rozpoczęcia fazy remodelingu. Początkowo nieuporządkowane włókna kolagenowe organizują się w regularne struktury, a dominujący we wczesnym etapie gojenia kolagen typu III jest zastępowany przez kolagen typu I. W wyniku zachodzących przemian formująca się blizna zwiększa swą wytrzymałość. Faza remodelingu trwa od kilku do kilkunastu miesięcy w zależności od wielkości i rodzaju rany. Po jej zakończeniu tkanka blizny osiąga 70-80% wytrzymałości zdrowej skóry (12, 15-19).

### **Preparaty komórkowych czynników wzrostu w terapii trudno gojących się położniczo-ginekologicznych ran pooperacyjnych**

Opracowana współcześnie koncepcja „idealnego” opatrunku zakłada, że nie tylko powinien on pełnić funkcję obronną i zapewniać odpowiednio wilgotne środowisko, ale również bezpośrednio stymulować regenerację komórkową. **Od połowy lat 80. ubiegłego stulecia uwagę naukowców skupiają komórkowe czynniki wzrostu i możliwość ich wykorzystania w terapii przewlekłych, trudno gojących się ran (20).** Czynniki wzrostu będące jednocześnie cytokinami i aktywnymi biologicznie polipeptydami o działaniu auto- i parakrynnym charakteryzuje plejotropowy wpływ na przebieg procesu gojenia. Poprzez wiązanie z receptorami błonowymi komórek docelowych uruchamiają szlaki sygnalizacji wewnątrzkomórkowej i stymulują komórki do proliferacji, różnicowania i migracji (13, 21, 22). Fakt, iż czynniki wzrostu nie przenikają do wnętrza komórki i nie wchodzą w bezpośrednie interakcje z jądrem komórkowym, eliminuje ryzyko działań mutagennych i nie powoduje potencjalnego zagrożenia procesem nowotworowym.

Szeroki zakres działania i mnogość pełnionych funkcji powoduje, iż w wielu dziedzinach medycyny podejmuje się próby wykorzystania preparatów czynników wzrostu w leczeniu różnorodnych zaburzeń i stanów chorobowych. W większości dotyczy to dyscyplin medycznych, takich jak: chirurgia ogólna, chirurgia szcękowo-twarzowa, chirurgia plastyczna, ortopedia i medycyna sportowa (13, 14, 20, 23). Wynika to w znacznej mierze z inwazyjnego charakteru wymienionych specjalności i ze związanej z tym koniecznością naprawy uszkodzonych struktur tkankowych. Gojenie rany pooperacyjnej jest jednym z przykładów działania, gdzie wykorzystanie preparatów czynników wzrostu znajduje poparte badaniami uzasadnienie.

**W 1997 roku Food and Drug Administration w Stanach Zjednoczonych (FDA) zatwierdziła rekombinowany ludzki płytkowy czynnik wzrostu BB (rhPDGF-BB, beklapermin) jako leczenie wspomagające w neuropatycznych owrzodzeniach kończyn dolnych pochodzenia cukrzycowego (14, 20).** Jest to dotychczas jedyny preparat komórkowego czynnika wzrostu, który na podstawie wielośrodkowych, randomizowanych badań uzyskał akceptację do stosowania w przypadkach przewlekłych i trudno gojących się ran i owrzodzeń. Spośród pozostałych czynników wzrostu, czynnik wzrostu keratynocytów (KGF), czynnik stymulujący kolonie granulocytów i makrofagów (GM-CSF) oraz czynnik wzrostu nabłonka (EGF) są jedynymi, których skuteczność w leczeniu przewlekłych owrzodzeń żylnych kończyn dolnych potwierdziły nieliczne badania kliniczne (20). Korzystny wpływ na proces gojenia ran czynników wzrostu, takich jak: VEGF i TGF  $\beta$  wykazano jak dotąd wyłącznie w badaniach na modelu zwierzęcym (20). Ta niewielka liczba randomizowanych i opartych na odpowiednio licznej grupie pacjentów badań

klinicznych nie pozwala na wyciągnięcie ostatecznych wniosków dotyczących użyteczności preparatów czynników wzrostu w leczeniu trudno gojących się ran, w tym pooperacyjnych. Z drugiej strony wysokie koszty związane z otrzymywaniem rekombinowanych preparatów czynników wzrostu oraz technikami aplikacji, które zapobiegałyby zbyt wczesnej degradacji czynników wzrostu w miejscu podania, powodują, że nawet w przypadku udowodnionej skuteczności nie będą one prawdopodobnie stanowić leczenia pierwszego rzutu ran powstałych w wyniku zabiegów inwazyjnych.

**Alternatywą dla rekombinowanych czynników wzrostu może być osocze bogatopłytkowe** (ang. platelet-rich plasma – PRP) będące autologicznym koncentratem płytek krwi w niewielkiej objętości osocza. Powstałe w wyniku odwirowania pełnej krwi PRP charakteryzuje w zależności od wykorzystywanej techniki co najmniej pięciokrotnie wyższe stężenie płytek krwi od fizjologicznego (23). W rezultacie w otrzymanym preparacie kilkukrotnie zwiększają się stężenia produkowanych przez trombocyty czynników wzrostu. Do najważniejszych zawartych w PRP zalicza się m.in. 3 izomery PDGF (PDGF $\alpha\alpha$ , PDGF $\beta\beta$ , PDGF $\alpha\beta$ ), TGF $\beta$ 1, TGF $\beta$ 2, VEGF oraz EGF (23). Z uwagi na niewielką objętość osocza PRP zawiera ponadto białka adhezyjne takie jak: fibryna, fibronektyna czy vitronektyna wchodzące w skład macierzy pozakomórkowej ziarniny, a przez to istotne dla procesu gojenia rany. Skuteczność stosowanego PRP zależy przede wszystkim od odpowiedniej techniki otrzymywania zapewniającej możliwie najwyższe stężenie trombocytów w jednostce objętości bez jednoczesnej degradacji. Na świecie opracowano dotychczas kilka systemów do otrzymywania PRP, lecz tylko nieliczne pozwalają na osiągnięcie wymaganego „terapeutycznego” stężenia płytek krwi wynoszącego  $\geq 1 \times 10^6/\mu\text{L}$  (23). Sam sposób otrzymywania osocza bogatopłytkowego generuje mniejsze koszty niż metody inżynierii genetycznej wykorzystywane w produkcji rekombinowanych czynników wzrostu, a autologiczny charakter preparatu eliminuje ryzyko transmisji infekcji wirusowych takich jak wirusowe zapalenie wątroby czy HIV.

Poniżej omówiono dotychczasowe próby wykorzystania preparatów komórkowych czynników wzrostu i PRP w leczeniu trudno gojących się ran pooperacyjnych z zakresu położnictwa i ginekologii na przykładzie laparotomii i radykalnej vulvektomii.

### **Laparotomia**

Laparotomia, czyli operacyjne otwarcie jamy brzusznej, jest jedną z najczęściej wykonywanych procedur zabiegowych w medycynie. Wśród pacjentek oddziałów ginekologicznych główne przyczyny eksploracji jamy brzusznej stanowią łagodne i złośliwe zmiany nowotworowe w obrębie macicy i jajników, nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych oraz endometrioza (5, 24, 25). Histerektomia brzuszna, czyli usunięcie macicy na drodze laparotomii, jest preferowaną metodą postępowania terapeutycznego dla większości z wy-

mienionych powyżej stanów chorobowych (25). Jest to jednocześnie najczęściej wykonywana procedura inwazyjna z zakresu ginekologii operacyjnej. Według danych pochodzących z piśmiennictwa niemal co piąta kobieta przechodzi zabieg usunięcia macicy przed ukończeniem 60 roku życia (26).

Zabiegiem operacyjnym z otwarciem jamy brzusznej w położnictwie jest cięcie cesarskie. W zależności od regionu świata odsetek wykonanych cięć cesarskich w odniesieniu do całkowitej liczby porodów wynosi między 15 a 30%, z wyraźnie zaznaczoną tendencją wzrostową w krajach wysoko rozwiniętych (27, 28).

**Zarówno operacje ginekologiczne związane z otwarciem jamy brzusznej, jak i cięcie cesarskie są zabiegami, których stosunkowo częstym powikłaniem są zaburzenia procesu gojenia ran pooperacyjnych.** W przypadku histerektomii brzusznej odsetek zakażeń rany pooperacyjnej wynosi 3,0-11,3%, a do rozejścia rany dochodzi u 0,3-0,6% pacjentek (1, 2, 5, 24). Cięcie cesarskie jest obciążone ryzykiem wystąpienia wyżej wymienionych powikłań odpowiednio w 1,8-11,3% i 0,4-1,2% przypadków (1, 3, 4, 29, 30).

Czynniki ryzyka odpowiedzialne za nieprawidłowy przebieg gojenia położniczo-ginekologicznych ran pooperacyjnych są podobne do obserwowanych w innych zabiegowych dziedzinach medycyny. Zalicza się do nich m.in. starszy wiek, otyłość, cukrzycę, niedożywienie, infekcje (w przypadku cięcia cesarskiego – zapalenie błon płodowych i łożyska), niedobory odporności, choroby nerek i wątroby, nikotynizm, uprzednią radioterapię, a także trudności techniczne podczas operacji wydłużające całkowity czas zabiegu (1, 12, 18, 31, 32). Duże znaczenie mają ponadto wielkość, kształt i lokalizacja rany oraz rodzaj materiałów użytych do jej zamknięcia.

**Nieliczne badania dotyczące zastosowania czynników wzrostu po zabiegach położniczo-ginekologicznych dowodzą ich korzystnego wpływu na proces gojenia ran** (13, 33, 34). Przeprowadzone przez Shackelford i wsp. randomizowane badanie oceniające skuteczność stosowania rhPDGF-BB w leczeniu ran powstałych po cięciu cesarskim i operacjach ginekologicznych wykazało znamienne skrócenie czasu gojenia rany w przypadku jej rozejścia (33). Wśród 10 pacjentek z grupy badanej po aplikacji 0,01% rhPDGF-BB średni czas do zamknięcia rany liczony od dnia zabiegu wyniósł  $35 \pm 15$  dni, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo  $54 \pm 26$  dni. Po uwzględnieniu różnicy między dniem operacji a dniem wystąpienia rozejścia całkowity czas terapii wyniósł  $29 \pm 14$  dni w grupie badanej i  $47 \pm 24$  dni w grupie kontrolnej. Odnotowana przez badaczy różnica była istotna statystycznie (33).

Fanning i wsp. opublikowali prospektywne, aczkolwiek pozbawione randomizacji badanie oceniające toksyczność żelu bogatopłytkowego oraz jego efektywność w redukcji bólu pooperacyjnego u pacjentek poddanych dużym zabiegom ginekologicznym, m.in. całkowitej histerektomii brzusznej i laparoskopowej histerektomii przezpochwowej (34). Po przeprowadzonej

procedurze wycięcia macicy i uzyskaniu hemostazy badacze aplikowali w bezpośrednią okolicę chirurgicznego cięcia (szczyt pochwy, przymacicza, powięź) uprzednio przygotowany żel bogatopłytkowy. W grupie 55 pacjentek poddanych badaniu naukowcy nie zaobserwowali działań niepożądanych stosowanej terapii. Ból odczuwany bezpośrednio po operacji i w pierwszej dobie po operacji oceniany według dziesięciostopniowej skali wykazywał znacząco mniejsze nasilenie w grupie kobiet, którym zaaplikowano preparat żelu bogatopłytkowego w porównaniu z grupą kontrolną, odpowiednio 2,7 i 2,1 vs. 6,8 i 5,6. Pośrednim rezultatem uzyskanych przez badaczy wyników było zmniejszenie całkowitego zużycia morfiny wykorzystywanej w celu łagodzenia bólu pooperacyjnego w trakcie hospitalizacji z 26 mg w grupie kontrolnej do 17 mg w grupie badanej (34).

### **Radykalna vulvektomia**

Rak sromu jest względnie rzadkim nowotworem żeńskich narządów płciowych stanowiącym około 5% wszystkich przypadków (35). Według danych zgromadzonych w Krajowym Rejestrze Nowotworów w Polsce w 2009 roku odnotowano 436 zachorowań (1,0/100 000 – standaryzowany współczynnik zachorowań) i 232 zgony (0,5/100 000 – standaryzowany współczynnik umieralności) spowodowane rakiem sromu (36). Nowotwór ten zajmuje 23. miejsce pod względem zachorowalności i 21. miejsce pod względem umieralności wśród wszystkich rozrostów złośliwych w populacji polskich kobiet. Szczyt zachorowań na raka sromu przypada na 6. i 7. dekadę życia (35). Jednocześnie na świecie obserwuje się stały wzrost odsetka kobiet chorujących na przedinwazyjną postać nowotworu przed ukończeniem 50 roku życia (35). W Polsce częstość występowania inwazyjnego raka sromu w ciągu ostatnich 10 lat utrzymuje się na względnie stałym poziomie, niemniej widoczna jest stopniowa tendencja wzrostowa (36). Obserwowane zmiany w epidemiologii raka sromu powodują, iż właściwe postępowanie z ranami pooperacyjnymi będzie stanowić coraz istotniejszy aspekt terapii tego nowotworu.

Po opublikowaniu na początku lat 60. ubiegłego stulecia badań przez Waya radykalną vulvektomię z obustronnym wycięciem węzłów chłonnych pachwinowych uznaje się za standardowe leczenie dla większości chorych na raka sromu (35, 37). W zaawansowanych klinicznie przypadkach obejmujących zajęcie przez nowotwór górnej części cewki moczowej, pęcherza moczowego czy odbytnicy, oprócz radykalnego usunięcia sromu z limfadenektomią pachwinową, konieczny jest zabieg wytrzewienia miednicy mniejszej (35). Wymienione interwencje ze względu na lokalizację, rozległość i okaleczający charakter związane są z licznymi powikłaniami pooperacyjnymi. **Najczęstszym i najbardziej istotnym we wczesnym etapie leczenia powikłaniem radykalnej vulvektomii jest nieprawidłowe gojenie ran krocza i pachwin prowadzące do rozejścia ich brzegów.** Wyniki badań Rutledge i

wsp. oraz Podratz i wsp. potwierdzają, że powikłanie to występuje u 53-85% chorych poddanych operacji usunięcia sromu (38, 39). Przy zastosowaniu techniki operacyjnej 3 cięt liczba przypadków rozejścia się rany może być obniżona do 44%, a rozejście rany na znacznym odcinku zdarza się u 14% pacjentek (35, 40, 41). Za przyczynę obserwowanego wysokiego odsetka nieprawidłowo gojących się ran uważa się towarzyszącą radykalnej vulvektomii limfadenektomię. Usunięcie węzłów chłonnych pachwinowych zwiększa ryzyko infekcji rany pooperacyjnej, jak również powoduje przewlekły obrzęk kończyn dolnych, czego rezultatem jest zaburzenie procesu gojenia.

Istnieją nieliczne doniesienia dotyczące wykorzystania preparatów komórkowych czynników wzrostu w leczeniu ran powstałych w następstwie radykalnej vulvektomii. Badania Morelli i wsp. przeprowadzone na grupie 5 pacjentek z nawrotowym rakiem sromu wykazały, iż śródoperacyjne zastosowanie żelu bogatopłytkowego zawierającego duże stężenia czynników wzrostu w sposób istotny przyspiesza gojenie rany po zabiegu rekonstrukcji sromu (42). Obserwacje poczynione przez autorów wykazały ponadto wcześniejsze uruchomienie pacjentek, a w konsekwencji skrócenie pobytu w szpitalu i redukcję kosztów leczenia.

Podobne wyniki do opublikowanych przez włoskich naukowców po zastosowaniu rekombinowanego ludzkiego czynnika stymulującego kolonie granulocytów (r-metHuG-CSF, filgrastim) u kobiet poddanych radykalnej vulvektomii z limfadenektomią pachwinową uzyskali van Lindert i wsp. (6). W pozbawionym randomizacji badaniu w grupie 11 pacjentek, u których zastosowano w okresie okołoperacyjnym filgrastim w dobowej dawce 300 µg, autorzy odnotowali znaczącą redukcję odsetka pooperacyjnego rozejścia rany w porównaniu z historyczną grupą kontrolną. Spośród łącznej liczby 33 ran pachwin i sromu w grupie badanej 69,7% zagoiło się bez żadnych komplikacji, a znacznego stopnia rozejście stwierdzono w 6,1% przypadków ran. W grupie kobiet leczonych zgodnie ze standardowym schematem wartości te wynosiły odpowiednio 25 i 50%.

**W 2004 roku grupa belgijskich naukowców opublikowała wieloośrodkowe, randomizowane badanie oceniające skuteczność filgrastimu w leczeniu ran powstałych po radykalnej vulvektomii z obustronną limfadenektomią oraz jego wpływ na jakość życia pacjentek i całkowity koszt leczenia** (43). Podobnie jak w badaniu van Lindert i wsp., filgrastim podawano w okresie okołoperacyjnym w dawce 300 µg/dzień. Przeprowadzona analiza nie potwierdziła korzystnego wpływu G-CSF na redukcję odsetka zainfekowanych ran. W grupie 16 pacjentek otrzymujących filgrastim zakażenie rany pooperacyjnej stwierdzono u 57,1%, natomiast niepowikłany przebieg gojenia u 14,3%. W grupie kontrolnej otrzymującej placebo powyższe wartości wynosiły odpowiednio 55,6 i 33,3%. Nie wykazano ponadto różnic w jakości życia pomiędzy pacjentkami z obu grup, a całkowity koszt leczenia był wyższy w grupie, gdzie stosowano G-CSF.

Omówione powyżej wyniki badań dotyczące wykorzystania czynników wzrostu w leczeniu ran powstałych w wyniku radykalnej vulvektomii nie dają jednoznacznej odpowiedzi w zakresie ich skuteczności i użyteczności. Biorąc pod uwagę ograniczenia powyższych badań – brak randomizacji oraz małą grupę pacjentek, nie mogą one jednocześnie stanowić podstawy do wyciągnięcia ostatecznych wniosków. Konieczne jest zatem przeprowadzenie prospektywnych, randomizowanych i opartych na odpowiednio licznej grupie pacjentek badań dotyczących wykorzystania preparatów komórkowych czynników wzrostu w leczeniu trudno gojących się ran pachwin i sromu.

### **Opatrunki podciśnieniowe (NPWT) – alternatywa dla standardowych metod leczenia położniczo-ginekologicznych ran pooperacyjnych**

Pierwsze doniesienia dotyczące możliwości zastosowania podciśnienia jako metody terapii przewlekłych i trudno gojących się ran pochodzą z drugiej połowy lat 80. XX wieku. Kostiuhenko i wsp. w opublikowanej pracy wykazali korzystny wpływ próżni jako leczenia wspomagającego chirurgiczne oczyszczanie zakażonej rany (44). W grupie 116 chorych, u których zastosowano eksperymentalną terapię polegającą na przykładaniu do powierzchni rany pompy ssącej wytwarzającej podciśnienie rzędu 100 mmHg na czas 5-10 minut zarówno przed zabiegiem i po zabiegu oczyszczania, autorzy odnotowali znacząco lepsze rezultaty gojenia w porównaniu z grupą 105 pacjentów leczonych w sposób tradycyjny.

Potwierdzeniem koncepcji rosyjskich badaczy była opublikowana w 1997 roku praca Morykwasa i wsp. z wykorzystaniem modelu zwierzęcego (45). Zastosowane przez autorów podciśnienie 125 mmHg przyczyniło się do czterokrotnego zwiększenia przepływu krwi w łożu rany oraz znamiennej redukcji liczby bakterii w obszarze rany z  $10^8$ /gram tkanki do  $10^5$ /gram tkanki po 4 dniach terapii. W grupie kontrolnej podobny rezultat uzyskano po 11 dniach leczenia. Wykazano ponadto istotne statystycznie przyspieszenie formowania ziarniny w porównaniu z grupą kontrolną – wzrost o 63,3% w przypadku stosowania stałego podciśnienia i o 103% przy zmiennym podciśnieniu.

Pochodzące z tego samego roku badanie Argenty i wsp. z wykorzystaniem identycznej metodyki i oceniające kliniczną użyteczność NPWT wykazało znaczące zmniejszenie wysięku w miejscu rany, potwierdzając zaobserwowane wcześniej zwiększenie przepływu krwi i przyspieszenie tworzenia tkanki ziarninowej (46).

Współcześnie NPWT jest uznaną na całym świecie metodą terapii przewlekłych i trudno gojących się ran, której skuteczność potwierdziły liczne badania kliniczne (47, 48). Podobnie do czynników wzrostu, opatrunki podciśnieniowe wpływają na wiele procesów warunkujących prawidłowy przebieg gojenia, m.in. zapewniają wilgotne środowisko, stanowią osłonę przed szkodliwy-

mi czynnikami zewnętrznymi, redukują obrzęk, zwiększają perfuzję naczyniową, a także usuwają wysięk z miejsca uszkodzenia, przez co pośrednio zmniejszają ryzyko infekcji bakteryjnej. W rezultacie systematycznie poszerza się lista wskazań do stosowania NPWT. W 1995 roku FDA zaakceptowała NPWT jako metodę leczenia ostrych i przewlekłych ran pourazowych, siedem lat później do listy wskazań dołączono przypadki ran pooperacyjnych (47).

Na przestrzeni lat powstały liczne, zasadniczo nie różniące się między sobą systemy wykorzystujące technikę NPWT. W skład standardowego zestawu wchodzi najczęściej: poliuretanowa gąbka z porami, samoprzylepna folia uszczelniająca, dren, pompa podciśnieniowa oraz zbiornik na wydzieliny. W zależności od przeznaczenia i sposobu użytkowania urządzenie może mieć charakter stacjonarny lub przenośny, a podciśnienie może być dozowane w sposób ciągły lub zmienny, zwykle w przedziale od 125 do 75 mmHg (47, 48). Najnowsze modele urządzeń do NPWT umożliwiają m.in. pozaszpitalne stosowanie, usuwanie większej ilości wydzieliny oraz irygacje miejsca uszkodzenia płynem obojętnym w połączeniu z roztworem antybiotyków i/lub lokalnie działającymi anestetykami, stosowane są ponadto gąbki zawierające jony srebra (47, 48).

Przeciwwskazania do NPWT obejmują: obecność zmian nowotworowych i tkanek martwiczych w okolicy rany, nieleczone zapalenie kości i szpiku, przetoki pozajelitowe oraz występowanie odsoniętych naczyń, nerwów, kości i organów (48). Ważne jest zatem, aby przed zastosowaniem terapii podciśnieniowej oczyścić ranę z martwicy i pokryć odsonięte struktury powięzią lub nieprzywierającym materiałem, np. silikonowym opatrunkiem, co dodatkowo zabezpieczy przed wrastaniem tkanek do wnętrza poliuretanowej gąbki. W przypadkach współistniejącej infekcji rany istotne jest ponadto miejscowe i/lub systemowe leczenie przy użyciu opatrunków o właściwościach przeciwbakteryjnych, środków przeciwgrzybiczych czy antybiotyków (48).

Podobnie jak w innych metodach wykorzystywanych w leczeniu ran nieodłączny element terapii podciśnieniowej stanowi leczenie chorób współistniejących połączone z eliminacją czynników zaburzających prawidłowy przebieg gojenia np. poprzez wyrównanie zaburzeń metabolicznych powstałych na tle cukrzycy czy niedożywienia (48).

Działania niepożądane NPWT są rzadko odnotowywane. Do najczęstszych należą: zakażenie oraz bolesność i krwawienie towarzyszące zmianie opatrunków wynikające z wrastania tkanki ziarninowej do ich wnętrza (48). Dwóm ostatnim można zapobiegać poprzez stosowanie wspomnianych nieprzywierających silikonowych opatrunków oddzielających tkanki od materiału wypełniającego łożę rany. Stosowane w redukcji bólu zabiegi obejmują ponadto stosowanie zmiennego podciśnienia, zmniejszenie siły ssącej o około 25 mmHg, nasączenie opatrunku roztworem 0,9% chlorku sodu lub 1% roztworem lidokainy na 15-30 minut przed

planowaną zmianą, pokrywanie dna rany hydrożelem, jak również częstsze zmiany opatrunków i premedykację środkami analgetycznymi (48).

Liczba publikacji dotyczących wykorzystania NPWT w leczeniu położniczo-ginekologicznych ran pooperacyjnych, podobnie jak w przypadku czynników wzrostu, jest niewielka. Miller i wsp. opisali przypadek kliniczny rozejścia rany u pacjentki poddanej histerektomii brzusznej, u której zastosowanie podciśnienia rzędu 80 mmHg przez 6-8 godzin dziennie przyczyniło się do całkowitego wygojenia rany po 3 miesiącach terapii (49). Podczas całego okresu leczenia obejmującego trzykrotne zmiany opatrunku w ciągu tygodnia pacjentka nie wymagała podawania środków przeciwbólowych, co według autorów miało przemawiać na korzyść stosowania mniejszych niż ogólnie przyjętych wartości podciśnienia.

W 2004 roku Schimp i wsp. opublikowali pracę dotyczącą skuteczności stosowania terapii podciśnieniowej u pacjentek poddanych dużym zabiegom ginekologicznym, m.in. histerektomii brzusznej i vulvektomii, u których w okresie pooperacyjnym doszło do rozejścia rany (50). Badaniem retrospektywnym objęto grupę 27 kobiet z rozpoznaniem nowotworem złośliwym szyjki macicy, endometrium, jajnika i sromu. W 4 przypadkach NPWT zastosowano bezpośrednio po zabiegu chirurgicznym, w pozostałych w momencie wystąpienia rozejścia około 9 doby po operacji. Zakres użytego podciśnienia zawierał się w granicach 50-125 mmHg, opatrunki zmieniano w odstępach dwudniowych niekiedy po wstępnej analgezji lekami doustnymi. Średni czas stosowania NPWT w badaniu wyniósł 32 (3-88) dni, podczas którego autorzy odnotowali znaczącą redukcję wielkości rany – zmniejszenie o 96% wyjściowej powierzchni. W jednym przypadku terapię przerwano z powodu wystąpienia krwawienia, a wśród pozostałych pacjentek 67% skarżyło się na ból towarzyszący zmianie opatrunków. Poza wyżej wymienionymi nie odnotowano powikłań ani działań niepożądanych zastosowanego leczenia. Podczas ostatniej wizyty (średni follow-up: 52 dni) 96% pacjentek prezentowało całkowite wygojenie rany.

Podobne wyniki do zaobserwowanych przez Schimp i wsp. uzyskała grupa francuskich naukowców. Narducci i wsp. w nierandomizowanym badaniu obejmującym grupę 54 kobiet poddanych radykalnej vulvektomii lub szerokiemu, miejscowemu wycięciu zmiany ze sromu z ubytkiem tkanek przekraczającym 40 cm<sup>3</sup> odnotowali znacząco krótszy okres do całkowitego wygojenia rany po zastosowaniu NPWT w porównaniu z tradycyjnym płukaniem miejsca uszkodzenia 0,9% roztworem chlorku sodu (51). Wśród 30 pacjentek, u których zastosowano w ciągu pierwszej doby po operacji terapię stałym podciśnieniem 100-125 mmHg, średni czas do całkowitego wygojenia rany wyniósł 44,4 ± 18,4 dni, podczas gdy w 24-osobowej grupie kontrolnej – 60,2 ± 28,7 dni. Średni czas stosowania terapii podciśnieniowej obejmujący zmiany opatrunków w odstępach 48-72-godzinnych po uprzedniej

premedykacji analgetykami wyniósł 11 (6-38) dni. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do średniego czasu hospitalizacji. Zaobserwowane przez autorów powikłania NPWT u pacjentek poddanych vulvektomii obejmowały zwężenie przedsionka pochwy i jeden przypadek częściowej martwicy płata skórno-mięśniowego użytego do rekonstrukcji sromu.

Wnioski płynące z analizy powyższego piśmiennictwa pokazują, że terapia z wykorzystaniem podciśnienia może stanowić obiecującą alternatywę dla dotychczas stosowanych metod leczenia ran powstałych po operacjach ginekologicznych. Podobnie jednak jak w przypadku preparatów komórkowych czynników wzrostu, brak jest wystarczającej liczby randomizowanych badań jednoznacznie potwierdzających zasadność wykorzystania NPWT w codziennej praktyce klinicznej. Niezbędne jest opracowanie jednolitego schematu stosowania NPWT określającego w zależności od rodzaju rany optymalną wartość podciśnienia, rodzaj opatrunku i czas trwania terapii. Zasadne wydaje się również zbadanie możliwości stosowania NPWT w połączeniu z innymi metodami leczenia ran, np. czynnikami wzrostu czy opatrunkami zawierającymi srebro.

#### ***Opatrunki zawierające srebro – nowoczesne opatrunki o właściwościach przeciwbakteryjnych w praktyce położniczo-ginekologicznej***

Zakażenie jest jednym z głównych czynników odpowiedzialnych za nieprawidłowy przebieg gojenia rany pooperacyjnej. W warunkach nienaruszonej ciągłości powłok naskórek stanowi mechaniczną barierę ochronną przed patogennymi mikroorganizmami ze środowiska zewnętrznego wspomaganą przez kwasowe środowisko i fizjologiczną florę bakteryjną powierzchni skóry. Niemniej z chwilą nacięcia powłok powyższe mechanizmy tracą na znaczeniu, a rana stanowi otwarte wrota dla wnikających drobnoustrojów. Produkowane przez nie endo- i egzotoksyny zaburzają przebieg poszczególnych faz gojenia, same zaś są przyczyną zubożenia lokalnego środowiska w tlen i składniki odżywcze. Stymulowany obecnością patogenów napływ komórek stanu zapalnego w obszar rany niezbędny w początkowym etapie gojenia w przypadku trudności z opanowaniem infekcji i jej przewlekaniu potęguje hipoksję. W rezultacie powstaje mechanizm błędnego koła, w którym niedobór tlenu wywołuje martwicę tkanek w obszarze rany, co sprzyja dalszemu namnażaniu się drobnoustrojów patogennych. Wyczerpywanie zasobów tlenu w tkankach upośledza ponadto odpowiedź komórkową leukocytów i czyni lokalne środowisko podatnym na kolonizację przez bakterie beztlenowe (52).

Czynniki ryzyka infekcji rany pooperacyjnej są podobne do wymienionych we wstępie czynników upośledzających prawidłowy przebieg gojenia. Zalicza się do nich m.in. starszy wiek, otyłość, cukrzycę,



niedożywienie, nikotynizm, niewydolność nerek, immunosupresję, napromienianie, a także wielkość i głębokość rany, jej lokalizację, czas trwania operacji, rodzaj użytych materiałów szwowych, obecność drenów, uszkodzenia okolicznych tkanek i ich niedokrwienie, pozostawione puste przestrzenie oraz niedostateczną hemostazę (52, 53). Golenie owłosienia, zwłaszcza w dniu poprzedzającym zabieg, podobnie jak przedłużająca się hospitalizacja również odpowiadają za wzrost odsetka infekcji ran pooperacyjnych (53). Ponieważ czynniki ryzyka odpowiedzialne za wystąpienie infekcji rany pokrywają się z czynnikami zaburzającymi prawidłowy przebieg gojenia, to zasadne wydaje się, aby każdy przypadek przewlekłej, trudno gojącej się rany traktować jako ranę potencjalnie zakażoną.

Zgodnie z wytycznymi Centers for Disease Control and Prevention (CDC) rany pooperacyjne z zakresu położnictwa i ginekologii zalicza się do grupy czystych-skażonych (53). Szacuje się, że częstość występowania zakażeń ran w położnictwie i ginekologii wynosi od 3-4 do 8-12% (1, 9, 54-57). W odniesieniu do dwóch najczęściej wykonywanych procedur – histerektomii brzusznej i cięcia cesarskiego, wartości te przedstawiają się odpowiednio jako 3,0-11,3% i 1,8-11,3% (1-3, 29, 55-57).

Drobnoustroje odpowiedzialne za zakażenia położniczo-ginekologicznych ran pooperacyjnych to w większości przypadków endogenna flora pacjentki. Wśród bakterii najczęściej izoluje się: *Staphylococcus aureus*, tlenowe pałeczki Gram-ujemne (*Escherichia coli*, *Proteus* sp., *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp.), *Enterococcus* sp., paciorkowce  $\beta$ -hemolizujące grupy A, B, C i G, bakterie beztlenowe oraz *Pseudomonas aeruginosa* (1, 9, 55-57). Gronkowce metycylooporne (MRSA) wykrywa się w zależności od źródła w 2 do 53% posiewów z zainfekowanych ran (55-57). Rzadkim czynnikiem etiologicznym zakażeń ran pooperacyjnych w ginekologii są grzyby drożdżakopodobne głównie z rodzaju *Candida* sp. (9, 56).

Właściwe postępowanie z zainfekowanymi ranami jest procesem wieloetapowym obejmującym ich oczyszczanie, lavaseptykę oraz stosowanie w zależności od stopnia zaawansowania zakażenia środków działających miejscowo i/lub systemowo. Współcześnie w dobie narastającej oporności bakteryjnej szczególnie istotną rolę odgrywa leczenie miejscowe umożliwiające osiągnięcie wyższych stężeń terapeutycznych leku w obszarze rany, zwłaszcza przy współistniejących zaburzeniach ukrwienia. Przykładem takiego lokalnego działania są opatrunki o właściwościach przeciwbakteryjnych, wśród których **opatrunki zawierające srebro stanowią grupę o najlepiej udokumentowanej skuteczności.**

Właściwości lecznicze srebra w odniesieniu do infekcji ran znano już w czasach starożytnych (14, 58, 59). Współcześnie opatrunki zawierające jony srebra są nowoczesną metodą terapii miejscowej zakażonych i trudno gojących się ran. Wynika to z szerokiego spektrum działania srebra obejmującego zarówno grzyby,

jak i bakterie, w tym cechujące się wysoką opornością wobec stosowanych antybiotyków metycylooporne gronkowce (MRSA) czy oporne na wankomycynę enterokoki (VRE) (14, 52, 58-62). To właśnie powyższe właściwości w połączeniu ze stosunkowo niską toksycznością czynią ze srebra niezwykle wartościową broń w walce z patogenami odpowiedzialnymi za infekcje ran powstałych w wyniku działań jatrogennych.

Mechanizm działania srebra polega na blokowaniu procesu oddychania komórkowego, wiązaniu z kwasami nukleinowymi i ich denaturacji, uniemożliwianiu prawidłowej replikacji oraz zaburzaniu przepuszczalności błon komórkowych drobnoustrojów (14, 52, 58, 59). Odbywa się to na zasadzie reakcji zjonizowanego srebra  $Ag^+$  z białkami, DNA lub RNA i ujemnie naładowanymi jonami chloru obecnymi w komórkach patogenów. Niekorzystną stroną takiego oddziaływania jest wiązanie dodatnio naładowanych jonów  $Ag^+$  przez różnorodne substancje występujące w łożu rany i w obecnych tam płynach. Powoduje to, że w obrębie rany dochodzi do szybkiego spadku stężenia reaktywnego srebra, które mogłoby skutecznie hamować rozwój mikroorganizmów odpowiedzialnych za wystąpienie infekcji. Według piśmiennictwa stężenie srebra w obszarze rany, przy którym obserwuje się jego największą efektywność mierzoną spadkiem liczby drobnoustrojów o 3 rzędy wielkości, powinno przekraczać 30-40 mg/l (14, 52, 58). Istotne jest zatem dla skutecznego leczenia zakażonych ran z wykorzystaniem srebra, aby stosowane opatrunki zapewniały jego odpowiednie stężenie w łożu rany i uwalniały jony  $Ag^+$  przez możliwie najdłuższy czas, co skutkowałoby właściwą aktywnością w miejscu zranienia i zapobiegłoby wykształceniu ewentualnej oporności.

Przez niemalże cztery dekady stosowania azotan srebra i sulfadiazyna srebra zyskały miano „złotych standardów” w leczeniu infekcji ran z wykorzystaniem srebra (52). Obydwa preparaty zawierają dodatnio naładowane jony  $Ag^+$ . W przypadku 0,5% roztworu azotanu srebra i 1% roztworu sulfadiazyny srebra stężenie  $Ag^+$  wynosi odpowiednio 3176 mg/l i 3025 mg/l (14, 52). Są to wartości znacząco przewyższające wymagane 30-40 mg/l, jednakże ze względu na występowanie jonów  $Ag^+$  leki te prezentują niewielką bądź żadną aktywność miejscową (14, 52, 58). Uzyskanie odpowiedniej aktywności srebra w odniesieniu do wspomnianych leków wymaga zatem ich częstych aplikacji w okolicę rany – w przypadku sulfadiazyny srebra wskazana jest dwukrotna zmiana opatrunku w ciągu doby, natomiast przy stosowaniu azotanu srebra opatrunek należy zmienić 12 razy w ciągu 24 godzin (14, 52, 58, 59). Pozostałe formy dostarczenia srebra w celu leczenia zakażonych ran, jak na przykład opatrunki zawierające metaliczne srebro czy posiadające zjonizowaną postać  $Ag^+$ : chlorek srebra i wapniowy fosforan srebra, uwalniają jony  $Ag^+$  przez długi czas, ale w stężeniach niezapewniających jego właściwej aktywności (52, 58). Z kolei opatrunki zawierające karboksymetylocelulozę sodową z dodatkiem jonów  $Ag^+$  cechuje niewielkie

stężenie srebra (1 mg/l) i praktycznie brak miejscowej aktywności (52, 58).

**Nowością w terapii zakażonych ran z użyciem opatrunków zawierających srebro są wprowadzone do użytku pod koniec lat 90. ubiegłego stulecia opatrunki zawierające srebro metaliczne pod postacią nanokryształów.** Ich innowacyjność w porównaniu z wyżej opisanymi technikami leczenia ran polega na uwalnianiu zarówno dodatnio naładowanych jonów Ag (Ag<sup>+</sup>), jak i pozbawionych ładunku cząstek metalicznego Ag (Ag<sup>0</sup>) (14, 52, 58-60). Ponieważ pozbawione ładunku srebro nanokrystaliczne w mniejszym stopniu wchodzi w reakcje z ujemnie naładowanymi cząsteczkami w obszarze rany, to możliwe jest utrzymanie odpowiedniego stężenia i właściwej aktywności srebra przez dłuższy czas. W miarę wyczerpywania się zasobów aktywnego srebra z opatrunku uwalniają się dodatkowe ilości Ag<sup>0</sup> i Ag<sup>+</sup>, zapewniając ciągłość jego dostawy (58). Klinczną implikacją powyższych właściwości jest rzadsza konieczność zmiany opatrunków, co powoduje mniejszą uciążliwość dla pacjenta i chroni ranę przed urazami mogącymi wystąpić w trakcie takiej zmiany (14, 52, 58, 59). „Wkomponowanie” srebra w postaci nanokryształów (< 20 nm) do opatrunku w odróżnieniu od pozostałych form leczenia zakażonych ran, gdzie srebro stanowi niejako dodatek w postaci roztworu, kremu czy dodatkowej warstwy opatrunku, umożliwia ponadto skumulowanie większych ilości Ag w niewielkiej objętości. Pozwala to na uzyskanie wysokiego początkowego stężenia pierwiastka w obszarze rany, które w przypadku stosowania opatrunków z nanokrystalicznym srebrem wynosi 70-100 mg/l i może utrzymywać się na tym poziomie do 7 dni (14, 52, 58, 60).

Wyższosc srebra nanokrystalicznego nad azotanem srebra i sulfadiazyną srebra w hamowaniu rozwoju bakterii demonstruje badanie Yin i wsp. (61). Naukowcy po przeniesieniu i inkubacji na wyżej wymienionych opatrunkach zawiesiny zawierającej 10<sup>7</sup> komórek *Staphylococcus aureus* wykazali, że w przypadku opatrunku ze srebrem nanokrystalicznym po upływie godziny pozostało mniej niż 10<sup>2</sup> komórek bakteryjnych. Podobny rezultat w odniesieniu do azotanu srebra i sulfadiazyny srebra uzyskano odpowiednio po 4 i 6 godzinach. W przeprowadzonym w 1998 roku badaniu Wright i wsp. ocenili efekt bakteriobójczy poszczególnych preparatów srebra (azotan srebra, sulfadiazyna srebra, opatrunki zawierające srebro pod postacią nanokryształów) wobec wykazujących szczególną oporność szczepów bakterii takich jak gronkowce metycylooporne i oporne na wankomycynę enterokoki (62). Wykorzystując podobną metodykę jak Yin. i wsp., badacze odnotowali redukcję liczby komórek MRSA i VRE wynoszącą 7 rzędów wielkości po upływie 30 minut inkubacji, gdy zastosowano srebro nanokrystaliczne. Redukcji takiego rzędu nie zaobserwowano w przypadku opatrunków zawierających azotan srebra lub sulfadiazynę srebra po 3,5-godzinnej inkubacji, co istotne po 30 minutach inkubacji obydwa preparaty wykazywały jedynie nieznaczną aktywność przeciwbakteryjną.

Niezwykle korzystną dla prawidłowego przebiegu procesu gojenia ran cechą srebra nanokrystalicznego jest jego potencjalne działanie przeciwzapalne. Udowodniono, że zastosowanie tego typu opatrunków istotnie zmniejsza wytwarzanie metaloproteinaz 9 i 2 (MMP-9, MMP-2), które będąc niezbędnymi dla prawidłowego gojenia, w nadmiernym stężeniu zaburzą jego przebieg wskutek degradacji fibronektyny, vitronektyny i komórkowych czynników wzrostu (52, 58-60). Pozostałe właściwości nanokrystalicznego srebra odpowiedzialne za zmniejszoną aktywność zapalną w obszarze rany to m.in. zmniejszenie produkcji czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) i stymulacja apoptozy (52, 58-60).

Wśród opublikowanych dotychczas doniesień dotyczących zastosowania opatrunków zawierających srebro w leczeniu zainfekowanych ran tylko nieliczne opracowano na podstawie prospektywnych, randomizowanych i opartych na odpowiednio licznej grupie osób badań. Większość stanowią badania *in vitro*, opisy przypadków bądź obserwacje kliniczne z udziałem niewielkiej grupy pacjentów nieupoważniające do wyciągnięcia definitywnych wniosków. Nie inaczej jest w przypadku opracowań opisujących zastosowanie srebra w terapii zakażonych ran pooperacyjnych z zakresu położnictwa i ginekologii.

Markowska-Sioma przeprowadziła badanie oceniające skuteczność opatrunków impregnowanych srebrem metalicznym w leczeniu trudno gojących się ran po operacjach ginekologicznych (9). W trakcie dziesięciomiesięcznej obserwacji zaburzenia procesu gojenia wystąpiły u dwóch pacjentek poddanych radykalnej vulvektomii i u jednej pacjentki po przebytych zabiegu histerektomii brzusznej. Analiza wymazów pobranych z ran pooperacyjnych wykazała obecność *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus anaeroboliticus* oraz *Enterococcus faecalis* u pacjentek po radykalnym usunięciu sromu, natomiast w przypadku histerektomii brzusznej wykonany posiew był jałowy. Wstępny etap zastosowanego przez autorkę leczenia obejmował oczyszczanie ran z tkanek martwiczych przy użyciu preparatów o działaniu autolitycznym z następczą lavaseptyką przed planowaną zmianą opatrunku. W początkowym okresie opatrunki zmieniano codziennie, a po uzyskaniu poprawy klinicznej co 2-3 dni. W 14 dobie stwierdzono wygojenie się rany po histerektomii brzusznej, dłużej goiły się rany po radykalnej vulvektomii, przy czym nie podano czasu, w jakim doszło do wygojenia. Efekt zastosowanego leczenia w opinii pacjentek był pozytywny.

Zastosowanie opatrunków zawierających srebro w leczeniu ran powstałych w wyniku cięcia cesarskiego było przedmiotem badań Stutler i wsp. i Connery i wsp. (63, 64). Przeprowadzona przez pierwszego z autorów analiza porównawcza opatrunków zbudowanych z karboksymetylocelulozy sodowej z dodatkiem jonów srebra (SCD) z tradycyjnym opatrunkiem z gazy wykazała redukcję powikłań wynikających z nieprawidłowości w gojeniu rany pooperacyjnej po cięciu cesarskim w

przypadku stosowania SCD (63). W grupie 11 pacjentek, u których w okresie pooperacyjnym zastosowano opatrunek z dodatkiem jonów  $Ag^+$ , nie odnotowano przypadków infekcji ran, które wystąpiły u 3 pacjentek leczonych w sposób tradycyjny. W obydwu grupach pacjentki opuszczały szpital w 3 dobie po operacji, z tą różnicą, że w grupie, gdzie stosowano tradycyjne leczenie, opatrunek zdejmowano tego samego dnia, natomiast w grupie pacjentek z SCD opatrunek utrzymywano przez dodatkowe 4 dni. Zarówno w opinii personelu medycznego, jak i pacjentek, SCD cechował komfort użytkowania oraz łatwość zakładania i zdejmowania niepowodujące powierzchownego uszkodzenia rany obserwowanego w przypadku opatrunków z gazy umocowanych przy pomocy plastra.

Connery i wsp. przeprowadzili retrospektywne badanie oceniające skuteczność opatrunków składających się z włókien polimerowych pokrytych na drodze bezprądowej galwanizacji srebrem metalicznym w zapobieganiu infekcjom ran pooperacyjnych po cięciu cesarskim (64). Spośród 72 pacjentek objętych badaniem 36 stanowiło grupę porównawczą, w której rany zaopatrzone w sposób tradycyjny opatrunkiem z gazy. W trakcie prowadzonej obserwacji infekcje ran pooperacyjnych wystąpiły u dwóch pacjentek z grupy badanej i u dwóch pacjentek z grupy porównawczej. Uzyskane wyniki nie wykazały, aby opatrunki zawierające srebro w sposób istotny zmniejszyły ryzyko wystąpienia zakażenia rany pooperacyjnej po cięciu cesarskim, jednak z uwagi na fakt, że w grupie badanej znacznie częściej występowały choroby współistniejące zaburzające prawidłowy przebieg gojenia, w opinii autorów otrzymane rezultaty mogły nie w pełni odzwierciedlać skuteczność badanych opatrunków.

**Podsumowując, opatrunki zawierające srebro mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu zainfekowanych położniczo-ginekologicznych ran pooperacyjnych.** Nieliczne dostępne opisy demonstrują ich korzystny wpływ na proces gojenia zarówno w przypadkach ran okolic krocza powstałych po vulvektomii, jak i będących wynikiem laparotomii ran po zabiegach

histerektomii czy cięcia cesarskiego. Jest to w dużej mierze efekt niskiej toksyczności oraz szerokiego spektrum działania srebra obejmującego m.in. grzyby i bakterie, co ma szczególne znaczenie w dobie narastającej oporności mikroorganizmów chorobotwórczych wobec standardowych schematów leczenia. Podobnie jak w przypadku opatrunków podciśnieniowych, konieczne jest przeprowadzenie większej ilości badań, które umożliwiłyby opracowanie jednolitego schematu postępowania z użyciem poszczególnych opatrunków zawierających srebro, zwłaszcza w odniesieniu do wykazujących niezwykle korzystne właściwości opatrunków zawierających srebro w postaci nanokrystalicznej.

## PODSUMOWANIE

Położnictwo i ginekologia to przykłady dyscyplin zabiegowych, w których zaburzenia procesu gojenia ran stanowią jedno z najczęstszych powikłań leczenia, a skuteczność stosowania standardowych procedur nie we wszystkich przypadkach jest satysfakcjonująca. Przewlekłe niegojące się rany prowadzą do rozwoju kolejnych, niejednokrotnie zagrażających życiu pacjentek powikłań, obniżają ich komfort życia, wydłużają czas hospitalizacji i generują dodatkowe koszty leczenia. Wnioski płynące z przeglądu piśmiennictwa dotyczące zastosowania komórkowych czynników wzrostu, NPWT oraz opatrunków zawierających srebro wskazują, że mogą one odegrać istotną rolę w procesie gojenia ran powstałych podczas położniczo-ginekologicznych procedur inwazyjnych. Nieliczne, pozbawione randomizacji i oparte na małej grupie badanej doniesienia opisujące pierwsze próby wykorzystania wymienionych metod nie pozwalają jednak na wyciągnięcie ostatecznych wniosków w zakresie ich skuteczności i użyteczności. Niezbędne jest zatem przeprowadzenie prospektywnych, randomizowanych badań nad wykorzystaniem preparatów komórkowych czynników wzrostu, terapii podciśnieniowej i opatrunków zawierających srebro w leczeniu przewlekłych, trudno gojących się ran po operacjach położniczo-ginekologicznych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Jamie W, Duff P: Preventing infections during elective C/S and abdominal hysterectomy. *Contemp Obstet Gynecol* 2003; 48: 60-69.
2. Soper DE, Bump RC, Hurt WG: Wound infection after abdominal hysterectomy: effect of the depth of subcutaneous tissue. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(2): 465-469.
3. Parrott T, Evans AJ, Lowes A et al.: Infection following caesarean section. *J Hosp Infect* 1989; 13(4): 349-354.
4. Hadar E, Melamed N, Keren TG et al.: Timing and risk factors of maternal complications of cesarean section. *Arch of Gynecol and Obstet* 2011; 283(4): 735-741.
5. Garry R, Fountain J, Mason S et al.: The eVALuate study: two parallel, randomised trials one comparing laparoscopic with abdominal hysterectomy, the other comparing laparoscopic with vaginal hysterectomy. *BMJ* 2004; 328: 129.
6. van Lindert AC, Symons EA, Damen BF et al.: Wound healing after radical vulvectomy and inguino-femoral lymphadenectomy experience with granulocyte colony stimulating factor (filgrastim, r-metHuG-CSF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 62: 217-219.
7. Falanga V: Wound bed preparation: science applied to practice. *European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Wound bed preparation in practice.* MEP Ltd., London 2004: 2-5.
8. Hryniewicz W, Kulig J, Ozorowski T et al.: Stosowanie antybiotyków w profilaktyce okołoperacyjnej. *Narodowy Instytut Leków, Warszawa* 2011: 1-27.
9. Markowska-Sioma U: Leczenie ran trudno gojących się w ginekologii. *Gin Pol Med Project* 2011; 4(22): 55-62.
10. Rosołowska J, Rusiecka-Ziółkowska J, Fleischer M: Lavaseptyka i jej znaczenie w procesie gojenia ran. *Zakażenia* 2010; 6: 7-13.
11. Winter GD: Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature* 1962; 193: 293-294.

12. Skórkowska-Telichowska K, Bugajska-Prusak A, Pluciński P et al.: Fizjologia i patologia przewlekle niegojących się owrzodzeń oraz sposoby ich miejscowego leczenia w świetle współczesnej wiedzy medycznej. *Dermatologia Praktyczna* 2009; (5): 15-29.
13. Everts P, Hoogbergen M, Weber T et al.: Is the Use of Autologous Platelet – Rich Plasma Gels in Gynecologic, Cardiac, and General, Reconstructive Surgery beneficial? *Curr Pharm Biotechnol* 2011; 13(1): 1-10.
14. Murphy PS, Evans GR: Advances in Wound Healing: a Review of Current Wound Healing Products. *Plast Surg Int* 2012; 2012: 190436.
15. Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR: Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *Am J of Surg* 1998; 176(2): 26-38.
16. Singer AJ, Clark RAF: Cutaneous Wound Healing. *N Engl J Med* 1999; 341: 738-746.
17. Nowak L, Olejek A: Biologiczno-molekularne aspekty leczenia ran pooperacyjnych. *Ginekologia Praktyczna* 2004; (6): 26-30.
18. Dąbrowiecki S: Fizjologia i patofizjologia procesu gojenia ran. *Polska Medycyna Paliatywna* 2003; 2(4): 283.
19. James SE, Booth S, Gilbert P et al.: Clinical Approaches to Skin Regeneration. [In:] Santin M (ed.): *Strategies in regenerative medicine: integrating biology with materials design*. Springer 2009: 161-165.
20. Charles CA, Eaglestein WH: Active Treatments for Acute and Chronic Wounds – Growth Factors. [In:] Rovee DT, Maibach HI (eds.): *The epidermis in wound healing*. CRC Press, Boca Raton 2004: 358-373.
21. Steed DL: The role of growth factors in wound healing. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 575-586.
22. Werner S, Grose R: Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines. *Physiol Rev* 2003; 83: 835-870.
23. Marx RE: Platelet-Rich Plasma: Evidence to Support Its Use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 489-496.
24. Chan YGS, Ho HK, Chen CYH: Abdominal hysterectomy: indications and complications. *Singapore Med J* 1993; 34: 337-340.
25. Friebe Z, Słomko Z, Watrowski R: Wycięcie macicy z dostępu brzuszego. [W:] Słomko Z (red.): *Ginekologia*. PZWŁ, t. 2, Warszawa 2008: 809-831.
26. Hasson HM: Cervical removal at hysterectomy for benign disease: risk and benefits. *J Reprod Med* 1993; 38: 781-790.
27. Betran AP, Marialdi M, Lauer JA et al.: Rates of caesarean section: analysis of global, regional and national estimates. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21(2): 98-113.
28. Mazurek-Kantor J, Sawicki W, Gawryluk A et al.: Analiza częstości cięć cesarskich wykonanych w latach 1986-2007 w materiale własnym. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia* 2008; 1(1): 44-47.
29. Nice C, Feeney A, Godwin P et al.: A prospective audit of wound infections rates after caesarean section in five West Yorkshire hospitals. *J Hosp Infect* 1996; 33(1): 55-61.
30. Mowat J, Bonnar J: Abdominal wound dehiscence after caesarean section. *Br Med J* 1971; 2(5756): 256-257.
31. Olsen M, Butler A, Willers D et al.: Risk Factors for Surgical Site Infection After Low Transverse Cesarean Section. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 477-484.
32. Schneid-Kofman N, Sheiner E, Levy A et al.: Risk factors for wound infection following cesarean deliveries. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 90: 10-15.
33. Shackelford DP, Fackler E, Hoffman MK et al.: Use of topical recombinant human platelet-derived growth factor BB in abdominal wound separation. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(4): 701-704.
34. Fanning J, Murrain L, Flora R et al.: Phase I/II prospective trial of autologous platelet tissue graft in gynecologic surgery. *J of Min Inv Gyn* 2007; 14: 633-637.
35. Holschneider Ch, Berek J: Rak sromu. [W:] Berek J (red.): *Ginekologia*. Wydawnictwo MediPage, t. 4, Warszawa 2008: 1679-1713.
36. Krajowa Baza Danych Nowotworowych. Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie.
37. Way S: Carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1960; 79: 692-697.
38. Rutledge F, Smith JP, Franklin EW: Carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106: 1117-1130.
39. Podratz KC, Symmonds RE, Taylor WF et al.: Carcinoma of the vulva: analysis of treatment and survival. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 63-74.
40. Cavanagh D, Fiorica JV, Hoffman MS et al.: Invasive carcinoma of the vulva: changing trends in surgical management. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1007-1115.
41. Hopkins MP, Reid GC, Morley GW: Radical vulvectomy: the decision for the incision. *Cancer* 1993; 72: 799-803.
42. Morelli M, Dominijanni A, Del Negro S et al.: Use of platelet gel after surgery for wound breakdown prevention in recurrent vulvar cancer: case report. *BMC Geriatrics* 2010; 10(1): A67.
43. Uyl-de Groot C, Gelderblom-den Hartog J, Derksen J et al.: Cost-effectiveness and quality of life of granulocyte-colony stimulating factor (filgrastim) after radical vulvectomy and bilateral inguino-femoral lymphadenectomy: results of a randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 114: 77-82.
44. Kostiuhenko I, Kolker VA, Karlov VA: The vacuum effect in the surgical treatment of purulent wounds. *Vestnik Khirurgii* 1986; 9: 18-21.
45. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton Brown EL et al.: Vacuum assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Am Plast Surg* 1997; 38(6): 553-562.
46. Argenta LC, Morykwas MJ: Vacuum assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. *Am Plast Surg* 1997; 38(6): 563-576.
47. Argenta LC, Morykwas MJ, Marks MW et al.: Vacuum assisted closure: state of clinic art. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(7): 127-142.
48. Campbell P, Bonham P: Surgical Wound Case Studies With the Versatile 1 Wound Vacuum System for Negative Pressure Wound Therapy. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2006; 33: 1-16.
49. Miller MS, McDaniel C: Postsurgical post-hysterectomy abdominal wound dehiscence treated with Negative Pressure Wound Therapy. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 93: 264-266.
50. Schimp VL, Worley C, Brunello S et al.: Vacuum-assisted closure in the treatment of gynecologic oncology wound failures. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 586-591.
51. Narducci F, Samouelian V, Marchaudon V et al.: Vacuum-assisted closure therapy in the management of patients undergoing vulvectomy. *Int J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 161: 199-201.
52. Warriner R, Burrell R: Infection and the Chronic Wound: A Focus on Silver. *Adv Skin Wound Care* 2005; 18(1): 2-12.
53. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML et al.: Guideline for Prevention of Surgical Site Infection. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 1999; 20(4): 247-278.
54. Kamat A, Brancazio L, Gibson M: Wound Infection in Gynecologic Surgery. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000; 8: 230-234.
55. Wloch C, Wilson J, Lamagni T et al.: Risk factors for surgical site infection following caesarean section in England: results from a multicenter cohort study. *BJOG* 2012; 119: 1324-1333.
56. Yerushalmy A, Reches A, Lessing J et al.: Characteristics of microorganisms cultured from infected wounds post-hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 141: 169-172.
57. Thurman A, Anca Y, White C et al.: Post-cesarean delivery infectious morbidity: Focus on preoperative antibiotics and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Infect Control* 2010; 38: 612-616.
58. Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN et al.: Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature. *Burns* 2007; 33(2): 139-148.
59. Fong J, Wood F: Nanocrystalline silver dressings in wound management: a review. *Int J Nanomed* 2006; 1(4): 441-449.
60. Mooney EK, Lippitt C, Friedman J: Silver dressings – safety and efficacy reports. *Plast Reconstr Surg* 2006; 177(2): 666-669.

61. Yin HQ, Langford R, Burrell RE: Comparative evaluation of the antimicrobial activity of Acticoat Antimicrobial Barrier Dressing. *J of Burn Care and Rehab* 1999; 20(3): 195-200.
62. Wright JB, Lam K, Burrell RE: Wound management in an era of increasing bacterial antibiotic resistance: a role for topical silver treatment. *Am J of Infect Contr* 1998; 26(6): 572-577.
63. Stutler ES, Simmons TM: The use of sodium carboxymethylcellulose surgical dressing with ionic silver designed to improve patients outcomes following cesarean section. *Wound Rep Reg* 2011; 19: A54.
64. Connery SA, Downes KL, Young C: A retrospective study evaluating silver-impregnated dressings on cesarean wound healing. *Adv Skin Wound Care* 2012; 25(9): 414-419.

otrzymano/received: 24.04.2013  
zaakceptowano/accepted: 05.06.2013

Adres/address:  
\*Paweł Stanirowski  
Katedra i Klinika Położnictwa,  
Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej  
II Wydział Lekarski WUM  
ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa  
tel.: +48 784-017-736  
e-mail: stanirowski@gmail.com