



UNIVERZITA KARLOVA
V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Klinika plastické chirurgie FN KV

Viktor Fiker

Problematika jizev v oblasti obličeje a ruky

Scars at the Face and the Hand

Diplomová práce

Praha, leden 2009

Autor práce: Viktor Fiker

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: **doc. MUDr. Markéta Dušková CSc.**

Pracoviště vedoucího práce: **Klinika plastické chirurgie
3. LF UK a FN KV, Praha**

Datum obhajoby: 22. 1. 2009

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval samostatně a použil uvedené prameny. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze 14. 1. 2009

Viktor Fiker

PODĚKOVÁNÍ

Za odborné vedení při diplomové práci chci poděkovat doc. MUDr. Markétě Duškové, CSc.

Dále bych rád poděkoval as. MUDr. Andreji Sukopovi, Ph.D. za uvedení do problematiky plastické chirurgie.

Obsah

ÚVOD.....	8
1 STRUKTURA A FUNKCE KŮŽE	9
1.1 Funkce kůže.....	9
1.2 Struktura kůže	10
1.2.1 Epidermis	10
1.2.2 Dermis.....	13
1.2.3 Tela subcutanea.....	15
1.2.4 Kožní adnexa.....	15
2 PORANĚNÍ KŮŽE.....	17
2.1 Klasifikace.....	17
2.2 Akutní poranění	17
2.2.1 Mechanické poranění	17
2.2.2 Termické a chemické poranění.....	18
2.2.3 Radiační změny	19
2.3 Chronické rány	19
2.3.1 Marjolinův vřed	20
3 HOJENÍ.....	21
3.1 Regenerace	21
3.2 Reparace	21
3.3 Druhy hojení.....	21
3.3.1 Primární hojení	22
3.3.2 Primární odložené hojení	22
3.3.3 Sekundární hojení.....	22
3.3.4 Terciární hojení.....	23
3.3.5 Povrchové hojení	23
3.3.6 Chronické hojení	23

3.4	Fáze hojení	23
3.4.1	Porušení tkáně	24
3.4.2	Koagulace.....	24
3.4.3	Časný zánět.....	24
3.4.4	Pozdní zánět	25
3.4.5	Syntéza kolagenu	26
3.4.6	Angioogeneze	26
3.4.7	Epitelizace.....	26
3.4.8	Remodelace	27
3.5	Vlivy na hojení.....	28
3.5.1	Nemocný.....	29
3.5.2	Charakter a stav rány.....	30
3.5.3	Mikroprostředí v ráně.....	31
3.5.4	Role cytokinů	31
3.6	Komplikace hojení.....	35
3.6.1	Neinfekční komplikace	35
3.6.2	Infekční komplikace	36
4	JIZVY	38
4.1	Dělení jizev	38
4.1.1	Podle maturace.....	38
4.1.2	Podle kvality.....	38
4.1.3	Podle obtíží	40
4.2	Nadbytečné jizvení.....	40
4.2.1	Výskyt.....	40
4.2.2	Hypertrofická versus keloidní jizva.....	41
5	PSYCHOSOCIÁLNÍ ASPEKT NEVZHLEDNÝCH JIZEV	45
6	PREVENCE NEVZHLEDNÉHO JIZVENÍ	46

6.1	Primární prevence.....	46
6.1.1	Nemocný.....	46
6.1.2	Ošetření rány	46
6.1.3	Spolupráce nemocného s lékařem	47
6.2	Sekundární prevence	49
6.2.1	Fyzioterapie	49
6.2.2	Farmakoterapie	51
6.3	Terciární prevence a léčba	52
6.3.1	Resurfacing	52
6.3.2	Filling.....	53
6.3.3	Fyzioterapie	53
6.3.4	Farmakoterapie	54
6.3.5	Chirurgická korekce	54
	ZÁVĚR	55
	SOUHRN	56
	SUMMARY.....	57
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	58
	OBRAZOVÁ PŘÍLOHA	66

Úvod

Při jakékoliv operaci, kde je porušena kontinuita kůže, je hojení jizvou nevyhnutelné. Pokud není výsledná jizva v souladu s pacientovým očekáváním, je nezřídka zpochybňována chirurgova zručnost a nespokojený pacient se poté dožaduje opravy, nejlépe odstranění jizvy. Úplné odstranění jizvy však není v současnosti možné a s největší pravděpodobností tomu ještě dlouho tak ani nebude (Baisch et al., 2006).

Cílem této práce je souborný referát o reparativních procesech, které probíhají po porušení kůže, a současně výčet možných vlivů na tyto pochody. Pochopení problematiky je základem k terapeutickým cestám, které vedou k funkčně a esteticky uspokojivým jizvám v oblastech obličeje a ruky, tedy právě nejvýznamnějších pro psychosociální projekci a komunikaci (Dušková a Honzák, 1997).

1 Struktura a funkce kůže

Dostatečné znalosti o funkci a stavbě kůže jsou základem pro porozumění procesu hojení ran i tvorby jizev.

Kůže je se svými 1,5 – 2, 3 m² největším orgánem lidského těla, přičemž zaujímá zhruba 15% tělesné hmotnosti (Micali, 1985).

1.1 Funkce kůže

Kůže je hraniční vrstvou mezi organizmem a jeho okolím. Funguje na jednu stranu jako bariéra, na druhou stranu jako spojení mezi vnějším světem a vnitřními orgány.

Má funkci ochrannou. Svou mechanickou odolností chrání hlouběji uložené struktury před mechanickým poškozením. Brání průniku cizích agens (infekčních i chemických) do organismu, ztrátě tělesných tekutin a průniku ultrafialového záření (melanin). K infekčním agens se kůže staví nejen jako nespécifická imunologická bariéra (slaný pot, antimikrobiální peptidy, mastné kyseliny, lysozym ...), ale i specificky pomocí SALT (skin associated – lymphoid system) (Micali, 1985; Toews et al., 1980; Tomková, 2006).

Další, neméně důležitou funkcí je termoregulace. Vaskulární síť kůže je bohatá na arteriovenózní shunty, regulované především centrálně, které zodpovídají za výměnu tepla sáláním. Na termoregulaci se dále podílí izolující podkožní tuk, sekrece potu (hidróza) a jeho odpařování (perspirace) (Micali, 1985).

Třetí hlavní funkcí je funkce smyslová, zprostředkovaná volnými nervovými zakončeními (bolest), termickými a taktilními čidly (Micali, 1985).

Jako příklad dalších, méně důležitých funkcí lze uvést ještě funkci sekreční, zásobní (podkožní tuk) či kůži jako prostředek sociální komunikace (pocení, zbarvení ...) (Micali, 1985).

1.2 Struktura kůže

Směrem od povrchu se rozlišují tři vrstvy kůže: pokožka (epidermis), škára (dermis, korium) a podkoží (subcutis, tela subcutanea, hypodermis). Pokožka a škára tvoří cutis, kůži ve vlastním slova smyslu. Ke kůži patří i kožní adnexa jako vlasy, chlupy, nehty a potní a mazové žlázy. Tloušťka kůže kolísá podle nároků v různých částech těla mezi 0,5 – 5 mm, nejsilnější je na zádech, patách, nejtenčí na očním víčku a penisu (Micali, 1985).

Cutis a subcutis obsahuje senzory: Merkelovy buňky (hmat), volná nervová zakončení (bolest), Meissnerova tělíska (pars papillaris; dotyk), Krauseho paličky (chlad), Ruffiniho tělíska (subcutis; teplo), Vater-Pacciniho tělíska (subcutis; vibrace a tlak) (Micali, 1985).

Cévní zásobení je organizováno do subkutánního a subpapillárního plexu, které jsou navzájem propojené. Krev přichází prostřednictvím perforujících myokutánních arterií, které procházejí skrze fascii ze svalů. Krevní průtok kůží je řízen centrálním nervovým systémem, ale reaguje i na farmakologické a termické stimuly. Střední průtok je zhruba 15 ml/m² za minutu, s variabilitou 2 – 90 ml (Micali, 1985).

1.2.1 Epidermis

Epidermis je tvořena mnohvrstevným rohovějícím dlaždicovým epitelem a skládá se z pěti různých buněčných vrstev. Epidermis je bezcévná, zásobovaná difúzí živin z kapilárního lůžka dermis. Její tloušťka zaujímá 10 - 20% tloušťky kůže. Proces obnovení pokožky od buněčného dělení po deskvamaci zrohovatělých buněk trvá za normálních podmínek asi 30 dnů (Micali, 1985).

Dominujícím buněčným typem jsou keratinocyty, pojmenované podle své schopnosti keratinosyntézy. Keratin je nerozpustný protein s vysokou rezistencí vůči teplotě, změnám pH a je těžko přístupný enzymatickým rozkladným procesům. Dělí se na tvrdý (α) a měkký (β). Tvrdý keratin vytváří vlasy, chlupy a nehty. Měkký keratin je hlavní složkou zrohovatělých buněk epidermis, ale funguje také jako spojovací substance v extracelulárním prostoru. Keratinocyty

dovedou fagocytovat i prezentovat antigen a produkují mnoho cytokinu (IL-1 při alergické reakci, endothelin-1, fosfolipázu A2, defenziny, ceramidy, růstové faktory ...) (Annessi et al., 2000; Fan et al., 2003; Liu et al., 2002; Tomková, 2006; Yohn et al., 1993).

Mezi další důležité buněčné typy epidermis patří antigen prezentující Langerhansovy buňky (hlavní aktér SALTu), sensorické Merkelovy buňky a melanin produkující melanocyty (Annessi et al., 2000; Toews et al., 1980).

Melanin je fagocytován keratinocyty a jeho množství a rozložení je zodpovědné za zbarvení vlasů, chlupů a kůže. Jde o barvivo, které je nejdůležitější pro výslednou barvu kůže. U tmavých ras není větší počet melanocytů, ale výrazně vyšší a intenzivnější tvorba melaninu. Geneticky je dána tzv. konstituční pigmentace, ultrafialovou radiací pak dochází k indukované melaninové pigmentaci (Kýkalová, 2005; Marchesi et al., 2000; Micali, 1985).

1.2.1.1 Stratum basale – bazální vrstva

Nejhlouběji, na bazální membráně uložená vrstva cylindrických keratinocytů je schopna mitotického dělení a zajišťuje tím průběžnou obnovu epidermis. Bazální buňky, uložené v jedné řadě, jsou ukotveny do bazální membrány, společně se kterou sledují nerovný průběh dermoepidermální junkce, na povrchu dermálních papil (Micali, 1985). V bazální vrstvě epidermis jsou za normálních podmínek uloženy melanocyty, popisují se dva systémy – epidermální a pilární (folikulární) (Annessi et al., 2000; Kýkalová, 2005).

Buněčné dělení je řízeno řadou substancí, např. růstovými faktory, hormony, ... Důležitou roli zde hrají tzv. chalony, inhibující zřejmě neomezený mitotický potenciál bazálních buněk, čímž udržují regenerační proces na konstantní úrovni. Ztráta epidermis bývá spojena s poklesem hladiny chalonů, „uvolněním zábrán“ mitotické aktivity a následnou rychlou regeneraci epidermis (Švestková, 2007).

1.2.1.2 Stratum spinosum – ostnitá vrstva

Druhá vrstva obsahuje až šest řad nepravidelně uspořádaných buněk, které syntetizují keratinopeptidy a vykazují ještě mírnou mitotickou aktivitu. Díky fixační retrakci cytoplazmy a dosud pevným desmosomům a tonofibrilám se vytvářejí mezibuněčné můstky, připomínající ostny (Annessi et al., 2000; Micali, 1985).

1.2.1.3 Stratum granulosum – zrnitá vrstva

Ve třetí vrstvě začíná postupná keratinizace. V závislosti na tloušťce rohovinové vrstvy obsahuje jednu až tři vrstvy plochých buněk. Vrstva je pojmenována podle hrubých zrníček (granula) keratohyalinu (Micali, 1985).

1.2.1.4 Stratum lucidum – světlá vrstva

Čtvrtá vrstva je složena z bezjaderných buněk, s intenzivní enzymatickou aktivitou. Pokračuje zde keratinizace, zahrnující rozklad keratohyalinových granul na eleidin. Eleidin, na tuk a proteiny bohatá světlolomná acidofilní substance, dává stratum lucidum podobu homogenní světlé vrstvy (odtud pojmenování). Tato vrstva chrání epidermis před působením vodných roztoků.

1.2.1.5 Stratum corneum – rohová vrstva

Nejpovrchnější vrstva epidermis je složena z bezjaderných, keratinizovaných buněk – korneocytů. Ty leží taškovitě nad sebou v 15-ti až 20-ti řádách, mezi sebou spojeny keratohyalinem a jemnými tonofibrilami. Nejpovrchnější buňky se odlučují ve formě šupin (Annessi et al., 2000).

Ve stratum corneum jsou rozprostřeny dvojvrstvy nepolárních lipidů, jejichž základ lze elektronovým mikroskopem identifikovat již v bazálních korneocytech jako membránou opatřená granula – membrane coating granules (MCG). Tato zrníčka jsou v zrnité vrstvě zpracována do podoby lamelárních Odlandových tělísek, která se později v rohové vrstvě exocyticky otevírají do korneálního prostoru. Mezibuněčné prostory rohové vrstvy jsou tak vyplněny lipidovými dvouvrstvami, v nichž dominují ceramidy a nenasycené mastné kyseliny. Ceramidy, tvořící asi 60% této bariéry, jsou produkovány keratinocyty,

zatímco mastné kyseliny a cholesterol přináší krevní cirkulace. Ceramidy hrají nezastupitelnou roli v „mezibuněčném těsnění“, nicméně fungují také jako „second messengers“, které řídí přechod keratinocytů z proliferace do diferenciaci a jsou schopny navodit i jejich apoptózu. Lipidy mezibuněčných prostor jsou schopny vodu nejen zadržet, ale i přijímat. Voda je pak uchovávána ve formě proteinového gelu, který podmiňuje fyzikální vlastnosti kůže i její vzhled (Annessi et al., 2000; Barták, 2006)..

O homeostázu se starají serinové proteázy SCTE a SCCE (tryptický a chymotryptický enzym), rozvolňující periferní korneodesmosomy. Příkladem poruchy epidermální bariéry je dlouhodobé máčení pokožky ve vodě, kdy voda disociací mezibuněčných lipidů rozrušuje desmosomy. Podobně je to také u zevních polutantů a UV záření, které indukují lipidovou peroxidaci (Zambruno et al., 2000).

1.2.2 Dermis

Dermis je vazivová tkáň uložená pod bazální membránou epidermis, bohatá na cévy a nervová zakončení. Histologicky se skládá ze dvou, navzájem ničím neoddělených vrstev, papilární a síťovité, které se odlišují hustotou a orientací vazivových vláken. Dermis obsahuje vlákna kolagenní, retikulární a elastická, která v závislosti na jejich směru a uspořádání dodávají kůži pevnost a elasticitu. Kolagenní vlákna probíhají všemi směry, převážně ale šikmo k epidermis nebo rovnoběžně s povrchem těla. Převažující směr kolagenních vláken podmiňuje Langerovy linie štěpitelnosti kůže (Annessi et al., 2000).

Hlavní buňkou dermis je fibrocyt – klidová forma fibroblastů. Fibroblasty jsou zodpovědné za tvorbu ECM, vláknité i amorfní (Zambruno et al., 2000).

Z dalších buněk dermis je možné jmenovat ještě makrofágy, lymfocyty a mastocyty (žírné buňky), jejichž granula obsahují mj. heparin a histamin (Zambruno et al., 2000).

Kolagen tvoří 60 - 80% suché hmotnosti dermis a je nejhojnějším proteinem v lidském těle (25% z celkového množství proteinů). Název dostal od skutečnosti, že ve varu bobtná a tvoří kliš (řecky kolla). Poskytuje tkáním sílu a integritu a hraje velmi významnou roli v reparaci rány. Vláknotvorný kolagen I je hlavní strukturální komponentou kostí, kůže a šlach. Kolagen II se nachází především v chrupavce. Kolagen III se vyskytuje ve spojení s kolagenem I, v různém poměru závislejícím na typu tkáně. Kolagen IV je součástí bazální membrány. Kolagen V se nalézá v oční rohovce. Dosud bylo identifikováno nejméně 13 odlišných typů kolagenu (Glat et al., 1997; Zambruno et al., 2000).

Metabolismus kolagenu začíná syntézou alfa řetězce prokolagenu na membráně ribozómů. Řetězce α_1 a α_2 kolagenu jsou kódovány chromozomem 17, resp. 7. Kolagen I je složen ze dvou α_1 a jednoho α_2 řetězce, které se vzájemnou interakcí zformují do trojšroubovice. Hydroxylace aminokyselin prolinu a lysinu je důležitá právě pro vytvoření trojšroubovice a její termostabilitu. Bez utvoření trojšroubovice nemůže být kolagen exportován z buňky. Cross-linking ve smyslu disulfidických vazeb se také odehrává uvnitř buňky. Prokolagen je zabalen do sekrečních vezikul, které se pohybují směrem k povrchu buňky. Na buněčné membráně je poté prokolagen „rozštípnut“ prokolagenovou peptidázou a dojde k uvolnění kolagenu mimo buňku (Glat et al., 1997; Zambruno et al., 2000).

Elastin, také produkován fibroblasty, je vláknitý ohebný protein, umožňující reverzibilní napínání tkáně. Vytváří dvoudimenzionální útvar podobný síti v trampolíně (Zambruno et al., 2000).

Amorfní složku extracelulární matrix (ECM) představují především proteoglykany a glykosaminoklykany (GAGs). Proteoglykany jsou nosné proteiny, na nichž jsou GAGs kovalentně navázané. GAGs jsou silně hydrofilní komplexy negativně nabitých polysacharidů. I při velmi nízkých koncentracích vytvářejí gely a jsou silně osmoticky aktivní. Za osmotickou aktivitu vděčí svému negativnímu náboji, který přitahuje velké množství kationtů (Na^+). Bobtnavý tlak je

v rovnováze se silou protkávajícího kolagenu a dává tkáni specifický charakter. GAGs mohou svou hustotou a nábojem regulovat průchod různých molekul, včetně signálních, které mohou i vázat (např. růstové faktory) (Alberts et al., 2000; Zambruno et al., 2000).

1.2.2.1 Pars papillaris – papilární část

Povrchovější vrstva dermis je tvořena řidším vazivem, je pružnější a bohatší na elastická vlákna a extracelulární matrix (ECM). Pojmenována byla podle svých prstovitých výběžků vybíhajících mezi epidermální křisty. Tyto výběžky mj. podmiňují hmatové lišty prstů a dlaní. V oblasti papil se nacházejí kapilární kličky (výživa epidermis), volná nervová zakončení, smyslové receptory a iniciální lymfatické cévy (Annessi et al., 2000).

1.2.2.2 Pars reticularis – síťovitá část

Hlubší vrstva dermis obsahuje více hustého kolagenní vaziva a méně cév. Zasahují sem např. potní žlázy a vlasové folikuly.

1.2.3 Tela subcutanea

Subcutis, nejhlubší vrstva kůže není vůči dermis nijak ohraničena a je složena z řídkého vaziva. Tato část kůže obsahuje tukové buňky, které vytvářejí až tukové polštáře. Vazivo se směrem do hloubky zhušťuje a tvoří nejhlubší ohraničení kůže – povrchovou fascii. Hlavní funkcí podkožního vaziva (a v něm uloženého tuku) je tepelná izolace, ukládání živin a tlumení mechanických nárazů (Zambruno et al., 2000).

1.2.4 Kožní adnexa

Kožní adnexa zahrnují vlasy, chlupy, nehty a žlázy mazové a potní. Vlasové folikuly, vznikající vchlípením epidermis hluboko do dermis, nejsou schopny při poškození regenerovat, jizvy proto zůstávají neochlupené. Samy ale mohou být zdrojem (stejně jako žlázy potní) regenerace epitelu. Většinou do folikulárního infundibula ústí mazové žlázy, jejich sekret vytváří na pokožce ochranný film. Sekret ekrinních potních žláz je kyselý, obsahuje vodu, soli, těkavé mastné kyseliny, močovinu a amoniak. Jsou rozptýleny po celém povrchu těla (hlavně ale

čelo, dlaně, chodidla) a mají funkci ochrannou a termoregulační. Apokrinní žlázy mají sekret alkalický, obsahující lipidy a proteiny. Aktivizují se během dospívání a jsou soustředěny především v podpaží, tříslech a kolem prsních bradavek (Annessi et al., 2000; Micali, 1985; Zambruno et al., 2000)..

2 Poranění kůže

Termíny poranění a rána se často zaměňují, především při popisu otevřeného traumatu. Pro zavřená traumata se používá téměř výhradně výraz poranění. Pro rány chronické by bylo naopak toto označení nelogické vzhledem k mechanismu vzniku. Rána je definována jako porušení integrity tkáně. Příčinou může být chirurgický výkon, vnější násilí, ale i vnitřní poruchy (Poláček, 2005).

2.1 Klasifikace

Dělení ran na akutní a chronické se prakticky kryje s dělením na rány traumatické a netraumatické. Chronické rány jsou takové rány, které přes adekvátní léčbu nemají ani po 9-ti týdnech tendenci se zhojit. Mohou vzniknout z rány akutní, např. v důsledku inaparentní perzistující infekce. Většinou však jde o pokročilé stádium destrukce tkáně, vyvolané např. poruchami krevní cirkulace či exulcerovaným nádorem (Poláček, 2005).

2.2 Akutní poranění

2.2.1 Mechanické poranění

Mechanická poranění se dělí nejčastěji podle mechanismu vzniku na rány řezné (*vulnus scissum*), kam lze zařadit i operační incize, rány sečné (*v. sectum*), tržné (*v. lacerum*), zhmožděné (*v. contusum*), drtivé, tržnězhmožděné (*v. lacerocontusum*), bodné (*v. punctum*), střelné (*v. scloperatium*) a rány kousnutím (*v. morsum*) (Poláček, 2005).

Vzhledem k rozsahu lze dělit rány také na otevřené a zavřené. U otevřených se dělení různých autorů liší. Rány mohou být např. povrchové a hluboké, kde povrchové zasahují až do podkoží, nebo povrchové (jen epidermis), perforující (škára až podkoží), komplikované (poškození hlubších struktur; amputace) a penetrující (do tělních dutin) (Micali, 1985; Poláček, 2005).

Rány mohou být čisté či mechanicky znečištěné. Z hlediska choroboplodné kontaminace aseptické (nevýznamné množství choroboplodných

zárodků), primárně a sekundárně infikované rány. Otrávené rány se dělí na otrávené animálními jedy a chemickými jedy (Micali, 1985; Poláček, 2005).

2.2.2 Termické a chemické poranění

Termické a chemické rány vznikají působením tepla, chladu, záření, elektrického proudu, kyselin, louhů apod. Důležitým faktorem je především intenzita a délka působení noxy. Chemická poškození – poleptání se mohou po neutralizaci a vypláchnutí činidla podle některých autorů řadit mezi popáleniny („chemické popáleniny“) (Landi et al., 2000; Micali, 1985).

Společná mezinárodní klasifikace rozlišuje postižení povrchové, kdy dochází ke spontánní epitelizaci ze zbytků epidermis adnex (odpovídá hloubce I a IIa popálenin), a postižení hluboké, zasahující hlubokou vrstvu dermis (IIb, III a IV) (Landi et al., 2000).

Starší dělení popálenin (combustio) podle hloubky postižení rozlišuje stupně I – IV podle klinického obrazu. Stupeň I se projeví erytémem (hyperemie), mikroskopicky vakuolizací epidermis. Spontánně se hojí během několika dnů. Stupeň IIa je bolestivý, provázen puchýři v důsledku reverzibilního postižení epidermis. Rána je růžová až červená, hojí se také spontánně, v průběhu 14-ti dnů. Stupeň IIb zasahuje celou epidermis a většinu dermis, rána je skvrnitě červená, bez kapilárního návratu. Léčí se konzervativně i chirurgicky. U stupně III již nekróza postihuje epidermis, dermis a často i subcutis, rána je suchá, nebolestivá, perleťově bílá, event. žlutá, hnědá až černá. Nutná je nekrektomie a autotransplantace. Zuhelnatěním hlubších struktur je charakterizován stupeň IV, který postihuje i nejhlubší tkáň – kost (Königová, 1999; Landi et al., 2000; Micali, 1985).

Poškození nízkými teplotami není způsobeno jen krystalizací vody ve tkáni, ale především ischemií tkáně. V té se uplatňuje vazospasmus s mikrotrombotizací a pozdější hyperemie a vazoplegie. Omrzliny se také dělí podle dosažené hloubky do čtyř stupňů. Lokální změny se podobají změnám u popálenin. Stupeň I – congelatio erythematosa (otok, poruchy cití), stupeň II – c.

bullosa (puchýře s hemoragickým obsahem), stupeň III – c. escharotica (nekróza kůže a podkoží), stupeň IV – mumifikace či gangréna hlubších struktur (Landi et al., 2000; Micali, 1985).

Chemická popálenina je výsledkem kontaktu kůže s materiálem, jehož vlastní chemická struktura působí poškození až nekrózu tkáně. Tyto látky působí skrze celulární toxicitu (denaturace buněčných membrán), koagulační nekrózu (denaturace proteinů kyselinami) a kolikvační nekrózu („rozpuštění“ bílkovin louhy). Stupeň poškození tkání určuje síla činidla, koncentrace, množství, trvání kontaktu, stupeň penetrace a mechanismus působení (Brož, 1999; Landi et al., 2000).

2.2.3 Radiační změny

Radiační změny na kůži jsou způsobeny ionizačním zářením, ať už korpuskulárním či elektromagnetickým. Podle rychlosti nástupu symptomů od expozice se rozlišují formy akutní a chronické. Akutní se projeví v rámci hodin či dnů od kontaktu se zářením. Chronické změny se objeví s odstupem měsíců či roků od expozice a to ve formě dystrofie nebo vředu. Akutní změny se podle závažnosti dělí do třech stupňů. První stupeň je charakterizován erytémem, dočasnou ztrátou ochlupení, svěděním a bolestí. Spontánně se hojí během 7 – 10 dnů deskvamací. Může zanechat změny v pigmentaci. Druhý stupeň se projevuje puchýři se serózním (intraepidermální) či hemato-serózním (dermoepidermální) obsahem. Projevuje se pálivou bolestí, a pokud nedojde k sekundární infekci, hojí se během 2 – 3 týdnů spontánně. Třetí, nejtěžší stupeň již zahrnuje tkáňovou nekrózu a bez správné léčby má tendenci přecházet do chronické formy, tedy vředu (Micali, 1985).

2.3 Chronické rány

Chronická rána (vřed) je sekundárně se hojící rána, kde proces hojení (uzavírání) trvá déle než osm týdnů. Jsou většinou způsobeny lokálními poruchami výživy kůže a mohou být i projevem systémového onemocnění (Švestková, 2007).

Časté jsou vředy postihující dolní končetiny. Patří sem arteriální a venózní vřed (*ulcus cruris arteriosum et venosum*), vřed neuropatický a zvláštní jednotkou může být i vřed diabetický. S dalšími chronickými ranami je možné se setkat i jinde na těle, patří sem například dekubitální vřed, exulcerovaný nádor (spinocelulární karcinom), infekční vřed (syfilis, gangrenózní erysipel), imunologicky podmíněné rány (*pyoderma gangrenosum*), posttraumatický a postradiační vřed. Posttraumatická chronická rána vzniká v důsledku komplikace hojení nebo podcenění závažnosti poranění při primárním ošetření. Příčiny chronicity hojení mohou být rovněž smíšené (Navrátilová, 2007; Švestková, 2007).

2.3.1 Marjolinův vřed

Jakákoliv chronická rána může později malignizovat (Reich et al., 2005). Většinou jde o spinocelulární karcinom. V literatuře je označován jako Marjolinův vřed. Je charakterizován latentním obdobím v průměru 30 let od primární rány a větší agresivitou v chování ve srovnání se sporadickým spinocelulárním karcinomem kůže. Marjolinův vřed se může vyvinout rovněž v jizvě po termickém poranění, zejména po irradiaci (Horyna et al., 2008).

3 Hojení

Hojení kůže je definováno jako uzávření defektu jizvou, spojený s epitelizací (Baisch et al., 2006). Obecně se hojením rozumí proces vedoucí k obnově její integrity a funkce. Dokonalá regenerace kůže je možná pouze u povrchných poranění, proto většinou dochází k reparaci, která zanechává viditelnou jizvu.

Hojení je řetězec překrývajících se procesů, který vyžadují určitou buněčnou a humorální rovnováhu. Na této rovnováze závisí délka i výsledek celého hojení. Při deregulaci buněčných procesů účastnících se reparace může docházet k nadbytečnému jizvení nebo naopak žádnému hojení (Baisch et al., 2006; Švestková, 2007).

3.1 Regenerace

Regenerace je náhrada ztracené či poškozené tkáně tkání identickou a plnohodnotnou, nevzniká tedy jizva. Tak se hojí kůže lidského fétu. Normální postnatální hojení ran je už kompromisem mezi regenerací a reparací. S regenerací je možné se na kůži setkat u povrchových ran postihujících jen epidermis a povrchní dermis. Tyto defekty jsou schopny regenerace procesem spontánní epitelizace z hlubších vrstev a kožních adnex (Glat et al., 1997).

3.2 Reparace

K reparaci dochází u všech poranění kůže zasahujících pod epidermis. Původní tkáň je nahrazována tkání méněcennou, vazivovou. Výsledkem je jizva.

3.3 Druhy hojení

Kvantitativně se dělí hojení na primární a sekundární již od dob řeckého lékaře Galena. Rozdíl je především v množství tkáně, kterou je nutno vybudovat.

Ke zmíněným dvěma hlavním druhům hojení někteří autoři pro úplnost ještě doplňují další modifikace hojení, jako je hojení primární odložené, terciární, povrchové a chronické (Glat et al., 1997; Micali, 1985).

3.3.1 Primární hojení

Primární hojení (*per primam intentionem*) nastává, když je rána uzavřena v rámci hodin od svého vzniku. Okraje rány jsou spojeny přímo pomocí sutury nebo jinými mechanickými prostředky (Glat et al., 1997).

Okraje jsou pevně spojeny po osmi dnech, definitivní pevnost v tahu jizva dostane až po několika týdnech. Epitelizace zajišťuje překrytí povrchu rány a funguje jako bariéra před bakteriální invazí (Glat et al., 1997).

3.3.2 Primární odložené hojení

Při primárním odloženém hojení, u kontaminovaných a špatně ohraničených ran, zůstává rána otevřena jako prevence ranné infekce. Kůže a podkoží zůstávají obnažené a drénované do té doby, než normální obranyschopnost hostitele zajistí débridement rány. Po 3-4 dnech jsou již fagocyty shromážděny v ráně, začala angiogeneze a zánětlivé buňky likvidují bakteriální kontaminaci (Glat et al., 1997).

3.3.3 Sekundární hojení

Sekundární hojení (*per secundam intentionem*) nastává tehdy, když je nutné doplnit chybějící tkáň, popř. když infekce brání přímému spojení okrajů. Ránu je třeba vyplnit granulační tkání a uzavřít epitelizací nebo jinak překrýt (Glat et al., 1997).

Během sekundárního hojení se rána v plné tloušťce uzavírá také pomocí kontrakce. Klíčovou roli při tom hrají myofibroblasty, buňky odvozené od fibroblastů, jejichž strukturální vlastnosti jsou někde mezi fibroblasty a buňkami hladké svaloviny. Tyto buňky se v ráně objevují zhruba 3. den po poranění a jejich počet je nejvyšší mezi 10. a 21. dnem. Mizí v době, kdy je kontrakce hotová. Mezi počtem myofibroblastů a mírou kontrakce rány je přímá úměra (Baisch et al., 2006; Glat et al., 1997).

3.3.4 Terciární hojení

Jako „sanatio per tertiam intentionem“ je někdy označováno sekundární hojení rány granulační tkání a její následné krytí a zhojení kožním autotransplantátem (Micali, 1985).

3.3.5 Povrchové hojení

Jde o rány zahrnující pouze epidermis a povrchovou část dermis. Epidermální buňky kožních adnex (vlasové folikuly, potní žlázy) se replikují a migrací postupně pokrývají obnaženou dermis. Dochází pouze k minimálnímu ukládání kolagenu a ke kontrakci rány nedochází vůbec (Glat et al., 1997).

3.3.6 Chronické hojení

Jde o rány s chronickým průběhem hojení. Rány nemají navzdory adekvátní léčbě ani po osmi týdnech tendenci ke zhojení. Hojení je nedostatečné nebo silně narušené a ke spontánnímu uzavření rány vůbec nedochází.

3.4 Fáze hojení

Proces hojení ran na kůži je možné zjednodušeně rozdělit do třech hlavních fází: zánětlivá (exsudativní), proliferační a diferenciací (remodelační). V praxi, zejména u sekundárně se hojících ran, se užívá také dělení na fázi čištění, fázi granulační a epitelizační. Fáze se vzájemně překrývají (Baisch et al., 2006).

Zánětlivá (exsudativní) fáze trvá za fyziologických podmínek asi tři dny. Začíná hemostázou, pokračuje dilatací cév, zvýšením jejich permeability, zvýšenou exsudací plazmy do intersticia a infiltrací buněk zánětu. Zánět se projevuje klasickými Celsovými znaky (rubor, calor, tumor, dolor, functio laesa) (Švestková, 2006).

Čtvrtý den se plně rozbíhá druhá fáze, kde převažuje proliferace buněk a syntéza extracelulární matrix, s cílem vyplnit defekt granulační tkání s novými cévami. Granulační tkáň je pojmenována podle transparentních světle červených „granul“ - klubíček novotvořených kapilár (Švestková, 2006).

Mezi 6. – 10. dnem začíná fáze diferenciacce a s ní vyžívání kolagenních vláken. Rána se kontrahuje a přeměňuje v jizevnatou tkáň, postupně překrývanou epitelizací (Švestková, 2006).

V podstatě je celé hojení řada vzájemně se překrývajících procesů, které mohou být narušeny nebo akcentovány (infekce), což má za následek prodloužení doby hojení (Baisch et al., 2006; Švestková, 2006).

3.4.1 Porušení tkáně

Vše začíná mikrovaskulárním poškozením a následnou extravazací krve do rány. Poškozené cévy se rychle kontrahují a aktivuje se koagulační kaskáda, která zamezí nadměrným ztrátám krve (Glat et al., 1997).

3.4.2 Koagulace

Destičky zachycené ve sraženině jsou nezbytné jak pro hemostázu, tak pro normální zánětlivou odpověď. Alfa granula trombocytů obsahují růstové faktory, zahrnující růstový faktor destiček (PDGF), transformující růstový faktor beta (TGF- β) a destičkový faktor IV. Tyto proteiny zahajují řetězec hojení lákáním fibroblastů, endoteliálních buněk, makrofágů a dalších aktérů hojení. Destičky obsahují také denzní tělíška skladující vazoaktivní aminy, jako je serotonin, který zvyšuje permeabilitu kapilár (Baisch et al., 2006; Glat et al., 1997; Švestková, 2006).

Konečným produktem obou koagulačních kaskád, vnější i vnitřní, je vláknitý protein fibrin, vznikající z koagulačního faktoru I, fibrinogenu. Fibrin je nezbytný pro časné hojení, neboť poskytuje základní hmotu, do které mohou buňky migrovat. Sraženina, složená z fibrinu a fibronektinu, zachycuje destičky s dalšími krevními elementy a plazmatickými proteiny. Odstranění provizorní fibrinové sítě narušuje hojení (Baisch et al., 2006; Glat et al., 1997).

3.4.3 Časný zánět

Další fáze hojení, zánět, začíná aktivací komplementu a iniciací klasické molekulární kaskády, která vede k infiltraci rány granulocyty (především

neutrofilů) během prvních 24-48 hodin od poranění. Tyto buňky jsou do rány lákány řadou látek, mezi něž patří součásti komplementu jako C5a, formyl-methionyl-peptidové produkty bakterií a TGF- β . Během krátké doby začínají granulocyty adherovat na stěnu přilehlých cév (marginace) a aktivně se přesunují skrze cévní stěnu (diapedéza) (Glat et al., 1997).

Hlavní funkcí granulocytů je odstranění bakterií a cizích částic z rány, čímž pomáhají v prevenci infekce. Kromě čištění rány a prevence infekce přispívají jen málo k procesu hojení. Nedostatek těchto buněk výrazně nealteruje hojení (Glat et al., 1997).

3.4.4 Pozdní záněť

Nejdůležitějšími buňkami hojící se rány jsou makrofágy. Jsou to klíčové buňky pro regulaci reparace. 48-72 hodin po poranění představuje makrofág nejhojnější buněčný typ v ráně. Jakmile jednou cirkulující monocyt prostoupí stěnou cévy do rány, je označen jako ranný makrofág. Jde o fagocyt, antigen prezentující element a zároveň primární producent růstových faktorů, které jsou zodpovědné za proliferaci fibroblastů s produkcí extracelulární matrix, proliferaci buněk hladké svaloviny a proliferaci endoteliálních buněk. Nedostatek cirkulujících monocytů a tkáňových makrofágů způsobuje těžkou alteraci hojení rány. Rána je pak nedostatečně čištěna, proliferace fibroblastů se opoždí, angiogeneze a fibrotizace není dostačující (Baisch et al., 2006; Glat et al., 1997; Švestková, 2006).

Makrofágy jsou do rány lákány mnohými chemoatraktanty. Mezi ně patří např. komplement, složky sraženiny, fragmenty imunoglobulinu G (IgG), rozpadové produkty kolagenu či elastinu a cytokiny (leukotrien B₄, destičkový faktor IV, PDGF, TGF- β) (Glat et al., 1997).

Posledním buněčným elementem vstupujícím do rány během fáze zánětu jsou lymfocyty, více než 72 hodin od poškození. Jsou lákány interleukinem-1 (IL-1; mj. produkt makrofágů a keratinocytů), IgG, produkty komplementu. IL-1 sehrává pravděpodobně klíčovou roli v regulaci kolagenázy. Lymfocyty jsou tedy

vtaženy do remodelace kolagenu a ECM. Role lymfocytů v procesu hojení je studována (Glat et al., 1997; Chircop et al., 2002; Schaffer et al., 1998).

3.4.5 Syntéza kolagenu

Stimulovány růstovými faktory, migrují fibroblasty do rány. Podmínkou je nepřítomnost nekrotické tkáně. Kolem sedmého dne jsou fibroblasty nejčastějším buněčným typem v ráně. Pátý až sedmý den od poranění začínají fibroblasty se syntézou kolagenu, který narůstá v lineární formaci po dva až tři týdny (Glat et al., 1997; Švestková, 2006).

Kolagen je klíčovou komponentou ve všech fázích hojení. Okamžitě po poranění přichází obnažený kolagen do kontaktu s krví a podporuje tak agregaci destiček a aktivaci chemotaktických působků účastnících se odpovědi na poranění. Později se kolagen stane základem extracelulární matrix v ráně. Invadující fibroblasty syntetizují a vylučují kolagen typu I a III, čímž vytvářejí novou extracelulární matrix (Baisch et al., 2006; Glat et al., 1997).

3.4.6 Angioogeneze

Angioogeneze je proces formování nových krevních cév a probíhá už v průběhu výše popsaných fází hojení. Klíčovou roli v angiogenezi hrají makrofágy a to prostřednictvím uvolňování angiogenních substancí, např. faktoru nekrotizujícího nádory - alfa (TNF- α) a bazického růstového faktorů fibroblastů (FGF) (Glat et al., 1997; Švestková, 2006).

3.4.7 Epitelizace

Hlavní funkcí diferencovaného epitelu je zajištění bariéry mezi vnějším a vnitřním prostředím. Narušení epiteliální vrstvy umožní únik tekutiny a vstup bakterií do kůže. Mitóza epiteliálních buněk začíná 48 – 72 hodin po poranění. Míra epitelizace je zvýšena pokud rána nepotřebuje débridement a zůstává vlhká. Suchý strup zpomaluje epitelizaci. Toho se klinicky využívá u povrchových ran, například v místě odběru kožního štěpu, kde vlhké prostředí umožní urychlenou epitelizaci (Collawn et al., 1998; Glat et al., 1997; Švestková, 2006).

Epitelizaci ovlivňují některé růstové faktory. Epiteliální mitogenezi a chemotaxi silně stimuluje epiteliální růstový faktor (EGF). Proliferaci epitelu stimuluje také další faktory, např. bazický FGF, růstový faktor keratinocytů (KGF) nebo oxid dusnatý (Moulin, 1995; Shirakata et al., 2005; Zhu et al., 2008).

3.4.8 Remodelace

Syntéza a degradace kolagenu se dostává do rovnováhy kolem 21. dne a následuje fáze remodelace. Zpočátku je jizva ještě zarudlá, hyperemická a lehce hypertrofická. Postupně ubývá buněčných elementů i novotvořených kapilár, jizva se vyhlazuje a bledne (Glat et al., 1997).

V průběhu remodelace ECM dochází k neustálé syntéze a degradaci kolagenu a jeho postupného uspořádání podél linií napětí. Degradaci kolagenu obstarávají specifické matrixové metalloproteinázy, produkované např. fibroblasty, granulocyty nebo makrofágy. Prostřednictvím TGF- β je aktivita matrixové metalloproteinázy snižována a aktivita jejích inhibitorů zase zvyšována, což podtrhuje schopost TGF- β podpořit akumulaci matrix (Baisch et al., 2006; Glat et al., 1997).

Fibronektiny jsou molekuly matrix, které umožňují kontrakci rány interakcí buňka-buňka a buňka-matrix, buněčnou migraci, ukládání kolagenové matrix a epitelizaci. Jde o malý protein s jednoduchou strukturou (tvaru V) schopný vazby jak na složky ECM, tak i na integrin buněčné membrány. Fibronektiny jsou produkovány fibroblasty, epiteliálními buňkami i makrofágy a nacházejí se ve tkáňovém stromatu a bazální membráně. Patří mezi první proteiny uložené v čerstvé ráně, kde tvoří část provizorní matrix rány. Fibronektiny mají schopnost vázat širokou paletu molekul vyskytujících se v procesu hojení, jako je kolagen I-IV, actin, fibrin, kyselinu hyaluronovou, dermatan a heparan sulfát, fibronektin samotný a receptory na povrchu fibroblastů. Jejich hlavní funkcí je usnadnění interakce buněk mezi sebou a mezi buňkou a matrix. Během hojení fibronektiny prostupují fibrinovou sraženinu a

usnadňují tím navázání fibroblastů. V průběhu maturace jejich kvantita klesá (Alberts et al., 2000; Glat et al., 1997).

V normální tkáni a hojící se ráně se vyskytují 4 hlavní GAGs: chondroitin sulfát, heparansulfát, keratan sulfát a kyselina hyaluronová. Kyselina hyaluronová (HA) je opakující se sekvence disacharidů bez proteinové kostry a nesulfatovaná. V ráně se objevuje dříve než další 3 GAGs, které jsou všechny sulfatovány a navázány na proteiny. Role proteoglykanů v ráně není příliš objasněná. Tvoří nabitě, hydratované prostředí umožňující pohyb buněk a vazbu různých látek (Alberts et al., 2000; Glat et al., 1997; McGrath et al., 1997).

Heparansulfát je významným proteoglykanem bazální membrány. Přispívá k regulaci její permeability, vazbě růstových faktorů a buněčné adhezi (Schalkwijk, 1997). Regenerace bazální membrány má velký vliv na funkci novotvořené epidermis. Její kompletní funkční obnova je dlouhotrvající proces (2 – 12 měsíců), během kterého může docházet k abnormalitám epidermis (Andriessen et al., 1997).

Fáze remodelace (zrání kolagenových vláken) končí kolem 18. měsíce, kdy za fyziologických podmínek nastává klidová rovnováha růstových faktorů a dalších cytokinů. Tehdy končí hojení (Baisch et al., 2006; Švestková, 2006).

3.5 Vlivy na hojení

Vnitřní prostředí organismu a situace přímo v ráně mají velký vliv na účinnost, rychlost a výsledek hojení. Podle úrovně, kde je možné je odhalit a případně i terapeuticky či profylakticky zasáhnout, rozlišujeme faktory celkové a místní, případně vnitřní a vnější. Díky jejich znalosti můžeme nepříznivé činitele včas identifikovat a do určité míry případnými zásahy eliminovat (Karlová et al., 2007; Švestková, 2007).

3.5.1 Nemocný

3.5.1.1 Věk

Rychlost a intenzita hojení významně souvisí s věkem pacienta, neboť fyziologické stárnutí zpomaluje procesy hojení redukcí buněčných aktivit. S věkem přibývá i přidružených onemocnění a nedostatků ve výživě, které dále negativně ovlivňují hojení (Grove, 1982; Karlová et al., 2007; Švestková, 2007).

3.5.1.2 Zdravotní stav

Ze základních a přidružených onemocnění mají negativní vliv hlavně nemoci postihující imunitu (malignity, autoimunity, infekce ...), metabolismus (DM) a cévy (ICHDK). Značný negativní vliv má také centrální hypoxie či anémie, způsobující tkáňovou hypoxii. Zpomalený či jinak narušený proces hojení je třeba předpokládat také u onemocnění vazivové tkáně (revmatické choroby) (Karlová et al., 2007; Švestková, 2007).

Metabolické poruchy mají často na svědomí nedostatečné prokrvení tkáně (diabetická vaskulopatie) a hormonální dysbalanci. Imunodefekty způsobují kromě zpomalení hojení zvýšené riziko infekční komplikace. Defekt imunity může být způsoben podvýživou (Švestková, 2007).

Přímý negativní vliv na hojení mají některá farmaka, především imunosupresiva, cytostatika, antiflogistika (glukokortikoidy) a antikoagulancia, blokující různé fáze hojení (srážení, zánět, granulace ...) (Švestková, 2007).

3.5.1.3 Stav výživy

Stav výživy se hodnotí z kvantitativního i kvalitativního hlediska. Komplikace hojení (infekce, dehiscence) jsou čtenější jak u kachektických, tak i u adipózních pacientů. S malnutricí se lze setkat především u těžce nemocných, starších a polymorbidních pacientů. Může být způsobena nedostatečným přísunem, malabsorpcí, ale i celkovým onemocněním (malignity, infekce) (Švestková, 2007).

Nedostatek bílkovin oslabuje imunitní systém, schopnost fagocytózy i tvorbu kolagenu. Vitaminy jsou koenzymy biochemických reakcí. V syntéze kolagenu má klíčovou pozici vitamin C (kofaktor pro hydroxylaci prolinu a lysinu), bez něhož se produkuje pouze málo méněcenného kolagenu. Se stabilním kolagenem souvisí i kvalita novotvořených kapilár, které jsou při jeho nedostatku zvýšeně fragilní. Pro syntézu glykoproteinů a proteoglykanů je nepostradatelný vitamin A. Jeho nedostatek vede rovněž ke zpomalení syntézy kolagenu a snížení jeho stability, ke zpomalení epitelizace a výskytu těžkých infekcí. Zinek je důležitý pro proliferaci fibroblastů a epidermálních buněk i pro syntézu proteinů. Pro tvorbu kolagenové sítě je důležité také železo a měď. Pro kontrakci rány vápník (Glat et al., 1997; Lansdown et al., 2002; Karlová et al., 2007; Švestková, 2007).

Důležitými faktory v hojení jsou dále etnická příslušnost, duševní stav (stres), dostatek spánku, mobilita, rodinné a sociální zázemí. Poslední jmenované především úzce souvisí s compliance pacienta (Švestková, 2007)

V úvahu je třeba vzít i životní styl. Znevýhodňující jsou návyky jako např. nikotinismus, alkoholismus či abusus drog, který může souviset s celkovým špatným stavem cév a imunity (Campanile et al., 1998; Švestková, 2007).

3.5.2 Charakter a stav rány

Zde je možné do značné míry zasáhnout kvalitní péčí o ránu. Sledovány a hodnoceny jsou následující prognostické faktory: mechanismus vzniku (popálení, pokousání ...) a rozsah poškození (hlouběji uložené struktury, ...), stav okrajů rány (hladké, podminované ...), stav spodiny rány (nekróza, krusta ...), povaha exsudace (hemoragická, purulentní ...), kolonizace / infekce (příznaky infekce, odér ...), bolestivost rány, edém v okolí, lokalizace rány (nad kloubem, perianálně; míra prokrvení ...) a stáří rány (doba od vzniku, prvního ošetření ...). U ran hojících se per primam intentionem je po správném prvotním ošetření rány důležité sledování případných komplikací, jako jsou hematomy, seromy či infekce (Karlová et al., 2007; Švestková, 2007).

3.5.3 Mikroprostředí v ráně

Pochopení chemických a buněčných procesů probíhajících v ráně nám umožní optimalizovat péči a navodit v ráně ideální podmínky pro její hojení (Baisch et al., 2006).

Lokálně je hojení závislé na hydrataci, na aktivitě metalloproteináz, na mezibuněčné komunikaci (cytokiny), proliferační a syntetické kapacitě přítomných buněk (hl. fibroblastů), tkáňové hypoxii, produkci antimikrobiálních peptidů (cathelicidiny, defenziny, granulysin), přítomnosti bakterií a jejich produktů. Tkáň může být poškozená rovněž radiací. Bylo pozorováno, že tekutina obsažená v chronické ráně zpomaluje proliferaci fibroblastů, endoteliálních buněk a keratinocytů, zatímco tekutina z akutní rány stimuluje růst všech uvedených buněčných typů (Švestková, 2007).

Značná část tkáňového obratu odehrávajícího se v hojící se ráně je zprostředkována členy rodiny matrixových metalloproteináz (MMP). Jde o rodinu zinek-dependentních endopeptidáz, zahrnujících kolagenázy, gelatinázy a stromelyziny. Zvýšený obrat ECM může být příčinou opožděné či žádné reparace u chronických ran. V tekutině z chronické rány bylo nalezeno mnoho různých MMP, včetně MMP-2 a MMP-9, které se u akutní rány vůbec nevyskytují. Ve srovnání s akutní ránou je v chronické ráně snižené množství tkáňového inhibitoru MMP (TIMP-1) a naopak zvýšené množství aktivovaných gelatináz. Tekutina z venózního vředu obsahuje aktivované kolagenázy a znehodnocený fibronectin a vitronektin (Glat et al., 1997; Navrátilová, 2007).

Zkoumán byl také vliv statického elektrického pole na ránu. Bez závislosti na polaritě byl pozorován pozitivní vliv na uzávěr rány a zvýšení pevnosti jizvy. Stimulace pozitivním nábojem však může vést silnějšímu jizvení (Mehmandoust et al., 2007).

3.5.4 Role cytokinů

Cytokiny jsou signální proteiny, zprostředkující komunikaci mezi buňkami nejen imunitního systému. Hranice mezi klasickými hormony a cytokiny není

ostrá, neboť cytokiny v širším pojetí mohou působit jak autokrinně a parakrinně, tak i endokrinně (Hořejší et al., 2002).

Historicky se dělí cytokiny na interleukiny (stimulace lymfocytů), chemokiny (chemotaktická aktivita), interferony (neadaptivní antivirová obrana, regulace imunity), transformující růstové faktory, faktory stimulující kolonie, faktory nekrotizující nádory (cytotoxické, regulační) a jiné růstové faktory (Hořejší et al., 2002).

Za modulaci zánětlivé odpovědi odpovídají mnohé růstové faktory. Jejich identifikace pomohla k lepšímu pochopení procesu hojení a může být užitečná při cíleném ovlivňování procesu hojení (Glat et al., 1997).

Růstové faktory zprostředkovávají četné buněčné funkce, v závislosti na jejich momentální koncentraci, prostřednictvím specifického membránového receptoru. Buněčnou funkci ovlivňují endokrinně, parakrinně, autokrinně a intrakrinně. Intrakrinní růstové faktory působí přímo v buňce, kde jsou vytvářeny. Většina faktorů zúčastněných na procesu hojení působí parakrinně a autokrinně (Glat et al., 1997; Hořejší et al., 2002).

Růstové faktory jsou pojmenovány podle původcovské buňky nebo podle první funkce, která u nich byla objevena, což může být zavádějící. Mezi dobře popsané růstové faktory účastníci se hojení patří EGF, PDGF, kyselý a bazický FGF, TGF- β , TGF- α , IL-1 a TNF- α (Glat et al., 1997; Hořejší et al., 2002).

Epidermální růstový faktor

Epidermální růstový faktor (EGF) je uvolňován během degranulace destiček. Největší počet receptorů pro EGF mají keratinocyty, nicméně obsaženy jsou i v endotelu, na fibroblastech a buňkách hladkého svalů. Na tyto buňky působí chemotakticky a stimuluje jejich mitotickou aktivitu. Kromě reepitelizace tedy stimuluje EGF také angiogenezi a produkci kolagenu (Glat et al., 1997; Švestková, 2007).

Růstový faktor fibroblastů

Růstový faktor fibroblastů (FGF), původně popsán jako mitogen pro mezenchymální buňky, stimuluje angiogenezi a další procesy v hojení. Jde o nejméně sedmičlennou rodinu (bazické i kyselé formy) se společnou 50% sekvencí aminokyselin a KGF (růstový faktor keratinocytů). Bazický FGF (bFGF) je desetinásobně silnější angiogenní stimulans než ostatní z rodiny, nicméně všechny formy FGF přispívají k angiogenezi stimulací endoteliální proliferace. Endoteliální buňky FGF produkují i na něj reagují (Glat et al., 1997).

Na zvířecím modelu bFGF zlepšuje kontakt novotvořených buněk uměle vykultivované kožní tkáně a snižuje tím transepidermální ztrátu vody (TEWL) (Akita et al., 2008). Na zvířecím modelu snižuje bFGF míru jizvení a produkci kolagenu (Xie et al., 2008).

KGF je produkován fibroblasty a pouze epiteliální buňky pro něj mají receptor. U transgenních zvířat, postrádajících tento receptor pozorujeme výrazné zpoždění reepitelizace. KGF tedy hraje důležitou roli v regulaci reepitalizace (Werner et al., 1994).

Růstový faktor produkováný destičkami

Růstový faktor produkováný destičkami (PDGF) je obsažen v alfa granulích destiček i v jiných buňkách. Jde o glykoprotein o dvou podjednotkách, A a B, z 56% homologní, kódovaný na chromozomech 7 a 22. Destičky primárně produkují AB heterodimér, ostatní buňky produkují PDGF-like faktor. PDGF stimuluje expresi TGF- β , stimuluje neutrofilů a makrofágy, stimuluje chemotaxi a mitogenezi fibroblastů a buněk hladkého svalů. Stimuluje také syntézu kolagenu, aktivitu kolagenázy a angiogenezi. Žádné PDGF receptory však nejsou na epiteliálních a endoteliálních buňkách. PDGF se zdá být iniciátorem angiogeneze, patrně půjde o sekundární efekt silné chemoatrakce na zánětlivé buňky (Glat et al., 1997; Messadi et al., 1998).

Transformující růstový faktor – beta

Celkem známe 5 izoform TGF- β , z nichž tři (β_1 , β_2 a β_3) nacházíme u savců. TGF- β_1 byl první růstový faktor, který demonstroval výhody v hojení na zvířecím modelu. TGF- β má schopnost, stejně jako vitamin A, zvrátit neblahé účinky glukokortikoidů na hojení rány. Jde o homodimer, který byl izolován prakticky ve všech tkáních. Ve vysoké koncentraci je obsažen v alfa granulích destiček a je uvolňován v okamžiku poranění. TGF- β autokrinně zpětně reguluje svou produkci. Také stimuluje monocyty k produkci dalších růstových hormonů, včetně FGF, PDGF, TNF- α a IL-1. TGF- β působí chemotakticky na makrofágy a stimuluje chemotaxi a proliferaci fibroblastů. Jde také o nejsilnější stimulans syntézy kolagenu a fibroblasty stimuluje také k produkci fibronektinu a proteoglykanů. TGF- β všeobecně podporuje hromadění ECM a fibrotizaci v ráně. Na mnohých modelech jizvení a fibrotizace, včetně kůže a ledvin, demonstrovaly metody zaměřené proti TGF- β redukcii jizvení (Beanes et al., 2003; Glat et al., 1997; Švestková, 2007).

Novější poznatky naznačují, že TGF- β_3 má, ve srovnání s TGF- β_1 a TGF- β_2 , mimořádnou biologickou aktivitu vedoucí k redukcii kožního jizvení (Wang et al., 2006). TGF- β hraje pravděpodobně také velkou roli v hojení plodu bez jizvy (Mehmandoust et al., 2007).

Transformující růstový faktor – alfa

Transformující růstový faktor – alfa (TGF- α) je velmi podobný EGF. Pravděpodobně jde o variantu EGF působícího autokrinní cestou. Je produkován aktivovanými makrofágy, destičkami, keratinocyty a mnohými dalšími buňkami. Stimuluje mezenchymální, epiteliální a endoteliální buněčný růst a chemotaxi endotelu. In vitro jde o nezbytný kofaktor TGF- β při stimulaci proliferace fibroblastů. TGF- α se váže na receptor pro EGF, čímž zprostředkuje svůj biologický efekt (Glat et al., 1997; Švestková, 2007).

Interleukin-1

Interleukin-1 (IL-1) byl původně popsán jako stimulans lymfocytární proliferace. Je produkován především makrofágy a neutrofilly. Působí chemotakticky na epiteliální buňky, neutrofilly, monocyty a lymfocyty, nikoliv však na fibroblasty. Aktivuje T-lymfocyty, stimuluje proliferaci fibroblastů, syntézu kolagenu a aktivitu kolagenázy a hyaluronidázy. Inhibuje proliferaci endoteliálních buněk. Ovlivněním kolagenázové aktivity hraje roli v remodelaci ranné matrix. (Glat et al., 1997; Švestková, 2007)

Interleukin-2

Interleukin-2 aktivuje granulocyty, monocyty a stimuluje proliferaci fibroblastů (Švestková, 2007).

Faktor nekrotizující nádory – alfa

Faktor nekrotizující nádory – alfa (TNF- α) byl původně objeven jako zabíječ nádorových buněk in vitro. Jde o peptid produkováný makrofágy po jejich stimulaci TGF- β . Působí mitogenně na fibroblasty a stimuluje syntézu kolagenu a kolagenázy. TNF- α může také stimulovat angiogenezi (Glat et al., 1997).

3.6 Komplikace hojení

Kromě poruch hojení způsobených nerovnováhou faktorů ovlivňujících proces hojení je možné se setkat také s typickými pooperačními komplikacemi či rannou infekcí. Neinfekční komplikace, jako jsou hematomy a seromy, mohou být právě prvním krokem ke komplikaci infekční (absces, flegmóna). Takto narušené hojení může vést ke vzniku nevzhledné jizvy (Baisch et al., 2006).

3.6.1 Neinfekční komplikace

3.6.1.1 Seromy

Jde o nahromadění serózní tekutiny (většinou exsudátu) v dutině rány. Příčiny jsou různé, od cizího tělesa v ráně, přes zhoršený odtok lymfy až po inaparentní infekci. Možný je transsudát při hypoproteinémii.

3.6.1.2 Hematomy

Příčinou ranných hematomů je buď nedostatečné zastavení krvácení nebo pooperačně zvýšený krevní tlak. Časté jsou při antikoagulační léčbě a koagulopatiích.

3.6.1.3 Nekrózy

Nekrózy vznikají snížením až přerušením výživy tkáně. Nekrotická tkáň je zprvu bledá (cyanotická) později se barví do hněda.

3.6.1.4 Dehiscence rány

Jde o poruchu hojení, kdy se okraje rány nespojí, ale pod tahem se rozestoupí. Predispozičními faktory jsou ischemizující nebo příliš brzy vytažené stehy, malnutrice, nedostatek faktoru XIII, adipozita, přítomnost neoplazmat nebo diabetes mellitus, léčba cytostatiky, glukokortikoidy či antibiotiky. Riziková je pochopitelně také mechanická zátěž rány.

3.6.2 Infekční komplikace

Infekce rány vedou k závažné poruše procesu hojení. Patogenní mikroorganismy se množí v ráně, produkují přitom toxiny a narušují homeostázu hojení. Mohou vést až k život ohrožující sepsi. Význam pro progresi má druh, patogenita, virulence a počet choroboplodných zárodků na jedné straně a stav rány (prokrvení, kultivační medium, ...) a celkový stav imunity postiženého organismu na straně druhé. Nejčastějšími původci jsou bakterie, mohou se ale účastnit i plísně a viry. Bakterie mohou produkovat exotoxiny (secernovány) a endotoxiny (uvolněny rozpadem bakterie). Bakterie mohou být aerobní, fakultativně aerobní a anaerobní. Podle patogenity se dělí na patogenní (*Cl. tetani*), fakultativně patogenní (*E. Coli*, *St. aureus*) a nepatogenní (*St. epidermidis*), které ale mohou způsobit oportunní infekci při snížené obranyschopnosti. S patogenitou úzce souvisí virulence. Tou se myslí schopnost infikovat (Micali, 1985).

Každá rána, i tzv. aseptická operační rána je choroboplodnými zárodky osídlena, kolonizována. O přítomnosti ranné infekce se hovoří, pokud když

bakterie proniknou hlouběji do rány, pomnoží se, poškodí tkáň a vystupňují zánětlivou odpověď. Pokud nejde o vysoce virulentní bakterie, prudký nárůst počtu bakterií začíná až po inkubační době (8 - 10 hodin), kdy se bakterie přizpůsobují prostředí (Micali, 1985).

Obecně jsou k infekci náchylnější čerstvé rány (ještě „nemobilizované“). Starší a chronické rány infekci odolávají lépe. Obranné buňky a substance, včetně kyslíku (nutný pro fagocytózu) jsou do rány dopravovány cévami. Zhoršené prokrvení tedy riziko infekce zvyšuje. Živnou půdou je také nekrotická tkáň, seromy a hematomy. Riziko zvyšují cizí materiály (šicí materiál, implantáty, ...). Důležitý je také způsob vzniku rány a její lokalizace (Frey et al., 2007).

4 Jizvy

Procesem navazujícím na hojení v užším slova smyslu je vznik jizvy. Vzhled výsledné jizvy závisí na etiopatogenezi jizvy (úraz, popálení, operace), lokalizaci rány (rameno, hrudník), mechanických silách působících na jizvu, na průběhu hojení, stáří, pohlaví a rase postiženého (Baisch et al., 2006).

4.1 Dělení jizev

4.1.1 Podle maturace

Velký význam má dělení jizev podle míry vyžrání, na němž závisí možnost ovlivnění konečného vzhledu jizvy. U čerstvých jizev (do 18-ti měsíců) je ještě možné neinvazivně výsledek jizvení příznivě ovlivnit. U jizvy starší, maturované jde většinou o konečný vzhled a jeho změna je pak možná spíše chirurgickou korekcí (Micali, 1985).

Nejčastěji používaná klasifikace jizev - Vanocouver Scar Scale rozlišuje jizvy maturované (ploché, světlé), čerstvé (nad niveau, červené, svědící), hypertrofické (lineární a plošné) a keloid (lehký a těžký) (Baisch et al., 2006).

4.1.2 Podle kvality

Kvalita jizvy často souvisí s jejím vzhledem a chováním. Normální jizva je jizva esteticky nejpříjemnější, většinou v úrovni okolní kůže, bez tahu a bolesti. Jizvy atrofické jsou charakteristické nedostatkem novotvořené tkáně, zatímco jizvy hypertrofické jejím nadbytkem.

Zvláštní jednotkou je keloid, přebujelá jizva, která se může, na rozdíl od ostatních jizev, chovat jako benigní nádor a narůstat i roky po prvotním poranění. Odlišuje se i svým histologickým nálezem a hereditární závislostí. Může být součástí některých syndromů. (Edriss, 2005; Micali, 1985).

Na jizvě je možné hodnotit množství jizevnaté tkáně, konzistenci, konturu, pigmentaci (ve srovnání s okolím), strukturu, texturu, elasticitu, funkci (omezení

v pohybu), citlivost, aktivitu a orientaci vzhledem k liniím štěpitelnosti (Baisch et al., 2006).

4.1.3 Podle obtíží

Pacient (případně jeho okolí) hodnotí jizvu subjektivně na esteticky přijatelnou a nepřijatelnou (Baisch et al., 2006).

Podle vzhledu lze popsat jizvu jako jemnou tenkou hladkou lineární (ideální), širokou (pod tahem), žebříčkovou (široce zakládané ischemizující stehy), propadlou (špatná adaptace podkoží), jizvu s kontrakturou (narušující funkci a deformující okolí), jizvu plošnou (popálení), postradiační (hypo-, hyperpigmentovanou), jizvu vtaženou (fixovaná v hloubce), hypotrofickou (akné), hypertrofickou a keloidní (Edriss, 2005).

Mnohdy je výsledkem jizvení nepřijatelný z důvodu funkčního, kdy vznikají vazivové pruhy omezující pacienta v pohybu (ektropium, kontraktury prstů ...). Problémem jsou také tzv. nestabilní jizvy. Tak se nazývá recidivující trofický defekt po sekundárním hojení či po kožním štěpu v obzvláště exponovaných oblastech. Problémy mohou být také s citlivostí, sníženou ale i zvýšenou. Např. u hypertrofických jizev či keloidů se vyskytuje ostrá, bodavá či pálivá bolest nebo svědění (Micali, 1985).

4.2 Nadbytečné jizvení

4.2.1 Výskyt

Tzv. přebujelým nebo nadměrným jizvením se nazývají hypertrofické jizvy a keloidy. Vyskytuje se pouze u lidí a to u 5 až 15 % ran, 5 až 15-krát častěji u nebiých ras. K rizikové skupině patří i osoby se světle zrzavými vlasy a pihami. Příznivější je vyšší věk, kdy je proces hojení zpomalen. Keloidní jizvy vznikají většinou ve věku 10 – 30 let, kdy je lidský organizmus hormonálně nejaktivnější (růstový hormon, pohlavní hormony, hormony štítné žlázy, ...). Sklon ke zvětšování jizev v pubertě a těhotenství je nepochybný. Ve stáří se s nadbytečným jizvením prakticky nelze setkat. K abnormálnímu hojení mají tendenci rány křížující linie štěpivosti kůže, rány v tlusté kůži nebo v náchylných oblastech jako je ušní boltec, presternální oblast a oblast deltoideu. Některé lokality, například genitálie, oční víčka, dlaně a chodidla jsou naopak ušetřeny.

Hypertrofickou jizvou se hojí rány po hlubokých popáleninách. Riziko rozvoje nevzhledné jizvy výrazně zvyšuje také infekce rány. Velkou roli hraje na hypertrofujících jizvách nekvalitní epidermis. V popředí ovšem stojí faktory genetické, buď přímo ve formě vrozené dispozice, nebo jako chybná genová transkripce pro novotvorbu kolagenu (Baisch et al., 2006; Micali, 1985).

4.2.2 Hypertrofická versus keloidní jizva

Hypertrofické jizvy se obvykle začínají formovat již týdny po úraze, zatímco keloidy se mohou rozvinout i o rok později a přerůstají okraje původní jizvy. Narozdíl od hypertrofické jizvy je keloid vzácný, asociovaný s kožní pigmentací, nemusí být následkem úrazu, spontánně neustupuje, po excizi recidivuje a netvoří kontraktury. Histologicky je mezi klasickou hypertrofickou jizvou a keloidem jen malý rozdíl. Obě se ale od normální jizvy a kůže liší svou bohatou vaskularizací, vysokou denzitou mezenchymu a ztenčenou epidermální vrstvou. V keloidech je hojně zastoupena mucinózní základní substance, zatímco hustota fibroblastů je zde nižší než u hypertrofických jizev. V hypertrofické jizvě jsou vlákna kolagenu zkrácená, fragmentovaná, zvlněná a volně rozptýlená v jizvě. V keloidech je kolagenní síť ještě hustší a méně organizovaná. Na rozdíl od normální maturované jizvy obsahují hypertrofické jizvy a keloidy tzv. kolagenní uzlíky. Keloid se může objevit i v hypertrofické jizvě (Baisch et al., 2006; Glat et al 1997; Micali, 1985).

V keloidech je syntéza kolagenu třikrát vyšší než v hypertrofické jizvě a dvacetkrát vyšší než v normální kůži. Obsahuje také větší množství rozpustného kolagenu, což ukazuje na zvýšenou syntézu či degradaci kolagenu nebo snížený cross-linking. Ve srovnání s normální jizvou je aktivita kolagenázy v hypertrofických jizvách čtyřnásobná a v keloidech čtrnáctkrát vyšší. V abnormálních jizvách je také snížená aktivita sérových proteináz (α_1 -antitrypsin a α_2 -makroglobulin), což přispívá k ukládání kolagenu v jizvě. Biochemicky v těchto abnormálních jizvách zjišťujeme zvýšené množství fibronektinu a kyseliny hyaluronové (Baisch et al., 2006; Glat et al 1997; Micali, 1985).

U abnormálního jizvení se nachází také odlišné zastoupení kolagenních typů. Na rozdíl od 22% kolagenu III v normální dermis je u keloidů zastoupen kolagen III ve 32%. Kolagen III v keloidech je také nedostatečně propojen, což ukazuje na patologický proces, kde selhává maturace ECM a nedosahuje normální stability (Glat et al 1997).

Mechanismus vzniku keloidu zahrnuje změny ve spektru růstových faktorů, obratu kolagenu a faktory genetické a imunologické (Al-Attar et al., 2006).

Za prokázanou příčinu hypertrofických jizev a keloidů je považováno nepřiměřeně dlouhé přežívání vysokého počtu fibroblastů se zvýšenou produkcí kolagenu. To je způsobeno sníženou hladinou apoptotických proteinů, které jsou zodpovědné jak za optimálně naprogramovanou buněčnou smrt, tak i za odpovídající produkci kolagenních vláken (Baisch et al., 2006; Glat et al 1997). Defekt apoptózy byl pozorován rovněž u myofibroblastů (Moulin et al., 2004).

Při studiu genové exprese u hypertrofických i keloidních jizev byla odhalena regulace syntézy kolagenu I (α_1) na dvou úrovních, jedné pretranskripční a druhé posttranskripční. U hypertrofické jizvy i keloidu je zvýšená transkripce DNA α_1 , s následným zvýšením mRNA, ovšem pouze u hypertrofické jizvy je tato nadprodukce později kompenzačně na úrovni mRNA snížena a produkce prokolagenu α_1 se stabilizuje (Friedman et al., 1993).

Vliv růstových faktorů na vznik abnormální jizvy je zatím nejasný. Zajímavá je zvýšená citlivost „keloidních“ fibroblastů na mechanickou zátěž. Oproti normálním fibroblastům reagují zvýšenou expresí a produkcí profibrotických faktorů TGF- β_1 a TGF- β_2 a kolagenu I (α_1) (Wang et al., 2006). Klíčovou roli v tvorbě keloidů hraje pravděpodobně nerovnováha mezi TGF- β_1 , TGF- β_2 a TGF- β_3 . Některá pozorování poukazují na vliv keratinocytů na příznivý profil TGF- β (Amjad et al., 2007). Rovněž inhibice exprese receptorů pro TGF- β_1 , TGF- β_2 se zdá být nadějná v prevenci přebujelého jizvení (Phan et al., 2004, Ried et al., 2007).

Proliferaci fibroblastů a produkci kolagenu také zvyšuje Insulin-like growth factor (IGF)-I. Protilátky proti jeho endogenní produkci či IGF receptorům mají za následek inhibici proliferace fibroblastů v keloidu, včetně výrazného snížení produkce kolagenu I a III (Phan et al., 2003).

Pozitivní vliv na snížení proliferace fibroblastů mají epitelální inhibitory (vhodná okamžitá reepitelizace). Důležitou roli hraje také obnova bazální membrány epidermis. Ta je mj. schopná vazby růstových faktorů a dalších cytokinů potřebných k rovnováze procesů v kůži (Alberts et al., 2000; Prathiba et al., 2001; Schalkwijk, 1997)

U fibroproliferativních poruch s nadprodukcí ECM a kolagenu fibroblasty má inhibiční efekt rodina interferonů. Proliferaci fibroblastů i množství mRNA pro prokolagen I i III v hypertrofických jizvách snižuje INF- γ (Harrop et al., 1995). V léčbě keloidu byl úspěšně použit INF- α 2b (Lee et al., 2008).

Studovaná je také role volných radikálů, především oxidu dusnatého (NO). Lokálně dodávaný NO urychluje uzávěr rány reepitelizací, ovšem rovněž udržuje zánětlivou infiltraci v ráně (Zhu et al. 2008). Zánětlivé buňky jsou velkým producentem růstových faktorů a dalších cytokinů, což zvyšuje mj. produkci kolagenu fibroblasty. Expozice samotných fibroblastů extrahovaných z keloidu nicméně způsobila zvýšenou produkci kolagenu I v závislosti na dávce NO (Cobbold et al., 2000; Cobbold et al., 2001). V keloidu byla oproti okolní kůži pozorována zvýšená exprese iNOS (inducible nitric oxide synthase), včetně zvýšené produkce NO (Hsu et al., 2006).

Byla také popsána indukce tvorby keloidu léčbou pacientů s pemphigus vulgaris cyklosporinem. Drobné keloidy se začaly objevovat v místech původních erozí způsobených základním onemocněním a v místě i. v. aplikace cyklosporinu. Změnou léčby cyklosporinem na azathioprin došlo k výrazné redukci keloidů. Na zvířecím modelu cyklosporin sice může vyvolat papilomatózní hyperplazii, nicméně na keratinocyty má antiproliferační účinek (Urabe et al., 1989) a celkově snižuje jejich genovou expresi, včetně produkce cytokinů (Won et al., 1994).

Genetický faktor vzniku keloidu je nepochybný. Zvažována je však také hypotéza virové etiologie keloidu (Alonso et al., 2008).

5 Psychosociální aspekt nevzhledných jizev

Zda a v jaké míře bude jizva hodnocena jako nevzhledná, závisí do značné míry na vnímání postiženého jedince samotného a především na sociálních interakcích s jeho okolím. Kromě extrémního znetvoření tváře jsou pro určitá společenství jizvy symbolem síly, zkušenosti či odvahy a stávají se v komunikaci spíše výhodou. Za zmínku stojí tzv. skarifikace, umělé vytváření jizev, většinou bez analgezie, se kterou se setkáváme i v naší společnosti, jako s alternativou tetování. Jinde naopak již drobná, nepříliš nápadná jizva může být příčinou negativního vnímání ze strany okolí a stažení jedince do ústraní se všemi možnými důsledky sociálního vyloučení (Bayat et al, 2005; Cimický, 2006).

Není pochyb o dominanci obličeje, a rukou v mezilidských vztazích, jakožto částí těla užívaných v komunikaci a tudíž jejich nesnadném či nemožném maskování. U těžkých postižení (popáleniny) v těchto lokalitách se může rozvinout až tzv. DF-syndrom (Dysfigured Face Syndrom), charakterizovaný např. ztrátou identity, totální neangažovaností či vyčerpáním vitality a končící někdy i sebevraždou. Rozvoj syndromu závisí na lokalizaci postižení (dominuje oblast kolem očí), závažnosti postižení, věku postiženého (nejrizikovější dospívání), sociálním zázemím (rodina a přátelé) a na velmi důležité schopnosti uchování sebekoncepce (Baisch et al., 2006; Janošová, 2003; Königová, 1983).

Velmi výraznou skupinou jsou pacienti s popáleninami, kde je důležitá jak psychická (sociální reintegrace), tak i fyzická rehabilitace, neboť se k estetické stránce přidává i funkční problém jizev – kontraktury. Rovněž omezení v pohybu může vést k vážným depresím. Samotný extrémně traumatizující zážitek zážitek, jako jsou popáleniny, také výrazně přispívá k rozvoji DF-syndromu. Je velmi vhodné sledovat již od začátku léčení vliv jednotlivých členů rodiny a přátel při návštěvách a návštěvy nevhodně působících osob omezit či zcela vyloučit. Nezbytné je zde také připravit rodinu a okolí na změněný vzhled pacienta (Baisch et al., 2006; Königová, 1999).

6 Prevence nevzhledného jizvení

Za nevzhlednou se dá považovat prakticky každá negativně vnímaná jizva. V užším slova smyslu jde o jizvy hypertrofické a keloidy, případně jizvy vtažené či jizvy jinak výrazně narušující přirozenou konturu povrchu těla. Prevencí nevzhledného jizvení se rozumí analýza individuálních rizikových faktorů, odhalení možných poruch hojení či jizvení a jeho včasné ovlivnění. Cílem prevence nevzhledného jizvení je funkčně i esteticky přijatelná jizva. Při nemožnosti zabránit nevzhlednému jizvení, přichází na řadu prevence komplikací a závažných následků ve formě terciární prevence či snaze staré jizvy zredukovat (Baisch et al., 2006; Ziegler, 2004).

6.1 Primární prevence

Primární prevence spočívá v analýze rizika abnormálního jizvení u konkrétního pacienta, ve zjištění očekávání pacienta a následné optimalizaci péče. Se zvýšenou péčí často roste i její finanční náročnost, je tedy nutno individuálně vážit poměr „benefits / costs“. Existují však účinné metody, jak nevzhlednému jizvení předcházet, spočívající v pouhém dodržování některých zásad a postupů ze strany lékaře i pacienta (Baisch et al., 2006; Bayat et al., 2005; Ziegler, 2004).

6.1.1 Nemocný

Představy operátora o kosmetickém výsledku se mohou od těch pacientových značně lišit. Operátor je ten, kdo je spíše schopen předvídat výsledek, tendenci k jizvení u konkrétního pacienta a případné komplikace. Je tedy na něm, aby pacienta dostatečně informoval a přesvědčil se, že pacient informace správně pochopil. Neinformovaný pacient se stává často pacientem nespokojeným (Baisch et al., 2006; Frey, 2005; Landi, 2005).

6.1.2 Ošetření rány

Při manipulaci s tkání je nutno dodržovat zásady fyziologického operování. Sem patří šetrné zacházení s tkáněmi, pečlivé stavění krvácení, použití

atraumatických šicích materiálů, zabránění vysušení okrajů rány. Sutura musí být bez napětí okrajů, neischemizující a bez ponechání „mrtvých“ prostor. Důležitý i výběr vhodného šicího materiálu (Frey et al., 2007; Niessen et al., 1997; Storch et al., 2002) V oblasti obličeje je nutné mít na paměti kromě přirozených linií štěpitelnosti také tzv. estetické jednotky, lišící se vlastnostmi kůže. Hlavními jednotkami jsou: čelo, spánky, tváře, víčka, nos, horní a dolní ret, brada a uši. Jednotlivé jednotky jsou od sebe odděleny tzv. junkčními liniemi. Řezy v těchto liniích zanechávají méně nápadné jizvy, kdežto jizvy přecházející tyto linie jsou kosmeticky méně příznivé (Baisch et al., 2006; Frey, 2005; Landi, 2000).

Důležitá je prevence infekce, která může být sama o sobě příčinou nevzhledné jizvy. Základem je dodržování asepse a antiseptiky, débridement a drenáž rány a vhodné krytí rány (Baisch et al., 2006).

V případě hlubokých popálenin je pro výslednou jizvu důležité primární ošetření na specializovaném pracovišti (Hamanová et al., 2003).

6.1.3 Spolupráce nemocného s lékařem

Pacient musí vědět, že výsledný efekt jizvy závisí do značné míry na něm samotném, na jeho vlastní péči (Frey, 2005; Landi, 2000).

6.1.3.1 Životaspráva

K dosažení nenarušeného hojení nesmí pacient zapomínat na vyváženou stravu, případně obohacenou o vhodné potravinové doplňky. Pacientovi musí být rovněž vysvětlen vliv případného kouření (Baisch et al., 2006; Campanile et al., 1998).

Význam dostatečné výživy a hydratace organismu roste především při přidruženém celkovém onemocnění. Důraz by měl být kladen na dostatek bílkovin, vitamínů (především A, C, E) a některých minerálních látek (Se, Mg, Ca, Zn) (Brown et al., 2004; Karlová et al., 2007).

6.1.3.2 Ochrana jizvy

Jizvu je vhodné udržovat zvlhčujícími, dobře roztíratelnými a neagresivními krémy (příp. s vitamíny) jemnou a vláčnou (Baisch et al., 2006). Výsledky některých starších studií doporučují potírat čerstvé jizvy denně citronovou šťávou (Reuter, 1973) či jednou týdně 5% jodovou tinkturou (Micali, 1985).

Jizvu je vhodné chránit alespoň první tři měsíce před UV zářením (slunce), které může poškozovat nově vzniklý kolagen a redukovat jeho celkového množství v jizvě. UV záření může rovněž způsobit odlišnou pigmentaci vzhledem k okolí. Negativní vliv na čerstvou jizvu mají také extrémní teploty (Barták, 2005; Due et al., 2007; Micali, 1985).

Jizvu je třeba mechanicky co nejméně zatěžovat a chránit ji před poškozením (i třením). U keloidů mechanická zátěž přímo podporuje bujení jizvy (Baisch et al., 2006; Wang et al., 2006).

6.1.3.3 Tlaková masáž

Po třech týdnech (1 - 2 týdny od odstranění stehů) je vhodné začít s tlakovou masáží, nejdříve rytmickou, později kruhovou, za použití např. lanolinového krému. Masáž, sloužící především k expresi otoku, je třeba provádět minimálně třikrát denně (Baisch et al., 2006; Königová, 1999; Micali, 1985).

Rytmická tlaková masáž spočívá ve stlačení jednoho místa špičkou prstu na cca 30 vteřin, opakováno vždy s posunem o šířku prstu a to směrem k srdci. Při kruhové tlakové masáži je účinnost komprese znásobena jemnými krouživými pohyby. Používá se především u jizev odolných vůči prosté kompresi a u tendence jizvy fixovat se v hloubce. Krouživými pohyby se rozrušují kolagenní vlákna, fixující jizvu v hloubce, a jizva se tím mobilizuje (Baisch et al., 2006; Micali, 1985).

6.2 Sekundární prevence

Sekundární prevence se týká především pacientů se zvýšeným rizikem abnormálního jizvení, kde by bez zvýšené péče s nejvyšší pravděpodobností k rozvoji nevzhledného jizvení došlo. Jde především o pacienty již postižené keloidy či hypertrofickými jizvami, o popáleninové úrazy a rány hojící se sekundárně. Význam životosprávy a ochrany jizvy, popsané v rámci prevence primární, zde stoupá (Baisch et al., 2006; Karlová et al., 2007; Michali, 1985).

6.2.1 Fyzioterapie

Cílem fyzioterapie je neinvazivně zasáhnout do procesu jizvení a zlepšit tak estetický a funkční výsledek.

6.2.1.1 Kompresní terapie

Tlaková masáž i kruhová tlaková masáž jsou v každém případě na místě. U popálenin (hypertrofické jizvy) je rutinně používána i kompresivní terapie. Ta spočívá v užívání elastických návleků a kontinuálním působení tlaku (25 – 40 mmHg). Přiměřená komprese mírně omezuje krevní oběh v jizvách a tím kontroluje množství novotvořeného kolagenu. Jizva je pak plošší, urychlí se její vyžrávání a omezí se četnost kontrakčních pruhů. Kompresi je však nutné provádět minimálně 6 měsíců a optimální doba je 23 hodin denně (Baisch et al., 2006; Königová, 1999).

U plošných jizev po popáleninách se kompresivní elastické prádlo často užívá v kombinaci se silikonovými gely (Baisch et al., 2006).

6.2.1.2 Silikonové krytí

Velmi čerstvé jizvy (krátce po epitelizaci) pozitivně ovlivňuje krytí silikonovými materiály, ať už silikonovými náplastmi, či ve formě zasychajícího silikonového gelu. Silikonový gel je někdy doplněn minerálními látkami. Takovéto neagresivní a nealergizující krytí může dokonce předejít nutnosti kompresivní terapie, efekty se ale sčítají. Známý účinek spočívá především ve zklidnění novotvořeného epitelu a náhradě dosud nevyvinuté funkční rohové vrstvy (hydratace, ochrana před vnějšími vlivy). Snižuje tím transepidermální ztráty

vody, ke kterým dochází ještě dlouho po „vizuálním zhojení“ rány. Některé studie přisuzují zásadní účinek silikonového krytí jeho zápornému náboji a indukci statického elektrického pole (Berman et al., 1999; Hirshowitz et al., 1998). Důležitý je dobrý kontakt krytí s jizvou. Objektivně bylo prokázáno snížení tloušťky jizvy, zvýšení elasticity a snížení perfuze v jizvě, snížení počtu fibroblastů a modifikace buněčného infiltrátu (lymfocytů). I tyto prostředky je však nutné aplikovat minimálně na 12 hodin denně po dobu alespoň 8-ti týdnů (Berman et al., 2007). Výhodou zasychajícího gelu oproti silikonovým náplastem je především jejich nenápadnost a prodyšnost, bránící maceraci (Berman et al.; 1999; Chernoff et al., 2007).

Příznivě na vzhled a vlastnosti jizvy působí také různé mikroporézní pásy, polyurethanové náplasti, masti s rostlinnými výtažky apod. (Baisch et al., 2006; Ziegler, 2004).

6.2.1.3 Fototerapie

Fototerapie polarizovaným žlutým světlem biolampy se využívá hlavně u dětí po popáleninách. Účelem je urychlení zrání jizev a zabránění hypertrofii. U menších jizev je možné využití nízkovýkonných (neinvazivních) biostimulačních laserů. Jde o laser s výkonem do 500mW. Čím je vlnová délka delší, tím záření proniká a působí hlouběji. Pro povrchové vrstvy kůže se užívá vlnových délek 630 – 750 nm (viditelné světlo cca 400 – 800 nm), tedy světla červeného. Záření ovlivňuje syntézu kolagenu, novotvorbu cév, podporuje epitelizaci, fagocytární aktivitu leukocytů a činnost proteolytických enzymů v ráně. Hlavními účinky biostimulačních laserů jsou analgetické, protizánětlivé, „biostimulační“ a vazodilatační (Poláček, 2005; Baisch et al., 2006; Chaloupecká, 2006; Ziegler, 2004).

V profylaxi vzniku keloidů je výhodné použití cévních laserů (např. pulsed dye laser) v kombinaci s lokální farmakoterapií (Connell et al., 2000).

6.2.1.4 Radioterapie

Stále kontroverzní je u keloidů radioterapie a ozáření RTG zářením. Riziko tkví v pozdějších komplikacích hojení při reoperaci a možném rozvoji malignit. Radioterapie je však v různých formách a kombinacích stále velmi účinnou součástí postoperační profylaxe keloidu. Nejčastěji užívaná je vysokodávková brachyterapie (Iridium) (Baisch et al., 2006; De Lorenzi et al., 2007; Maalej et al., 2000; Wang et al., 2006).

6.2.1.5 Kryoterapie

Kryoterapie se užívá k zastavení proliferace fibroblastů a produkci kolagenu u keloidů. Většinou se používá tekutý dusík (Baisch et al., 2006).

6.2.2 Farmakoterapie

Při vysokém riziku tvorby hypertrofické jizvy a keloidu se nejčastěji užívá intralézní nebo povrchová aplikace kortikosteroidů (betametazon, triamcinolon). Jako nežádoucí účinky jsou popisovány kožní atrofie, teleangiektázie a hypopigmentace. V případě přecitlivělosti na triamcinolon se může objevit až Cushingův syndrom (Ritota et al., 1996). Aplikace kortikosteroidů je kontraindikována v těhotenství, případně před ním, pokud je plánováno (Baisch et al., 2006; Hackert et al., 1996).

V posledních dvaceti letech se především v USA užívá 5-fluorouracilu (analog pyrimidinu; antimetabolit). Jde o bezpečný a účinný prostředek v profylaxi rozvoje keloidu a hypertrofické jizvy. Možná je kombinace s kortikoidy. Aplikace je injekční (Apikian et al., 2004; Baisch et al., 2006; Goldan et al., 2008; Hackert et al., 1996).

Nadějná se zdá lokální aplikace bleomycinu (radiomimetikum; antibiotikum štěpící DNA) či verapamilu (blokátor vápníkového kanálu) (Copcu et al., 2004). Experimentálně se užívá také interferon (α , β , γ), imiquimod, tacrolimus a retinoidy (Baisch et al., 2006; Berman et al., 2008). Při systémové aplikaci je účinný také N-acetylhydroxyprolin či D-penicilamin (Baisch et al., 2006; Micali, 1985).

Na hojení ran má pozitivní efekt enzymoterapie, lokálně i systémově podaný inzulin či inzulin v kombinaci se zinkem (Zhang et al., 2007).

V experimentu zatím zůstává terapie ran kmenovými buňkami, místně i systémově podanými (Chunmeng et al. 2004; Shi et al., 2006). V léčbě keloidů a hypertrofických jizev jsou zase testovány možnosti genové terapie (Reid et al., 2007).

6.3 Terciární prevence a léčba

Terciární prevence spočívá v zabránění komplikací (psychické, fyzické) a dalšího zhoršování stavu (keloidy). Terciární prevence se může prolínat s léčebnými postupy, jejichž cílem je zlepšit vzhled a chování jizev. V pravém slova smyslu se dá o terciární prevenci mluvit v souvislosti s psychickou a fyzickou rehabilitací, která se snaží psychickou podporou a fyzickým cvičením (stretching) o co nejlepší návrat pacienta do společnosti, s minimálními psychickými následky (Baisch et al., 2006; Königová et al., 1983).

6.3.1 *Resurfacing*

6.3.1.1 *Mechanický*

Mezi chirurgické varianty resurfacingu patří dermabraze a dermaplaning, za použití dermabradora, respektive dermatomu. Jejich indikace postupně ustupuje laserovému ošetření a chemickému peelingu (Poláček, 2005).

6.3.1.2 *Termický*

Z laserů se ke korekci jizvy využívají tzv. vysokovýkonné („invazivní“) lasery, fungující na principu fototermolýzy. Používají se tzv. vaporizační lasery, mezi které patří např. CO₂ laser (10 600 nm) či Erbium YAG laser (2 940 nm), pracující v infračervené oblasti elektromagnetického záření (Chaloupecká, 2006; Prokopová Moskalyková, 2007).

Ke kryalizaci (zmražení) horní vrstvy jizvy, s jejím následným odloučením, se používá tekutý dusík (Cirne de Castro, 1986; Micali, 1985).

6.3.1.3 Chemický

Na rozdíl od mechanického, působí chemický peeling více do hloubky, v závislosti na délce aplikace, použité látce a její koncentraci. Pro mírné vyhlazení jizev po akné je užíván tzv. povrchový peeling (str. granulosum – pars papillaris corii), za použití např. 10 - 35% kyseliny trichloroctové (TCA), případně středně hluboký (50% TCA) (Poláček, 2005; Stuchlík, 2006).

6.3.2 Filling

U atrofických jizev je možná výplň propadliny kožním implantátem - injekčně aplikovanou výplní. Rozlišují se preparáty biodegradabilní a nebiodegradabilní. Mezi nejpoužívanější biodegradabilní patří kolagen, kyselina hyaluronová a kyselina mléčná. Příkladem nebiodegradabilních mohou být polymethylmetakrylát, akrylátové hydrogely, polyakrylamidy a další (Kýkalová, 2006).

Zásadním momentem užití syntetické látky je biokompatibilita a případná degradace. Na základě těchto dvou vlastností se mohou objevit komplikace a nežádoucí účinky těchto látek (alergie, infekce, granulomy, extruze, dislokace a další) (Kýkalová, 2006; Poláček, 2005)

Proto je v posledních letech patrný zpětný přesun k autologním materiálům. Užívá se autologní tuk, v podobě buněčných shluků, s možností obohacení kmenovými buňkami (Coleman, 2008).

6.3.3 Fyzioterapie

Cílem fyzioterapie je neinvazivními metodami ovlivnit vlastnosti jizvy tak, aby byly funkčně i esteticky co nejpříjemnější.

Neodym YAG (Nd:YAG) laser se osvědčil jak při redukci jizev po akné, tak při léčbě keloidu. Principem účinku je fotokoagulace v hloubce až 5 mm (Baisch et al., 2006; Lipper et al., 2006; Prokopová Moskalyková, 2007).

6.3.4 Farmakoterapie

K léčbě keloidů a hypertrofických jizev se lokálně užívají především kortikoidy, Výhodnější se ukazují kombinace kortikoidů a 5-fluorouracilu, případně spolu s pulsním dye laserem (Asilian et al, 2006).

6.3.5 Chirurgická korekce

Chirurgická excize nevzhledné jizvy (její části) může být spojena s plasticko-rekonstrukčními technikami (tkáňové expandéry, laloky, posuny, kožní transplantáty apod.) a následována metodami sekundární prevence (aplikace 5-fluorouracilu, masáže), v případě hypertrofických a keloidních jizev ve formě adjuvantní terapie (Baisch et al., 2006; Donkor, 2007; Mostafapour et al., 2001).

Chirurgický zásah není vhodný před uplynutím méně než 6-ti měsíců od primární operace (Lee et al., 2005).

Neopomenutelnou součástí chirurgického korekce jizvy je změna případného nevýhodného směru dlouhé osy na směr(-y) výhodnější (Z, W, VY plastika). Někdy může přinést dostatečný efekt i změna směru samotná, např. uvolňující Z plastikou (Baisch et al., 2006).

Lee a kolektiv prosazují tzv. „keloid core extirpation“, chirurgickou léčbu keloidu bez adjuvantní terapie. Jde o vytnutí fibrózního jádra keloidu a uzávěr lalokem z povrchu keloidu. Udávají nulovou návratnost keloidu (Lee et al., 2001).

Závěr

Problematika jizev se týká estetického i funkčního postižení. Obojí může mít závažné psychologické a sociální důsledky. Optimální léčba a prevence hypertrofických jizev a keloidů je stále předmětem zkoumání. K dispozici je již řada invazivních i neinvazivních metod a farmak, které rozvoji přebujelé jizvy účinně brání. V rámci prevence nevzhledného jizvení je třeba včas rozpoznat riziko patologického hojení a zvolit takový adekvátní postup, aby byla výsledná jizva esteticky i funkčně přijatelná. Prevence nadbytečného jizvení je stále nejlepší strategií, jak bránit nepříznivým funkčním a estetickým následkům popáleninových poranění.

Souhrn

Jizvy v komunikačně nejvýznamnějších oblastech těla, kterými jsou obličej a ruce, představují významné estetické i funkční postižení. Pochopení reparativních procesů, které probíhají po porušení kůže, a současně výčet možných vlivů na tyto pochody je základem k terapeutickým cestám, které vedou k lepším výsledkům a tak ke zvýšení kvality života nemocného, zlepšení jeho psychosociální projekce a možností komunikace ve společnosti.

První polovina práce je věnována struktuře a funkci kůže, poranění kůže jeho klasifikací a největší prostor je ponechán vlastnímu hojení a faktorům, které jej mohou ovlivňovat.

V druhé polovině práce je rozebírána problematika jizev samotných. Jizvy jsou rozděleny podle svých vlastností a obtíží, které mohou přinášet. Vyzdvížena je problematika hypertrofických jizev a keloidů. Prostor je věnován rovněž psychosociálnímu aspektu nevzhledných jizev.

Poslední kapitola se zabývá možnostmi prevence a léčby nápadných jizev, s důrazem na problematiku nadměrné tvorby vaziva. Prevence je rozdělena na primární, sekundární a terciární. Podle této klasifikace jsou také vyjmenovány a popsány terapeutické možnosti.

Summary

Scars of body parts important for communication, i. e. hands and the face, represent a severe aesthetic and functional handicap. The reparative processes understanding that are in progress after a skin damage and a number of possible effects on these processes at the same time is a basis for therapeutic methods that lead to better results and thus improve the life-quality of the patient. They also improve the patient's psychosocial projection as well as his social and communication capabilities.

The first half of the work deals with the function and structure of normal skin, wounds and their classification, and the most space is reserved to the wound healing, influencing factors inclusive.

The problem of scars takes part in the second half. Scars are sorted according to their appearance and difficulties they can cause. The problem of excessive scarring is emphasized, with attention to the psychological and social point of view on these issues.

The final chapter focuses on the prevention of unsightly scars, hypertrophic scars and keloids especially. The prevention is separated to the primary, secondary and tertiary prevention and according to this scheme the preventive and treatment methods are described.

Seznam použité literatury

1. Akita, S. et al. Combined surgical excision and radiation therapy for keloid treatment. *J Craniofac Surg*, 2007, vol. 18, no. 5, p. 1164-9.
2. Akita, S. et al. A basic fibroblast growth factor improves lower extremity wound healing with a porcine-derived skin substitute. *J Trauma*, 2008, vol. 64, no. 3, p. 809-15.
3. Al-Attar, A. et al. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg*, 2006, vol. 117, no. 1, p. 286-300.
4. Alberts, B. et al. *Základy buněčné biologie*. Ústí nad Labem: Espero Publishing, 2000. 630 s. ISBN 80-902906-0-4.
5. Alonso, P. E., Rioja, L. F. and Pera, C. Keloid: A viral hypothesis. *Med Hypotheses*, 2008, vol. 70., no. 1, p. 156-66.
6. Amjad, S. B.; Carachi, R., and Edward, M. Keratinocyte regulation of TGF-beta and connective tissue growth factor expression: A role in suppression of scar tissue formation. *Wound Repair Regen*, 2007, vol. 15, no. 5, p. 748-55.
7. Andriessen, M. P. et al. Basal membrane heparan sulphate proteoglycan expression during wound healing in human skin. *J Pathol*, 1997, vol. 183, no. 3, p. 264-71.
8. Annessi, G. and Giannetti, A. Anatomia della cute. In Cainelli, T., Giannetti, A. and Rebora, A. *Manuale di Dermatologia Medica e Chirurgica*. 2nd ed. Milano: McGraw-Hill Libri Italia, 2000, p. 1-12. ISBN 88-386-2369-4.
9. Apikian, M. and Goodman, G. Intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloid scars. *Australas J Dermatol*, 2004, vol. 45, no. 2, p. 140-3.
10. Asilian, A.; Darougheh, A., and Shariati, F. New combination of triamcinolone, 5-Fluorouracil, and pulsed-dye laser for treatment of keloid and hypertrophic scars. *Dermatol Surg*, 2006, vol. 32, no. 7, p. 907-15.
11. Baisch, A. and Riedel, F. Hyperplastische Narben und Keloide. Teil I: Grundlagen und Prävention. *HNO*, 2006, vol. 54., no. 11, p. 893-904.
12. Baisch, A. and Riedel, F. Hyperplastische Narben und Keloide. Teil II: Chirurgische und konservative Behandlungsmodalitäten. *HNO*, 2006, vol. 54., no. 12, p. 981-92.
13. Barták, P. Korneoterapie z pohledu bariérové funkce kůže. *Ref Vyb Dermatovenerol*, 2006, roč. 48, č. S-1, s. 50-51.
14. Barták, P. UV záření a kůže – jen samá negativa? *Ref Vyb Dermatovenerol*, 2005, roč. 47, č. S-1, s. 46-47.

15. Bayat, A. and McGrouther, D. A. Clinical management of skin scarring. *Skinmed*, 2005, vol. 4, no. 3, p. 165-73.
16. Beanes, S. R. et al. Skin repair and scar formation: The central role of TGF-beta. *Expert Rev Mol Med*, 2003, vol. 5, no. 8, p. 1-22.
17. Berman, B. and Flores, F. Comparison of a silicone gel-filled cushion and silicon gel sheeting for the treatment of hypertrophic or keloid scars. *Dermatol Surg*, 1999, vol. 25, no. 6, p. 484-6.
18. Berman, B. et al. A review of the biologic effects, clinical efficacy, and safety of silicone elastomer sheeting for hypertrophic and keloid scar treatment and management. *Dermatol Surg*, 2007, vol. 33, no. 11, p. 1291-302.
19. Berman, B. et al. Prevention and management of hypertrophic scars and keloids after burns in children. *J Craniofac Surg*, 2008, vol. 19, no. 4, p. 989-1006.
20. Brown, S. A. et al. Oral nutritional supplementation accelerates skin wound healing: A randomized, placebo-controlled, double-arm, crossover study. *Plast Reconstr Surg*, 2004, vol. 114, no. 1, p. 237-44.
21. Brož, L. Chemické trauma. In Königová et al. *Komplexní léčba popálenin*. Praha: Grada Publishing, 1999, s. 357-61. ISBN 80-7169-416-9.
22. Campanile, G.; Hautmann, G., and Lotti, T. Cigarette smoking, wound healing, and face-lift. *Clin Dermatol*, 1998, vol. 16, no. 5, p. 575-8.
23. Cimický, J. Psychosociální aspekt krásy. *Ref Vyb Dermatovenerol*, 2006, roč. 48, č. S-1, s. 52-54.
24. Cirne de Castro, J. L. et al. Cryosurgical treatment of a large keloid. *J Dermatol Surg Oncol*, 1986, vol. 12, no. 7, p. 740-2.
25. Cobbold, C. A. and Sherratt, J. A. Mathematical modelling of nitric oxide activity in wound healing can explain keloid and hypertrophic scarring. *J Theor Biol*, 2000, vol. 204, no. 2, p. 257-88.
26. Cobbold, C. A. The role of nitric oxide in the formation of keloid and hypertrophic lesions. *Med Hypotheses*, 2001, vol. 57, no. 4, p. 497-502.
27. Coleman, W. P. Fat transplantation. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2008, vol. 16, no. 4, p. 451-8.
28. Collawn, S. S. et al. Ultrastructural study of the skin after facial chemical peels and the effect of moisturization on wound healing. *Plast Reconstr Surg*, 1998, vol. 101, no. 5, p. 1374-9.
29. Connell, P. G. and Harland, C. C. Treatment of keloid scars with pulsed dye laser and intralesional steroid. *J Cutan Laser Ther*, 2000, vol. 2, no. 3, p. 147-50.
30. Copcu, E.; Sivrioglu, N., and Oztan, Y. Combination of surgery and intralesional verapamil injection in the treatment of the keloid. *J Burn Care Rehabil*, 2004, vol. 25, no. 1, p. 1-7.

31. De Lorenzi, F. et al. Is the treatment of keloid scars still a challenge in 2006? *Ann Plast Surg*, 2007, vol. 58, no. 2, p. 186-92.
32. Donkor, P. Head and neck keloid: Treatment by core excision and delayed intralesional injection of steroid. *J Oral Maxillofac Surg*, 2007, vol. 65, no. 7, p. 1292-6.
33. Due, E. et al. Effect of UV irradiation on cutaneous cicatrices: a randomized, controlled trial with clinical, skin reflectance, histological, immunohistochemical and biochemical evaluations. *Acta Derm Venereol*, 2007, vol. 87, no. 1, p. 27-32.
34. Dušková, M. a Honzák, R. Problematika psychopatie u nemocných v estetické plastické chirurgii. *Praktický lékař*, 1997, roč. 77, č. 10, s. 497-9.
35. Edriss, A. Jizvy. In Měšťák, J. et al. *Úvod do plastické chirurgie*. Praha: Karolinum, 2005, s. 34-35. ISBN 80-246-1150-3.
36. Fan, L. et al. Antigen presentation by keratinocytes directs autoimmune skin disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, vol. 100, no. 6, p. 3386-91.
37. Frey, T. a Mardešicová, L. Šicí a krycí materiály. *Ref Vyb Dermatovenerol*, 2007, roč. 49, č. 1, s. 68-74.
38. Frey, T. Základy kožní chirurgie II. *Ref Vyb Dermatovenerol*, 2005, roč. 47, č. 2, s. 59-62.
39. Frey, T. Základy kožní chirurgie III. *Ref Vyb Dermatovenerol*, 2005, roč. 47, č. 3, s. 57-62.
40. Friedman, D. W. et al. Regulation of collagen gene expression in keloids and hypertrophic scars. *J Surg Res*, 1993, vol. 55, no. 2, p. 214-22.
41. Glat, P. M. and Longaker M. T. Wound Healing. In Aston, S. J., Beasley, R. W. and Thorne, C. H. M. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997, p. 3-11.
42. Goldan, O. et al. Treatment of postdermabrasion facial hypertrophic and keloid scars with intralesional 5-Fluorouracil injections. *Aesthetic Plast Surg*, 2008, vol. 32, no. 2, p. 389-92.
43. Grove, G. L. Age-related differences in healing of superficial skin wounds in humans. *Arch Dermatol Res*, 1982, vol. 272, no. 3, p. 381-5.
44. Hackert, I.; Aschoff, R. and Sebastian, G. The treatment of keloids. *Hausarzt*, 2003, vol. 54, no. 10, p. 1003-15.
45. Hamanová, H. and Brož, L. Influence of inadequate prehospital and primary hospital treatment on the maturation of scars after thermal injuries. *Act Chir Plast*, 2003, vol. 45, no. 1, p. 18-21.
46. Harrop, A. R. et al. Regulation of collagen synthesis and mRNA expression in normal and hypertrophic scar fibroblasts in vitro by interferon-gamma. *J Surg Res*, 1995, vol. 58, no. 5, p. 471-7.
47. HARTMANN-RICO. Kompendium ran a jejich ošetřování. 2. vyd. Veverská

- Bítyška: Hartmann-Rico, 2002. 120 s. ISBN 3-929870-18-5.
48. Hirshowitz, B. et al. Static-electric field induction by a silicone cushion for the treatment of hypertrophic and keloid scars. *Plast Reconstr Surg*, 1998, vol. 101, no. 5, p. 1173-83.
 49. Horyna, P. et al. Spinocelulární karcinom v 61 let staré jizvě po popálení. *Čes Slov Derm*, 2008, roč. 83, č. 2, s. 70-72.
 50. Hořejší, V. a Bartůňková, J. *Základy imunologie*. 2. vyd. Praha: Triton, 2002, 260 s. ISBN 80-7254-215-X.
 51. Hsu, Y. C. et al. Nitric oxide produced by iNOS is associated with collagen synthesis in keloid scar formation. *Nitric Oxide*, 2006, vol. 14, no. 4, p. 327-34.
 52. Chaloupecká, J. Lasery v korektivní dermatologii. *Ref Vyb Dermatovenerol*, 2006, roč. 48, č. S-1, s. 32-37.
 53. Chen, M. A. and Davidson, T. M. Scar management: prevention and treatment strategies. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, vol. 13, no. 4, p. 242-7.
 54. Chernoff, W. G.; Cramer, H., and Su-Huang, S. The efficacy of topical silicone gel elastomers in the treatment of hypertrophic scars, keloid scars, and post-laser exfoliation erythema. *Aesthetic Plast Surg*, 2007, vol. 31, no. 5, p. 495-500.
 55. Chircop, M. et al. Wound healing and growth factor expression in T lymphocyte deficiency. *ANZ J Surg*, 2002, vol. 72, no. 7, p. 491-5.
 56. Chunmeng, S. et al. Effects of dermal multipotent cell transplantation on skin wound healing. *J Surg Res*, 2004, vol. 121, no. 1, p. 13-9.
 57. Janošová, E. Jizva na těle může být i jizvou na duši. *Sestra*, 2003, roč. 13, č. 2, s. 54.
 58. Karlová, J. a Čížková, B. Moderní hojení ran I. *Ref Vyb Dermatovenerol*, 2007, roč. 49, č. 3, s. 66-76.
 59. Königová, R. a Pondělíček, I. *Rekonstrukce a rehabilitace u popáleninového traumatu*. Praha: Avicenum, 1983, 280 s. ISBN 08-064-83.
 60. Königová, R. Místní účinky termické energie. In Königová et al. *Komplexní léčba popálenin*. Praha: Grada Publishing, 1999, s. 27-38. ISBN 80-7169-416-9.
 61. Königová, R. Popáleninové trauma. *Postgrad Med*, 1999, roč. 1, č. 1, s. 24-28.
 62. Kykalová, K. Hyperpigmentace. *Ref Vyb Dermatovenerol*, 2005, roč. 47, č. S-1, s. 10-19.
 63. Kykalová, K. Kožní implantáty. *Ref Vyb Dermatovenerol*, 2006, roč. 48, č. S-1, s. 4-8.

64. Landi, G. and Brunelli, D. Ustioni. In Cainelli, T., Giannetti, A. and Rebora, A. *Manuale di Dermatologia Medica e Chirurgica*. 2nd ed. Milano: McGraw-Hill Libri Italia, 2000, p. 574-88. ISBN 88-386-2369-4.
65. Landi, G. Elementi di dermatologia chirurgia. In Cainelli, T., Giannetti, A. and Rebora, A. *Manuale di Dermatologia Medica e Chirurgica*. 2nd ed. Milano: McGraw-Hill Libri Italia, 2000, p. 523-571. ISBN 88-386-2369-4.
66. Lansdown, A. B. Calcium: A potential central regulator in wound healing in the skin. *Wound Repair Regen*, 2002, vol. 10, no. 5, p. 271-85.
67. Lee, J. H.; Kim, S. E., and Lee, A. Y. Effects of interferon-alpha2b on keloid treatment with triamcinolone acetonide intralesional injection. *Int J Dermatol*, 2008, vol. 47, no. 2, p. 183-6.
68. Lee, K. K.; Mehrany, K. and Swanson, N. A. Surgical revision. *Dermatol Clin*, 2005, vol. 23, no. 1, p. 141-50.
69. Lee, Y. et al. A new surgical treatment of keloid: keloid core excision. *Ann Plast Surg*, 2001, vol. 46, no. 2, p. 135-40.
70. Liu, A. Y. et al. Human beta-defensin-2 production in keratinocytes is regulated by interleukin-1, bacteria, and the state of differentiation. *J Invest Dermatol*, 2002, vol. 118, no. 2, p. 275-81.
71. Liu, X. et al. Impaired wound healing after local soft x-ray irradiation in rat skin: time course study of pathology, proliferation, cell cycle, and apoptosis. *J Trauma*, 2005, vol. 59, no. 3, p. 682-90.
72. Maalej, M. et al. Intraoperative brachytherapy in the management of keloids. Apropos of 114 cases. *Cancer Radiother*, 2000, vol. 4, no. 4, p. 274-8.
73. Marchesi, L. and Cainelli, T. Alterazioni della pigmentazione cutanea. In Cainelli, T., Giannetti, A. and Rebora, A. *Manuale di Dermatologia Medica e Chirurgica*. 2nd ed. Milano: McGraw-Hill Libri Italia, 2000, p. 316-28. ISBN 88-386-2369-4.
74. McGrath, J. A. and Eady, R. A. Heparan sulphate proteoglycan and wound healing in skin. *J Pathol*, 1997, vol. 183, no. 3, p. 251-2.
75. Mehmandoust, F. G. et al. Anodal and cathodal pulsed electrical stimulation on skin wound healing in guinea pigs. *J Rehabil Res Dev*, 2007, vol. 44, no. 4, p. 611-8.
76. Micali, G. *Chirurgia plastica*. Padova: Piccin, 1985. 321 p. ISBN 88-299-0223-3.
77. Mostafapour, S. P. and Murakami, C. S. Tissue expansion and serial excision in scar revision. *Facial Plast Surg*, 2001, vol. 17, no. 4, p. 245-52.
78. Moulin, V. et al. Normal skin wound and hypertrophic scar myofibroblasts have differential responses to apoptotic inductors. *J Cell Physiol*, 2004, vol. 198, no. 3, p. 350-8.

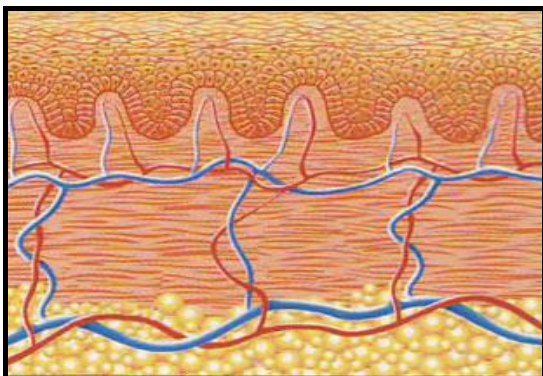
79. Moulin, V. Growth factors in skin wound healing. *Eur J Cell Biol*, 1995, vol. 68, no. 1, p. 1-7.
80. Moynahan, E. J. Penicillamine in the treatment of morphea and keloid in children. *Postgrad Med J*, 1974, vol. 50 Suppl 2, p. 39-41.
81. Navrátilová, Z. Etiologie ran v oblasti bérce. *Ref Vyb Dermatovenerol*, 2007, roč. 49, č. S-2, s. 37-45.
82. Niessen, F. B.; Spauwen, P. H. M. and Kon, M. The role of suture material in hypertrophic scar formation: Monocryl vs. Vicryl-rapide. *Ann Plast Surg*, 1997, vol. 39., no. 3, p. 254-60.
83. Phan, T. T. et al. Quercetin inhibits fibronectin production by keloid-derived fibroblasts. Implication for the treatment of excessive scars. *J Dermatol Sci*, 2003, vol. 33, no. 3, p. 192-4.
84. Phan, T. T. et al. Suppression of insulin-like growth factor signalling pathway and collagen expression in keloid-derived fibroblasts by quercetin: its therapeutic potential use in the treatment and/or prevention of keloids. *Br J Dermatol*, 2003, vol. 148, no. 3, p. 544-52.
85. Phan, T. T. et al. Suppression of transforming growth factor beta/smad signaling in keloid-derived fibroblasts by quercetin: Implications for the treatment of excessive scars. *J Trauma*, 2004, vol. 57, no. 5, p. 1032-7.
86. Poláček, V. Laserová terapie, chemický peeling, dermabraze, obličejové implantáty. In Měšťák, J. et al. *Úvod do plastické chirurgie*. Praha: Karolinum, 2005, s. 121-25. ISBN 80-246-1150-3.
87. Poláček, V. Rány – Poranění. In Měšťák, J. et al. *Úvod do plastické chirurgie*. Praha: Karolinum, 2005, s. 14-16. ISBN 80-246-1150-3.
88. Prokopová Moskalyková, M. Lasery. *Ref Vyb Dermatovenerol*, 2007, roč. 49, č. 2, s. 33-40.
89. Reid, R. R. et al. Reduction of hypertrophic scar via retroviral delivery of a dominant negative TGF-beta receptor II. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2007, vol. 60, no. 1, p. 64-72.
90. Reich, A., Cisko, M. a Szepietowski, J. C. Spinocelulární karcinom vzniklý v terénu chronického bércevého vředu. *Čes Slov Derm*, 2006, roč. 81, č. 6, s. 290-2.
91. Reuter, G. Treatment with lemon juice in the prevention of recurrences of keloid. *Zentralbl Chir*, 1973, vol. 98, no. 16, p. 604-6.
92. Ritota, P. C. and Lo, A. K. Cushing's syndrome in postburn children following intralesional triamcinolone injection. *Ann Plast Surg*, 1996, vol. 36, no. 5, p. 508-11.
93. Shi, C. et al. Stem cells and their applications in skin-cell therapy. *Trends Biotechnol*, 2006, vol. 24, no. 1, p. 48-52.

94. Schaffer, M. and Barbul, A. Lymphocyte function in wound healing and following injury. *Br J Surg*, 1998, vol. 85, no. 4, p. 444-60.
95. Storch, M. et al. A 28-day study of the effect of Coated VICRYL* Plus Antibacterial Suture (coated polyglactin 910 suture with triclosan) on wound healing in guinea pig linear incisional skin wounds. *Surg Infect (Larchmt)*, 2002, vol. 3 Suppl 1, p. S89-98.
96. Stuchlík, D. Chemický peeling. *Ref Vyb Dermatovenerol*, 2006, roč. 48, č. S-1, s. 20-25.
97. Šamudovský, M. Popáleniny. In Měšťák, J. et al. *Úvod do plastické chirurgie*. Praha: Karolinum, 2005, s. 94-103. ISBN 80-246-1150-3.
98. Švestková, S. Faktory ovlivňující hojení ran. *Ref Vyb Dermatovenerol*, 2007, roč. 49, č. S-2, s. 51-52.
99. Švestková, S. Hojení chronických ran. *Ref Vyb Dermatovenerol*, 2007, roč. 49, č. S-2, s. 46-50.
100. Toews, G. B.; Bergstresser, P. R., and Streilein, J. W. Langerhans cells: sentinels of skin associated lymphoid tissue. *J Invest Dermatol*, 1980, vol. 75, no. 1, p. 78-82.
101. Tomková, H. Antimikrobiální peptidy. *Ref Vyb Dermatovenerol*, 2006, roč. 48, č. 4, s. 18-20.
102. Urabe, A. et al. Cyclosporin A inhibits directly in vivo keratinocyte proliferation of living human skin. *J Invest Dermatol*, 1989, vol. 92, no. 5. p. 755-7.
103. Wang, J. et al. Radiation responses in skin and connective tissues: Effect on wound healing and surgical outcome. *Hernia*, 2006, vol. 10, no. 6, p. 502-6.
104. Wang, Z. et al. Increased transcriptional response to mechanical strain in keloid fibroblasts due to increased focal adhesion complex formation. *J Cell Physiol*, 2006, vol. 206, no. 2, p. 510-7.
105. Werner, S. et al. The function of KGF in morphogenesis of epithelium and reepithelialization of wounds. *Science*, 1994, vol. 266, no. 5186, p. 819-22.
106. Won, Y. H.; Sauder, D. N., and McKenzie, R. C. Cyclosporin A inhibits keratinocyte cytokine gene expression. *Br J Dermatol*, 1994, vol. 130, no. 3, p. 312-9.
107. Xie, J. et al. Effects of basic fibroblast growth factors on hypertrophic scarring in a rabbit ear model. *J Cutan Med Surg*, 2008, vol. 12, no. 4, p. 155-62.
108. Xie, J. L. et al. Basic fibroblast growth factor (bFGF) alleviates the scar of the rabbit ear model in wound healing. *Wound Repair Regen*, 2008, vol. 16, no. 4, p. 576-81.
109. Yohn, J. J. et al. Cultured human keratinocytes synthesize and secrete endothelin-1. *J Invest Dermatol*, 1993, vol. 100, no. 1, p. 23-6.

110. Zambruno, G. and Giannetti A. Fisiologia della cute. In Cainelli, T., Giannetti, A. and Rebora, A. *Manuale di Dermatologia Medica e Chirurgica*. 2nd ed. Milano: McGraw-Hill Libri Italia, 2000, p. 13-24. ISBN 88-386-2369-4.
111. Zhang, X. J. et al. Local insulin-zinc injection accelerates skin donor site wound healing. *J Surg Res*, 2007, vol. 142, no. 1, p. 90-6.
112. Zhu, H. et al. Effects of nitric oxide on skin burn wound healing. *J Burn Care Res*, 2008, vol. 29, no. 5, p. 804-14.
113. Ziegler, U. E. International clinical recommendations on scar management. *Zentralbl Chir*, 2004, vol. 129, no. 4, p. 296-306.

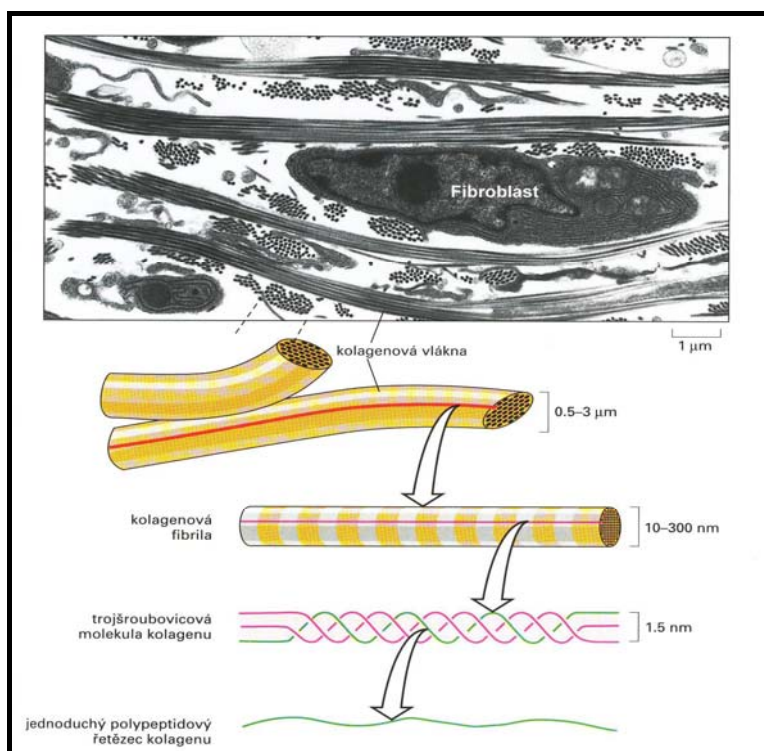
Obrazová příloha

Obr. 1 Schematické znázornění cévního zásobení kůže



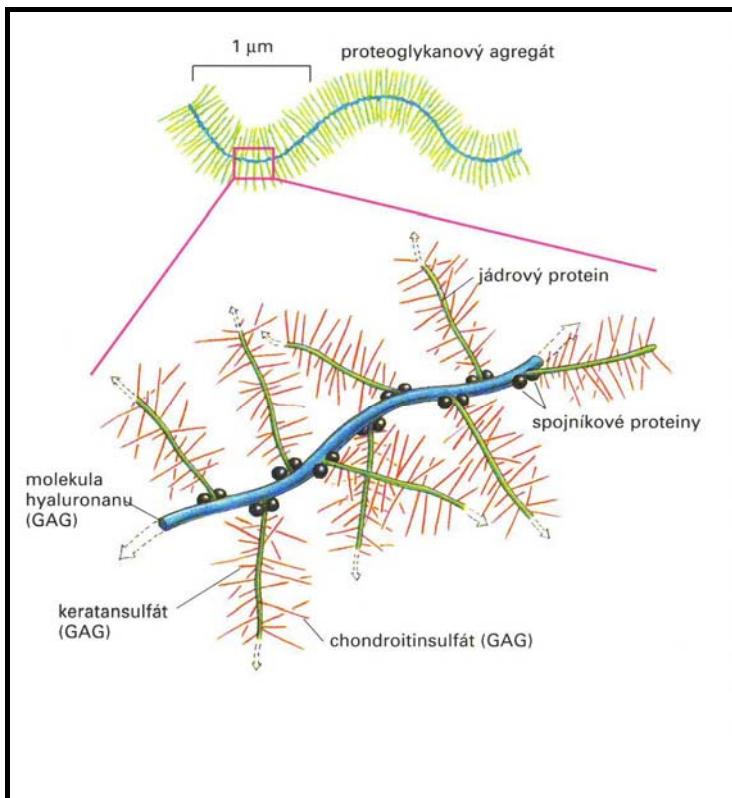
Podle *Kompendia ran a jejich ošetřování*, Hartmann-Rico, 2002

Obr. 2 Organizace a struktura kolagenu (na elektronmikroskopickém snímku viditelná na sebe kolmo probíhající vlákna)



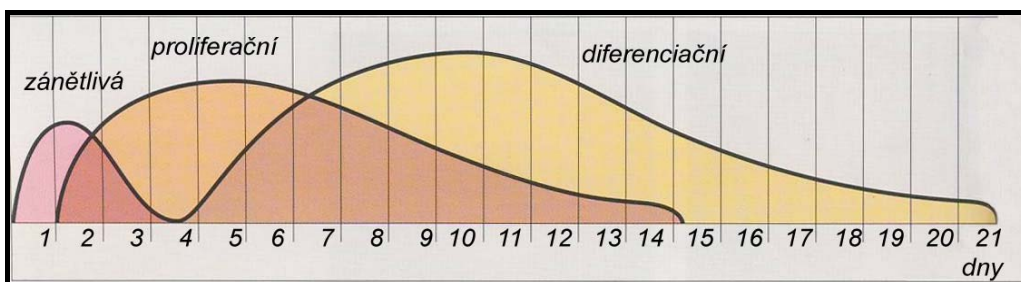
Podle *Základy buněčné biologie*, Espero Publishing, 2000

Obr. 3 Schematický nákres proteoglykanového agregátu



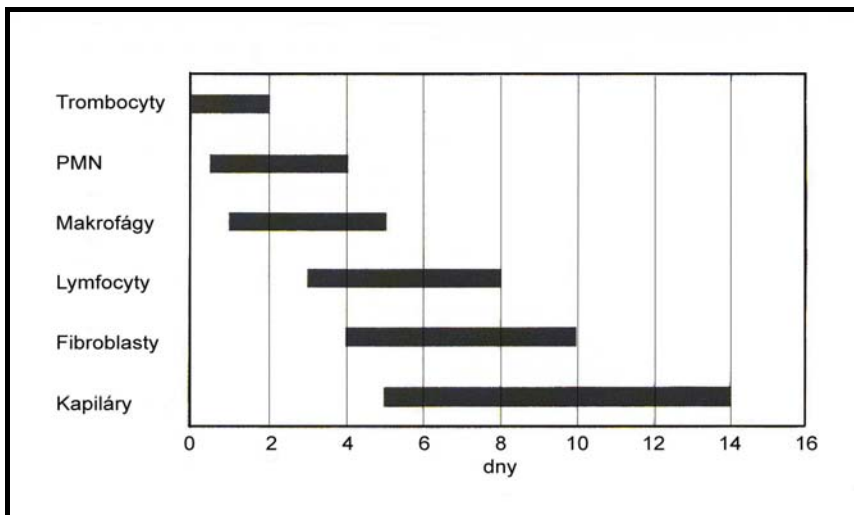
Podle Základy buněčné biologie, Espero Publishing, 2000

Obr. 4 Schéma časového průběhu fází hojení ran



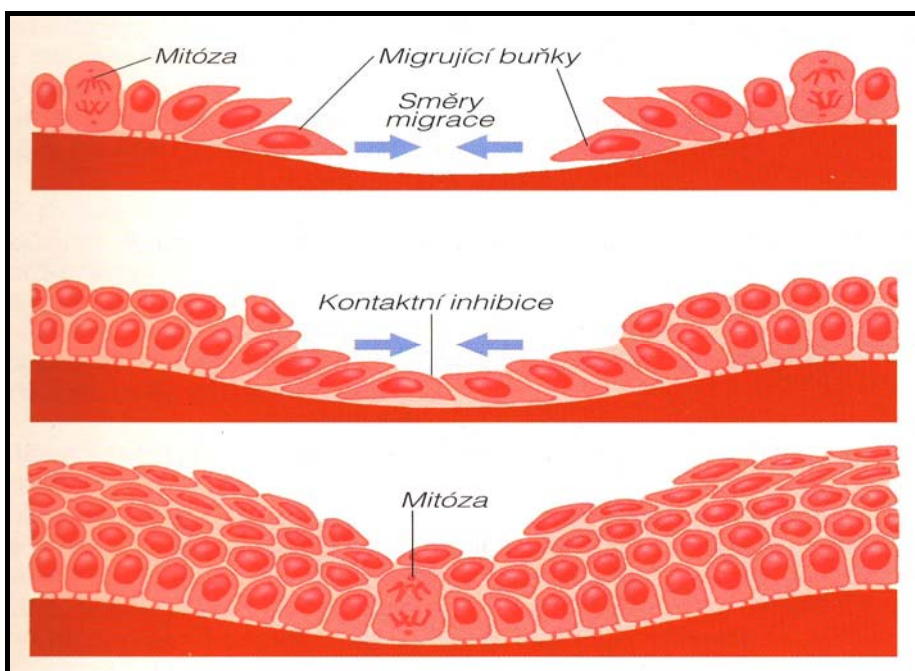
Podle Kompendia ran a jejich ošetřování, Hartmann-Rico, 2002

Obr. 5 Charakteristika hojící se rány z hlediska buněčného zastoupení.



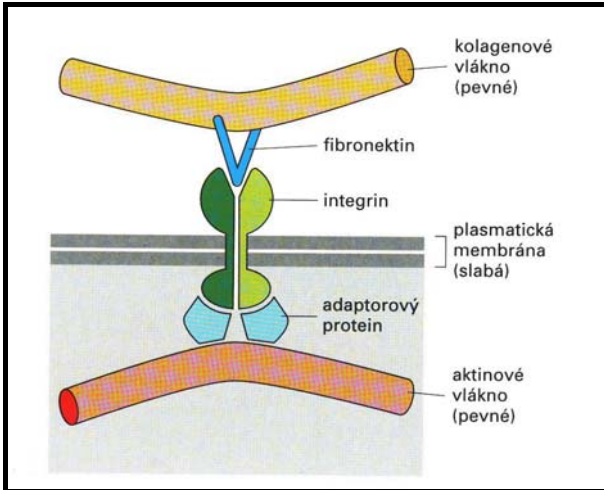
Podle Grabb and Smith's Plastic Surgery, Lippincott-Raven Publishers, 1997

Obr. 6 Schematické znázornění reepitelizace buněčným dělením a migrací



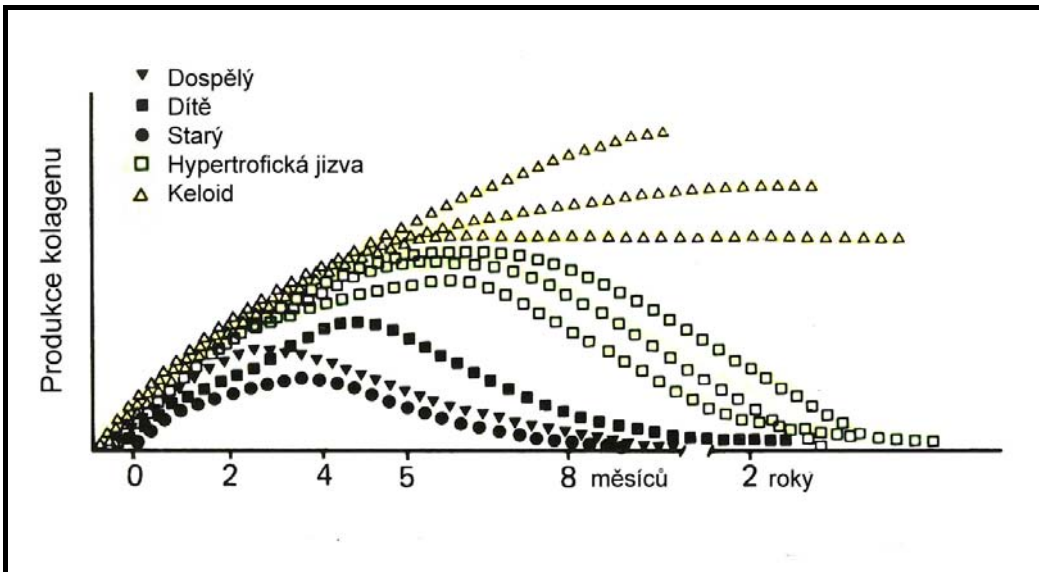
Podle Kompendia ran a jejich ošetřování, Hartmann-Rico, 2002

Obr. 7 Schematické znázornění funkce fibronektinu v transmembránovém spojení cytoskeletu a ECM.



Podle Základy buněčné biologie, Espero Publishing, 2000

Obr. 8 Schéma produkce kolagenu během normálního a patologického jizvení



Podle Chirurgia plastica, Piccin, 1985