



УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ - СКОПЈЕ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ЕВАЛУАЦИЈА НА ЕФИКАСНОСТА НА ХИПЕРБАРНАТА
ОКСИГЕНО ТЕРАПИЈА ВРЗ ЗАЗДРАВУВАЊЕТО НА
ХРОНИЧНИТЕ РАНИ И ВРЗ ХРОНИЧНАТА ИНФЛАМАЦИЈА

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

ХРИСТИНА БРЕШКОВСКА

Скопје, 2020

Ментор: *Проф. д-р Лидија Тодоровска*

Рецензентска комисија:

Проф. д-р Сузана Николовска, претседател

Проф. д-р Лидија Тодоровска, ментор

Проф. д-р Ѓорѓе Џокиќ, член

Проф. д-р Љубица Павлова, член

Проф. д-р Катерина Дамевска, член

На моите најмили

БЛАГОДАРНОСТ

На **Проф. д-р Лидија Годоровска**, мојот ментор, за стручните совети и поддршка во текот на комплетната изработка на оваа докторска дисертација.

На членовите на комисијата, **Проф д-р Сузана Николовска, Проф. д-р Катерина Дамевска, Проф. д-р Ѓорѓе Цокиќ** за поддршката и насоките во припремата на докторската дисертација.

На **Проф. д-р Александар Петличковски** и тимот од Институтот за имунологија и хумана генетика за помошта во изведувањето на имунолошките иследувања.

На **Д-р Никола Граматниковски** од Клиниката за торакална и васкуларна хирургија за несебичната стручна помош.

На **Проф. д-р Бети Зафирова Ивановска** за помошта во изработка на статистиката за дисертацијата.

На моето семејство, за моралната поддршка, трпение и разбирање за време на изработката на мојата докторска дисертација.

На тимот од единицата за Хипербарна оксигено терапија во склоп на Клиниката за пластична и реконструктивна хирургија за помошта во реализирање на студијата.

СОДРЖИНА

АПСТРАКТ.....	1
1.0. ВОВЕД.....	5
1.1. Дефиниција.....	5
1.2. Епидемиологија на хроничните рани.....	6
1.3. Комплексна структура на кожа.....	7
1.4. Физиолошки функции на кожата.....	9
1.5. Акутни и хронични рани.....	11
1.5.1. Рани со делумна дебелина.....	12
1.5.2. Рани со целосна дебелина.....	14
1.6. Фази на заздравување на раните – физиолошки механизми.....	15
1.7. Типови на хронични рани.....	25
1.8. Фактори кои имаат влијание врз зараснувањето на раните и кои допринесуваат во патогенезата на хроничните рани.....	28
1.9. Цитокини и хронични рани.....	33
1.10. Хипербарна кислородна терапија.....	40
1.10.1. Историјат на хипербарната кислородна терапија	42
1.10.2. Физиологија на оксигенација.....	43
1.10.3. Патека на кислород.....	44
1.10.4. Хипербарна оксигенација.....	48
1.10.5. Хипербарна кислородна терапија и хронични рани.....	52
2.0. ЦЕЛИ НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТЦИЈА.....	58
3.0. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД.....	59
3.1. Место на изведување и дизајн на студијата.....	59
3.2. Примерок на испитаници.....	59
3.3. Критериуми за вклучување во студијата.....	59
3.4. Критериуми за исклучување од студијата.....	60
3.5. Поделба по групи.....	60
3.6. Методологија на работа.....	61
3.7. Протокол за работа.....	61

3.8. Статистичка обработка.....	64
4.0. РЕЗУЛТАТИ.....	65
4.1. Основни карактеристики на пациентите и на хроничните рани.....	65
4.2. Промени на хроничните рани кај испитуваните групи во текот на лекувањето со стандардна и хипербарна кислородна терапија.....	91
4.2.1. Контролна група со хронични рани лекувани со стандардна терапија....	91
4.2.2. Група на пациенти со хронични рани лекувани со 2.2 АТА протокол на хипербарна кислородна терапија.....	103
4.2.3. Група на пациенти со хронични рани лекувани со 2.0 АТА протокол на хипербарна кислородна терапија.....	115
4.3. Промени во проинфламаторните цитокини ИЛ - 1, ИЛ - 6 и TNF – алфа кај пациенти со хронични рани во зависност од применетата терапија.....	127
5.0. ДИСКУСИЈА.....	137
6.0. ЗАКЛУЧОЦИ.....	165
7.0. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА.....	166

АПСТРАКТ

Вовед: Хроничните рани се дефинираат како рани кај кои редоследот и времето на репаративните процеси се нарушени. Поради тоа, оневозможено е воспоставување на анатомски и функционален интегритет, односно репаративните процеси не довеле до задоволителен анатомски и функционален резултат. Хроничните рани според Здружението за третман на рани може да се поделат во 4 големи групи: артериски, венски, дијабетични и декубити. Се нарекуваат и тивка епидемија и се смета дека во развиените земји 1 - 2 % од популацијата ќе имаат хронична рана во текот на животот. Хроничните рани имаат значајно влијание врз здравјето и квалитетот на живот на пациентите и нивните семејства. Предизвикуваат болка, инвалидитет, депресија, финансиски трошоци, хоспитализација и смрт. Третманот бара комплексен пристап и интердисциплинарен тим. Заздравувањето на раните претставува сложен и динамичен процес на замена на девитализираното ткиво и структурите кои што недостасуваат. Голем дел од овие процеси бараат дополнителен клеточен метаболизам за синтеза и транспорт на протеини поради што е потребна терапија со кислород под зголемен притисок (ХБОТ, хипербарна кислородна терапија). Главна функција на ХБОТ е да се снабди повреденото ткиво со доволно кислород по пат на дифузија за да се задоволат метаболните процеси на клетките во самата рана и нејзината околина, особено кога васкуларното снабдување е компромитирано.

Цели: Главна цел на оваа студија е да се докаже ефектот на хипербарната кислородна терапија во зацелувањето на хроничните рани и ефектот на оваа терапија врз инфламацијата преку одредување на проинфламаторните цитокини во крвта. Да се евалуира ефикасноста на ХБОТ кај хроничните рани во однос на промените на раната (намалување на големината или комплетна епителизација) споредено со контролната група. Да се потврди влијанието на ХБОТ врз сатурацијата со кислород пред, во тек и по завршување на третманот кај испитуваните групи.

Материјал и метод: Студија е проспективна рандомизирана и вклучува 105 пациенти над 18 годишна возраст, од двата пола со дијагностицирани хронични рани. Од нив, 35 пациенти претставуваат контролна група, а останатите се поделени во 2 групи од по 35 пациенти според протоколот на ХБОТ кој беше применет (2.0 АТА и 2.2 АТА протокол). Испитаниците вклучени во студијата, потекнуваат од пациентите кои амбулантски и

болнички се лекуваа на Универзитетската клиника за пластична и реконструктивна хирургија во Скопје, Медицински факултет, Универзитет "Св. Кирил и Методиј" - Скопје. Сите испитаници беа следени во период од 6 месеци при што беа вршени редовни прегледи и стандардна терапија со преврски и дебридман на раните. Концентрацијата на цитокините, ИЛ - 1, ИЛ - 6 и ТНФ – алфа беа одредувани со Luminox технологија која овозможува паралелно да бидат анализирани повеќе цитокини од истиот примерок. Кислородната сатурација во непосредна околина на рана беше одредувана со Invos 5100 C Cerebral / Somatic Oximeter – НИРС (NIRS, Near - infrared spectroscopy), пред започнување со ХБОТ, на 20-та експозиција, веднаш по завршување на експозицијата, како и на крајот од терапијата (веднаш по 40-та експозиција). Резултатите беа статистички обработени со СПСС.

Резултати: По анализата на добиените резултати се потврди ефикасноста на ХБОТ како адјувантна терапија во лекувањето на хроничните рани. Ефектот на стандардната терапија заедно со ХБОТ како адјувантен третман е супериорен во зараснувањето на раните во однос на третманот со стандардна терапија. Редукцијата на површината на раните кај пациентите третирани со ХБОТ беше супериорна во однос на контролната група. Антиинфламаторните карактеристики на ХБОТ имаат битна улога во намалување на оштетувањето на ткивата и ширењето на инфекцијата. Се потврди значајно намалување на O₂ сатурација на ткивото во процесот на зараснувањето на раната.

Заклучок: Хипербарната кислородна терапија го олеснува заздравувањето на хроничните рани и го намалува инфламаторниот одговор.

Клучни зборови: Хипербарна кислородна терапија (ХБОТ), хронична рана, инфламација, проинфламаторни цитокини, O₂ сатурација.

ABSTRACT

Introduction: Chronic wounds are defined as wounds in which the order and amount of time of the reparative processes are disrupted. Therefore, it is impossible to establish anatomical and functional integrity, i.e. the reparative processes did not lead to a satisfactory anatomical and functional result. Chronic wounds according to the Wound Healing Society can be divided into 4 major groups: arterial, venous, diabetic, and decubitus. They are also called quiet epidemics and it is estimated that in developed countries 1 – 2 % of the population will have a chronic wound over their lifetime. Chronic wounds have a significant impact on the health and quality of life of patients and their families. They cause pain, disability, depression, financial costs, hospitalization and death. Their treatment requires a complex approach and an interdisciplinary team. Wound healing is a complex and dynamic process of replacing devitalized tissue and missing structures. Many of these processes require additional cellular metabolism for protein synthesis and transport, which requires oxygen therapy under increased pressure (HBOT, hyperbaric oxygen therapy). The main function of HBOT is to supply the injured tissue with enough oxygen by diffusion to meet the metabolic processes of the cells in the wound itself and its surroundings, especially when the vascular supply is compromised.

Objectives: The main objective of this study is to demonstrate the effect of hyperbaric oxygen therapy in the healing of chronic wounds and the effect of HBOT on inflammation by determining the proinflammatory cytokines. To evaluate the effectiveness of HBOT in chronic wounds in relation to wound changes (reduction in size or complete epithelialization) compared with the control group. To confirm the effect of HBOT on oxygen saturation before, during and after completing the treatment in the examined groups.

Material and method: The study is prospective, randomized and includes 105 patients over 18 years of age, of both sexes with chronic wounds. Of these, 35 patients were a control group, and the rest were divided into 2 groups of 35 patients according to the HBOT protocol that was applied (2.0 ATA and 2.2 ATA protocol). The respondents included in the study were from among the patients who were treated in an outpatient and hospital setting at the University Clinic for Plastic and Reconstructive Surgery in Skopje, Medical faculty, "University Ss. Cyril and Methodius" – Skopje. All respondents were monitored over a 6-month period, with regular controls and standard therapy including dressings and debridement of wounds. The concentrations of serum

cytokines, IL - 1, IL - 6, and TNF - α were determined by Luminex technology, which allows multiple cytokines of the same sample to be analyzed simultaneously. Oxygen saturation in the immediate vicinity of the wound was determined by Invos 5100 C Cerebral / Somatic Oximeter – NIRS (Near-infrared spectroscopy), before starting HBOT, at the 20th exposure, immediately after the exposure, and at the end of therapy (immediately after the 40th exposure). The results were statistically processed with SPSS.

Results: After analyzing the obtained results, the effectiveness of HBOT as adjuvant therapy in the treatment of chronic wounds was confirmed. The effect of standard therapy together with HBOT as adjuvant treatment is superior in wound healing compared to standard therapy treatment. The reduction in wound surface in patients treated with HBOT was superior compared to the control group. The anti-inflammatory properties of HBOT play an important role in reducing tissue damage and spreading infection. Significant decrease of O₂ saturation in the tissue was confirmed in the wound healing process.

Conclusion: Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic wounds and reduces the inflammatory response.

Key words: Hyperbaric oxygen therapy (HBOT), chronic wound, inflammation, proinflammatory cytokines, O₂ saturation.

1.0 ВОВЕД

1.1. Дефиниција

Хроничните рани претставуваат рани кои се јавуваат кога постои нарушување во нормалните процеси на заздравување. Тие не успеваат да епителизираат во очекуваниот временски период. Хроничните рани се дефинират како рани кај кои редоследот и времето на репаративните процеси е нарушен. Поради тоа е оневозможено воспоставување на анатомски и функционален интегритет односно репаративните процеси не довеле до задоволителен анатомски и функционален резултат на ткивото. Раните кои не успеале да напредуваат преку нормална низа на репаративни процеси за 4 до 8 недели, генерално, се претпоставува дека се хронични [1].

Слична е и дефиницијата според која, хроничните рани или улкуси се дефинираат како рани со различна големина и забавена тенденција за зараснување во период од 4 недели до над 3 месеци [2].

Хроничните рани според Здружението за третман на рани може да се поделат во 4 големи групи: артериски, венски, дијабетични и декубити(улкуси како резултат на притисок).

Во епидемиолошките студии доминантни хронични рани се хроничните улкуси на долните екстремитети [3].

Исклучително е важно, заради соодветен и успешен третман на раните да се идентификува нивната етиологија: дијабет, периферна артериска болест, венска инсуфициенција, притисок или пак системски фактори како што е нутритивниот статус, автоимуни заболувања, бубрежни заболувања, медикаменти, обезност и инфекција кои можат да допринесат за бавно зараснување на раните [4].

И покрај етиологијата, зараснувањето на раните вообичаено напредува со постојана мерлива брзина. Постојат различни ставови за временската рамка која јасно ги диференцира акутните од хроничните рани. Некои автори сугерираат дека доколку нема околу 15 % редукција на површината на раната неделно или околу 50 % редукција на површината, за период од еден месец, раната се смета дека е во хронична фаза [5].

1.2. Епидемиологија на хроничните рани

Хроничните рани или улкуси се нарекуваат тивка епидемија и опфаќаат голем дел од популацијата. Се смета дека во развиените земји 1 – 2 % од популацијата би можеле да имаат хронична рана во текот на животот.

Раните претставуваат значаен финансиски товар за пациентот, здравствениот систем и за општеството во целост.

Во Соединетите Американски Држави, хроничните рани афектираат 3 - 6 милиони пациенти, а третманот на овие рани го чини здравствениот систем милијарди долари годишно [6].

Во Велика Британија околу 3.4 – 4.6 милиони долари годишно се потрошени за истата цел. Дијабетичните лезии како едни од најзастапени помеѓу хроничните рани се причина за големи оптеретувања на пациентите, лекарите и здравствениот систем.

Еден дијабетичен улцер чини околу 50 000 долари, а хроничните рани го чинат здравствениот систем на САД 25 милијарди долари годишно со бројка на пациенти која рапидно расте, како и со растечка преваленца на дијабет и други хронични заболувања кои го компромитираат зараснувањето на раните.

Во САД бројот на пациенти со дијабет е 20 милиони и се очекува двојно да се зголеми до 2030 година. 15 % од овие пациенти имаат дијабетични рани што може да доведе до ампутации на долните екстремитети [7].

Пазарот на продукти за третман на рани надминува 15 милијарди долари, додека продуктите за третман на лузни над 12 милијарди долари.

Поради ова, во светската научна јавност големо значење се придава на хроничните рани од научен но и од финансиски аспект [8].

Компликациите кај хроничните рани вклучуваат: инфекции, целулит и инфективен венски екцем, гангрена, хеморагија и потреба за ампутации на долните екстремитети. Хроничните рани водат до инвалидитет кој што пак од друга страна го влошува нивниот тек [9].

Потребен е индивидуален локален третман на раните кој вклучува мултидисциплинарен пристап и дебридман, справување со инфекцијата, одржување на влажна средина во раната, редовно евалуирање на локалната состојба, справување со системските нарушувања, коморбидитетите кај пациентот, соодветна нутриција и социјални мерки.

Хроничните рани имаат значајно влијание врз здравјето и квалитетот на живот на пациентите и нивните семејства предизвикувајќи болка, инвалидитет, депресија, анксиозност, социјална изолација, финансиски трошоци, пролонгирана хоспитализација и смртен исход. Нивниот третман и постигнување на долгорочен резултат е предизвик и за лекарот и за пациентот. За да се постигне успешен и долгорочен резултат потребна е едукација и координација со пациентот и семејството и медицинска поддршка [10].

Заздравувањето на раните претставува комплексен и динамичен процес на замена на девитализираното ткиво и структурите кои што недостасуваат. Третманот на хроничните рани мора да биде насочен и кон локалните но и кон системските фактори кои придонесуваат за хроничитетот. Затоа добро поставена дијагноза со детектирање и третман на коморбидитетите како и добра проценка на локалниот статус на раните е од исклучително значење [11].

Со стареењето на светската популација, зголемувањето на телесната тежина, голем број на коморбидни состојби како што се дијабет, кардиоваскуларни заболувања, на светско ниво се зголемува и бројот на пациенти со хронични рани [12].

Исто така, треба да се земат во предвид и други бројни фактори: физичката видливост на раната, болката, дискомфортот на пациентот, влијанието врз квалитетот на живот на пациентот и потребата од човечки и финансиски ресурси. Односно, потребна е прецизна идентификација не само на системските и локалните фактори туку и на молекуларните фактори кои ќе овозможат изнаоѓање на поефикасен третман [13].

1.3. Комплексна структура на кожа

Кожата е сложен, повеќеслоен орган кој функционира независно и интерактивно со другите структури и органи за заштита на организмот. Клеточните и неклеточните компоненти на кожата обезбедуваат одржување на хомеостазата додека, процесите на повреда или болест можат да ги стимулираат овие клетки да бидат присутни во поголем број, да бидат поактивни и да имаат поголемо влијание врз другите процеси со цел да се постигне заздравување и регенерација.

Кожата сочинува 15 – 20 % од вкупната телесна тежина, а нејзината вкупна површина изнесува 1.5 – 2 м². Содржи бројни клетки, крвни садови, нервни завршетоци, фоликули на

влакната и жлезди. Секој од нив извршува специфична задача што како целина овозможува кожата да го заштити и зачува остатокот од телото [14,15,16].

Епидермисот претставува структура која континуирано се обновува, доминантно е составен од кератиноцити кои се организирани во слоеви зависно од позицијата и структурните карактеристики на клетките [17,18].

Дермоепидермалната јункција претставува семипермеабилна базална мембрана која го поврзува епидермот со дермот. Покрај адхезијата, компонентите на дермално-епидермалната јункција исто така придонесуваат за миграција на клетките (на пример за време на заздравувањето на раните). Над 30 различни макромолекули (колагени, ламинини, интегрини) се во интеракција во зоната на базалната мембрана што е помала од 200 микро метри [19].

Дермисот го сочинуваат фиброзни, филаментозни, дифузни и клеточни елементи на сврзното ткиво и нервна и васкуларна мрежа, потни и лојни жлезди, корен на влакна. Резидентните клетки се доминантно фибробласти, макрофаги, маст клетки и циркулирачки клетки на имуниот систем. Овиј слој ја обезбедува еластичноста, тензилната сила на кожата, претставува заштита од механички повреди, учествува во термалната регулација и врзува вода [20].

Колагенот е главен протеин на екстрацелуларниот матрикс и претставува 80 – 85 % од сувата тежина на дермисот. Главните интерстицијални дермални колагени се колаген тип I и тип III, додека главен колаген на базалната мембрана (на дермо-епидермалната јункција и околу дермалните крвни садови, нерви) е колаген тип IV [21].

Колагенските влакна ја обезбедуваат цврстината на кожата. Еластичните влакна зафаќаат околу 2 – 4 % од екстрацелуларниот матрикс во дермисот и се состојат од две компоненти, еластин и еластин поврзани микрофибрили, кои заедно ја даваат еластичноста на кожата [22].

Дермисот, исто така, содржи голем број на не-колагени гликопротеини, вклучувајќи фибронектини, фибулини и интегрини. Овие компоненти на екстрацелуларниот матрикс ја олеснуваат клеточната адхезија и мотилитет[23,24].

1.4. Физиолошки функции на кожата

Кожата претствува бариера за вода, микроорганизми, механичка и хемиска траума и УВ зрачење. За разлика од епидермисот, дермисот е скоро целосно пропустлив. Епидермалната бариера е резултат на слој на нерастворливи протеини на внатрешната површина на плазма мембраната и липиден, хидрофобен слој на надворешната површина на плазма мембраната. Регионалните разлики во пропустливоста се поврзани со содржината на липидите, а не од дебелината на корнеалниот слој [25 - 29].

Кожата континуирано се соочува со патогени и затоа развила механизми за да се справи со инфекцијата. Еден од основните механизми што кожата го користи во раните фази на имунолошка одбрана е синтеза, експресија и ослободување на антимикробни пептиди.

Постојат повеќе од 20 антимикробни пептиди во кожата вклучувајќи ги: кателицидини (cathelicidins), бета-дефензини (β -defensins), супстанција П (substance P), РАНТЕС (RANTES), РНазе (Rnase) 2,3,7 и С100А7 (S100A7) [30].

Многу пептиди имаат антимикробно дејство против бактерии, вируси и габи. Антимикробната активност на повеќето пептиди се јавува како резултат на уникатни структурни карактеристики кои им овозможуваат да ја нарушат микробната мембрана додека ги оставаат непроменети мембраните на клетките. Некои може да играат специфична улога против одредени микроби во нормална кожа, додека други дејствуваат само кога кожната бариера е нарушена [31 - 33].

Кожата претставува прва линија на имунолошка одбрана преку активноста на Лангерхансовите клетки.

Лангерхансовите клетки, во комбинација со макрофаги и дерматоцити, го претставуваат мононуклеарниот фагоцитен систем на кожата [34, 35].

Лангерхансовите клетки, се способни за фагоцитоза, обработка на антиген, презентација на антигени и интеракции со лимфоцитите. Тие исто така можат да ослободуваат цитокини, како што е интерлеукин 1, за да ја промовираат лимфоцитната хемотакса и активирање [36].

Покрај улогата на епидермалните лангерхансови клетки во откривање и процесуирање на антигените, кутаната имуна заштита се спроведува и во дермисот со низа на резидентни Т-клетки, макрофаги и дендритични клетки [37].

Овие клетки се во можност да обезбедат брза и ефикасна имунолошка поддршка за да се врати хомеостазата на ткивата доколку е нарушена епидермалната бариера. Дермисот содржи голем број на резидентни Т-клетки, и тоа двојно повеќе од вкупниот број на Т-клетки во циркулирачката крв [38, 39].

Хомеостазата се одржува преку регулирање на температурата и загубата на вода. Терморегулацијата се одвива преку два примарни терморегулаторни механизми циркулација и потење.

Егзокрината функција на кожата се одвива преку потните и лојните жлезди.

Кожата учествува во производство на витамин Д во кератиноцитите кои се одговорни за претворање на 7-дехидрохолестерол (7-dehydrocholesterol) во витамин Д со помош на УВ зрачењето. Кератиноцитите вршат експресија на витамин Д рецепторот, содржат ензими потребни за претворање на витамин Д во неговата активна форма 1,25 дихидрокси витамин Д (1,25 dihydroxy vitamin D).

Нервните рецептори лоцирани во кожата се чувствителни на допир, температура, болка и притисок. Нервните структури во кожата потекнуваат од невралниот гребени можат да се забележат кај ембрионот уште во 5 тата недела од бременоста. Стимулирањето на овие рецептори иницира пренос на импулси во церебралниот кортекс, каде што се обработуваат. Комбинациите од четирите основни типа на сензации резултираат со чувство на жарење, скокот и јадеж.

Сензацијата на кожата е дел од интегративниот одговор на организмот за заштита од околотното опкружување [40].

Кај раните кои зараснуваат сензорните нерви обилно се згуснуваат во првите 3 недели од процесот, а потоа се враќаат на нормалната густина.

Покрај своите биолошки, структурни, функционални и физиолошки функции, кожата претставува орган преку кој се одвива комуникација со околината и идентификација. Игра улога во личната перцепција и перцепцијата и проценката на околината за индивидуата. Повредите на кожата, особено на видливите делови на телото не само што може да доведат до функционални и физиолошки последици туку и до сериозни промени во изгледот. Забележливите лузни од најразлични трауми може да бидат причина за намалена самодоверба, избегнување на контакти и сериозни психички нарушувања [41].

1.5. Акутни и хронични рани

Способноста за обновување на оштетените ткива е важен механизам за преживување на секој жив организам. Репаративните процеси кај раните зависат од структурите кои се оштетени и нивниот капацитет за регенерација. Раните кои се ограничени на епидермалните и површните дермални слоеви заздравуваат со регенерација поради репродуцирање на епително, ендотелно и сврзно ткиво. Наспроти тоа, длабоките дермални структури (на пр., фоликулите на влакната, лојните жлезди, потните жлезди), поткожното ткиво, мускулите, тетивите, лигаментите и коските немаат капацитет да се регенерираат; затоа загубата на овие структури е трајна, а раните кои ги вклучуваат овие структури мора да заздрават со формирање на лузна [42, 43].

Раните на кожата обично се класифицирани како акутни или хронични. Акутните рани се оние кои без компликации зараснуваат во предвидената временска рамка, обично 21 ден или помалку, и кај кои се обновува структурниот и функционалниот интегритет на кожата [44]

За разлика од нив, хроничните рани се резултат на несоодветен или нарушен процес на заздравување и се дефинираат како рани кои ниту следат нормална траекторија, ниту пак го враќаат функционалниот и структурниот интегритет на кожата [45].

На хроничните рани или улкуси може да им требаат месеци или години за зацелување, нарушувајќи ги животите на пациентите, нивната способност за работа, придонесувајќи за пореметувања или ампутации и чинејќи го здравствениот систем милијарди долари секоја година [46 - 48].

Акутните рани се случуваат ненадејно, а кај повеќето пациенти, брзо и предвидливо се движат низ процесот на репарација и резултираат со трајно затворање.

Акутните рани се јавуваат како резултат на операции, траума, изгореници и ампутации; раните поврзани со малигни заболувања на кожата и рани поврзани со зрачење [49].

Заздравувањето на раните се одвива преку каскада на настани. Како резултат на повредата започнуваат серија на физиолошки реакции кои се координирани меѓу себе и кои, во нормални околности, доведуваат до трајно заздравување на раните. Клучни фактори во процесот на репарација се клетките што овозможуваат чиста рана и го стимулираат ткивото за да се пополни дефектот, биоактивните молекули кои ја контролираат клеточната

активност (фактори на раст и цитокини) и околината односно екстрацелуларниот матрикс (ЕЦМ). ЕЦМ содржи голем број на супстанции кои ја регулираат активноста на факторите на раст и цитокините и ја промовираат миграцијата на клетките (на пр., матрикс металопротеинази) [50 - 52].

1.5.1. Рани со делумна дебелина

Раните со парцијална дебелина се плитки рани кои вклучуваат губење на епидермисот и евентуално парцијално губење на дермалниот слој. Раните со парцијална дебелина обично се со длабочина од 0.2 цм. Овие рани се влажни и болни поради загубата на епидермалната покривка и како резултат на изложеноста на нервните завршетоци. Кога раната вклучува губење на епидермисот со изложеност на базалната мембрана, дното на раната е светло розово или црвено. При делумно губење на дермот, дното на раната обично е со бледо розова боја со изразени црвени „островчиња“ кои ја претставуваат базалната мембрана. Овие острови на епидермална базална мембрана се важни при заздравување на раните со делумна дебелина бидејќи сите епидермални клетки се способни за регенерација, а секое островче ќе послужи како извор на нов епител [53].

Главните компоненти на репарација на рани со делумна дебелина вклучуваат почетна инфламаторна реакција на повредата, епителна пролиферација и миграција (ресурфација) и повторно воспоставување и диференцијација на епидермалните слоеви за враќање на бариерната функција на кожата. Ако раната вклучува губење на дермот, репарацијата на сврзното ткиво (формирање на гранулационо ткиво) ќе започне истовремено со епителната поправка [54].

Епидермална репарација

Траумата на ткивата ги активира процесите што резултираат со епидермална репарација: акутен инфламаторен одговор проследен со епидермална митоза и миграција. Воспалителниот одговор се карактеризира со еритем, едем и серозен ексудат кој содржи леукоцити. Кога овој ексудат ќе се исуши на површината на раната, се формира сува круста. Кај рани со парцијална дебелина, воспалителниот одговор е ограничен, обично се смирува за помалку од 24 часа [55].

Епидермалната ресурфација започнува како воспалителна фаза се смирува и зависи од два процеса: пролиферација на епидермалните клетки низ раната и латерална миграција на епидермалните клетки. За да мигрираат латерално, кератиноцитите на работ на раната мора да претрпат неколку промени. Прво, тие мора да се здобијат со миграторен фенотип. Кератиноцитите потоа мора да претрпат цитоскелетни промени кои го подржуваат страничното движење. Овие измени вклучуваат срамнување на клетките на предниот раб на епителот и формирање на испакнатини / протрузии познати како ламелиподија, кои се закачуваат на места за врзување во раните. Миграторните кератиноцити потоа се движат низ раните со алтернативно врзување на ЕЦМ и потоа одвојување и повторно врзување на пооддалечената точка [56].

Епителните клетки во раните ја продолжуваат оваа шема на латерална миграција се додека не стапат во контакт со епителните клетки кои мигрираат од спротивната насока. Откако ќе се сретнат епителните клетки, страничната миграција престанува; овој феномен е познат како инхибиција на контакт.

Епителното обновување на површината е поддржано со зголемено производство на базални клетки. Процесот обично го достигнува пикот помеѓу 24 и 72 часа по повредата. На стапката на реепителизација влијаат голем број фактори од клиничко значење. На пример, ресурфацијата е промовирана со одржување на влажна средина во раните. Винтер (1979) открил дека раните со делумна дебелина оставени отворени, им се потребни 6 до 7 дена, додека влажните рани се репетилизирани за 4 дена. Ова е затоа што клетките можат да мигрираат многу побрзо во влажна околина. Спротивно на тоа, кога површината на раната е покриена со круста, миграцијата е одложена додека епителните клетки лачат ензими познати како матрикс металопротеинази (ММП). ММП ја подигнуваат крустата со што ги прекинуваат врските што ја прикачуваат за раната, создавајќи влажна средина што поддржува миграција на кератиноцити [57].

Интересно е што хипоксичните состојби во раните служат и за стимулирање на миграција на кератиноцити, веројатно преку зголемено производство на ММП кои промовираат латерална миграција. Овој позитивен одговор на хипоксија во раните се губи кај постарите лица, што може да биде еден од факторите кои придонесуваат за забавување на стапките на репетилизација кај возрасните групи на пациенти. Исто така, високите нивоа на бактерии можат да послужат како пречка за повторна реепителизација. Податоците

укажуваат дека миграцијата на кератиноцити е инхибирана од бактериски нуспродукти како што се липополисахаридите [58].

In vivo доказите силно укажуваат дека покаченото ниво на гликоза е уште една голема пречка за пролиферација на епидермисот и миграција. Ова може да биде еден фактор што придонесува за одложено зараснување на површни рани кај пациенти со дијабет со слабо контролирано ниво на гликоза [59].

Новиот епител е со бледо розова пребоеност. Бидејќи неговата дебелина е само од неколку клеточни слоеви, тој е многу фрагилен и му е потребна заштита од механички сили. „Новиот“ епидермис постепено се изедначува со околната кожа, што одговара на нормалниот тон на кожата на поединецот. Ова е клинички значајно, бидејќи раната не е целосно заздравена додека не дојде до репигментација [60, 61].

Дермална репарација

Во раните кои вклучуваат губење и на епидермот и на дермот, репарацијата на дермот започнува и се одвива истовремено со реепителизацијата. До петтиот ден по повредата, слој на течност го одделува епидермисот од дермалното ткиво. Новите крвни садови почнуваат да се создаваат, а фибробластите стануваат обилни околу седмиот ден. Колагенските влакна се видливи во раните до деветтиот ден. Синтезата на колаген продолжува да произведува ново сврзно ткиво до околу 10 до 15 дена по повредата. Ова ново сврзно ткиво расте нагоре во течниот слој. Во исто време, рамниот епидермис се спушта околу новите садови и колагенските влакна, повторно создавајќи инвагинации на дермо-епидермалниот спој. Бидејќи постепено се контрахира новото сврзно ткиво, епидермисот се приближува до дермисот [63].

1.5.2. Рани со целосна дебелина

Раните со целосна дебелина, по дефиниција, се протегаат најмалку до слојот на поткожното ткиво или евентуално длабоко до фасцио-мускулниот слој или коските. Раните со целосна дебелина може да бидат или акутни или хронични. Многу чекори се вклучени во репарација на раните со целосна дебелина, но тие обично се поделени во четири главни фази: хемостаза, инфламација, пролиферација и ремоделирање.

1.6. Фази на заздравување на раните – физиолошки механизми

Кожата претставува заштитна бариера помеѓу организмот и надворешното опкружување од физичко оштетување, патогени микроорганизми, загуба на течности и има имуно-ендокрини функции кои придонесуваат за одржување на хомеостазата на телото.

Инервацијата на кожата се состои од густа мрежа на сензорни и автономни влакна кои пренесуваат сензации на болка, температура, притисок, вибрации и јадеж. Циркулацијата на кожата е составена од паралелен артериско-венски терморегулаторен шант, (контролирана од тонични адренергични симпатични вазоконстрикторни и вазодилаторни нерви) од кој потекнува субепидермалната капиларна мрежа која обезбедува кислород и нутриенти на епидермот и ги отстранува CO₂ и отпадните продукти. Лимфните садови на кожата се состојат од лимфни капилари, кои се водат хоризонтално под епидермисот, следени со преколекторски садови лоцирани подлабоко во дермисот и садови за собирање на лимфата во поткожно масно ткиво. Лимфните садови се поврзани со локалните дренажни лимфни јазли на кожата, а лимфните садови кои излегуваат од овие лимфни јазли се спојуваат кон регионалните лимфни јазли пред да стигнат до торакалниот канал [64].

Во нормална, интактна кожа, хомеостаза и заштитната функција се воспоставува со интеракција помеѓу кератиноцитите, дендритичните клетки, Т-лимфоцитите, мастоцитите, фибробластите и макрофагите и нивната интеракција со постоечкиот микробиом.

Акутните рани минуваат низ репаративни процеси кои имаат временски редослед што доведува до обновување на анатомскиот и функционалниот интегритет на ткивата. Кога бариерата на кожата е нарушена, акутното зараснување на раните претставува нормален биолошки процес кој опфаќа добро координирани процеси и тоа: фаза на хемостаза, фаза на инфламација, пролиферативна фаза и фаза на ремоделирање или матурација кои мора да се одвиваат по ред и во соодветна временска рамка.

Секоја од овие фази е активирана од серија на цитокини и други медијатори [65].

Познавањето на физиологијата на нормалната траекторија на заздравување на раните низ фазите на хемостаза, инфламација, гранулација и матурација обезбедува рамка за разбирање на основните принципи на заздравување на раните. Ова им овозможува на

здравствените работници да развијат вештини потребни за соодветно комплексно третирање на раните и помош на пациентите.

1. Хемостаза

Како одговорна повредата настапува вазоконстрикција на крвните садови, секреција на вазоконстрикторни супстанции од тромбоцитите и формирање на стабилен тромб. Под влијание на АДФ, тромбоцитите агрегираат и се адхерираат за колагенот, секретираат фактори кои стимулираат формирање на тромб преку продукција на тромбин кој што иницира формирање на фибрин од фибриногенот.

Всушност во рамките на ткивото, протромбинот се активира за да се формира тромбин, кој потоа го раскинува фибриногенот за да генерира фибрин. Заедно со тромбоцитите и фибронектинот во плазмата, фибринот го формира коагулумот [66].

Со дегранулација на тромбоцитите се ослободуваат фактори на раст (PDGF, TGF- β , insulin like growth factor 1 и епидермален фактор на раст) кои го иницираат инфламаторниот процес. Тромбоцитите секретираат и цитокини. Овој процес се одвива во првите минути од иницијалната повреда. Исклучок се случаи кај кои постои пореметување на коагулацијата. Крвните садови се контрахираат како одговор на повреда, спазам кој на крајот се релаксира. Тромбоцитите лачат вазоконстрикторни супстанции со цел да го помогнат овој процес, но нивната улога е да формираат стабилен тромб запечатувајќи го оштетениот крвен сад. Под влијание на АДП (аденозин дифосфат) кој истекува од оштетените ткива, тромбоцитите се адхерираат на изложениот колаген тип I. Тие се активираат и лачат адхезивни гликопротеини, што доведува до агрегација на тромбоцитите. Тие исто така лачат фактори кои се во интеракција со и ја стимулираат внатрешната каскада на згрутчување преку производство на тромбин, што пак иницира формирање на фибрин од фибриноген.

Фибринската мрежа го зајакнува тромбоцитниот агрегат во стабилен коагулум. Тромбоцитите лачат и фактори на раст (тромбоцитен фактор на раст), кој е препознаен како еден од првите фактори за започнување на последователните процеси на зараснување. Факторите на раст регрутираат неутрофили и моноцити (ја иницираат следната фаза на заздравување на раните), ги стимулираат епителните клетки и регрутираат фибробласти.

Хемостазата се јавува по неколку минути од настанување на повредата, освен ако пациентот има нарушувања на коагулацијата [67].

Коагулумот е составен главно од умрежен фибрин, клетки како што се еритроцити и тромбоцити, како и други ЕЦМ протеини-фибронектин, витронектин и тромбоспондин. Покрај контролата на загуба на крв, формирањето на коагулумот служи како прва одбрана од микробна инвазија и привремена матрица за приближување на воспалителните клетки. Адхезивноста на тромбоцитите е посредувана од активираните интегрин рецептори на нивната површина. Тромбоцитите во тромбот се подложени на дегранулација, ослободувајќи потентни хемоатрактантни средства за воспалителни клетки, фактори на активирање на локалните фибробласти и ендотелни клетки и вазоконстриктори, како што се хемокин (CC-motif), лиганд 5 (CCL5), тромбин, трансформирачки фактор на раст-бета (TGF- β), тромбоцитен фактор на раст (PDGF) и васкуларен ендотелен фактор на раст (VEGF).

Лиганд 5 (CCL5) е еден од најмоќните моноцитни хемоатрактанти, ослободен од тромбоцитите по повредата. Тромбин, ослободен од тромбоцитите на местото на раната, е ран посредник во формирањето на тромбот. Тромбинот исто така стимулира ослободување на про-инфламаторни цитокини како лиганд 2 (CCL2), интерлеукин 6 (IL-6) и интерлеукин 8 (IL-8) од страна на ендотелните клетки. Овие цитокини предизвикуваат моноцитна хемотакса. Од хемокините како одговор на повредите, хемокилот (C-X-C motif), лиганд 4 (CXCL4) учествуваат во процесот на коагулација и го спречуваат предвремените развој на крвните садови. Деградацијата на фибринот и последователното активирање на комплемент системот игра круцијална улога во заокружување на воспалителниот процес, како и во олеснувањето на ангиогнезата на раните и пролиферацијата на стромалните клетки. Фибрин се врзува за интегрин адхезиона молекула ЦД11б/ЦД18 (CD11b/CD 18) на инфилтрираните моноцити и неутрофили. Исто така, се врзува за фибробласт фактор на раст-2 (FGF-2) и ВЕГФ (VEGF) кои ја помагаат ткивната васкуларизација. Покрај тоа, фибринот се врзува за инсулин сличен фактор на раст-1 (IGF-1) и промовира пролиферација на стромалните клетки. Во состојби каде има тромбоцитопенија, макрофагите и Т клетките на местото на раната го компензираат недостатокот на ПДГФ (PDGF) и иницирањето на инфламаторната фаза [68 - 70].

2. Инфламаторна фаза

Клинички, инфламацијата (втората фаза на заздравување на раните) се манифестира со еритем, оток и топлина, честопати поврзана со болка, класичниот „**rubor et tumor cum calore et dolore**“ [71].

Повредата на ткивото предизвикува брз почеток на фазата на инфламацијата која трае повеќе од 4 дена од повредата. Инфламаторниот процес вклучува регрутирање на неутрофили, макрофаги и лимфоцити.

Со активацијата на фибринот, тромбинот активиран при коагулационата каскада ја олеснува миграцијата на инфламаторни клетки на местото на повредата преку зголемување на васкуларната пермеабилност [72 - 74].

Со овој механизам, факторите и клетките неопходни за зараснување преминуваат од интра во екстра васкуларниот простор. Инфламаторниот одговор придонесува крвните садови да станат пропустливи и се ослободува плазма и неутрофили во околното ткиво.

Брадикинин (генериран од каскадата на коагулацијата) и анафилатоксините Ц3а (C3a) и Ц5а (C5a) (генерирани од каскадата на комплементот) ја зголемуваат пропустливоста на крвните садови и привлекуваат неутрофили и моноцити во раната. Ц3а и Ц5а анафилатоксините исто така го стимулираат ослободувањето на хистамин и леукотриени од мастоцитите. Локалните ендотелни клетки потоа ги раскинуваат меѓуклеточните врски и ја зголемуваат пропустливоста, подобрувајќи ја маргинализацијата на воспалителните клетки во раната.

Вазоконстрикцијата е следена од вазодилатација која овозможува зголемен проток на крв. Инфламацијата вклучува макрофаги, неутрофили, проинфламаторни цитокини, вазоактивни амини, РОС (ROS), NO, eАТП (eATP), dsRNA (dsRNA), АМП, хијалуронска киселина, урична киселина и други медијатори кој го креираат, стимулираат или зголемуваат кожниот инфламаторен одговор [75].

Неутрофили

Кај здрави возрасни индивидуи, неутрофилите сочинуваат 50 – 70 % од сите леукоцити. Неутрофилите циркулираат во крвта како неактивни клетки со животен век од 8 - 12 часа и 1 - 2 дена во ткивата. Во последните фази од нивниот животен век, тие се елиминираат од циркулацијата во црниот дроб и слезената. Неутрофилите ги следат тромбоцитите како

главни ефекторни клетки при започнување на инфламаторната фаза на местата на акутно воспаление или инфекција. Нивното регрутирање е иницирано од фактори на раст и хемокини ослободени од активираните тромбоцитите во коагулумотот и од N-формил пептиди ослободени од бактерии и оштетени клетки.

Акумулацијата на неутрофилите во раната се зголемува во текот на почетната воспалителна фаза и се намалува 4 дена подоцна. Рецептори за неутрофилна адхезија (селектини / селектин лиганди и интегрини) ги врзуваат неутрофилите на ендотелот, кои потоа ја следат каскадата на регрутирање на леукоцити и миграција кон воспаленото ткиво. Откако ќе се најдат во раната, неутрофилите ослободуваат повеќе неутрофил-хемоатрактант медијатори за да продолжат со регрутирање на неутрофили [76 - 78].

Нивната концентрација достигнува повеќе од 5×10^9 во првите 24 часа и продолжува да се зголемува на вториот ден, со што неутрофилите се најбројни имуни клетки присутни во раната [79].

Во воспаленото ткиво, неутрофилите се врзуваат за Фц (Fc) рецепторите на опсонизираните патогени што ја олеснуваат фагоцитозата, додека реактивните кислородни специеси и антибактериските протеини присутни во гранулите на неутрофилите се ослободуваат во фагозомот за да се елиминира патогенот.

Покрај механизмите за интрацелуларно уништување, неутрофилите сами или активирани од проинфламаторни молекули и тромбоцити, исфрлаат екстрацелуларни неутрофилни “замки” (NET), составени од ДНК, хистони, антимикуробни протеини и литични ензими.

Преку овие механизми NET (NET) ги имобилизира и уништува микроорганизмите. Исто така, неутрофилите се вклучуваат во клеточната комуникација, каде бројни цитокини, хемокини и ангиогени фактори ги активираат резидентните хематопоетски клетки, макрофаги, дендритични клетки, Б клетки, Т клетки и клетки убијци кои ги модулираат вродените и адаптивни имуни одговори.

Во првите 48 часа од повредата неутрофилите се преобладаваат клетки, ослободуваат инфламаторни медијатори и кислородни слободни радикали кои имаат бактерицидно дејство [80].

Неутрофилите по пат на фагоцитоза го отстрануваат дебрисот и микроорганизмите и ја обезбедуваат првата линија на одбрана од инфекција. Како што ги дигестираат бактериите и остатоците, неутрофилите умираат и ослободуваат интрацелуларни ензими во околниот

матрикс, што дополнително го дигестира ткивото. Бидејќи фибрилот се распаѓа како дел од ова расчистување, деградационите продукти ги привлекуваат следните вклучени клетки, како што се фибробластите и епителните клетки, потпомогнати од локалните маст клетки.

Во раната, неутрофилите користат и други “стратегии” за уништување на бактериите и деконтаминација на раната, вклучително и секреција на протеази и антимицробни пептиди [81].

Во отсуство на воспалителни медијатори, неутрофилите се подложни на спонтана апоптоза. Апоптозата е посредувана од катепсин Д ослободен од неутрофилните гранули, што потоа го олеснува расцепувањето и активирањето на каспаса 8, што на крајот резултира во активирање на каспаса 3, ДНК фрагментација и апоптоза [82].

Во отсуство на неутрофили, макрофагите на местото на раната се вклучуваат во процесот на заздравување на раните [83].

Иако неутрофилите играат улога во намалувањето на инфекцијата за време на заздравувањето на раните, нивното отсуство не го спречува целокупниот напредок на заздравувањето на раните [84].

Продолжено присуство на неутрофилите во раната може да биде фактор за преминување на акутните рани во нездравувачки хронични рани.

Во рок од два до три дена, моноцитите стануваат доминантно популација на воспалителните клетки во раната. Моноцитната хемотакса кон раната се јавува преку ЦЦ (CC) хемокини како што е ЦЦ12 (CCL2). Хемокините можат да бидат ослободени од неутрофилите, од самите моноцити и од кератиноцитите во различни фази на заздравување. Циркулирачките моноцити и мастоцитите се привлечени кон раната и ја инфилтрираат раната. Во рамките на раната, моноцитите се диференцираат во макрофаги [85, 86].

Моноцити

Циркулирачките моноцити потекнуваат од моноцит-дендричен прогенитор (hMDP) кој е прекурсор на дендритични клетки (hCDP) во коскената срцевина. И двата типа на клетки се ослободуваат во крвта и понатаму се диференцираат во периферните ткива како макрофаги или дендритични клетки.

Во крвта се идентификувани три подгрупи на моноцити со различни фенотипови:

1. Класични моноцити ЦД 14⁺⁺ ЦД 16⁻ (CD 14⁺⁺ CD 16⁻) (воспалителни) способни за пренесување и инфилтрирање во ткива,
2. ЦД 14⁺⁺ ЦД 16⁺ (CD 14⁺⁺ CD 16⁺) интермедиерни моноцити со зголемени проангиогени активности и активности за обработка и презентација на антигени, и
3. ЦД 14⁺ ЦД 16⁺⁺ (CD 14⁺ CD 16⁺⁺) неklasични моноцити кои “патролираат“ во крвните садови и поседуваат ендотелни и ткивни мониторинг способности.

Овие три подгрупи на моноцити се разликуваат по големина, морфологија и профилот за транскрипција.

Во стабилна сосотјба, миграцијата на моноцити се јавува континуирано, и тие можат да останат во ткивото како моноцити, да се здобијат со антиген презентирачки способности или да созреат во макрофаги. Циркулирачките моноцити придонесуваат за формирање на популацијата на моноцити-макрофаги во кожата [87].

Моноцити-Макрофаги

Во раната, моноцитите ослободуваат цитокини и хемокини за да регрутираат неутрофили. Ослободувањето на содржината од неутрофилните гранули го промовира регрутирањето на инфламаторни моноцити кои матурираат во макрофаги и набрзостануваат доминантна популација на моноцити-макрофаги во раната.

Се карактеризираат со голема прилагодливост, овозможувајќи да се диференцираат во разновидни моноцит-макрофаг фениотипови или да се трансдиференцираат во други типови на клетки како одговор на одредени локални услови во раната [88].

Заедно со неутрофилите, макрофагите учествуваат во отстранување на бактериите, мртви клетки, апоптотични неутрофили, остатоци од ткива и други туѓи материјали. Оваа миеломоноцитна интеракција е клучна компонента во санирање на раните [89].

Неутрофилите и моноцит-макрофагите соработуваат како партнери во времето и просторот за време на започнувањето, еволуцијата и завршувањето на инфламаторната фаза. Заедничкиот прогенитор на неутрофилите и моноцит-макрофагите ги објаснува сличните функциии што ги имаат: фагоцитоза, механизми за интрацелуларно уништување, формирање НЕТ (NET) формација, слични транскриптивни профили и рецептори на клеточната површина, како и нивно учество во модулатијата на вродениот и стекнатиот имун одговор [90, 91].

Макрофагите се есенцијални клетки во раната фаза на зарснување на раната кои го фагоцираат дебрисот и бактериите и секретираат колагенази и еластази кои се одговорни за ослободување цитокини.

Диференцијација на макрофагите може да создаде хетерогени антиинфламаторни M2 популации. M2a макрофагите кои имаат антиинфламаторен фенотип, ослободуваат ИЛ - 10, го инхибираат производството на ИЛ - 1 бета и ТНФ - алфа и учествуваат во воспалителната фаза. Макрофагите M2b и M2c главно придонесуваат за завршување на воспалителната фаза со намалувањето на несаканите ефекти предизвикани од пролонгираната активација на M1 макрофагите и справување со воспалението. Точно подредена и добро контролирана воспалителна фаза е од суштинско значење за нормален напредок на фазите на санација на ткивата и фазите на ремоделирање во зарснувањето на раните [92].

Макрофагите ги отстрануваат апоптотичните неутрофили и другите изумрени клетки, функционираат како антиген презентирачки клетки, и лачат цитокини и пептидни фактори на раст. Фагоцитозата на апоптотичните неутрофили од страна на макрофагите, доведува до отстранување на хемокините од местото на инфламацијата, спречувајќи понатамошен прилив на леукоцити [93]. Неколку цитокини и фактори на раст се лачат од макрофагите [94]. Тука се вклучени фактори на раст ТГФ - бета (TGF- β), ТГФ - алфа (TGF- α), основен ФГФ (FGF) (bFGF), ВЕГФ (VEGF) и ПДГФ (PDGF).

Овие фактори на раст ги активираат и привлекуваат локалните ендотелни клетки, фибробластите и кератиноцитите со што овозможуваат заздравување на раните предизвикувајќи клеточна пролиферација и синтеза на ЕЦМ и поттикнување на ВЕГФ и стимулирање на ангиогенезата [95, 96].

Намалувањето на макрофагите значително го нарушува заздравувањето на раните [97].

По 72 часа од повредата, мигрираат Т лимфоцитите (привлечени од ИЛ - 1) кои секретираат лимфокини и имаат улога во клеточниот имунитет и продукцијата на антитела.

Лимфоцитите се последните леукоцити кои пристигнуваат на местото на појавата на рана. Стимулираат специфичен одговор против микроорганизми и други туѓи супстанции во раната: Б-лимфоцити преку продукцијата на антитела и Т-лимфоцити преку продукција на цитокини и стимулирање на цитолитичка активност. Инфламацијата предизвикана од

лимфоцитите се завршувасо апоптоза со продукцијата на интерферон (IFN) -с и TNF- α на местото на раната [98].

Во подоцнежниот период од воспалителната фаза се појавуваат маст клетките, чија што функција останува нејасна. Во студии на глувци со дефицит на маст клетки, забележано е нарушување на заздравувањето на раните [99]. Улогата на мастоцитите во заздравувањето на раните претставува област на интензивно истражување, поради корелацијата помеѓу маст клетките и келоидите и хипертрофичните лузни [100, 101].

Може да се сумира дека, акумулацијата на неутрофилите во раната се зголемува во текот на почетната воспалителна фаза и започнува да опаѓа 4 дена подоцна [102].

Бројот на макрофагите се зголемуваат во периодот на воспалението, достигнува максимална концентрација во фазата на пролиферација и прогресивно се намалува во текот на фазата на ремоделирање. Со тоа макрофагите претставуваат најзастапени клетки во сите фази на заздравувањето на раните [103, 105].

Бројот на лимфоцитите се зголемува по повредата и достигнуваат плато на четвртиот ден и продолжува да перзистира до последната фаза од заздравувањето на раната.

Бројот на резидентни клетки во кожата, дендритичните клетки, мастоцитите, Т_h1 (T_h1) и Трег rm (Treg rm) не е познат, но во кожата перзистира голема популација на Т мемориски клетки кои ја штитат од реинфекција [104].

Потребни се дополнителни студии за да се разјасни нивната функција во процесот на заздравување на раните.

3. Проллиферативна фаза

Два до три дена од повредата, фибробластите мигрираат од маргините на раната кон внатрешноста преку фибринскиот матрикс кој е создаден во инфламторната фаза. Во првата недела, фибробластите создаваат гликозаминогликани и протеоглици, како и колаген. Фибробластите набрзо стануваат доминантни клетки, а пикот го достигнуваат за 1-2 недели и синтетизираат цитокини (ПДГФ, ТГФ - бета, бФГФ, кератиноцит фактор на раст и инсулин-сличен фактор на раст-1). Колагенот е главната компонента на сврзното ткиво кај акутните рани чија што продукција продолжува во следните 6 недели. Кератиноцитите и ендотелните клетки пролиферираат и продуцираат автокрини фактори на раст.

Ендотелната експанзија допринесува за ангиогенезата, а неоваскуларизацијата ја олеснува продукцијата на фибробластиво раната обезбедувајќи ги потребните нутритиенти и цитокини [106].

Деградацијата на фибринскиот чеп е придружена со депозиција на гранулационо ткиво што продолжува се додека раната не е комплетно покриена. Намалувањето на нивоата на хијалуронска киселина и зголемување на нивоата на хондроитин сулфат ја забавуваат миграцијата и пролиферацијата на фибробластите и ја стимулираат нивната диференцијација преминувајќи во фазата на матурација [107].

4. Фаза на ремоделирање (матурација)

Ремоделирањето или фазата на матурација започнува неколку недели од појавата на раната и трае до 1 година. Оваа фаза се карактеризира со замена на гранулационото ткиво со лузна односно настапува забавување на процесот на ангиогенеза и замена на тип III колагенот во гранулационото ткиво со многу поцврст колаген тип I. Во оваа фаза голема улога имаат миофибробластите кои настануваат од фибробластите како одговор на механичка тензија и на ТГФ - бета. Миофибробластите се одговорни за контракцијата на раните [108, 109]. Миофибробластите изразуваат СМА (SMA, smooth muscle actin), кој е одговорен за создавање на контрактилна сила на миофибробластите [110].

Миофибробластите имаат улога во контракцијата на раните и создавањето на колагенот, придонесуваат за ремоделирање преку ослободување на MMP кои го деградираат колагенот утврден во текот на формирањето на гранулационото ткиво [111, 112].

Кога формирањето на лузна е прекумерно, може да биде присутен пруритус, болка или нарушен изглед. Експесивната инфламација може да доведе до формирање на келоидна или хипертрофична лузна. Хипертрофичните лузни се појавуваат во рок од 1 - 2 месеци од повредата и имаат тенденција да се појават во области со голема тензија. Келоидните лузни можат да се појават во кој било момент по повредата, немаат тенденција да се појават во области со голема тензија и може да имаат раст надвор од границите на иницијалната лузна [113, 114].

Миофибробластите внимателно го координираат разградувањето на гранулационото ткиво и замената со долготраен колаген тип I [115].

Заздравување на раните претставува сложена и специфична интеракција помеѓу имунолошкиот систем, кератиноцити како и тромбоцити, фибробласти и миофибробласти. Сите овие клетки придонесуваат, преку протеини и молекуларни сигнали, транзиција низ нормалните фази на заздравување на раните, односно фазите на хемостаза, инфламација, пролиферација и фазата на ремоделирање. Промената на нормалните сигнали во која било фаза може да резултира со нарушено зараснување на раните или прекумерно формирање на лузни [116, 117].

Неодамнешните истражувања покажаа дека клучната точка на транзицијата во заздравувањето на раните лежи помеѓу инфламаторната и пролиферативната фаза. Бројни сигнали се одговорни за транзицијата, особено апоптозата и фагоцитозата на неутрофилите кои се резидентни клетки во раните (еферозитоза). Доколку раните не успеат да преминат од воспалителната фаза, проинфламаторните макрофаги опстојуваат и се формираат рани кои не зараснуваат [118].

Фази на зараснување на раните

Фази на зараснување на раните	Време по повредата	Клетки вклучени во фазите	Функција или активност
Хемостаза	Веднаш	Тромбоцити	Згрутчување
Инфламација	Ден 1-4	Неутрофили Макрофги	Фагоцитоза
Пролиферација (гранулација и контракција)	Ден 4-21	Макрофаги Лимфоцити Ангиоцити Неуроцити Фибробласти Кератиноцити	Пополнување на дефектот Обновување на кожната функција Затварање
Ремоделирање (матурација)	Ден 21-3 години	Фиброцити	Тензилна сила

1.7. Типови на хронични рани

Хроничните рани според Здружението за третман на рани може да се поделат во 4 големи групи: артериски, венски, дијабетични и декубити(улкуси како резултат на притисок).

Мнозинството на хронични рани во епидемиолошките студии се хроничните рани на долните екстремитети [119].

Лезиите на долните екстремитети, често се хронични рани со инциденца од 0.3 % помеѓу возрасни мажи и се искачуваат на 8.3 % кај мажи над 85 години [120].

Над 70 % од улкусите на долните екстремитети се асоцирани со венска болест каде што поради оштетување на површниот или длабок венски систем на нозете присутна е венска хипертензија и редуциран проток на крв. Поради тоа лекувањето и на најмалите венски улкуси може да биде бавно и е предизвик за лекарот [121].

1. Венските улкуси

Обично се локализираниво предел на подколениците со присутна болка и едем кој се подобрува со елевација на долните екстремитети. Клинички се карактеризираат со плитко дно и ирегуларни граници, со дно со гранулационо ткиво кое може да биде прекриено со фибрински налепи. Околната кожа е екзематозна, со десквамација и крусти а ногата е обично едематозна, цврста и топла со црвено-кафени хиперпигментации од депозити на хемосидерин. Може да се видливи дилатирани, тортуозни, површни вени. Главниот третман на венските улкуси е компресивна терапија (компресивни завои и чорапи), која го контролира едемот и ја ограничува венската хипертензија во екстремитетите [122].

2. Дијабетични рани

Според некои студии 15 % од пациентите со дијабет во даден период од животот ќе развијат дијабетични лезии на долните екстремитети. Овие лезии имаат тенденција да се повторуваат кај повеќе од 70 % од пациентите во период од 5 години. Обично се јавуваат на места на повторувана траума, на плантарната страна на стапалата. Поради зголемениот притисок, може да се јави хиперкератотичен калус околу улцерацијата [123].

Дијабетот претставува системска болест која доведува до појава на невропатија и оштетување на артериите, а зафаќа голем број на органи и ткива. Појавата на дијабетични лезии е една од најтешките компликации на дијабетот која често доведува до ампутација на долните екстремитети. 85 % од ампутациите се резултат на појава на дијабетични лезии [124].

Кај дел од пациентите со дијабетични лезии е присутна исхемија која може да се третира со медикаментозна терапија или хируршки со цел да се корегира протокот на артериска крв во долните екстремитети.

Евалуацијата на дијабетичните рани опфаќа клиничка проценка, проценка на васкуларен статус како и присуство на инфекција. Околу половина од пациентите со дијабетични лезии имаат некои елементи на исхемија асоцирани со лезијата и во тој случај потребна е проценка за периферна артериска болест и можеби ревакуларизација.

Кај невропатските улкуси, каде има отсуство на болка, потребна е терапија за ослободување или распределување на притисокот кој се јавува на местото на улцерацијата [125].

Инфекцијата е присутна кај 60 % од пациентите со дијабетични рани која може да биде со присутен остеомиелит. Инфекциите на дијабетичните рани се често полимикробни инфекции кои ги сочинуваат облигантни и факултативни анаеробни бактериски патогени. Поради тоа соодветено справување со инфекцијата е битен дел од третманот на овие рани [126].

3. Улкусите предизвикани од притисок (декубитити)

Се јавуваат кај пациенти кои се возрасни, тешко подвижни или неподвижни обично сместени во болници или домови за стари лица или пак кај пациенти кои се неподвижни како резултат на повреди на рбетниот мозок или одредени болести кои доведуваат до нарушена мобилност. Причината за нивната појава е присуство на перзистентен директен притисок и сили на влечење како и нарушени состојби на кожата [127].

Терапијата е ослободување од притисокот со соодветни антидекубитални перници и душеци и менување на положбата на пациентите кои се неподвижни и во болнички кревет. Понекогаш се потребни и други интервенции како дебридман на декубитите и справување со придружните инфекции [128].

4. Артериски улкуси

Најчесто се манифестираат како мали трауматски рани кои не заздравуваат поради инсуфициентното снабдување со крв [129].

Обично се придружени со клаудикацио или болка во мирување зависно од тежината на болеста. Локализираны се најчесто во дисталните делови на стапалата каде протокот на крв е значително нарушен или во регии каде има потенцијал за притисок како што се регии меѓу прстите како и регии каде има повторувачка траума. Улцерациите имаат остро ограничени рабови со минимален ексудат, дното на уклусите е бледо, сиво или жолто со многу малку присутно гранулационо ткиво, често присутна гангрена поради инсуфициентниот артериски проток. Околната кожа е бледа, тенка, сува, сјајна и без влакна, а ноктените плочи се кршливи, хипертрофични и испукани. АБ индексот може да е многу низок < 0.4 . Може да бидат присутни и кај пациенти со дијабет [130].

1.8. Фактори кои имаат влијание врз зараснувањето на раните и кои допринесуваат во патогенезата на хроничните рани

Факторите кои придонесуваат за нарушување на процесите на зараснување на раните се бројни. Може да се поделат во две групи, локални и системски. Локалните фактори, директно влијаат на карактеристиките на раните, додека системските фактори, како општото здравје на пациентот или присуството на коморбидитети влијаат врз зараснувањето [131].

Оксигенација

Оксигенацијата е неопходна за одвивање на клеточниот метаболизам, посебно кога клеточните потреби за кислород се зголемени, а соодветното снабдување со кислород е неопходно во сите фази на зараснување на раните. Кислородот е круцијален во справување со инфекциите, процесот на ангиогенеза, кератиноцитна диференцијација, ја подобрува фибробластната пролиферација и синтеза на колаген.

Нивото на продукција на супероксид од полиморфонуклеарните леукоцити, кој е клучен за оксидативното уништување на патогните организми, е строго зависен од нивоата на кислород [132].

Инфекција

Кога интегритетот на кожата и нејзината заштитна бариера се нарушени овозможен е влез на микроорганизми во ткивата. Во зависност од состојбата на инфекцијата и репликациониот статус на микроорганизмите, раните се класифицирани како: контаминирани, колонизирани, локална инфекција/критична колонизација и ширење на инвазивна инфекција.

Контаминацијата значи присуство на микроорганизми во раната кои не се реплицираат, а колонизација претставува присуство на микроорганизми кои се реплицираат но без оштетување на ткивото.

Локална инфекција/критична колонизација е состојба кога микроорганизмите се реплицираат и започнува локалниот ткивен одговор.

Инвазивна инфекција е состојба при која во раната има присуство на микроорганизми кои се реплицираат со афекција на домакилот [133].

Бактериите и ендотоксините кои ги ослободуваат може да доведат до пролонгирана фаза на инфламација, зголемен локален инфламаторен одговор, односно пролонгирано покачени вредности на проинфламаторни цитокини како што се ИЛ – 1 (IL - 1) и ТНФ – алфа (TNF – alfa). Исто така при пролонгираната фаза на инфламација покачени се и нивоата на матриксметалопротеиназите (MMPs), семејство на протеази кои го деградираат екстрацелуларниот матрикс [134].

Од друга страна, присутни се намалени нивоа на инхибиторите на протеази. Овој нарушен баланс на протеази доведува до брзо деградирање на факторите на раст во хроничните рани [135].

Често, бактериите во инфицираните рани се јавуваат во форма на биофилм, кој претставува агрегирани бактерии вградени во екстрацелуларен полисахариден матрикс кои самите го секретираат и кој е многу поотпорен на антибиотски третман. Присуството на некротично ткиво во раните освен што спречува раст на ново ткиво, исто така има улога на подлога за бактериска пролиферација [136].

Staphylococcus aureus (*S. aureus*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), и β -hemolytic streptococcus се бактерии кои најчесто се изолираат од хроничните рани [137].

Возраст

Според Светската здравствена организација, бројот на постара популација, над 60 годишна возраст континуирано се зголемува. Кај повозрасните пациенти зараснувањето на раните е нарушено односно пролонгирано поради променетиот инфламаторен одговор односно задоцната инфилтрација на Т клетки во раната, промена во продукцијата на хемокини и намален капацитет за фагоцитоза на макрофагите. Исто така во некои студии на глувци била забележана задоцнета реепителизација, синтеза на колаген и ангиогенеза [138, 139].

Во секоја фаза од зараснувањето на раните настанатите промени се резултат на возраста на пациентот: зголемена агрегација на тромбоцити, зголемена секреција на фактори на инфламација, задоцната инфилтрација на лимфоцити и макрофаги, нарушена макрофагна функција, намалени ниво на фактори на раст, задоцната реепителизација, ангиогенеза и депозиција на колаген и ремоделирање [140, 141].

Постарите индивидуи се поподложни на инфекции и почесто имаат коморбидитети кои можат да го нарушат процесот на зацелување на раните [142].

Дијабет

Кај пациентите со дијабет се забележува одложено зараснување на акутните рани но и предиспозиција за појава на хронични дијабетични лезии. Овие лезии како и венските улкуси и хроничните рани како резултат на притисок се секогаш придружени со хипоксија која е резултат на инсуфициентна перфузија и ангиогенеза.

Хипергликемијата е фактор за оксидативен стрес, во услови кога продукцијата на реактивни кислород специеси (ROS) го надминува анти оксидантниот капацитет [143].

Во флуиди на хронични рани, нивоата на MMP (MMP) се скоро 60 % повисоки отколку кај акутните рани. Оваа зголемена протеазна активност придонесува за деструкција на ткивото и ги инхибира нормалните репаративни процеси [144, 145].

Кај дијабетичните лезии присутен е дефектен Т клеточен имунитет, дефектна леукоцитна хемотакса, фагоцитоза и капацитет на бактериите и дисфункција на фибробластите и епидермалните клетки што придонесува за задоцнето зараснување на раните [146].

При дијабетичната невропатија и оштетувањето на сензорните, моторните и автономните нервни влакна доведува до нарушување на периферната сензација, моторната инервација на малите мускули на стапалото и вазомоторната контрола на педалната циркулација [147].

Сензорните нерви имаат улога во модулирање на имуните одбрамбени механизми, односно кај денервираната кожа има намалена леукоцитна инфилтрација [148].

Како резултат на сензорната и моторната невропатија доаѓа до деформација на стапалото и до несоодветна прераспределба на притисокот, формирање на калус, можна присутна некроза и појава на невропатски улцер [149].

Дијабетот предизвикува промени и на микроциркулацијата, ја менува структурата на базалната мембрана и зидот на капиларите и склоноста за микроваскуларни тромбози. Како резултат на микро и макроваскуларните нарушувања кај пациентите со дијабет доаѓа до појава на ткивна исхемија и нарушено заздравување на раните [150].

Нутриција

Јаглехидратите заедно со масните се главен извор на енергија во процесите на зараснување на раните. Глукозата е неопходна за создавање на клеточен АТР потребен за енергија при процесите на ангиогенеза и депозиција на ново ткиво.

Малнутрицијата, негативно влијае врз зараснувањето на раните и може да ја пролонгира инфламаторната фаза и да ја редуцира пролиферацијата на фибробласти и депозицијата на колаген. Со тоа се зголемува и ризикот од инфекции.

Значајна е улогата на протеините во создавањето на капилари, фибробластната пролиферација, синтеза и депозиција на колаген и за нормалната фагоцитна активност на макрофагите и функцијата на Т клетките.

Масните киселини од друга страна се неопходни во инфламаторната фаза од зараснувањето на раните [151].

Витамин Ц, витамин А и витамин Е имаат анти оксидантни и анти инфламаторни својства. Особено, дефицитот на витамин Ц доведува до намалена фибробластна пролиферација и синтеза на колаген, намалена ангиогенеза и зголемена капиларна фрагилност, нарушен имун одговор, а со тоа и зголемена можност за инфекции [152].

Бројни студии го потврдуваат значењето на соодветната исхрана во зараснувањето на хроничните рани и го истакнуваат недостатокот на одредени нутритивни како ризик за пролонгирано зараснување [153].

Медикаменти

Системската имunosупресивна терапија може да предизвика незараснување на раните. Во инфламаторната фаза, системските кортикостероиди, имаат антиинфламаторен ефект, односно, ја намалуваат експресијата на про инфламаторните цитокините додека во пролиферативната фаза кортикостероидите ги редуцираат нивоата на трансформирачки фактор на раст β и фактор на раст на кератиноцитите. Во фазата на ремоделирање, кортикостероидите влијаат на намалување на депозицијата на колаген и неговата трансформација. Редовно користење на кортикостероиди го зголемува ризикот од појава на инфекции [154, 155].

Нестероидните антиинфламаторни лекови се широко употребувани во популацијата, најчесто за третман на инфламација кај пациенти со реуматолошки заболувања или за справување со болка. Ниски дози на аспирин најчесто се користи како превенија за кардиоваскуларни болести поради неговата антиагрегантната функција [156].

Кај анимални модели потврден е нивниот анти пролиферативен ефект, детектиран преку намалување на бројот на фибробласти, намалена ангиогенеза и задоцнета епителизација [157, 158].

Хемотерапеутиците го инхибираат клеточниот метаболизам, делбата на клетките и ангиогенезата. Го слабеат имуниот систем на домаќинот и го прават подолжен на инфекции. Хемотерапеутиците ја одложуваат миграцијата на клетките во раните, ја намалуваат колаген продукцијата, ја нарушуваат фибробластната пролиферација и ја инхибираат контракцијата на раната [159,160].

Влијаат на факторите на раст, некои од нив, го инхибираат васкуларниот ендотелен фактор на раст (VEGF) што предизвикува супресија на ангиогенезата како и рецептор на епидермален фактор на раст (EGFR) што резултира со инхибиција на епителизацијата [161].

Обезност

Обезноста претставува голем проблем во денешните современи општества и е се повеќе присутен помеѓу сите возрасни категории вклучувајќи ги и децата. Претставува ризик фактор за појава на многу болести и нарушувања меѓу кои се: кардиоваскуларни болести, хипертензија, инсулт, дијабет, респираторни нарушувања, психички нарушувања [162].

Потврдена е како значаен фактор за чести компликации и нарушено зараснување на раните од повеќе причини. Најчести компликации се: инфекции на раните, дехисценција на рана, создавање на хематоми и сероми. Кај овие пациенти, како резултат на прекумерната тежина, нарушената перфузија, намалената подвижност, почесто се јавуваат декубити и венски улкуси.

Бројни студии укажуваат дека масното ткиво содржи адипокини - биоактивни сустанци кои имаат влијани на имуниот одговор и инфламацијата. Заедно со макрофагите присутни во масното ткиво продуцираат цитокини, хемокини, и хормон – слички фактори: лептин, адипонектин и ресистин [163].

Исто така, забележана е нарушена функција на мононуклеарни клетки, намалена леукоцитна пролиферација и променето ниво на цитокини кои може да се стабилизираат со намалување на тежината [164, 165].

Студиите покажале дека кај обезни пациенти со дијабет и дијабетични лезии, постоела зголемена акумулација на инфламаторни клетки во раните [166].

Нарушена е леукоцитната функција што ги прави овие пациенти подложни на инфекции и го компромитира зараснувањето на раните [167, 168].

1.9. Цитокини и хронични рани

Целуларните и молекуларните механизми и нивното познавање е неопходно за разбирање а со тоа и соодветен третман на хроничните рани. Во клеточни и молекуларни фактори кои го нарушуваат заздравувањето на раните спаѓаат прекумерно присуство на проинфламаторните цитокини, нарушена регулација (дисрегулација) на макрофагите и нерамнотежа на имунорегулаторни молекули како што се аденозин и азотен оксид (NO).

Траумата и појавата на рана доведува до серија на добро координирани процеси, а секоја фаза е активирана од голем број цитокини и други медијатори. Кератиноцитите, ендотелни клетки, фибробласти, неутрофили, моноцити, макрофаги и вродените лимфоцити како што се клетки убијци, $\gamma\delta$ Т клетки и резидентните Т клетки во кожата имаат доминантна улога во вродениот имун одговор врз зараснувањето на раните. Продуцираат голема количина на цитокини кои ја иницираат и регулираат инфламацијата. Во раните фази на нормалното зараснување на раните, вродените имуни клетки продуцираат проинфламаторни цитокини

кои ги активираат одбрамбените механизми преку индуцирање на антимицробни молекули, привлекување на леукоцити и создавајќи околина која штити од микробни инфекции. Во доцните стадиуми на инфламаторната фаза макрофагите го менуваат својот фенотип од проинфламаторен во алтернативно активиран кој овозможува премин од инфламаторна во пролиферативна фаза од заздравувањето на раните.

Кај хроничните рани овие процеси се “заглавени” во доцната инфламаторна фаза пред да започне затворањето на раните односно ретко влегуваат во пролиферативната фаза од зараснувањето на раните. Алтерациите во макрофагните фенотипови и цитокините играат круцијална улога во патогенезата на раните кои не зараснуваат.

Репаративните процеси во голема мера се посредувани преку интеракција на молекуларни сигнали, примарно цитокини. Тие ги стимулираат и оркестрираат главните клеточни активности кои ја потенцираат инфламацијата и зараснувањето. Неуспехот да се надмине инфламацијата може да доведе до појава на рана која не зараснува. Континуираниот процес на разбирање на есенцијалната и комплексна улога на цитокините во процесите на зараснување на раните овозможува проучување на патиштата кои инхибираат или стимулираат одредени цитокини кои го контролираат или модулираат патолошкото зараснување. Цитокините претставуваат мали протеини односно гликопротеини, се излучуваат од бројни клетки и ја менуваат функцијата на целната клетка.

Успехот во процесот на заздравување на раните зависи од факторите на раст, цитокините и хемокините вклучени во комплексна интеграција на сигнали кои ги координираат клеточните процеси [169].

Цитокините, функционираат со многу мала концентрација и делуваат на кратки растојанија. Откако цитокините се врзуваат за специфични мембрански рецептори, се активираат секундарни гласници кои им сигнализираат на клетките да го променат своето однесување преку зголемување или намалување на мембранските протеини, пролиферација и секреција на молекули. Истиот цитокин може да се лачи од различни видови на клетки, а истиот цитокин може да дејствува на неколку различни типови клетки [170].

Хемотактичното привлекување на леукоцитите во раната, вклучува експресија и активирање на адхезиони молекули и адхезиони рецептори на леукоцити, тромбоцити и

васкуларни ендотелни клетки. Цитокините и факторите на раст играат клучни улоги во овие процеси [171 - 173].

Можат да бидат проинфламаторни или антиинфламаторни. Проинфламаторните цитокини кои се неопходни за зараснување на раните се: ТНФ – алфа (TNF – α), ИЛ – 1 (IL – 1), ИЛ – 2 (IL – 2), ИЛ – 6 (IL – 6), ИЛ – 8 (IL – 8) и ИФН – гама (IFN – γ), додека ИЛ – 4 (IL – 4) и ИЛ – 10 (IL – 10) се сметаат за антиинфламаторни. Секој од сигналите и сложената интеракција служи за зголемување, намалување или целосно менување на функцијата на клетките, се додека процесот не кулминира во функционално заздравување на раните.

Факторите на раст се растворливи полипептиди, произведени и во нормални и повредени ткива, кои ја стимулираат миграцијата на клетките, пролиферацијата и промените во клеточната функција. Екстремно се потентни и може да имаат значителни влијанија и во наномолекуларни концентрации. Факторите на раст се врзуваат за специфични клеточни рецептори и имаат значајни влијанија: стимулација на ДНК транскрипција или регулирање на вклучувањето на клетките во клеточниот циклус (митоза) [174, 175].

Макрофагите во мир произведуваат само ниско ниво на проинфламаторни медијатори. Како резултат на експозицијата на проинфламаторни цитокини, интерферони, липополисахариди или други микробни продукти, макрофагите стекнуваат проинфламаторен односно “ класично активиран“ фенотип [176].

По активирањето, проинфламаторните макрофаги сами произведуваат голем број медијатори и цитокини, вклучително и ИЛ - 1, ИЛ - 6, ИЛ - 12, фактор на туморска некроза алфа (TNF - α) и индуktivна азотна оксид синтаза (I NOS) [177].

Бидејќи, многу од овие медијатори се покажале присутни во раните фази на раните, се смета дека потекнуваат од макрофагите.

Макрофагите, исто така, продуцираат хемоатрактанти, вклучително и хемокини, кои регрутираат дополнителни леукоцити [178].

Неодамнешните студии на макрофаги добиени од рани на кожата, покажале дека макрофагите се претставуваат во повеќе фенотипови кои што се менуваат со текот на времето.

In vivo фенотипите не се едноставни и не ги отсликуваат комплетно опишаните in vitro класификации на макрофаги. Во студиите биле откриени алтернативно активирани макрофаги како и цитокини (TNF - α , IL - 6) поврзани со класично активиран фенотип.

Било детектирано дека раните можат да содржат бројни макрофагни фенотипови односно хибридни макрофагни фенотипови [179, 180].

Факторите на раст ослободени од тромбоцитите ја напуштаат раната во рок од неколку часа, а потоа се заменуваат со фактори на раст и цитокини кои се продуцираат од неутрофили, макрофаги, активирани фибробласти, васкуларни ендотелни клетки и епидермални клетки кои мигрираат во пределот на раната. Прекилот на епидермалната бариера стимулира секреција на ИЛ - 1 и ТНФ – алфа од кератиноцитите. Активираните макрофаги лачат важни цитокини, вклучувајќи го и факторот на туморска некроза алфа (TNF - α) и интерлеукин 1бета (IL - 1 β), кои дополнително го стимулираат воспалението [181, 182].

ТНФ – алфа и ИЛ – 1бета директно влијаат врз депозицијата на колагенот во раната со поттикнување на синтезата на колаген од фибробластите и со регулирање на експресијата на ММП. Покрај тоа, овие цитокини ја регулираат експресијата на ткивните инхибитори на металопроотеиназите (TIMPs), кои се природни инхибитори на ММП [183, 184].

Цитокините се продуцираат од активирани Т-клетки и макрофаги, иако клетките кои не се дел од имуниот систем, како што се кератиноцитите и васкуларни ендотелни клетки, исто така произведуваат некои цитокини. Студиите откриваат дека цитокините генерално предизвикуваат повеќе биолошки активности и дека еден цитокин може да дејствува како позитивен и негативен сигнал, во зависност од видот на целната клетка. Цитокини како што се: ИЛ - 1, ИЛ - 2, ИЛ -3, ИЛ - 4, ИЛ - 5, ИЛ - 6 и ИЛ - 10; фактор за стимулирачка колонија на гранулоцити (G-CSF); ИФН – гама (IFN – γ); и ТНФ – алфа (TNF – α) се клучни посредници на имуните и воспалителните реакции. Цитокилот се споменува и како лимфокин (цитокин од лимфоцити), монокин (цитокин од моноцити), хемокин (цитокин со хемоатрактантно дејство) и интерлеукин (цитокини од леукоцити) [185, 186].

Проинфламаторни цитокини, особено ИЛ - 1, ИЛ - 6 и ТНФ - алфа имаат зголемени вредности кои перзистираат во текот на инфламаторната фаза од заздравувањето на раните како резултат на присуството на инфламаторните клетки.

Протеиназите ги деградираат протеините на екстрацелуларниот матрикс како и циткоините и факторите на раст неопходни за депозиција на протеините на екстрацелуларниот матрикс. Исто така и инхибиторите на протеиназите кои имаат улога во регулирање на активноста на протеазите се намалени. Ваквиот дисбаланс води до

задоцнето формирање / депозиција на гранулационо ткиво и формирање на нови крвни садови и реепителизација.

Нивоата на ТНФ – алфа и ИЛ - 1бета се зголемени кај хроничните рани. Инфекцијата која е честа кај хроничните рани дополнително допринесува за пролонгирана инфламација. Перзистирањето на инфламаторни клетки во раните допринесува за зголемени нивоа на цитокини вклучувајќи ги и ИЛ - 1, ИЛ - 6, ТНФ – алфа за стимулирање на инфламацијата и продукцијата на протеинази кои го деградираат ткивото [187, 188].

Фактор на туморска некроза алфа (ТНФ – алфа, TNF - α)

ТНФ – алфа претставува фактор на раст кој се ослободува главно од мононуклеарните клетки по стимулација од бактериски и матрикс продукти, кратко време од ослободувањето на МЦП – 1 (MCP – 1, Macrophage chemoattractant protein) [189].

Ја регулира односно стимулира сопствената синтеза од макрофагите и ги стимулира макрофагите да продуцираат други цитокини како што се : ИЛ - 6, ИЛ - 1, ИЛ - 8, ГМ – ЦСФ (GM – CSF), Г - ЦСФ (G – CSF) и МЦП – 1 (MCP - 1). ТНФ – алфа се смета дека учествува како можен медијатор на ангиогенезата и може да ги активира моноцитите да матурираат во макрофаги, а исто така ја тригерира активноста на металопропротеиназите и влијае врз синтезата на колагенот [190 - 193].

Останати негови ефекти се: ја стимулира продукцијата на ФГФ – 7 (FGF – 7), односно индиректно ја стимулира реепителизацијата; ја инхибира реепителизацијата на раните.

Ниски нивоа на ТНФ – алфа го стимулира заздравувањето на раните преку стимулирање на инфламацијата и зголемување на факторите на раст синтетизирани од макрофагите. Во повисоки нивоа, посебно во подолги временски периоди, ТНФ – алфа има неповолен ефект на заздравувањето [194, 195].

Просечното ниво на ТНФ - алфа во хроничните рани е повисоко отколку кај акутните рани [196].

Интерлеукин 1 (ИЛ – 1, IL - 1)

ИЛ - 1 го синтетизираат неутрофили, моноцити, макрофаги и кератиноцити. Тој е складиран во големи количини во епидермот на интактна кожа и се ослободува по настанување на рана [197].

Веднаш се ослободува од кератиноцитите и ја зголемува кератиноцитната миграција и пролиферација. Ги активира фибробластите и ја зголемува секрецијата на ФГФ – 7 (FGF – 7) [198].

Исто така се ослободува од оштетени ендотелни клетки, брзо по ослободувањето на МЦП – 1 (MCP – 1). Односно, МЦП е протеин кој се ослободува веднаш по настанувањето на повредата. Продукцијата на МЦП мРНА (mRNA) е идуцирана од цитокини како што се ИЛ - 1 и ТНФ – алфа, а исто така овие цитокини се ослободуваат по ослободување на МЦП.

ИЛ - 1 вклучен е во бројни процеси кои се поврзани со инфламацијата и репарацијата на ткивото како што се активација и хемотакса на неутрофили и макрофаги, пролиферација на кератиноцити и фибробласти, ангиогенеза, матрикс синтеза и продукција на колаген [199].

Овој цитокин ги стимулира макрофагите за експресија на останатите цитокини како што се: ИЛ - 6, ИЛ - 8, ГМ-ЦСФ (GM-CSF), Г-ЦСГ (G-CSF), МЦП – 1, како и автосекреција на ИЛ - 1 [200].

Една експериментална студија на луѓе покажала дека ИЛ – 1бета ги стимулира Лангерхансовите клетки да мигрираат надвор од епидермот и е вклучен во локалната синтеза на ТНФ - алфа [201].

Се покажало дека нивоата на ИЛ – 1алфа и ИЛ -1бета се значајно повисоки во ексудат од модел на хронични рани [202].

Интерлеукин 6 (ИЛ – 6, IL - 6)

ИЛ - 6 претставува фосфорилизиран цитокин со 183 аминокиселини. Има важна улога во реакциите од акутната фаза, инфламацијата, хематопоезата, коскениот метаболизам и прогресијата на малигни заболувања. Го придвижува акутниот инфламаторен одговор и придонесува за хроничната инфламација во состојби како што се обезност, резистенција на инсулин, инфламаторен артритис и сепса [203].

ИЛ - 6 е круцијален за брз одговор односно за брзо започнување на процесите на зараснување на раните преку неговото пролиферативно дејство на кератиноцитите и е неутрофилен хемоатрактант. Неговата експресија е зголемена по настанување на раната и перзистира и во постари рани [204].

Претставува potentен стимулатор на пролиферацијата на фибробластите и има значајно учество во инхибирањето на страдањето на екстрацелуларниот матрикс за време на пролиферацијата [205, 206].

Нивоата на ИЛ - 6 се 2 - 4 пати повисоки во хронични рани наспроти нивоата измерени во доцната фаза кај акутни рани. Werner и сор. констатирале дека комплетен недостаток на ИЛ - 6 предизвикал нарушено заздравување на раните, додека зголемените нивоа на овој цитокин се поврзани со појава на фиброзирање на кожата [207].

Обрасците на експресија на цитокините и факторите на растот се различни кај акутните и кај хроничните рани. Затоа третманот со фактори на раст и цитокини имаат за цел да ги “имитираат“ условите за нормално зараснување на раните и на тој начин да го подобрат зараснувањето.

Успехот во процесот на заздравување на раните зависи од факторите на раст, цитокините и хемокините вклучени во сложената интеграција на сигналите кои ги координираат клеточните процеси. Овие агенци се биолошки активни полипептиди кои дејствуваат за да го променат растот, диференцијацијата и метаболизмот на целните клетки. Тие можат да дејствуваат со паракрини, автокрини, јукстакрини или ендокрини механизми и да влијаат врз однесувањето на клетките како последица на нивното врзување за специфичните рецептори на површината на клетките или протеините на ЕЦМ. Поврзувањето со овие рецептори предизвикува каскада на молекуларни настани. Крајната точка на оваа сигнализација е врзување на факторите на транскрипција на промоторите на гени кои ја регулираат транскрипцијата на протеините кои го контролираат клеточниот циклус, подвижноста или моделите на диференцијација.

ИЛ - 1

Потекнува од:	Акутна рана	Хронична рана	Функција
Неутрофили, Моноцити, Макрофаги, Кератиноцити	Покачени вредности	Покачени вредности	Во процесите на инфламација и реепителизација

ИЛ - 6

Потекло	Акутна рана	Хронична рана	Функција
Неутрофили, Макрофаги	Покачени вредности	Покачени вредности	Во процесите на инфламација и реепителизација

ТНФ – алфа

Потекло	Акутна рана	Хронична рана	Функција
Неутрофили, Макрофаги	Покачени вредности	Покачени вредности	Во процесите на инфламација и реепителизација

Може да се донесе заклучок дека правилното заздравување на раните е водено од строго регулирање на цитокините, како и околината на раните која ја фаворизира нивната активност. Во акутната рана, процесот на заздравување се контролира со временска рамка на дејствување на факторите на раст, цитокините и хемокините, што резултира со прогресија на заздравувањето и повторно воспоставување на функцијата и бариерата на кожата. Ова е спротивно на хроничната рана, која е “заробена“ во состојба на хронично воспаление. Протеолитичкото опкружување од воспалителни клетки инфилтритни во раната, пролонгираната активност на проинфламаторните цитокини и хемокини ја инхибираат нормалната прогресија на заздравување.

1.10. Хипербарна кислородна терапија

Раната може да се дефинира како какво нарушување на интегритетот на кожата, мукозната мембрана или ткивото на органите. Можат да бидат ограничени само на кожата, и комплицирани рани кои се подлабоки и вклучуваат повреди на мускулите, нервите и садовите, предизвикани од механички, термички, физички, хируршки или хемиски влијанија [208].

Нарушеното зараснување на раните ретко се јавува кај здрави индивидуи но често е асоцирано со некои коморбидитети како што се дијабетес, канцер, малнутриција и други,

пр.неуропатијата кај пациентите со дијабет води до губење на протективниот осет доведувајќи до појава на рани [209].

Широкиот спектар на терапевтски стратегии за хроничните рани ги рефлектира различните патологии кои можат да предизвикаат нарушување на интегритетот на ткивата, вклучително и слабо снабдување со крв што резултира во несоодветна оксигенација на раната.

Правилниот третман на хроничните рани опфаќа соодветно снабдување на ткивото со кислород, протеини, витамини, минерали, влажна средина, дебридман и справување со медицинските состојби кои допринесуваат за состојбата.

И покрај соодветниот третман може да се пролонгира или воопшто да не дојде до зараснување на раните. Хроничните рани се индолентни, односно отпорни на бројни применети третмани.

Хипербарната оксигено терапија (ХБОТ) се предлага со цел да го подобри снабдувањето со кислород на раните и со тоа да го подобри нивното заздравување.

Акутната и хроничната инфламација се дел од одбраната на организмот против оштетеното ткиво и патогените микроорганизми, процеси во кои се вклучени бројни хемиски медијатори, односно цитокини простагландини и NO.

Незараснувањето на раните најмногу е поврзано со хипоксија и исхемија. Зголемени се метаболните побарувања на фибробластите кои се делат. Бидејќи енергетските потреби за заздравување се најголеми во моментот кога е нарушена локалната циркулација, во раната постои енергетска криза. Така, хипоксијата ја нарушува синтезата на колагенот, а колагенските влакна што се формираат имаат мала тензилна сила. Кога околниот притисок на кислород е помал од 10 ммХг (mmHg), фибробластите не мигрираат правилно. Аноксијата доведува до акумулација на метаболити како амонијак кои предизвикуваат едем на клетките и нарушување на заздравувањето. Хипоксија може да ги активира ензимите кои синтетизираат колаген. Овој парадокс е делумно објаснет со фактот дека синтезата на колагенот е двојно зголемена со зголемување на лактат (5 - 15 ммол) предизвикана од хипоксија. Ако ткивниот pO_2 (pO_2) се зголеми на 40 ммХг, производството на колаген се зголемува седум пати. Раните во исхемичните области се многу подложни на инфекции што го нарушува заздравувањето на раните. Без оглед на етиологија, заеднички именител на раните што не зараснуваат е хипоксија на ткиво. Ова е

потврдено со студиите за ткивна оксигенација. Обемот на „проблемот“ е клиничка дефиниција делумно пропорционална со степенот на хипоксија.

Исхемијата е честа причина за незараснување на раните, но исхемијата и хипоксијата не се исто. Исхемичните рани обично се хипоксични, но не сите хипоксични рани се исхемични. Рани со адекватна перфузија може да бидат релативно хипоксични бидејќи инфламацијата во раната може да ги зголеми потребите за кислород.

Терапевтските ефекти на ХБОТ се резултат на зголемување на расворениот кислород во плазмата и снабдувањето на ткивата со кислород. На 2.5 АТА парцијалниот притисок на кислородот се зголемува од 760 ммХг при дишење на воздух на 1900 ммХг при дишење на 100 % кислород, а кислорот во плазмата се зголемува од 0.3 на 5.62 волумен проценти. ХБОТ го стимулира заздравувањето на хроничните незараснувачки рани преку антиедематозниот ефект, стимулирање на неоваскуларизацијата, стимулирање на фибробластната пролиферација и диференцијација, зголемување на колаген синтеза стимулирање на леукоцитната антимикуробна активност [210].

1.10.1.Историјат на Хипербарната оксигено терапија

Првата документирана употреба на хипербарната терапија всушност му претходи на откривањето на кислородот. Британскиот лекар Хеншоу (Henshaw) користел компримиран воздух за медицински цели уште во 1662 година. Сепак, нема извештаи за каква било примена на предложениот третман на Хеншоу и немало понатамошен развој на употребата на хипербарната терапија скоро два века. Во XIX век, во Франција повторното се појавил интерес за примена на хипербарната терапија. Фонтен ја развил првата мобилна хипербарна операциона сала во 1877 година и од тогаш хипербарните комори станале достапни во сите поголеми европски градови [211]. Во втората половина на XIX век, хипербарните центри функционираше во склоп на лековити бањи. Во 1855 година Бертин напишал книга на оваа тема и ја конструирал својата прва хипербарна комора.

Литературата која постоела до 1887 година, разгледана од Артсениј, содржела 300 препораки, што е неверојатно голем број за период во кој публикациите на оваа тема биле осудувани. Првата хипербарна комора на северно американскиот континент е изградена во 1860 година во Отава, Онтарио, Канада. Првата таква комора во Соединетите држави ја

конструирал Корнинг, една година подоцна во Њујорк со намена за лекување на психички нарушувања. Неговиот ентузијазам и интерес за хипербарниот кислород продолжи и во наредните години и тој започнал да третира и болести како што се: сифилис, хипертензија, дијабет и малигни заболувања. Неговите претпоставки се засновале на ставот дека анаеробните инфекции имаат улога во етиологијата на овие болести [212].

Во 1775 година, англискиот научник Joseph Priestley го изолирал кислородот и го нарекол “дефлогизиран воздух”. Иако, хипербарниот воздух се користел уште во 1662 година, кислородот не бил специфично додаден во раните хипербарни комори. Првата книга за кислородна терапија била напишана од Beddoes и Watt уште во 1796 година, но во неа не била спомната употребата на кислород под притисок. Во 1937 година, Behnke и Shaw започнале да го користат хипербарниот кислород за лекување на декомпресиона болест. Во 1956 година Воегема од Холандија, кој се смета за основоположник на современата хипербарна медицина, извршил кардиохируршка интервенција во хипербарни услови. Во 1962 година, Shillingworth (Велика Британија) успешно ја користел хипербарната оксигено терапија за третман на пациенти со артериска оклузија на екстремитетите. Во 1963 година, во Амстердам е одржан првиот меѓународен конгрес за хипербарна медицина. Во седумдесетите години на минатиот век хипербарните комори стануваат широко распространети во Јапонија и СССР, а во раните осудесетти години започнува развој на хипербарната оксигено терапија во Кина. Медицинското здружение за подводна медицина на САД во 1986 година во своето име го додава и зборот хипербарна станува Здружение за подводна и хипербарна медицина (UHMS) кое до 2000 година достигнува членство од повеќе од 60 земји од светот [213].

Хипербарната оксигено терапија (ХБОТ) е тераписки модалитет кој се користи за хронични рани околу 40 години. Образложението за употребата на ХБОТ е дека и покрај широкиот спектар на патологии, заеднички именител кај многу рани е хипоксијата на ткивата.

1.10.2. Физиологија на оксигенација

Кислородот е најзастапениот и најважниот елемент за земјата неопходен за одржување на животот. Атмосферата е мешавина од гас која содржи 20.94 % кислород, 78.08 % азот, 0.04

% CO_2 (CO_2) и други гасови во трагови. За практични цели, се смета дека воздухот е мешавина од 21 % кислород и 79 % азот. Вкупниот притисок на оваа мешавина на морското ниво изнесува 760 ммХг (mmHg). Според далтоновиот закон, во мешавина од гасови, секој гас врши притисок според пропорцијата на вкупниот волумен [214].

Притисоците од гасови растворени во вода или течности во човечкото тело се различни од оние во гасна фаза. Според законот на Хенри, концентрацијата на гасот во течност се одредува не само од притисокот, туку и од коефициентот на растворливост на гасот.

Коефициентот на растворливост варира во различни течности и зависи и од температурата, при што растворливоста е обратно пропорционална на температурата. Кога концентрацијата се изразува како волумен на гас растворен во секој волумен на вода, а притисокот се изразува во атмосфери, коефициентите на растворливост на важните респираторни гасови при нормална телесна температура се:

Кислород: 0.024 mL O_2 / mL крв / атм (atm) $p\text{O}_2$ ($p\text{O}_2$)

CO_2 (CO_2) 0.5 mL плазма / атм $p\text{CO}_2$ ($p\text{CO}_2$)

Азот: 0.067 mL / mL плазма / атм $p\text{N}_2$ ($p\text{N}_2$)

Може да се заклучи дека CO_2 е 20 пати повеќе растворлив од кислородот.

1.10.3. Патека на кислород

Кислородната патека минува од амбиенталниот воздух во алвеоларниот воздух и продолжува низ белодробната, капиларна и венска крв до системската артериска и капиларна крв. Потоа се движи низ интерстицијалните и меѓуклеточните течности до клетките и нивните органели [215].

1. Фаза на вентилација

Респирацијата е основна функција на белите дробови и претставува вдишување на воздух, односно навлегување на кислородот содржан во него и издишување односно отстранување на јаглеродниот диоксид од организмот. Во мирување, нормалната стапка на респирација изнесува 12 - 15 пати во минута. Секој здив содржи околу 500 милилитри воздух, односно 6 - 8 литри воздух кој е вдишан и издишан во секоја минута. Штом воздухот достигне до алвеолите во белите дробови по пат на едноставна дифузија, кислородот навлегува во

циркулацијата преку пулмоналните капилари, додека јаглеродниот диоксид навлегува во алвеолите. Во просек, 250 милилитри кислород влегува во организмот во минута, а се елиминираат 200 милилитри јаглерод диоксид. Кислородот постојано навлегува од белите дробови во системската циркулација. При алвеоларна стапка на вентилација од 5 литри во минута и потрошувачка на кислород од 250 милилитри во минута, алвеоларната тензија на кислородот се одржува на 104 ммХг. За време на умерено вежбање, стапката на алвеоларна вентилација се зголемува 4 пати, за да се овозможи одржување на оваа тензија, при што приближно 1000 милилитри кислород се апсорбира во минута. Јаглеродниот диоксид постојано се елиминира преку алвеолите со секреција од 40 ммХг. Парцијалниот притисок на алвеоларен ЦО₂ (pCO₂) се зголемува директно пропорционално со стапката на екскреција на ЦО₂ и се намалува обратно пропорционално со алвеоларната вентилација [216].

2. Фаза на транспорт

Разликата помеѓу pAO₂ (pAO₂) (104 ммХг) и pVO₂ (pVO₂) (40 ммХг), која изнесува 64 ммХг, предизвикува кислородот да дифундира во пулмоналната крв. Потоа се транспортира, доминантно во комбинација со хемоглобинот, до капиларите на ткивата, каде што се ослободува за потребите на клеточниот метаболизам. Во интеракција помеѓу кислородот и разни други хранливи материи се формира ЦО₂, кој преку капиларите се транспортира назад во белите дробови [217].

За време на напорно вежбање, побарувачката на кислород во телото може да биде дури 20 пати поголема од нормалната, но сепак оксигенацијата на крвта не се нарушува, бидејќи капацитетот за дифузија за кислород се зголемува четири пати за време на вежбањето. Овој пораст резултира делумно од зголемениот број на капилари кои се вклучени, како и од дилатацијата на капиларите и алвеолите. Исто така крвта нормално се задржува во капиларите на белите дробови околу три пати подолгоотколку што е потребно за да се овозможи соодветна оксигенација [218].

Во нормални околности 97 % од кислородот кој се транспортира од белите дробови во ткивата е во хемиска комбинација со хемоглобинот од еритроцитите, а останатите 3 % е растворен во плазмата. Односно, 1 грам хемоглобин се комбинира со 1.34 милилитри кислород од каде постојано се отстранува со вентилација. Нормалната концентрација на

хемоглобинот изнесува 15 г / 100 мл крв. Кога хемоглобинот е 100 % заситен со кислород, 100 мл крв може да транспортираат околу 20 мл кислород во комбинација со хемоглобин. Бидејќи хемоглобинот вообичаено е само 97.5 % заситен со кислород, кислородот што го носи 100 милилитри на крв е всушност 19.5 милилитри. Меѓутоа, при минување низ капиларите во ткивата, оваа вредност се намалува за 14.5 мл (P_{aO_2} 40 mmHg и 75 % заситеност на кислород). Поради тоа во нормални услови, 5 мл O_2 се транспортира до ткивата со 100 мл крв. Бидејќи срцевата работа може да се зголеми во тек на физичка активност и до 6 - 7 пати, крајниот резултат е 20 пати зголемување на транспортот на кислород до ткивата. Воедно ова е максималната граница која може да се постигне [219]. Хемоглобинот има улога во одржување на постојан pO_2 во ткивата, одржувајќи ја горната граница од 40 mmHg. Во комора под притисок, pO_2 може да се зголеми и десеткратно, но ткивниот pO_2 се менува многу помалку. Заситеноста на хемоглобинот може да се зголеми за само 3 %, бидејќи 97 % е веќе врзан со кислород.

Хемоглобинот активно го регулира транспортот на кислород преку кривата на дисоцијација на кислород - хемоглобин (оксихемоглобин), што ја опишува врската помеѓу заситеноста на кислородот (сатурацијата со кислород) или содржината на хемоглобинот и притисокот на кислородот во рамнотежа. Постои прогресивно зголемување на процентот на хемоглобин кој е врзан со кислород со зголемување на PO_2 (PO_2) [220].

За времен на транзитот на кислородот од амбиенталниот воздух кон клеточните структури, pO_2 паѓа од 160 mmHg на неколку mmHg во митохондриите.

3. Трансфер на кислород на капиларно ниво

Микроваскуларната анатомија и капиларниот проток на крв се најважните фактори одговорни за регулирање на снабдувањето со кислород во ткивата за да се исполнат специфичните потреби за кислород на органите како што се срцето и мозокот. Задачата на активниот транспортен систем е да обезбеди адекватен краен капиларен PO_2 (PO_2) за да се одржи пасивната дифузија на кислород во митохондријата.

Според принципот на Fick, потрошувачката на кислород на ткивата (vO_2) е еднаква на протокот на крв во ткивата (Q), помножено со количината на кислород извлечена од ткивото, што е разлика помеѓу содржината на артерискиот и мешаниот венски кислород, $C(a - v) O_2$:

Потрошувачка на кислород (VO_2)= (Q) x (C (a-v) O₂)

Како што се зголемува VO_2 (VO_2) во одредено ткиво, нормален одговор на организмот е да се зголеми локалниот проток на крв во областа, да се одржи локалната (a-v) O₂ разлика блиску до нормалните вредности.

Забележано е зголемување на (a - v) O₂, над 4.5 % волумен, за време на физичко вежбање. Зголемувањето пак кај лица кои што не вежбаат обично значи нарушена циркулација, несоодветна за да се задоволи зголемената побарувачка на ткивата во некои состојби или болести, или тоа значи дека содржината на кислород во артериската крв е многу мала. Зголемената екстракција на кислород од крвта доведува до понизок pO_2 во споредба со нормалното ниво од 35 - 40 ммХг со заситеност на O₂ од 75 %. Физиолошки, регионалниот проток низ целото тело е променлив, а органите како што се срцето и мозокот извлекуваат многу повеќе кислород од крвта отколку другите органи.

4. Користење на кислород во клетките

Најголеми потрошувачи на молекуларен кислород во рамките на клетките се митохондриите, кои опфаќаат потрошувачка од околу 80 %, додека останатите 20 % се користи од други субклеточни органели, како што се микрозомите, јадрото, плазматската мембрана и др. Енергијата која се ослободува, се користи за пумпање на јони на водород (H⁺) од внатре кон надворешната страна на митохондриите наспроти електрохемискиот градиент. Бидејќи јоните на водородот дифундираат назад, слободната енергија се става на располагање на фосфорилат аденозин дифосфат (АДП) и се создава аденозин трифосфат (АТФ).

Потребна е само минутна количина кислород за да се случат нормалните интрацелуларни хемиски реакции. Респираторниот ензимски систем е така насочен што кога ткивниот pO_2 е поголем од 1– 3 ммХг, достапноста на кислородот не е веќе ограничувачки фактор во брзината на хемиски реакции. Во нормални услови, стапката на искористување на кислородот од страна на клетките се контролира со стапката на потрошувачка на енергија во клетките, т.е. според стапката со која АДП се формира од АТФ [221].

Растојанието на дифузијата од капиларниот ѕид до клетката е ретко повеќе од 50 микрометри, и нормално кислородот може лесно да стигне до клетките. Но, ако pO_2 падне

под критичната вредност од 1 – 3 ммХг и доколку клетките се наоѓаат подалеку од капиларите, искористеноста на кислородот е ограничена од дифузијата и не е зависна од АДП.

Бидејќи кислородот се транспортира до ткивата преку крвотокот, прекинот на протокот на крв значи дека количината на достапен кислород до клетките исто така паѓа на нула. Во овие услови, стапката на искористеност на кислород од ткивата е ограничена со протокот на крв [222].

1.10.4. Хипербарна оксигенација

Стандардната атмосфера е единица под притисок еднаква на 101.325 Па (Pa) или 1013.25 хектопаскали или милибар, еквивалентно на 760 ммХг (torr), 29.92 во Хг (Hg) и 14.696 пси (psi). Паскалот е њутн по метар квадратен или во однос на основните единици на СИ системот, килограм на метар во секунда на квадрат. Притисок на морското ниво = 0.1 Мпа (Mpa) или 101.325 кПа (kPa) (1013.25 хПа или мбар) или 29.92 инХг (inHg) или 760 милиметри живин столб (mmHg) [223].

Ефект на притисокот врз артерискиот O_2

Вкупен притисок		Идеална содржина на растворен O_2 (Вол %)	
АТА	ммХг (mmHg)	При дишење воздух	При дишење 100 % O_2
1	760	0.32	2.09
1.5	1140	0.61	3.26
2	1520	0.81	4.44
2.5	1900	1.06	5.62
3	2280	1.31	6.80
4	3040	1.80	O_2 не е администриран на притисок > 3 АТА
5	3800	2.30	O_2 не е администриран на притисок > 3 АТА
6	4560	2.80	O_2 не е администриран на притисок > 3 АТА

Бојл-овиот закон вели дека ако температурата остане константна, волуменот на гас е обратно пропорционален на неговиот притисок. Затоа, нормалните или абнормални шуплини што содржат гас во организмот ќе имаат промени во волуменот при примена на терапија со ХБО [224].

Како што се зголемува барометарскиот притисок, се зголемува густината на гасот кој се вдишува. Ефектот на зголемена густина на гасот врз дишењето во мирување е занемарлив при ХБО терапија со 1.5 - 2.5 АТА. Меѓутоа, со физички напор кај пациенти со намалени респираторни резерви или респираторна опструкција, зголемената густина може да предизвика проблеми со протокот на гас. Температурата на гасот се зголемува за време на компресија и паѓа за време на декомпресија. Според законот на Чарлс, ако волуменот остане константен, постои директна врска помеѓу апсолутниот притисок и температурата. Само ограничена количина на кислород се раствора во крвта при нормален атмосферски притисок. Но, под хипербарни услови, можно е да се раствори доволно кислород, т.е. 6 волумен % во плазмата, за да се исполнат вообичаените барања на организмот [225].

1.Ефект на ХБОТ на капиларниот пад на притисокот на кислород

Екстракцијата на кислород од просечно ткиво од 5 волумен % резултира со забележителен пад на притисок од 60 (100 до 40) ммХг од артерискиот крај до венскиот крај на капиларот. На 2000 ммХг количина на кислород, екстракцијата на кислородот е приближно 25 волумен %. Екстракцијата од 5 волумен % во овој случај предизвикува пад на притисок од околу 1900 ммХг. Секоја од разликите во pO_2 претставува ист број на кислородни молекули, во првиот случај кислород што го носи хемоглобинот, а во вториот случај кој го носи плазмата. Метаболната потреба на клетките може на крајот, да се изрази како одреден број молекули на кислород во минута.

Доколку при ХБОТ, венската крв е 100 % заситена со кислород, се јавува пораст на pCO_2 во крвта и промена на pH (рН) во кисела. Ова се должи на губење на хемоглобинот достапен за транспорт на CO_2 . Ова влијае само на 20 % од венската содржина на CO_2 што се транспортира со хемоглобинот. Вишокот CO_2 се транспортира преку механизмот H_2CO_3 / HCO_3^- / H_2CO_3 (H_2CO_3 / HCO_3^-), како и физички растворен во плазмата.

2. Притисокот на кислородот во ткивата при ХБОТ

Разни фактори кои се однесуваат на притисокот на кислородот во ткивата под ХБО се:

- Артерискиот pO_2 е максимум pO_2 на кој, било кое ткиво ќе биде изложено и има голема улога во одредувањето на градиентот на дифузија на PO_2 (PO_2) кој го внесува кислородот во ткивата.
- Артерискиот pO_2 зависи од инспирираниот pO_2 .
- Количината на артерискиот pO_2 е вкупната количина на достапен кислород. Зависи од вдишаниот кислород и нивото на хемоглобинот во крвта.
- Ткивиот проток на крв ја регулира испораката на кислород до ткивата.
- Нивото на кислород во ткивата варира зависно од искористувањето на достапниот кислород.

Во здраво ткиво, артериовенската разлика на кислород се зголемува на 350 ммХг кога се вдишува 100 % кислород на 3 АТА. Ако протокот на крв во ткивата е намален за половина, соодветните вредности на капиларен pO_2 ќе бидат 288 и 50 ммХг. Меѓутоа, побарувачката за кислород на различни ткива варира.

Друг фактор е вазоконстрикторниот ефект на ХБОТ, со што се намалува протокот на крв, но ефективна клеточна оксигенација може да се постигне со многу ниски стапки на проток на крв кога артерискиот PO_2 (PO_2) е многу висок [226, 227].

3. Општи ефекти на ХБОТ врз здравото човечко тело

Важните ефекти на хипероксијата врз здравото човечко тело се разликуваат според употребените протоколи на хипербарна оксигено терапија, времетраењето на изложеноста и здравјето на пациентот. Кардиоваскуларниот систем реагира на ХБОТ со вазоконстрикција, хипертензија и брадикардија.

ХБОТ доведува до намалување на срцевиот аутпут како резултат на брадикардијата. Крвниот притисок останува во суштина непроменет. Протокот на крв во повеќето органи се намалува пропорционално со падот на CO_2 освен десната и левата комора на срцето. Не постои нарушување на функцијата на кој било од овие органи затоа што покачениот PO_2 (PO_2) го компензира намалувањето на протокот на крв. Вазоконстрикцијата може да се

смета како регулаторен механизам за заштита на здравите органи од изложеност на зголемениот PO_2 . Обично вазоконстрикторниот одговор не се јавува во хипоксични ткива. Се покажало дека протокот на крв во кожата се намалува како одговор на хипероксијата. Исто така, било докажано дека намалувањето на протокот на крв не се јавува во близина на хроничен улкус на кожата и дека реакцијата на вазоконстрикција е обновена откако ќе дојде до зараснувањена раната [228].

Фреквенцијата на срцето и Q забецот паѓаат со изложеност на ХБОТ. Вредностите PaO_2 (PaO_2), $Pv O_2$ ($Pv O_2$), $Sv O_2$ ($Sv O_2$) и $Pa CO_2$ ($PaCO_2$) се во рамките на очекуваните за време на дишење на хипербарен воздух и изложеноста на ХБОТ. ПВР (PVR) (пулмонарна васкуларна резистенција) и $Pv CO_2$ ($Pv CO_2$) се намалиле за време на изложеноста на ХБОТ.

4. Ефектот на ХБОТ врз микроциркулацијата

ХБОТ ја подобрува еластичноста на еритроцитите и ја намалува агрегацијата на тромбоцитите. Ова, комбинирано со можноста плазмата да носи растворен кислород во области каде што не можат да достигнат еритроцитите, има корисен ефект врз оксигенацијата на многу хипоксични ткива при разни нарушувања на циркулацијата.

Хипероксијата врши супресија на респираторната реактивност на CO_2 . По почетната депресија на дишењето, постои хипервентилација.

5. Ефект на ХБОТ врз ацидо базниот статус

Зголемениот парцијален притисок на кислородот во крвта го нарушува намалувањето на оксигемоглобинот во хемоглобинот. Како резултат на ХБО и како резултат на зголемената растворливост на CO_2 , постои ретенција на CO_2 што доведува до благ пораст на водородните јони во ткивата. ХБО го намалува зголеменото производство на лактати во хипоксични состојби, како и за време на вежбање.

6. Ефектот на ХБО врз оксидативниот стрес

Улогата на хипербарната оксигено терапија при повреда на ткиво медирана од слободните радикали не е јасна. Се покажало дека ХБО ги зајакнува антиоксидативните одбранбени механизми во некои студии на животни, но исто така е констатирано и дека ХБО зголемува

производство на слободни кислородни радикали. Хипероксијата предизвикува зголемување на синтезата на азотен оксид (NO) како дел од одговор на оксидативниот стрес. Во експериментите на животни, се покажало дека оксигенацијата на ткивата и клеточната одбрана ефикасно го супримираат оштетувањето од хроничен оксидативен стрес што е поефикасно од хемиските антиоксиданти [229].

Вазоконстрикцијата и намалениот церебрален проток на крв не создаваат клинички забележливи ефекти кај здраво возрасно лице кога се користат притисоци од 1.5 - 2.5 АТА. Притисоците повисоки од 3 АТА за подолги периоди може да доведат до конвулзии како резултат на токсичност на кислородот. Ефектите на ХБО се поизразени во хипоксични / исхемични состојби на мозокот. ХБО го намалува церебралниот едем и ја подобрува функцијата на неврните кои се неактивни како резултат на исхемија / хипоксија. Подобрувањето на функцијата на мозокот е резултат на подобрената електрична активност на мозокот [230].

1.10.5 Хипербарна кислородна терапија и хронични рани

Главна функција на ХБОТ е да се снабди повреденото ткиво со доволно кислород по пат на дифузија, за да се задоволат метаболичните процеси на клетките во раната и околината, особено кога васкуларното снабдување е компромитирано. Ја подобрува антибактериската активност, како и производството на слободните радикали, го намалува неспецифичното активирање на воспалителните клетки, промовира трансмиграција на матични клетки во раните, ја менува адхезијата на леукоцити-ендотелни клетки и стимулира формирање на колаген[231].

ХБОТ се справува со состојбата на хипоксија со зголемување на количината на кислород растворен во плазмата, како и зголемување на парцијалниот притисок на кислородот во ткивната течност. Ова ја зголемува кумулативната количина на кислород достапен на ткивата, со што се задоволува зголемената побарувачка за кислород на слабо прокрвено ткиво.

ХБОТ го зголемува парцијалниот притисок на кислородот во крвта и последователно во ткивата и се покажало дека на тој начин има многу биолошки ефекти: ангиогенеза, заздравување на раните и зголемен одговор на имуниот систем. Различни

цитокини, гасови и други макромолекули ги посредуваат овие сложени клеточни реакции. Го зголемува градиентот на дифузија на кислородот во поткожното ткиво за околу 10-20 пати со цел да овозможи хипероксигенација на ткивото, да се намалат проинфламаторните цитокини и да се стимулира производство на фактори на раст[232].

ХБОТ претставува адјувантна терапија која не може да го замени соодветниот локален конзервативен и ако е потребно хируршки третман на раните односно соодветни преврски, дебридман, компресија или обновување на артерискиот проток.

Без соодветен третман на раните, ХБОТ не може да доведе до задволителен клинички одговор т.е да го постигне својот ефект.

Позитивните ефекти на ХБОТ се манифестираат и по завршувањето на терапијата. Притисокот на кислородот во раната се намалува на крај на третманот, но нивото може да остане повисоко од почетното повеќе часови.

Меѓутоа, периодот на хипероксија во раната во тек и по третманот е доволен да иницира каскада на случувања, кои се одвиваат помеѓу третманите. Хипероксијата во раната и ХБОТ ја зголемуваат резистенцијата кон инфекции, репликацијата на фибробластите и депозицијата на колаген, неоваскуларизацијата и епителизацијата особено во хипоксичните рани.

Во студијата на Kranke et al. било заклучено дека употребата на ХБОТ како адјувантна терапија во третманот на дијабетичните рани, довела до значително скратување на зараснувањето на раните за 6 недели[233].

Уено и сор. евалуирале 29 пациенти со венски улкуси, дијабетични рани и други хронични рани кај кои била спроведена хипербарна оксигено терапија. По 6 месеци, кај 6 пациенти дошло до комплетна епителизација на раните, 8 имале намалување на површината на раната кое било поголемо од 30 проценти и кај 4 пациенти дошло до намалување на површината на раната за помалку од 30 проценти[233].

Фармаколошкиот ефект на хипероксијата е доминантен.

Зголемената неоваскуларизација, а со тоа намалената хипоксија во раната помеѓу третманите е главна детерминанта - одредница за ефикасноста.

Зголемената оксигенација го зголемува капацитетот на неутрофилите за уништување на бактериите (бактериостатски и / или бактерициден ефект).

ХБОТ директно го потенцира ефектот на антибиотиците и ја супримира синтезата на токсини. “Фармаколошки” ефекти на ХБОТ:

1. стимулирање на факторите на раст и нивните рецептори,
2. инхибирање на адхезијата на неутрофилите,
3. мобилизација на ендотелните стем клетки од коскената срцевина.

Комбинирањето на директниот ефект од корекцијата на хипоксијата во раната и фармаколошкиот ефект од хипероксијата водат до бројни клинички бенефити:

1. побрза и поефикасна контрола на инфекцијата,
2. редуција на патолошката инфламација,
3. редуција на едемот,
4. зголемена неоваскуларизација и депозиција на колаген што води до создавање на гранулационо ткиво,
5. подобрена (забрзана) епителизација,
6. подобрена остеогенеза.

Зараснувањето на раните претставува комплексен процес за кој што е неопходен соодветен хемостатски и инфламаторен одговор, соодветна матрикс формација (најмногу колаген) и неоваскуларизација на оштетеното ткиво, обновување на интактната кожна бариера односно епителизација и ремоделирање [234].

ХБО терапијата е безбедна и добро се толерира од луѓето на 1.5 - 2 АТА. Времетраењето на изложеноста и процентот на кислород исто така имаат битно влијание. Не се забележуваат несакани ефекти на 1.5 АТА и изложеност од 40 до 60 минути. Сепак постојат одредени ризици поради хипероксија која се постигнува и поради зголемениот притисок на кој се одвива терапијата.

Апсолутни контраиндикации се:

1. нелекуван пнеумоторакс и
2. третман со одредени цитостатици.

Во релативни контраиндикации спаѓаат:

1. горно респираторни инфекции (зголемен ризик од баротраума),
2. хронична опструктивна белодробна болест,
3. анамнеза за интервенција на торакс или уши,
4. бременост и

5. клаустрофобија.

Пациентите со присутни горно респираторни инфекции имаат предиспозиција за појава на баротраума.

Пациентите кои имаат емфизем со ретенција на ЦО₂ може да развијат пневмоторакс поради руптура на емфизематозна була за време на хипербарната кислородна терапија. За исклучување на состојбата потребно е да се направи рентген снимка на бели дробови. Овие були може да доведат до пулмонална баротраума и да предизвикаат “заробување “ на воздухот за време на третманот. Во случај на позитивна анамнеза за извршена торакална или отоларинголошка хируршка интервенција, потребна е темелна проценка пред вклучување на пациентот во терапијата.

Неконтролирана висока телесна температура во тек на ХБОТ го зголемува ризикот од појава на конвулзии. Доколку терапијата е индицирана во случај на инфекции и септични состојби и е придружена со висока температура, температурата мора да се купирира пред започнување со ХБОТ.

Постојат експериментални докази кај животни дека изложеноста на плодот на хипербарната кислородна терапија во период на раната бременост ја зголемува инциденцата за вродени малформации на плодот.

Конвулзии / епилепсија.

Пациенти со нарушувања на ЦНС можат да претрпат епилептични напади, односно конвулзии како манифестација на примарното нарушување. Сепак, нападите се ретки за време на сесиите на ХБОТ за невролошки индикации каде притисоките не надминуваат 1.5 АТА. Ако нарушувањето се должи на фокално церебрално циркулаторно нарушување или хипоксија, ХБОТ треба да помогне да се намали тенденцијата за појава на напади.

Хипербарната кислородна терапија се користи кај пациенти со радиациона некроза по радиотерапија кои можат да имаат резидуален карцином. Новите студии покажале дека малигните болести не се сметаат за контраиндикација за терапијата со ХБОТ [235].

Несакани ефекти од ХБОТ

Пролонгирана експозиција на кислород под зголемен притисок ретко може да доведе до кислородна токсичност манифестирана на ЦНС и бели дробови.

Најчеста компликација е баротраума на средно уво како резултат на зголемувањето на притисокот. Инциденцата може да се минимизира со соодветна припрема на пациентите за техниките на изедначување на притисокот (Валсалва маневар, голтање).

Кај овие пациенти може да се прекине ХБО третманот заради неможноста да се изедначи притисокот во средното уво; сесиите можат да продолжат по третманот и обуката.

Во голема серија сесии на терапија со ХБОТ, дури 17 % од сите пациенти пријавиле дека чувствуваат болка во ушите. Повеќето епизоди не се поврзани со постојана дисфункција на Евстахиевата туба. Баротрауматските лезии на визуелните отолошки прегледи (микроскопија на увото) може да се видат кај мал процент од овие пациенти.

Миопија е реверзибилна компликација на акутна изложеност на ХБОТ и се корегира по прекинување на експозицијата, а катарактата е компликација на хронично долгорочно изложување. Зголемувањето на слободните радикали може да игра улога во патогенезата на овие компликации, а профилактичката употреба на антиоксиданти за време на терапијата со ХБО е една од стратегиите за спречување на овие компликации.

Хипербарниот кислородот ретко се користи за белодробни заболувања. Повеќето од белодробните несакани ефекти се поврзани со дишењето кислород под притисок и се манифестираат како акутна пулмонална кислородна токсичност и пулмонална баротраума. ХБОТ над 3 АТА може да предизвика акутна пулмонална повреда која е потешка ако се појават знаци на токсичност на ЦНС. Ова се јавува поради активирање на автономна врска помеѓу мозокот и белите дробови, што доведува до акутна пулмонална кислородна токсичност. Ова белодробно оштетување се карактеризира со истекување на течности, протеини и еритроцити во алвеолите, и е компатибилно со хидростатка повреда поради пулмонална хипертензија, лево преткоморна хипертензија или и двете.

Инциденцата на белодробна баротраума е доста мала и кај повеќето третмани под 2 АТА не се пријавени никакви случаи. Како и да е, прекумерното делување на притисокот може да доведе до руптура на белите дробови, што може да се манифестира како воздушен емболус, медијастинален емфизем или пневмоторакс. Пневмоторакс кај пациент во тек на терапија со ХБО е сериозна компликација.

Декомпресиона болест може да се појави за време на терапијата со ХБОТ само ако се користат многу високи притисоци и декомпресија е ненадејна односно не се следат точно

утврдените протоколи. Поверојатно е да се појави кај медицинската придружба во хипербарната комора кои дишат воздух под зголемен притисок.

Клаустрофобија може да предизвика анксиозност поради затворениот простор во кој се одвива терапијата што обично може да се контролира со благи седативи. Клаустрофобија е релативно честа појава кај општата популација, а на некои клаустрофобични лица може да имаат потреба од ХБОТ. Клаустрофобијата се манифестира со вознемиреност поради престојот во затворен простор и непознато опкружување и треба да се третира пред отпочнување со третманот [236].

Хипербарната кислородна терапија треба секогаш да се изведува според строго определени протоколи по однос на траење на третманот и висина на притисокот кај критично селектираните пациенти во однос на индикации и постоечки коморбидни состојби.

Кислородот има централна улога во процесот на зараснување на раните бидејќи недоволното ниво на кислород оневозможува да зараснат. Меѓутоа не секогаш адекватната оксигенација е доволна за зараснување на раните бидејќи често постојат и други објективни пречки кои не се поврзани само со нивото на кислород.

2.0. ЦЕЛИ

Главна цел:

Да се докаже ефектот на хипербарната кислородна терапија во зацелување на хроничните рани и врз промените на кислородната сатурација и инфламацијата преку одредување на проинфламаторните цитокините (ИЛ - 1, ИЛ - 6 и TNF - алфа).

Специфични цели:

1. Да се евалуира ефикасноста на ХБОТ кај хроничните рани во однос на промените на раната (намалување на големината или комплетна епителизација), споредено со контролната група.
2. Да се споредат два протоколи на ХБОТ со цел да се одреди оптималниот протокол во третманот на раните.
3. Да се изврши проценка на брзината и степенот на зараснување на хроничните рани кај пациентите третирани со двата протокола на ХБОТ и контролната група.
4. Да се испита влијанието на ХБОТ врз ткивната кислородна сатурација (StO₂) пред, во тек и по завршувањето на третманот кај испитуваните групи.
5. Да се испита влијанието на ХБОТ врз нивото на проинфламаторните цитокини, ИЛ -1, ИЛ - 6 и TNF алфа, по третманот кај двете испитувани групи и истиот да се спореди со контролната група.
6. Да се испита дали постои поврзаност помеѓу степенот на зараснување на раната и концентрациите на проинфламаторните цитокини кај двете испитувани групи и контролната група.

3.0. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

3.1. Место на изведување и дизајн на студијата

Студијата беше организирана и спроведена на Универзитетската клиника за пластична и реконструктивна хирургија во Скопје, при што дел од резултатите на студијата беа изработени во Институтот за имунобиологија и хумана генетика, Медицински факултет – УКИМ во Скопје. Студијата е од типот на проспективна, рандомизирана, контролирана клиничка студија. Студијата беше започната по одобрување од Етичката комисија при Медицинскиот факултет на Универзитетот "Св.Кирил и Методиј" – Скопје. Сите вклучени испитаници пред вклучување во студијата потпишаа Информациона согласност.

3.2. Примерок на испитаници

Во студијата беа вклучени 105 пациенти над 18 годишна возраст, од двата пола со хронични рани, од кои 35 пациенти се контролна група, а останатите беа поделени во 2 групи според протоколот на ХБОТ кој беше применет. Пациентите со хронични рани по хируршки интервенции и ексцизија на кожни тумори не беа вклучени во студијата.

Испитаниците вклучени во студијата, потекнуваат од пациентите кои амбулантски и болнички се лекуваа на Универзитетската клиниката за пластична и реконструктивна хирургија во Скопје во секторот за Хипербарна кислородна терапија.

Од пациентите беше побарана согласност за учество во студијата, одобрена од етичкиот комитет за истражувања врз луѓе при Медицинскиот факултет – УКИМ во Скопје. Со пациентите се постапуваше според етичките принципи на Хелсиншката декларација.

3.3. Критериуми за вклучување во студијата

Критериуми за вклучување во студијата беа следните :

- возраст над 18 години;
- пациенти со фототип II и III според Fitzpatrick

- пациенти кои имаат венски улкуси;
- пациенти кои имаат дијабетични лезии
- пациенти чии рани перзистираат повеќе од 4 недели;
- пациенти со рани поголеми од 1цм².

3.4. Критериуми за исклучување од студијата

Критериуми за исклучување од студијата беа следните:

- користење на антиинфламаторни лекови (НСАИЛ, кортикостероиди, имуносупресивна терапија)
- присуство на контраиндикации за ХБОТ, како што се: фобија од затворен простор, тешки срцеви и респираторни заболувања, малигни и/или автоимуни заболувања, оториноларинголошки интервенции, бременост;
- хронични рани по хируршки зафати или малигни тумори;
- присутни декубити;
- пациенти со кои не може да се воспостави соодветна комуникација и соработка; и
- пациенти кои нема да дадат согласност за учество во студијата.

3.5. Поделба по групи

Сите испитаници беа поделени во три групи и тоа група ХБОТ 2.2 АТА, група ХБОТ 2.0 АТА, како и контролна група на испитаници (КГ), според следниот критериум за поделба:

- *Група ХБОТ 2.2 АТА* од 35 пациенти, која опфаќа пациенти врз кои беше спроведена ХБОТ по протокол 2.2 АТА 90 мин, при што вкупниот број на експозиции беше 40, со времетраење на терапијата од 5 дена во неделата;
- *Група ХБОТ 2.0 АТА* од 35 пациенти, која опфаќа пациенти врз кои беше спроведена ХБОТ по протокол 2.0 АТА 90 мин, при што вкупниот број на експозиции беше 40, и времетраење на терапијата од 5 дена во неделата; и
- *Група КГ* од 35 пациенти кај кои беа вршени редовни прегледи со препорачана стандардна трапија, додека ХБОТ не беше применета. Оваа група претставуваше контролна група во студијата.

3.6. Методологија на работа

Кај секој пациент беше земена комплетна анамнеза и медицинска документација за постоење на хронична рана (рана која перзистира над 4 недели), а беа одредувани и следните параметри:

1. Клиничка слика: евалуација на улкусите (димензии, површина, локализација) во различни временски периоди;
2. Доплер на долни екстремитети со АВ индекс за дијагностицирање на улкусите;
3. Одредување на ткивна кислородна сатурација (StO₂) со НИРС (NIRS, Near-infrared spectroscopy);
4. Одредување на ИЛ - 1, ИЛ - 6 и ТНФ - алфа во серум;
5. Комплетна лабораторија (седиментација, диференцијална крвна слика, гликемија);
6. Евалуирање на улкусите со дигитална фотографија;
7. ЕКГ; и
8. РТГ на бели дробови

3.7. Протокол за работа

Сите испитаници беа следени во период од 6 месеци, при што се вршеа редовни прегледи со преврски, дебридман на раните и третман на инфекција. Улкусите се евалуираа на првиот ден од започнување на ХБОТ, во првата недела, четвртата недела, на крајот од ХБОТ (на крајот од 8-та недела), а потоа до 6-тиот месец.

Кај сите рани при секоја евалуација беа направени дигитални фотографии и површината на раната беше пресметана со: *SketchAndCalc. Elliott M Dobbs, 2011. Web. <2020>*.

На секоја фотографија беше поставен линијар заради корекција на варијациите во дистанцата помеѓу камерата и раната. Беше следено присуството на гранулационо или некротично ткиво, присуство на ексудат, како и присуство на клинички знаци за инфекција во раната. Околината на раната беше следена за евентуално присуство на мацерации, ексориации, еритем или присуство на други состојби на кожата како екцем, алергиски

реакции. Следени беа и симптомите кои ги даваа пациентите како податок: болка, нарушен сон, крварење од раната, зголемена секреција, мирис, пруритус.

Лабораториските анализи на крвта се вршеа пред и по ХБОТ, а по потреба и во текот на третманот. Кај сите пациенти беше направено ЕКГ, РТГ на бели дробови и артериски и венски доплер на долните екстремитети.

StO₂ (StO₂) се мереше пред започнување со ХБОТ, на 20-та експозиција (веднаш по завршување на експозицијата), како и на крајот од терапијата (по 40-та експозиција). Сатурацијата се мереше со аплицирање на сензори во непосредна околина на раната односно на интактна кожа на работ на раната во три точки со ориентација 6, 9 и 12 часот со пресметување на средна вредност од добиените вредности.

Мерењето на StO₂ (StO₂) се изведуваше со Invos 5100 C Cerebral / Somatic Oximeter NIRS (Near-infrared spectroscopy) кој овозможува мониторинг на промените во сатурацијата со O₂ во крвта на ткивата, преку сензори за директен мониторинг кај возрасни и деца. НИРС (Near-infrared spectroscopy) овозможи неинвазивен директен мониторинг на ткивната оксигенација користејќи безбедна нејонизирачка светлина (730 и 810 нанометри).

Во третманот на хроничните рани целта е одржување, обновување и постигнување на оптимална ткивна оксигенација. Поради ова неопходни се методи за рана детекција на регионалната и локалната хипоксија со цел да се овозможи соодветен третман за нејзина корекција. НИРС технологијата се базира врз мерење на абсорпцијата на светлина од блискиот инфрацрвен спектар. Оксигениран и деоксигениран хемоглобин се главните супстанции кои ја абсорбираат светлината (хромофори) на овие бранови должини.

Останатите ендогени хромофори како меланинот и водата, имаат низок капацитет за абсорпција на светлината од овој спектар (низок коефициент на абсорпција), споредено со хемоглобинот. Разликите во коефициентите на абсорпција помеѓу оксигениран и дезоксигениран хемоглобин овозможуваат пресметување на O₂ сатурација во ткивата. Мерењата на O₂-та сатурација опфаќаат мерење на количина на O₂ во капилари, венули и артериоли. Локалната O₂ сатурација зависи од врквата помеѓу протокот / дотокот на O₂ и потрошувачката на O₂ во ткивото. Ниски вредности на O₂ сатурација означуваат намалено снабдување на ткивото со O₂ (намалена локална перфузија, анемија, хипоксемија) или зголемена екстракција на O₂ од хемоглобинот поради хиперметаболна состојба.

Пред започнување со терапија и по 40 спроведени ХБО експозиции кај пациентите беше земена венска крв за одредување на ИЛ - 1, ИЛ - 6 и ТНФ - алфа (IL - 1, IL - 6 и TNF - α). Серумската концентрацијата на цитокините (IL - 1, IL - 6, и TNF алфа), беше одредувана на Инститотот за имунобиологија и хумана генетика, Медицински факултет - УКИМ во Скопје, со користење на Luminex технологија. Технологијата се состои од употреба на микросфери претходно обележани со одредена боја, а на нивната површина се фиксирани антитела специфични за одредуваниот цитокин.

Оваа технологија овозможува паралелно да бидат анализирани повеќе цитокини во истиот примерок. По создавањето на антиген - антитело комплексите, за детектирање на сигнал се додаваат биотинилирани антитела специфични за цитокинет од интерес и комплекс од стрептавидин - фикоеритрин.

Концентрацијата на цитокините се пресметува по комбинирано читање со двоен ласерски систем Luminex 200 ТМ, при што еден ласер го детектира цитокинет, а вториот ја одредува големината на сигналот која е пропорционална на количината на врзани цитокини. Сите примероци на серум беа замрзнати на $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ и одмрзнати непосредно пред нивното анализирање.

Останатите испитувани параметри беа одредувани според стандардни клинички, дијагностички и биохемиски методи.

3.8. Статистичка обработка

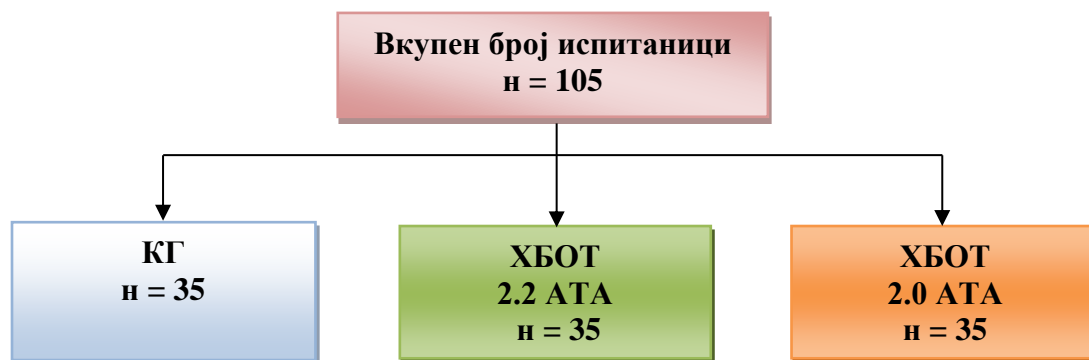
Добиените податоци беа анализирани со статистички компјутерски програм SPSS 23.0 for Windows. Од мерките за централна дистрибуција на нумеричките белези беа прикажани аритметичка средина, стандардна девијација, медијана и интерквартилен ранг.

Разликите во варијаблите по и пред третманот во секоја група беа тестирани со Вилкоксонев ранг – сума тест (Wilcoxon matched - pairs test). Разликите помеѓу две независни групи на примероци беа тестирани со т-тест (t - test), а помеѓу три независни групи со анализа на варијанса (Analysis of Variance) и како пост-хок Такиев ХСД тест (Tukey HSD test). Разликите на пропорциите се тестирана со хи – квадрат (χ^2) тест. За споредување на варијаблите помеѓу трите групи по ХБО терапијата беше користен Крускал - Валисов тест (Kruskal - Wallis test), а како пост-хок Ман - Витнеј тестот (Mann - Whitney test). Поврзаноста помеѓу варијаблите е одредувана со Спearманова корелација (Spearman's rank correlation). Вредностите на $p < 0.05$ беа земени за статистички значајни.

4.0. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Основни карактеристики на пациентите и на хроничните рани

Во овој дел од студијата прикажани се резултатите добиени со обработка и анализа на 105 испитаници со артериски, венски и дијабетични улкуси, пациенти на Универзитетската клиника за пластична и реконструктивна хирургија во Скопје. Пациентите беа поделени во 3 групи од по 35 пациенти во зависност од видот на применетата терапија, и тоа: контролна група од 35 пациенти на стандардна терапија (КГ), 35 пациенти на хипербарна кислородна терапија според 2.2 АТА протокол (група ХБОТ 2.2 АТА) и 35 пациенти на хипербарна кислородна терапија според 2.0 АТА протокол (група ХБОТ 2.0 АТА) (слика 1).



Слика 1. Дистрибуција на вкупниот број на пациенти во испитуваните групи; КГ, контролна група; ХБОТ 2.2.АТА, група третирана со 2.2. АТА протокол на хипербарна кислородна терапија; ХБОТ 2.0 АТА, група третирана со 2.0 АТА протокол на хипербарна кислородна терапија

Во табела 1 се прикажани основните декографски карактеристики на пациентите од трите анализирани групи, како и карактеристиките на раните во разни временски периоди од почетокот на истражувањето, и тоа: 0-та недела или пред почетокот на лекувањето на хроничните рани; 4-та недела од следењето на пациентите и од аплицираната терапија и тоа стандардна терапија кај КГ, а хипербарна оксигено терапија (ХБОТ) кај останатите две групи; 8-та недела од следењето на пациентите и од аплицираната терапија; и се до крајот на истражувањето, а тоа е 6-от месец од следењето на пациентите, односно 4 месеци од завршена апликација на предвидената терапија во ова истражување. Во сите испитувани групи доминираше процентуалната застапеност на машкиот пол, а во однос на возраста, истата беше највисока во групата ХБОТ 2.2 АТА. Од карактеристиките на хроничните рани, прикажани се нивните површини во cm^2 и сатурацијата со кислород.

Табела 1. Дескриптивна статистика на полот и возраста на пациентите, како и на основните карактеристики на хроничните рани во трите испитувани групи

Варијабла	ИСПИТУВАНИ ГРУПИ		
	КГ	ХБОТ 2.2 АТА	ХБОТ 2.0 АТА
Возраст во години			
¹ (средна вредност ± сд)	62.40 ± 13.7	65.89 ± 7.7	63.63 ± 13.1
Пол			
Машки ² _н (%)	23 (65.71)	19 (54.29)	23 (65.71)
Женски _н (%)	12 (34.29)	16 (45.71)	12 (34.29)
Површина на рана во цм² 0-та недела средна вредност ± сд (медијана)	11.69 ± 16.0 (6.05)	10.34 ± 17.3 (5.91)	10.49 ± 17.7 (4.08)
Површина на рана во цм² 4-та недела средна вредност ± сд (медијана)	10.39 ± 15.0 (5.0)	7.13 ± 14.6 (2.6)	7.78 ± 3.3 (2.48)
Површина на рана во цм² 8-та недела средна вредност ± сд (медијана)	9.01 ± 14.6 (4.73)	3.74 ± 8.1 ??0	5.69 ± 13.2 ??1
Површина на рана во цм² 6-ти месец / средна вредност ± сд (медијана)	7.01 ± 12.5 (2.7)	1.87 ± 5.3 (0)	4.87 ± 14.5 (0)
Сатурација со О₂ % 0-та недела средна вредност ± сд	67.69 ± 6.8	66.34 ± 8.7	66.43 ± 8.1
Сатурација со О₂ % 4-та недела средна вредност ± сд	64.09 ± 6.8	71.0 ± 8.5	71.37 ± 7.9
Сатурација со О₂ % 8-та недела средна вредност ± сд	60.14 ± 7.5	72.14 ± 8.3	72.57 ± 8.2
Сатурација со О₂ % 6-ти месеци средна вредност ± сд	58.63 ± 7.8	59.77 ± 8.1	58.43 ± 7.1

¹средна вредност ± сд, аритметичка средна големина ± стандардна девијација

²_н (%), број на испитаници и нивна процентуална застапеност во заграда

Во истата табела е прикажано дека сатурацијата со кислород, изразена во процентуална вредност, кај хроничните рани од КГ покажа намалување од 0-та недела до 6-от месец од следењето на пациентите, наспроти испитуваните ХБОТ групи каде трендот е обратен, односно ткивната кислородна сатурација континуирано бележеше пораст (табела 1).

Пациентите од сите три испитувани групи беа хомогени во однос на нивната возраст, изразена во години ($p = 0.41$). Разликите во просечната возраст на пациентите помеѓу трите групи не беа статистички значајни, при што возраста во КГ, ХБОТ 2.2 АТА и ХБОТ 2.0 АТА изнесуваше 62.40 ± 13.7 , 65.89 ± 7.7 и 63.63 ± 13.1 години, последователно (табела 2).

Табела 2. Анализа на варијанса на разликите во возраста помеѓу испитуваните групи

ГРУПИ	Дескриптивна статистика на возраста		Вредност Φ и ниво на значајност p
	¹ средна вредност \pm сд	² мин – макс	
КГ	62.40 ± 13.7	30 – 93	$\Phi = 3.3$ $p = 0.41$
ХБОТ 2.2 АТА	65.89 ± 7.7	48 – 81	
ХБОТ 2.0 АТА	63.63 ± 13.1	21 – 82	

¹средна вредност \pm сд, аритметичка средна големина \pm стандардна девијација

²мин - макс, распон од минималната до максималната вредност

Табела 3. Пирсонов хи-квадрат тест на разликите во процентуалната полова застапеност кај испитуваните групи

Пол	ГРУПИ			Вредност χ^2 и ниво на значајност p
	КГ	ХБОТ 2.2 АТА	ХБОТ 2.0 АТА	
	¹ n (%)	n (%)	n (%)	
Машки	23 (65.71)	19 (54.29)	23 (65.71)	$\chi^2 = 1.3$ $p = 0.52$
Женски	12 (34.29)	16 (45.71)	12 (34.29)	

¹ n (%), број на испитаници и нивна процентуална застапеност во заграда

Пациентите лекувани со стандардна терапија (КГ) и со 2.0 АТА протоколот на ХБОТ имаа идентична полова структура, со доминантна застапеност на испитаници од машки пол. Во

овие две групи 65.71 % (n = 23) од пациентите беа од машки пол и 34.9 % (n = 12) беа од женски пол. Во групата лекувана со 2.2 АТА протоколот на ХБОТ 54.29 % (n = 19) беа пациенти од машки пол, додека 45.71 % (n = 16) беа пациенти од женски пол (табела 3). Меѓугрупните споредби на КГ со групите ХБОТ 2.2 АТА и ХБОТ 2.0 АТА во однос на половата дистрибуција, не беа статистички значајни, односно трите анализирани групи имаа хомогена полова структура ($p = 0.33$) (табела 3а).

Табела 3а. Пирсонов хи-квадрат тест на меѓугрупните разлики во половата застапеност кај испитуваните групи

ГРУПИ	Вредност χ^2 и ниво на значајност p на меѓугрупните разлики
КГ / ХБОТ 2.2 АТА	$\chi^2 = 0.95$, $p = 0.33$
КГ / ХБОТ 2.0 АТА	$\chi^2 = 0.95$, $p = 0.33$
ХБОТ 2.2 АТА / ХБОТ 2.0 АТА	$\chi^2 = 0.95$, $p = 0.33$

Табела 4. Крускал - Валисов тест на разликите во површината на хроничните рани помеѓу испитуваните групи пред почетокот на терапијата

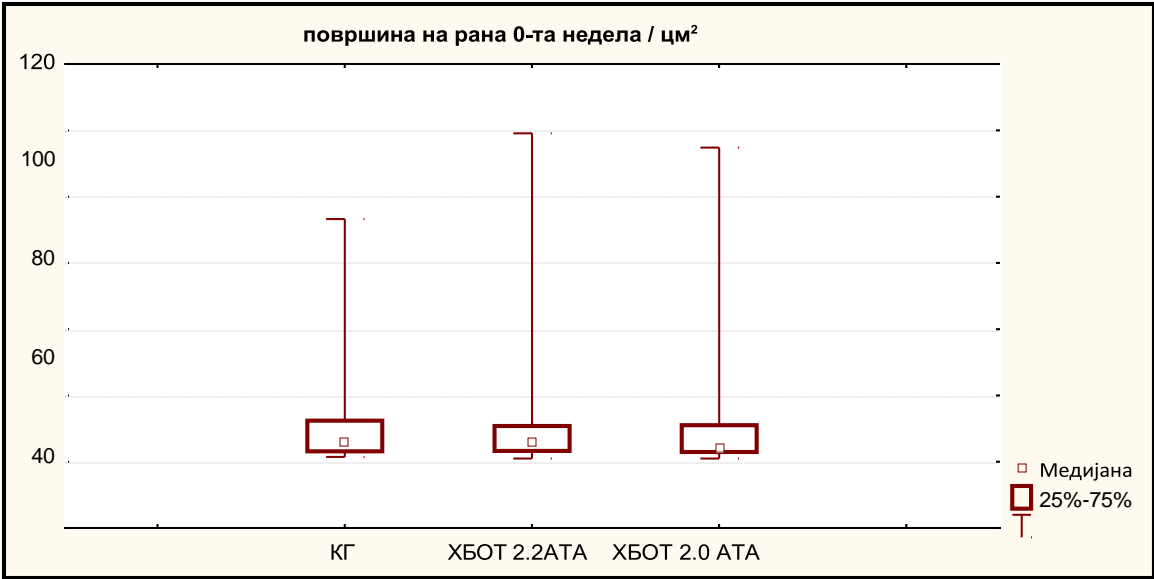
ГРУПИ	Површина на рана 0-та недела / cm^2		Вредност X и ниво на значајност p
	¹ средна вредност \pm сд	медијана ² (ИКР)	
КГ	11.69 \pm 16.0	6.05 (3.13 – 12.38)	$X = 0.84$ $p = 0.65$
ХБОТ 2.2 АТА	10.34 \pm 17.3	5.91 (3.26 – 10.76)	
ХБОТ 2.0 АТА	10.49 \pm 17.7	4.08 (2.98 – 11.01)	

¹средна вредност \pm сд, аритметичка средна големина \pm стандардна девијација

²ИКР, интерквартилен ранг

Пред почетокот на терапијата не беа констатирани значајни разлики во површината на хроничните рани помеѓу пациентите од трите групи ($p = 0.65$) (табела 4).

Позиционата средна големина (медијана) на површината на раната беше 6.05 cm^2 во КГ, 5.91 cm^2 во групата лекувана со 2.2 АТА протоколот на ХБОТ и 4.08 cm^2 во групата лекувана со 2.0 АТА протоколот на ХБОТ (табела 4 и слика 2).



Слика 2. Графички приказ на дистрибуцијата на резултатите и медијаните на површината на хроничните рани кај испитуваните групи пред почетокот на терапијата

По 4 неделно администрирање на терапија, аритметичката средна големина и медијаната на површината на хроничните рани беа поголеми во групата пациенти ставени на стандардна терапија (КГ) и изнесуваа 10.39 ± 15.0 cm^2 и медијана 5 cm^2 , додека овие вредности беа помали во групите со различен протокол на хипербарна кислородна терапија и тоа 7.13 ± 14.6 и медијана 2.6 cm^2 во групата третирана со 2.2 АТА протоколот и 7.78 ± 13.3 и медијана 2.48 cm^2 во групата третирана со 2.0 АТА протоколот (табела 5 и слика 3).

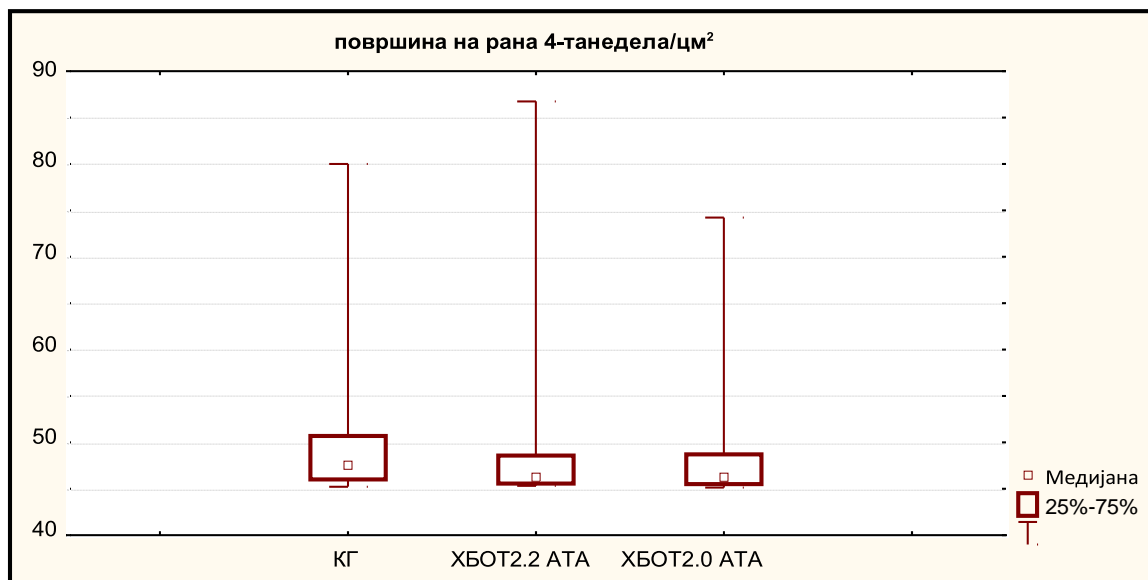
Табела 5. Крускал - Валисов тест на разликите во површината на хроничните рани помеѓу испитуваните групи после четири неделна терапија

ГРУПИ	Површина на рана 4-та недела / cm^2		Вредност χ и ниво на значајност p
	¹ средна вредност \pm сд	медијана ² (ИКР)	
КГ	10.39 ± 15.0	5.00 (2.00 – 11.38)	$\chi = 4.4$ $p = 0.11$
ХБОТ 2.2 АТА	7.13 ± 14.6	2.60 (1.13 – 7.15)	
ХБОТ 2.0 АТА	7.78 ± 13.3	2.48 (1.02 – 7.41)	

¹средна вредност \pm сд, аритметичка средна големина \pm стандардна девијација

²ИКР, интерквартилен ранг

Помала површина на хроничните рани после 4 неделно лекување со ХБОТ, споредено со лекувањето со стандардна терапија кај КГ, не беше потврдена како статистички значајна разлика, односно трите анализирани групи немаа статистички значајни разлики во површината на хроничните рани при контролата по 4 недели ($p = 0.11$) (табела 5).



Слика 3. Графички приказ на дистрибуцијата на резултатите и медијаните на површината на хроничните рани кај испитуваните групи после четири неделна терапија

Статистички значајна разлика помеѓу пациентите од трите испитувани групи беше потврдена во однос на процентуалното просечно намалување на површината на раните после четири неделна терапија ($p = 0.0001$) (табела 6).

Кај пациентите лекувани со 2.2 АТА протоколот на ХБОТ беше регистрирано значајно поголемо процентуално намалување на површината на хроничните рани во споредба со пациентите на стандардна терапија (44.44 ± 23.7 , наспроти 20.47 ± 21.4 cm^2).

Значајно беше и процентуалното намалување на површината на хроничните рани во групата пациенти третирани со 2.0 АТА протокол на ХБОТ, споредено со пациентите на стандардна терапија (КГ) (41.77 ± 25.6 , наспроти 20.47 ± 21.4 cm^2). Процентуалното намалување на површината на хроничните ранитво групата лекувана со 2.2 АТА

протоколот на ХБОТ, во споредба со групата третирана со 2.0 АТА протоколот на ХБОТ, не беше статистички значајно (табела 6).

Табела 6. Крускал - Валисов тест на разликите во намалувањето на површината на хроничните рани помеѓу испитуваните групи пред и после четири неделна терапија

ГРУПИ	Намалување на површина на рана изразено во %	Вредност X и ниво на значајност п
	4-та недела / 0-та недела	
	¹ средна вредност ± сд	
КГ	20.47 ± 21.4	X = 19.1 п = 0.0001*
ХБОТ 2.2 АТА	44.44 ± 23.7	
ХБОТ 2.0 АТА	41.77 ± 25.6	

¹средна вредност ± сд, аритметичка средна големина ± стандардна девијација

* статистички значајна разлика

Меѓугрупните компарации покажаа дека оваа вкупна значајност се должи на значајна разлика помеѓу групите лекувани со двата протоколи на ХБОТ, споредено со КГ (п = 0.00018 и п = 0.0014, последователно) (табела 6а).

Табела 6а. Пост – хок анализа со Ман – Витни тест на меѓугрупните разлики во процентуалните промени на површината на хроничните рани пред и после четири неделна терапија

ГРУПИ	Меѓугрупни разлики во процентуална промена на површина на рана 4-та недела / 0-та недела пост - хок анализа (Ман - Витни тест)
КГ / ХБОТ 2.2 АТА	¹ п = 0.00018*
КГ / ХБОТ 2.0 АТА	п = 0.0014*
ХБОТ 2.2 АТА / ХБОТ 2.0 АТА	п = 1.0

¹п, ниво на значајност

* статистички значајна разлика

По спроведената терапија во времетраење од четири недели, кај повеќето пациенти од трите групи беше регистрирано намалување на површината на хроничните рани. За разлика од ова, кај 14.29 % (n = 5) од пациентите лекувани со стандардна терапија (КГ) и кај 8.57 % (n = 3) од пациентите лекувани со ХБОТ беше регистрирано зголемување на површината на хроничните рани. Разликата во дистрибуцијата на раните чија површина по четири неделно лекување е намали или се зголеми, во зависност од начинот на лекување, не беше статистички значајна (п > 0.05) (табела 7).

Табела 7. Дистрибуција на хроничните рани со променета површина кај испитуваните групи после четири неделна терапија

Промена на површина на рана 4-та недела / 0-та недела	ГРУПИ		
	КГ ¹ н (%)	ХБОТ 2.2 АТА н (%)	ХБОТ 2.0 АТА н (%)
Намалена површина во %	30 (85.71)	32 (91.43)	32 (91.43)
Зголемена површина во %	5 (14.29)	3 (8.57)	3 (8.57)

КГ вс 2.2 АТА п = 0.71

¹н (%), број на променети рани и нивната процентуална застапеност во заграда

После четири недели од почетокот на лекувањето на хроничните рани беше забележано влошување раната или истата беше без промени кај 14.29 % (n = 5) од пациентите во КГ, кај 8.57 % (n = 3) од пациентите во групата ХБОТ 2.2 АТА и кај 11.43 % (n = 4) од пациентите во групата ХБОТ 2.0 АТА. Меѓугрупните разлики во состојбата на раните после четири неделна терапија не беа статистички значајни (табели 8 и 8а; и слика 4).

Табела 8. Приказ на состојбата на хроничните рани кај испитуваните групи после четири неделна терапија

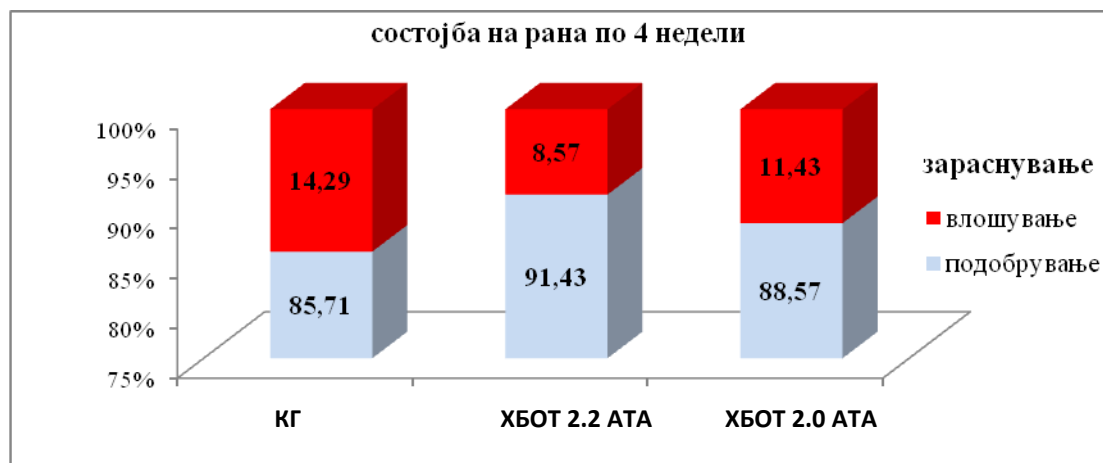
Состојба на рана после 4 неделна терапија	ГРУПИ		
	КГ ¹ n (%)	ХБОТ 2.2 АТА n (%)	ХБОТ 2.0 АТА n (%)
Подобрување	30 (85.71)	32 (91.43)	31 (88.57)
Влошување	5 (14.29)	3 (8.57)	4 (11.43)

¹n (%), број на променети рани и нивната процентуална застапеност во заграда

Табела 8а. Значајност на меѓугрупните разлики во состојбата на хроничните рани кај испитуваните групи после четири неделна терапија

ГРУПИ	Меѓугрупни разлики состојба на рана по 4 недели
КГ / ХБОТ 2.2 АТА	¹ p = 0.71
КГ / ХБОТ 2.0 АТА	p = 1.0
ХБОТ 2.2 АТА / ХБОТ 2.0 АТА	p = 1.0

¹p, ниво на значајност



Слика 4. Дијаграм на процентуалната дистрибуција на променетите хронични рани кај испитуваните групи после четири неделна терапија

Осмата недела по почетокот на терапијата, просечните површини на хроничните рани во КГ и групите ХБОТ 2.2 АТА и ХБОТ 2.0 АТА изнесуваа 9.01 ± 14.6 , 3.74 ± 8.1 и 5.69 ± 13.2 cm^2 , последователно, додека медијаните беа 4.73 cm^2 во КГ лекувана со стандардна терапија, 0 cm^2 во групата лекувана со 2.2 АТА протоколот, и 1 cm^2 во групата лекувана со 2.0 АТА протоколот на ХБОТ (табела 9 и слика 5).

Површините на хроничните рани значајно се разликуваа после осум недели од почетокот на лекувањето во зависност од видот на терапијата ($p = 0.027$). Пост-хок анализата за меѓугрупните споредби покажа дека оваа вкупна значајност се должи на статистички значајната разлика помеѓу КГ и групата ХБОТ 2.2 АТА ($p = 0.046$) (табели 9 и 9а).

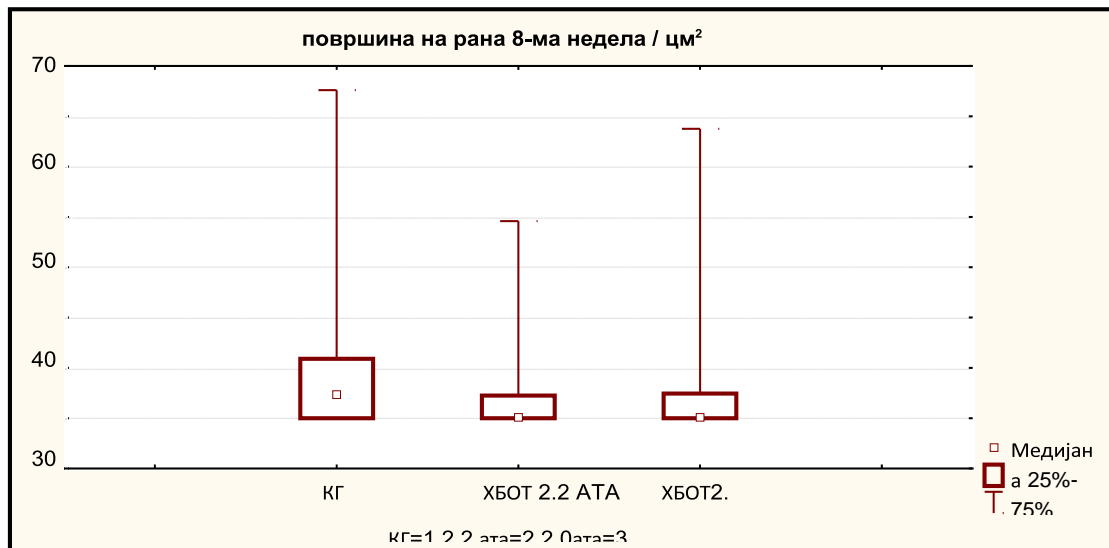
Табела 9. Крускал - Валисов тест на разликите во површината на хроничните рани помеѓу испитуваните групи после осум неделна терапија

ГРУПИ	Површина на рана 8-ма недела / cm^2		Вредност X и ниво на значајност p
	¹ средна вредност \pm сд	медијана ² (ИКР)	
КГ	9.01 ± 14.6	$4.73 (0 - 11.81)$	$X = 7.24 \quad p = 0.027^*$
ХБОТ 2.2 АТА	3.74 ± 8.1	$0 (0 - 4.49)$	
ХБОТ 2.0 АТА	5.69 ± 13.2	$1 (0 - 4.9)$	

¹средна вредност \pm сд, аритметичка средна големина \pm стандардна девијација

²ИКР, интерквартилен ранг

* статистички значајна разлика



Слика 5. Графички приказ на дистрибуцијата на резултатите и медијаните на површината на хроничните рани кај испитуваните групи после осум неделна терапија

По осум недели од почетокот на аплицираната терапија, значајно поголема површина на хроничните рани е измерена кај пациентите лекувани со стандардна трапија, односно во КГ, споредено со пациентите лекувани со 2.2 АТА протоколот на хронична оксигено терапија (табела 9а).

Табела 9а. Пост – хок анализа со Ман – Витни тест на меѓугрупните разлики во површината на хроничните рани кај испитуваните групи после осум неделна терапија

ГРУПИ	Меѓугрупни разлики - површина на рана 8-ма недела пост - хок анализа (Ман - Витни тест)
КГ / ХБОТ 2.2 АТА	¹ п = 0.046*
КГ / ХБОТ 2.0 АТА	п = 0.050
ХБОТ 2.2 АТА / ХБОТ 2.0 АТА	п = 1.0

¹п, ниво на значајност

* статистички значајна разлика

Процентуалното просечно намалување на површината на раните по осум неделна терапија беше најголемо во групата пациенти лекувани со 2.2 АТА протоколот на ХБОТ ($74.72 \pm 36.8 \text{ cm}^2$), следено од групата лекувана со 2.0 АТА протоколот на ХБОТ ($65.22 \pm 42.9 \text{ cm}^2$) и групата на стандардна терапија (КГ) ($41.31 \pm 44.1 \text{ cm}^2$) (табела 10).

Табела 10. Крускал - Валисов тест на разликите во намалувањето на површината на хроничните рани помеѓу испитуваните групи од четвртата до осмата недела од терапијата

ГРУПИ	% намалување на површина на рана	Вредност X и ниво на значајност p
	8-ма недела / 4-та недела	
	¹ средна вредност \pm сд	
КГ	41.31 ± 44.1	X = 9.9 p = 0.007*
ХБОТ 2.2 АТА	74.72 ± 36.8	
ХБОТ 2.0 АТА	65.22 ± 42.9	

¹средна вредност \pm сд, аритметичка средна големина \pm стандардна девијација

* статистички значајна разлика

Тестираната разлика во процентуалното просечно намалување на површината на хроничните рани помеѓу трите групи се потврди како статистички значајна (p = 0.007) и претставува резултат на значајно поголемо процентуално намалување по осум неделно лекување кај пациентите третирани со 2.2 АТА протоколот на ХБОТ, споредено со пациентите на стандардна терапија (КГ) (p = 0.013); и кај пациентите третирани со 2.0 АТА протоколот на ХБОТ (p = 0.026), споредено со КГ. Меѓугрупната споредба помеѓу двете групи на пациенти лекувани со ХБОТ не даде статистички значајна разлика (p = 1.0) (табели 10 и 10а).

Табела 10а. Пост – хок анализа со Ман – Витни тест на меѓугрупните разлики во процентуалните промени на површината на хроничните рани од четвртата до осмата недела од терапијата

ГРУПИ	Меѓугрупни разлики во процентуални промени на површина на рана 8-ма недела / 4-та недела пост - хок анализа (Ман - Витни тест)
КГ / ХБОТ 2.2 АТА	¹ п = 0.013*
КГ / ХБОТ 2.0 АТА	п = 0.026*
ХБОТ 2.2 АТА / ХБОТ 2.0 АТА	п = 1.0

¹п, ниво на значајност

* статистички значајна разлика

Табела 11. Приказ на дистрибуцијата на променети хронични рани од четвртата до осмата недела од терапијата

Промена на површина на рана 8-ма недела / 4-та недела	ГРУПИ		
	КГ ¹ н (%)	ХБОТ 2.2 АТА н (%)	ХБОТ 2.0 АТА н (%)
Намалена површина во %	30 (85.71)	33 (94.29)	32 (91.43)
Зголемена површина во %	5 (14.29)	2 (5.71)	3 (8.57)

¹н (%), број на пациенти променети рани и нивна процентуална застапеност во заграда

Споредено со четири неделната терапијата, на контролниот преглед по осум недели, идентичен број на пациенти во КГ и групата лекувана со 2.0 АТА протоколот на ХБОТ имаат зголемување на површината на раните, додека во групата лекувана со 2.2 АТА протоколот на ХБОТ, зголемување на површината на раните беше регистрирано кај еден пациент помалку. Дистрибуцијата на пациенти со зголемена површина на раните во трите групи по осум неделно лекување изнесуваше 14.29 % (н = 5) во КГ, 5.71 % (н = 2) во групата ХБОТ 2.2 АТА и 8.57 % (н = 3) во групата ХБОТ 2.0 АТА (табела 11).

Разликата во зачестеноста на раните кои по осум неделно лекување се намалија или се зголемија во зависност од аплицираната терапија, не беше статистички значајна (п > 0.05) (табела 11а).

Табела 11а. Значајност на меѓугрупните разлики во состојбата на хроничните рани од четвртата до осмата недела од терапијата

ГРУПИ	Меѓугрупни разлики во промената на површината на рана 8-ма недела / 4-та недела
КГ / ХБОТ 2.2 АТА	¹ п = 0.43
КГ / ХБОТ 2.0 АТА	п = 0.71
ХБОТ 2.2 АТА / ХБОТ 2.0 АТА	п = 1.0

¹п, ниво на значајност

Табела 12. Приказ на состојбата на хроничните рани кај испитуваните групи после осум неделна терапија

Состојба на рана после 8 недели терапија	ГРУПИ		
	КГ ¹ н (%)	ХБОТ 2.2 АТА н (%)	ХБОТ 2.0 АТА н (%)
Зарасната рана	12 (34.29)	22 (62.86)	20 (57.14)
Подобрена рана	18 (51.43)	11 (31.43)	12 (34.29)
Влошена рана	5 (14.29)	2 (5.71)	3 (8.57)

¹н (%), број на променети рани и нивната процентуална застапеност во заграда

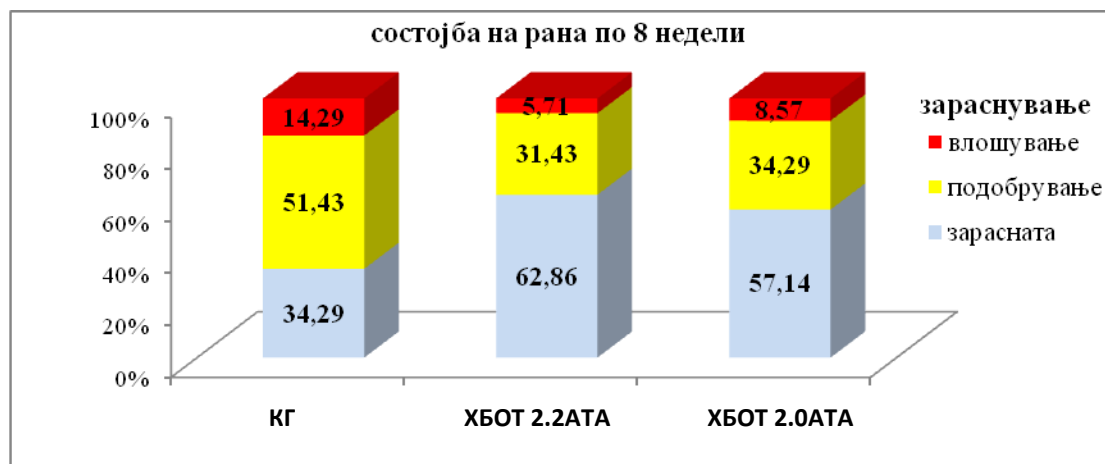
Согласно резултатите во табела 11, лекувањето со 2.2 АТА протоколот на ХБОТ во времетраење од осум недели даде најдобри резултати. Зараснување на хроничните рани имаше кај 62.86 % (н = 22) од пациентите во оваа група, наспроти 57.14 % (н = 20) од пациентите лекувани со 2.0 АТА протоколот на ХБОТ и 34.29 % (н = 12) од пациентите кај кои беше спроведена стандардна терапија (КГ). Влошување на раните беше најчест наод кај пациентите од КГ и тоа кај 14.29 % (н = 5) од пациентите, а најредок кај групата третирана со 2.2 АТА протоколот на ХБОТ со 5.71 % (н = 2) влошени рани (табела 12).

Табела 12а. Значајност на меѓугрупните разлики во состојбата на хроничните рани после осум неделна терапија

ГРУПИ	Меѓугрупни разлики состојба на рана по 8 недели
КГ / ХБОТ 2.2 АТА	¹ п = 0.05
КГ / ХБОТ 2.0 АТА	п = 0.175
ХБОТ 2.2 АТА / ХБОТ 2.0 АТА	п = 0.87

¹п, ниво на значајност

Опишаните разлики во дистрибуцијата на пациентите со зарасната, подобрена или влошена хронична рана, после осум неделно лекување, а во зависност од видот на терапијата, сепак беа недоволни да бидат и статистички потврдени како значајни разлики, во сите меѓугрупни споредби ($p = 0.05$, $p = 0.175$ и $p = 0.87$, последователно) (табела 12а; слика б).



Слика б. Дијаграм на процентуалната дистрибуција на променетите хронични рани кај испитуваните групи после осум неделна терапија

Статистички значајна разлика беше утврдена помеѓу пациентите од трите групи во однос на површината на раните по шест месечно следење на пациентите ($p = 0.0004$) (табела 13). Меѓугрупните споредувања покажаа дека оваа вкупна значајност најмногу се должи на

статистички значајната разлика помеѓу групата ХБОТ 2.2 АТА, споредено со КГ ($p = 0.017$) (табела 13а).

Табела 13. Крускал - Валисов тест на разликите во површината на хроничните рани помеѓу испитуваните групи после шест месечно следење на пациентите

ГРУПИ	Површина на рана 6-ти месец / cm^2		Вредност X и ниво на значајност p
	¹ средна вредност \pm сд	медијана ² (ИКР)	
КГ	7.01 \pm 12.5	2.7 (0 – 12.01)	$X = 10.9$ $p = 0.0004^*$
ХБОТ 2.2 АТА	1.87 \pm 5.3	0 (0 – 0.25)	
ХБОТ 2.0 АТА	4.87 \pm 14.5	0 (0 – 1.03)	

¹средна вредност \pm сд, аритметичка средна големина \pm стандардна девијација

²ИКР, интерквартилен ранг

* статистички значајна разлика

Табела 13а. Пост – хок анализа со Ман – Витни тест на меѓугрупните разлики во површината на хроничните рани кај испитуваните групи после шест месечно следење на пациентите

ГРУПИ	Меѓугрупни разлики во површина на рана 6-от месец пост - хок анализа (Ман - Витни тест)
КГ / ХБОТ 2.2 АТА	¹ $p = 0.017^*$
КГ / ХБОТ 2.0 АТА	$p = 0.051^*$
ХБОТ 2.2 АТА / ХБОТ 2.0 АТА	$p = 1.0$

¹ p , ниво на значајност

* статистички значајна разлика



Слика 7. Графички приказ на дистрибуцијата на резултатите и медијаните на површината на хроничните рани кај испитуваните групи после шест месечно следење на пациентите

После шест месеци следење кај пациентите од групата лекувана со 2.2 АТА протоколот на ХБОТ, беше констатирана значајно помала површина на раните ($1.87 \pm 5.3 \text{ cm}^2$ и медијана 2.7 cm^2), во споредба со пациентите во КГ лекувани со стандардна терапија ($7.01 \pm 12.5 \text{ cm}^2$ и медијана 0 cm^2). Помала површина на хроничните рани беше регистрирана и во групата пациенти лекувани со 2.0 АТА протоколот на ХБОТ ($4.87 \pm 14.5 \text{ cm}^2$ и медијана 0 cm^2), во однос на пациентите од КГ ($7.01 \pm 12.5 \text{ cm}^2$ и медијана 0 cm^2), при што разликата е статистички значајна ($p = 0.051$). Површината на хроничните рани во групата лекувана со 2.2 АТА протоколот на ХБОТ не е значајно помала, во споредба со групата лекувана со 2.0 АТА протоколот на ХБОТ (табели 13 и 13а; и слика 7).

После шест месеци следење на пациентите, споредено со осмата недела од терапијата (односно крајот на терапијата), најголемо процентуално намалување на хроничните рани беше регистрирано кај групата третирана со 2.2 АТА протоколот на ХБОТ (55.06 ± 53.3), споредено со КГ, која беше третирана со стандардна терапија (29.56 ± 38.3). Следеше процентуално намалување на раните кај групата третирана со 2.0 АТА протоколот на ХБОТ (50.28 ± 46.7). Разликите во процентуалното намалување на раните помеѓу сите три испитувани групи не беа статистички значајни ($p = 0.17$) (табела 14).

Табела 14. Крускал - Валисов тест на разликите во намалувањето на површината на хроничните рани помеѓу испитуваните групи од осмата недела на терапијата до шестиот месец од следењето на пациентите

ГРУПИ	% намалување на површината на рана 6-ти месец / 8-ма недела		Вредност X и ниво на значајност p
	¹ средна вредност ± сд		
КГ	29.56 ± 38.3		X = 3.56 p = 0.17
ХБОТ 2.2 АТА	55.06 ± 53.3		
ХБОТ 2.0 АТА	50.28 ± 46.7		

¹средна вредност ± сд, аритметичка средна големина ± стандардна девијација

На контролниот преглед 6-от месец од почетокот на истражувањето, процентуално зголемена површина на раните имаа сличен процент на пациенти од трите анализирани групи и тоа 30.43 % (n = 7) од пациентите во КГ, 30.77 % (n = 4) од пациентите во групата третирана со 2.2 АТА протоколот на ХБОТ и 33.33 % (n = 5) од пациентите во групата третирана со 2.0 АТА протоколот на ХБОТ. Споредено со 8-та недела од терапијата, зголемена површина на раните имаа двајца пациенти повеќе во КГ и двајца пациенти помалку во групите третирани со двата протоколи на ХБОТ (табела 15).

Табела 15. Процентуална дистрибуција на променети хронични рани од осмата недела на терапијата до шестиот месец од следењето на пациентите

Промена на површина на рана 6-ти месец / 8-ма недела од следење на пациентите	ГРУПИ		
	КГ	2.2 АТА	2.0 АТА
	¹ n (%)	n (%)	n (%)
Намалена површина во %	16 (69.57)	9 (69.23)	10 (66.67)
Зголемена површина во %	7 (30.43)	4 (30.77)	5 (33.33)

¹n (%), број на пациенти со променети рани и нивна процентуална застапеност во заграда

На крајот од следењето на пациентите (6-от месец од почетокот на истражувањето, односно 4 месеци по завршената терапија), хроничните рани беа санирани, односно зараснати кај 40 % (n = 14) од пациентите во КГ, кај 74.29 % (n = 26) од пациентите во групата лекувана со 2.2 АТА протоколот на ХБОТ и кај 65.71 % (n = 23) од пациентите во групата третирана со 2.0 АТА протоколот на ХБОТ. Влошување на раните имаше кај 20 % (n = 7) од пациентите во КГ, кај 11.43 % (n = 4) од пациентите во групата ХБОТ 2.2 АТА и кај 14.29 % (n = 5) од пациентите во групата ХБОТ 2.0 АТА (табела 16).

Табела 16. Приказ на состојбата на хроничните рани кај испитуваните групи после шест месечно следење на пациентите

Состојба на рана по 6 месеци следење	ГРУПИ		
	КГ ¹ n (%)	2.2 АТА n (%)	2.0 АТА n (%)
Зарасната рана	14 (40)	26 (74.29)	23 (65.71)
Подобрување	14 (40)	5 (14.29)	7 (20)
Влошување	7 (20)	4 (11.43)	5 (14.29)

¹n (%), број на променети рани и нивната процентуална застапеност во заграда

Табела 16а. Приказ на значајноста на меѓугрупните разлики во состојбата на хроничните рани кај испитуваните групи после шест месечно следење на пациентите

ГРУПИ	Меѓугрупни разлики во состојбата на раните после 6 месечно следење
КГ / ХБОТ 2.2 АТА	¹ p = 0.013*
КГ / ХБОТ 2.0 АТА	p = 0.05
ХБОТ 2.2 АТА / ХБОТ 2.0 АТА	p = 0.76

¹p, ниво на значајност

* статистички значајна разлика

Овие резултати покажаа дека најдобро зараснување на хроничните рани имаа пациентите лекувани со 2.2 АТА протоколот на ХБОТ, а потоа следат пациентите третирани со 2.0

АТА протоколот на ХБОТ. Резултатите од статистичката анализа покажаа дека по шест месечно следење на пациентите, состојбата на хроничните рани беше статистички значајно различна помеѓу КГ и групата третирана со 2.2 АТА протоколот на ХБОТ ($p = 0.013$), во корист на пациентите третирани со ХБОТ, додека разликата помеѓу групата ХБОТ 2.0 АТА и КГ беше на границата на значајност ($p = 0.05$) (табела 16а).

Процентуалното просечно намалување на површината на хроничните рани во целиот период на следење (од 0-та недела до 6-от месец), беше најголемо во групата ХБОТ 2.2 АТА ($85.53 \pm 37.3 \%$), помало во групата ХБОТ 2.0 АТА ($81.93 \pm 37.3 \%$) и најмало во групата на стандардна терапија (КГ) ($58.59 \pm 45.6 \%$) (табела 17 и слика 8).

Табела 17. Крускал - Валисов тест на разликите во намалувањето на површината на хроничните рани помеѓу испитуваните групи од почетокот до шестиот месец од следењето на пациентите

ГРУПИ	% намалување на површина на рана 6-ти месец / 0-та недела	Вредност X и ниво на значајност p
	¹ средна вредност \pm сд	
КГ	58.59 ± 45.6	$X = 10.86$ $p = 0.004^*$
ХБОТ 2.2 АТА	85.53 ± 37.3	
ХБОТ 2.0 АТА	81.93 ± 37.3	

¹средна вредност \pm сд, аритметичка средна големина \pm стандардна девијација

* статистички значајна разлика

Разликите во процентуалното просечно намалување на површината на раните после шест месеци следење, споредено со почетокот на терапијата помеѓу трите анализирани групи беа статистички значајни ($p = 0.004$) (табела 17).

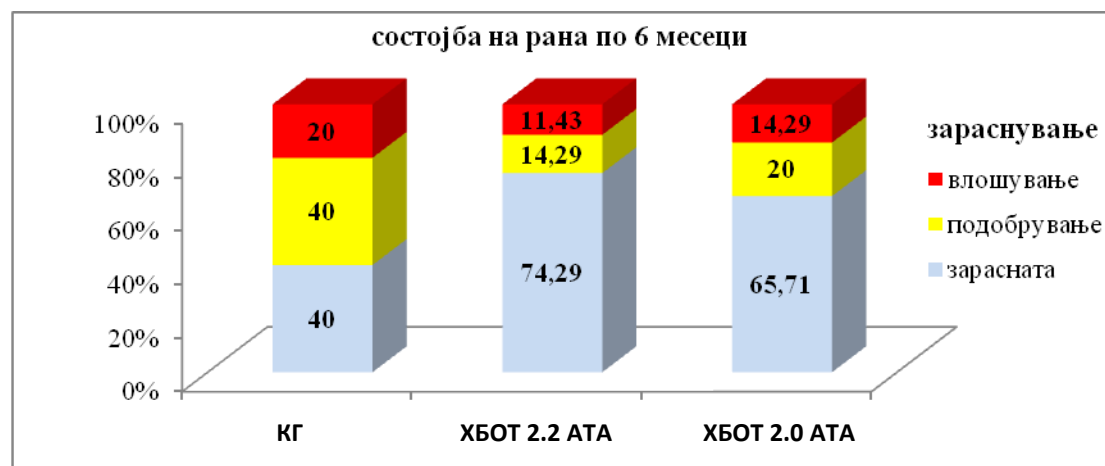
Пост - хок анализата за меѓугрупните разлики покажа дека оваа разлика најмногу се должи на статистички значајно поголемо просечно процентуално намалување на површината на хроничните рани во групата третирана со 2.2 АТА протокол на ХБОТ ($p = 0.017$), споредено со КГ. Статистички значајното вијание на групата ХБОТ 2.0 АТА е помало ($p = 0.049$) (табела 17а).

Табела 17а. Пост – хок анализа со Ман – Витни тест на меѓугрупните разлики во процентуалните промени на површината на хроничните рани од почетокот до шестиот месец од следењето на пациентите

ГРУПИ	Меѓугрупни разлики во процентуална промена на површина на рана 6-ти месец / 0-та недела пост - хок анализа (Ман - Витни тест)
КГ / ХБОТ 2.2 АТА	¹ п = 0.017
КГ / ХБОТ 2.0 АТА	п = 0.049
ХБОТ 2.2 АТА / ХБОТ 2.0 АТА	п = 1.0

¹п, ниво на значајност

*статистички значајна разлика



Слика 8. Дијаграм на процентуалната дистрибуција на променетите хронични рани после шест месечно следење на пациентите

Ткивната кислородна сатурацијата на почетокот на лекувањето помеѓу трите анализирани групи не беше статистички значајна ($p = 0.73$). Просечната сатурација со кислород изнесуваше $67.69 \pm 6.8 \%$ во КГ, $66.34 \pm 8.7 \%$ во групата третирана со 2.2 АТА протоколот на ХБОТ и $66.43 \pm 8.1 \%$ во групата третирана со 2.0 АТА протоколот на ХБОТ (табела 18, и слика 9).

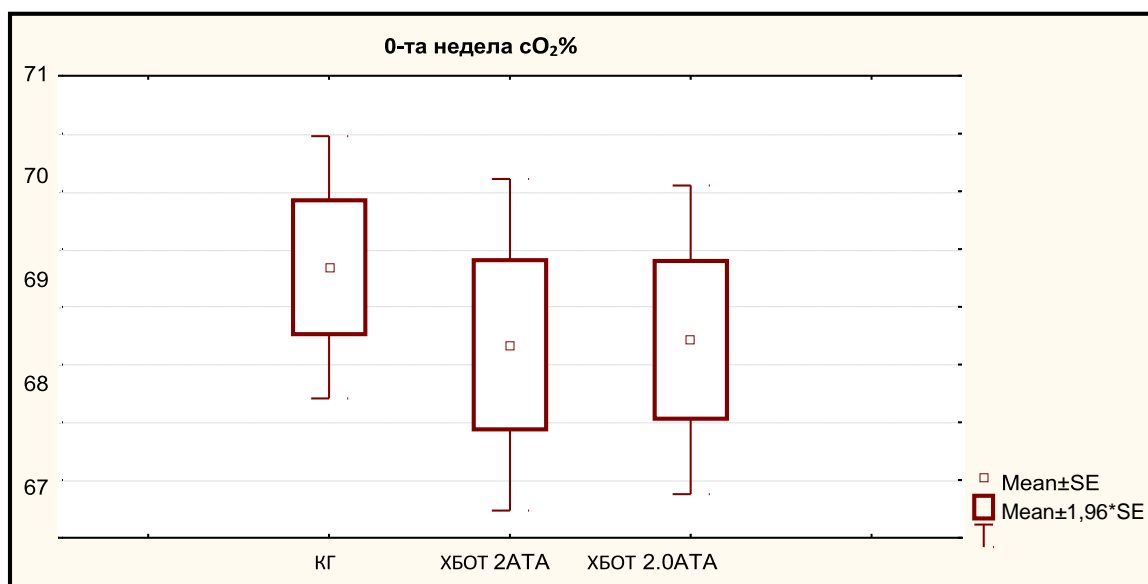
Табела 18. Анализа на варијанса на разликите во ткивната кислородна сатурација на хроничните рани кај испитуваните групи пред почетокот на терапијата

ГРУПИ	¹ cO ₂ % на раните / 0-та недела од ХБОТ		Вредност Ф и ниво на значајност п
	¹ средна вредност ± сд	² мин – макс	
КГ	67.69 ± 6.8	55 – 92	Ф = 0.32 п = 0.73
ХБОТ 2.2 АТА	66.34 ± 8.7	49 – 85	
ХБОТ 2.0 АТА	66.43 ± 8.1	52 – 88	

¹cO₂ %, ткивна кислородна сатурација на раните изразена во проценти

¹средна вредност ± сд, аритметичка средна големина ± стандардна девијација

²мин-макс, распон од минималната до максималната вредност



Слика 9. Графички приказ на дистрибуцијата на резултатите и средните вредности со стандардните девијации на ткивната кислородна сатурација на хроничните рани пред почетокот на терапијата

Начинот на лекување на пациентите, во времетраење од четири недели, имаше значајно влијание врз ткивната кислородна сатурацијата ($p = 0.00013$). Во КГ беше регистрирана значајно пониска сатурација со кислород, споредено со групите третирани со двата

протоколи на хипербарна кислородна терапија ($p = 0.001$ и $p = 0.0005$, последователно). Просечните вредности на ткивната кислородна сатурација, измерени по четири неделна терапија изнесуваа $64.09 \pm 6.8 \%$ во КГ, а беа со слични вредности во групите третирани со 2.2 АТА и 2.0 АТА протоколите на ХБОТ (71.0 ± 8.5 и $71.37 \pm 7.9 \%$, последователно) (табели 19 и 19а; и слика 10).

Табела 19. Анализа на варијанса на разликите во ткивната кислородна сатурација на хроничните рани кај испитуваните групи после четири неделна терапија

ГРУПИ	¹ сО ₂ % на раните / 4-та недела од ХБОТ		Вредност Ф и ниво на значајност п
	² средна вредност ± сд	³ мин – макс	
КГ	64.09 ± 6.8	54 – 87	Ф = 9.8 п = 0.00013*
ХБОТ 2.2 АТА	71.00 ± 8.5	54 – 91	
ХБОТ 2.0 АТА	71.37 ± 7.9	56 – 91	

¹сО₂ %, ткивна кислородна сатурација на раните изразена во проценти

²средна вредност ± сд, аритметичка средна големина ± стандардна девијација

³мин-макс, распон од минималната до максималната вредност

* статистички значајна разлика

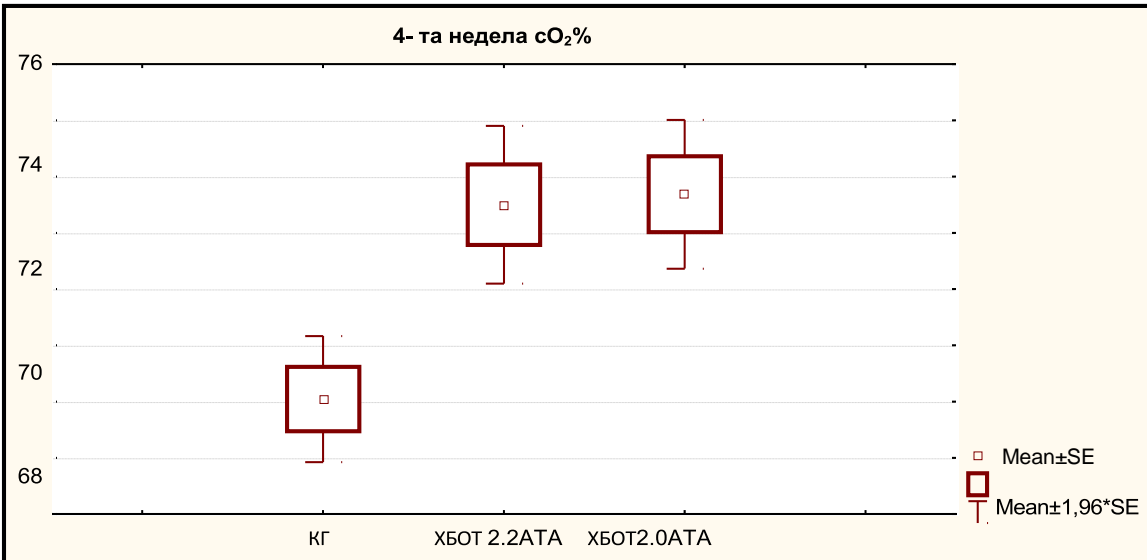
Табела 19а. Пост – хок анализа со Такиев ХСД тест на меѓугрупните разлики во ткивната кислородна сатурација на хроничните рани после четири неделна терапија

ГРУПИ	Меѓугрупни разлики во ¹ сО ₂ % / 4-та недела од ХБОТ пост - хок анализа (Такиев ХСД тест)
КГ / ХБОТ 2.2 АТА	² п = 0.001*
КГ / ХБОТ 2.0 АТА	п = 0.0005*
ХБОТ 2.2 АТА / ХБОТ 2.0 АТА	п = 0.98

¹сО₂ %, ткивна кислородна сатурација на раните изразена во проценти

²п, ниво на значајност

* статистички значајна разлика



Слика 10. Графички приказ на дистрибуцијата на резултатите и средните вредности со стандардните девијации на ткивната кислородна сатурација кај испитуваните групи после петири неделна терапија

Согласно резултатите во табела 20, ткивната кислородна сатурацијата (cO_2 %) значајно се разликуваше помеѓу сите три групи и после осум недели од почетокот на терапијата ($p < 0.0001$). Просечните вредности на cO_2 % во оваа временска точка изнесуваа 60.14 ± 7.5 % во КГ, 72.14 ± 8.3 % во групата третирана со 2.2 АТА протоколот на ХБОТ и 72.57 ± 8.2 % во групата третирана со 2.0 АТА протоколот на ХБОТ (табела 20, и слика 11).

Табела 20. Анализа на варијанса на разликите во ткивната кислородна сатурација на хроничните рани кај испитуваните групи после осум неделна терапија

ГРУПИ	¹ cO_2 % на рани / 8-ма недела од ХБОТ		Вредност Φ и ниво на значајност p
	² средна вредност \pm сд	³ min – max	
КГ	60.14 ± 7.5	50 – 83	$\Phi = 27.1$ $p = 0.00001^*$
ХБОТ 2.2 АТА	72.14 ± 8.3	55 – 92	
ХБОТ 2.0 АТА	72.57 ± 8.2	57 – 92	

¹ cO_2 %, ткивна кислородна сатурација на раните изразена во проценти

²средна вредност \pm сд, аритметичка средна големина \pm стандардна девијација

³мин-макс, распон од минималната до максималната вредност

* статистички значајна разлика

Меѓугрупните разлики покажаа дека оваа вкупна значајност се должи на статистички значајната разлика помеѓу контролната група и двете групи лекувани со ХБОТ ($p = 0.000104$) (табела 20а).

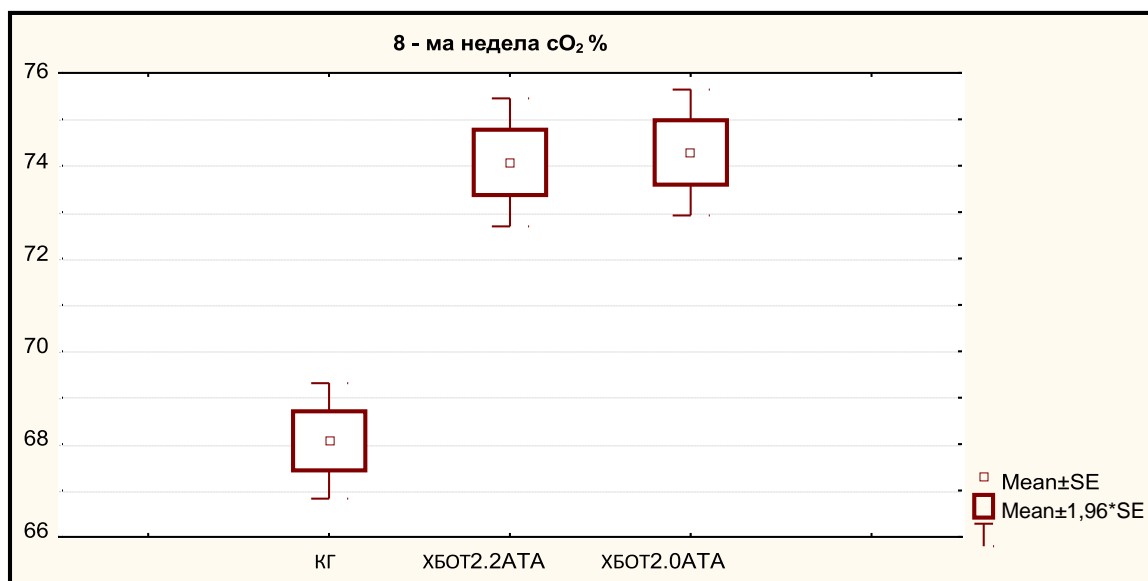
Табела 20а. Пост – хок анализа со Такиев ХСД тест на меѓугрупните разлики во ткивната кислородна сатурација на хроничните рани кај испитуваните групи после осум неделна терапија

ГРУПИ	Меѓугрупни разлики во $^1sO_2\%$ / 8-ма недела од ХБОТ пост - хок анализа (Такиев ХСД тест)
КГ / ХБОТ 2.2 АТА	$^2p = 0.000104^*$
КГ / ХБОТ 2.0 АТА	$p = 0.000104^*$
ХБОТ 2.2 АТА / ХБОТ 2.0 АТА	$p = 0.973$

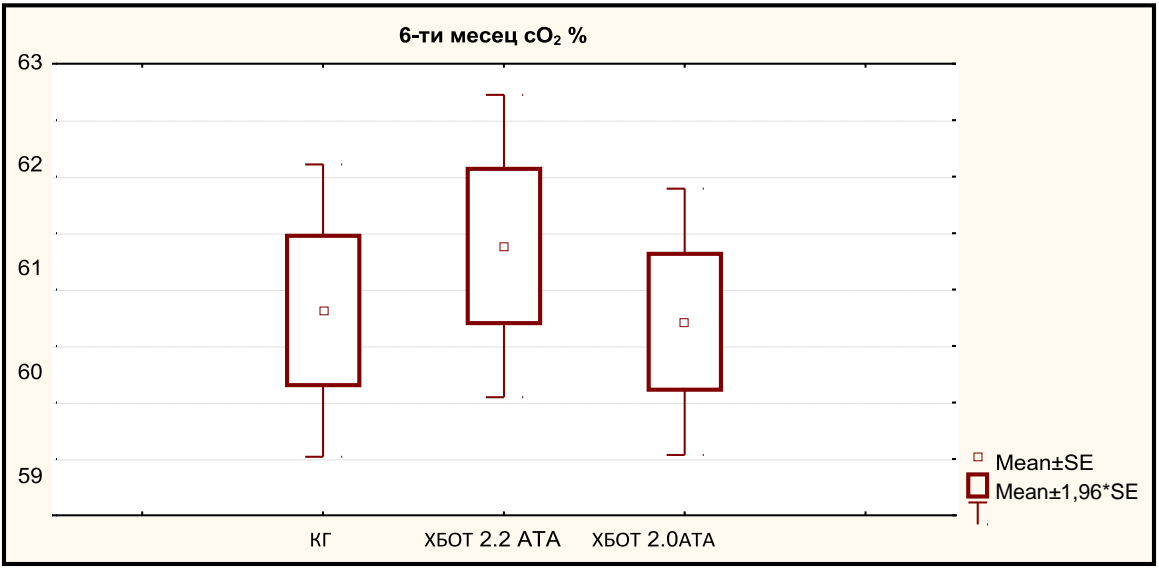
$^1sO_2\%$, ткивна кислородна сатурација на раните

2p , ниво на значајност

* статистички значајна разлика



Слика 11. Графички приказ на дистрибуцијата на резултатите и средните вредности со стандардните девијации на ткивната кислородна сатурација во испитуваните групи после осум неделна терапија



Слика 12. Графички приказ на дистрибуцијата на резултатите и средните вредности со стандардните девијации на ткивната кислородна сатурација кај испитуваните групи после шест месечно следење на пациентите

4.2. Промени на хроничните рани кај испитуваните групи во текот на лекувањето со стандардна и хипербарна оксигено терапија

4.2.1. Контролна група со хронични рани лекувани со стандардна терапија

Половите разлики во КГ, пред и после терапијата се прикажани во табелите 22 и 23.

Табела 22. Ман - Витни тест на половите разлики во површината на хроничните рани кај контролната група пред почетокот на стандардна терапија

Пол	Површина на рана 0-та недела / cm^2 кај КГ		Вредност Z и ниво на значајност p
	¹ средна вредност \pm сд	медијана ² (ИКР)	
Мажи	13.88 \pm 18.9	6.35 (3.1 – 15.2)	$Z = 0.8$ $p = 0.44$
Жени	7.52 \pm 7.1	5.09 (3.22 – 7.58)	

¹средна вредност \pm сд, аритметичка средна големина \pm стандардна девијација

²ИКР, интерквартилен ранг

Полот на пациентите кои примаа стандардна терапија немаше значајно влијание врз површината на хроничните раните пред и после завршеното лекување ($p = 0.44$ и $p = 0.41$, последователно) (табели 22 и 23).

Табела 23. Ман - Витни тест на половите разлики во површината на хроничните рани кај контролната група после шест месечно следење на пациентите

Пол	Површина на рана по 6-ти месец / cm^2 кај КГ		Вредност Z и ниво на значајност p
	¹ средна вредност \pm сд	медијана ² (ИКР)	
Мажи	8.83 \pm 14.4	2.7 (0 – 13)	$Z = 0.8$ $p = 0.41$
Жени	3.51 \pm 6.9	1.37 (0 – 3.53)	

¹средна вредност \pm сд, аритметичка средна големина \pm стандардна девијација

²ИКР, интерквартилен ранг

Површината на хроничните рани не корелираше значајно со возраста на пациентите лекувани со стандардна терапија пред и поосле завршеното лекување ($p = 0.79$ и $p = 0.52$, последователно) (табела 24).

Табела 24. Спирманов коефициент на корелација помеѓу возраста и површината на хроничните рани кај контролната група пред и после стандардна терапија

Корелација (контролната група)	¹ Р	² п
Возраст / површина на рана 0-та недела	-0.256	п = 0.79
Возраст / површина на рана по 6-ти месец	-0.111	п = 0.52

¹Р, Спирманов коефициент на корелација

²п, ниво на значајност на корелацијата

Согласно резултатите прикажани во табела 25 и слика 13, во анализираниот временски период од 6 месеци, кај контролната група беше регистриран тренд на намалување на површината на хроничните рани од $6.05 \pm 16 \text{ cm}^2$ пред почетокот на лекувањето, се до $2.7 \pm 12.5 \text{ cm}^2$ после 6 месечно следење на пациентите.

Табела 25. Дескриптивна статистика на површината на хроничните рани кај контролната група во однос на разни периоди од стандардната терапија

Период на следење	Површина на рана / cm^2 кај контролна група	
	¹ средна вредност \pm сд	медијана ² (ИКР)
0-та недела	6.05 ± 16.0	6.05 (3.13 – 12.38)
4-та недела	5.00 ± 15.0	10.39 (2.0 – 11.38)
8-ма недела	4.73 ± 14.6	9.01 (0 – 11.81)
6-ти месец	2.70 ± 12.5	7.01 (0 – 12.01)

¹средна вредност \pm сд, аритметичка средна големина \pm стандардна девијација

²ИКР, интерквартилен ранг

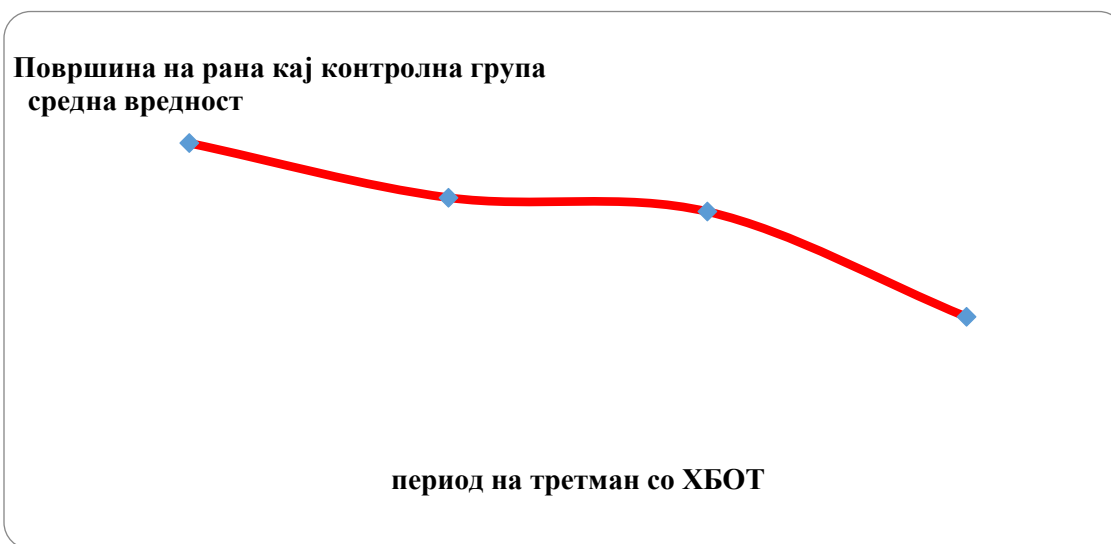
Тестираните разлики во површината на хроничните рани за сите временски интервали од следењето на пациентите, беа високо статистички значајни. Површината на раните беше сигнификантно помала 4-та недела од почетокот на лекувањето, во споредба со површината измерена пред да се започне со стандардна терапија ($p = 0.000018$); значајно помала 8-та недела во споредба со 4-та недела од терапијата ($p = 0.000003$); како и значајно помала 6-от месец од следењето на пациентите, во споредба со 8-та недела од третманот со стандардна терапија ($p = 0.024$). За $p = 0.000009$ беше потврдена значајно помала

површина на хроничните рани на крајот од следењето на пациентите (по 6 месеци), споредено со почетокот на лекувањето со стандардна терапија (табела 25а).

Табела 25а. Вилкоксонов ранг – сума тест на разликите во површината на хроничните рани кај контролната помеѓу разни периоди од следењето на пациентите

Период на следење кај контролната група	Вредност Z и ниво на значајност p
4-та недела / 0-та недела	Z = 4.3 p = 0.000018*
8-ма недела / 4-та недела	Z = 4.6 p = 0.000003*
6-ти месец / 8-ма недела	Z = 2.2 p = 0.024*
6-ти месец / 0-та недела	Z = 4.4 p = 0.000009*

*статистички значајна разлика



Слика 13. Дијаграм на промените во површината на хроничните рани кај контролната група во текот на разни периоди од следењето на пациентите

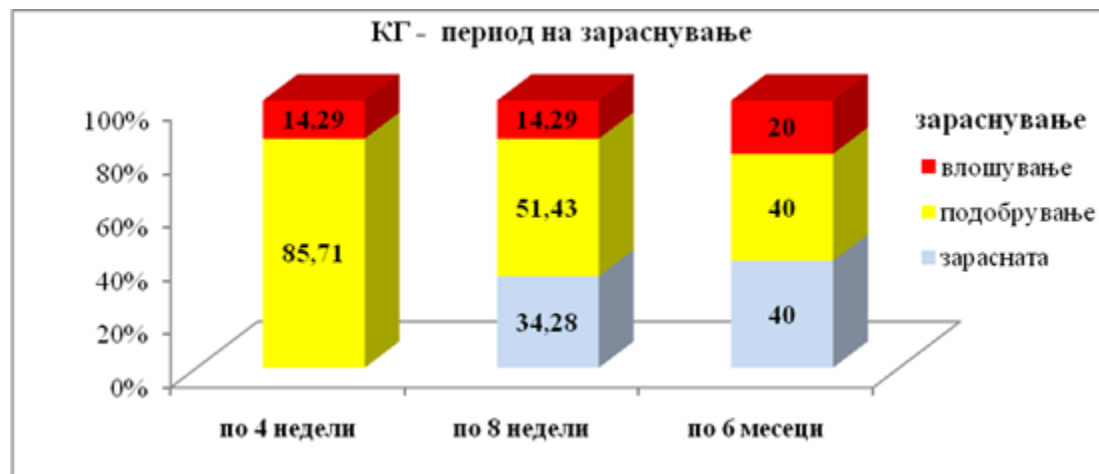
Во контролната група немаше пациенти со зарасната хронична рана по 4 недели од почетокот на лекувањето со стандардна терапија, додека после 8 недели третман, како и 6-от месец од следењето на раните, тие зараснаа кај 34.3 % (n = 12) и кај 40 % (n = 14) од

пациентите, последователно. Наод на влошување на раната имаа 14.3 % (n = 5) од пациентите, како после 4 недели, така и после 8 недели од аплицираната стандардна терапија, како и 20 % (n = 7) од пациентите по нивното 6 месечно следење (табела 26 и слика 14).

Табела 26. Дистрибуција на променети хронични рани кај контролната група во текот на разни периоди од следењето на пациентите

Состојба на рана	Периоди на контрола на раните кај контролната група		
	¹ n (%) по 4 недели	n (%) по 8 недели	n (%) по 6 месеци
Зарасната рана	0	12 (34.28)	14 (40)
Подобрена рана	30 (85.71)	18 (51.43)	14 (40)
Влошена рана	5 (14.29)	5 (14.29)	7 (20)

¹n (%), број на променети рани и нивната процентуалната застапеност во заграда



Слика 14. Дијаграм на процентуалната застапеност на променети хронични рани кај контролната група во текот на разни периоди од следењето на пациентите

Статистички значајна беше разликата во зараснати, подобрени или влошени рани по 8 недели лекување со стандардна терапија, споредено со состојбата на раните по 4 недели лекување ($p = 0.0084$), додека разликата во временскиот интервал од осум неделна стандардна терапија се до крајот на истражувањето (6-от месец) не беше статистички значајна (табела 26а).

Табела 26а. Вилкоксонов ранг – сума тест на разликите во дистрибуцијата на поменетите хронични рани кај контролната група во текот на разни периоди од следењето на пациентите

Периоди на следење	Површина на рана кај контролна група	
	Вредност Z и ниво на значајност p	
8-ма недела / 4-та недела	Z = 2.6	p = 0.0084*
6-ти месец / 8-ма недела	Z = 0.0	p = 1.0

*статистички значајна разлика

Во табела 27 прикажана е дистрибуцијата на испитаниците од контролната група во однос на промената во состојбата на раните на контролата после 8 неделна стандардна терапија, споредено со периодот на 4 недели од почетокот на лекувањето, како и после 6 месеци од следењето на пациентите, споредено со 8 неделното лекување со стандардна терапија.

Табела 27. Дистрибуција на променети хронични рани кај контролната група после осум неделна стандардна терапија споредено со разни периоди од следењето на пациентите

Состојба на рана	Период на зараснување кај контролна група	
	8 недела / 4 недела	6 месец / 8 недела
	¹ n (%)	n (%)
Нема промена	19 (54.28)	29 (82.86)
Подобрена → зарасната рана	12 (34.28)	2 (5.71)
Подобрена → влошена рана	2 (5.71)	3 (8.57)
Влошена → подобрена рана	2 (5.71)	1 (2.86)

¹n (%), број на променети рани и нивната процентуалната застапеност во заграда

Во групата од 30 пациенти од контролната група кои после 4 недели лекување со стандардна терапија имаа подобрување на раната, кај 12 од нив после 8 неделно лекување беше присутно зараснување на хроничните рани, додека кај двајца пациенти имаше влошување. Во групата од 5 пациенти кои после 4 недели лекување имаа влошување на

раните, кај 3 од нив и после 8 недели лекување со стандардна терапија раната покажа влошување (табела 28).

Табела 28. Дистрибуција на променети хронични рани кај контролната група во период од четвртата до осмата недела на стандардна терапија

Контролна група – состојба на рана изразено во ¹ н	Зараснување на рана од 4-та до 8-ма недела			Вкупно
	Зараснати рани	Подобрени рани	Влошени рани	
Подобрена рана	¹ 12	16	2	30
Влошена рана	0	2	3	5
Вкупно	12	18	5	35

¹н, број на рани

Сите 12 пациенти од КГ кои после 8 неделна стандардна терапија беа со зараснати хронични рани, ја имаа истата состојба на раните и после 6 месеци од почетокот на истражувањето. Во групата од 18 пациенти кои после 8 недели лекување имаа подобрување на раните, кај двајца од нив после 6 месеци следење раните беа зараснати, а кај тројца беа влошени. Во групата од 5 пациенти кои после 8 неделна стандардна терапија имаа влошување на раните, кај 4 пациенти и после 6 месеци од почетокот на истражувањето раните и понатаму беа влошени (табела 29).

Табела 29. Дистрибуција на променети хронични рани кај контролната група во период од осмата недела на стандардна терапија до шестиот месец од следењето на пациентите

Контролна група – состојба на рана изразено во ¹ н	Зараснување на рана од 8-ма недела до 6-ти месец			Вкупно
	Зарасната рана	Подобрена рана	Влошена рана	
Зарасната рана	12	0	0	12
Подобрена рана	2	13	3	18
Влошена рана	0	1	4	5
Вкупно	14	14	7	35

¹н, број на рани

Табела 30. Дескриптивна статистика на ткивната кислородна сатурација кај контролната група во разни периоди од следењето на пациентите

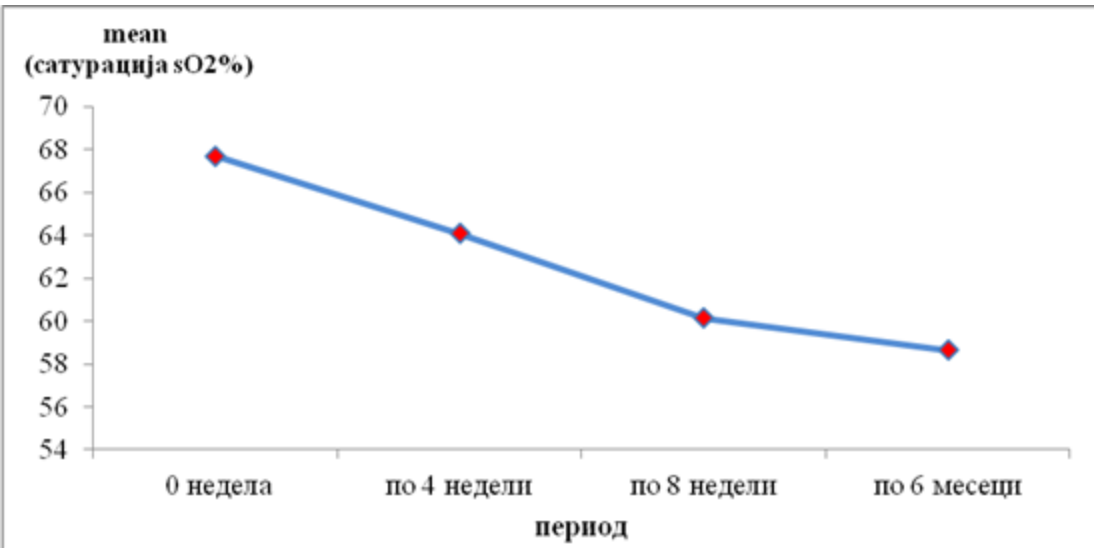
Контролна група - периоди на следење	Сатурација ¹ сО ₂ % на рана	
	² средна вредност ± сд	³ мин – макс
0-та недела	67.69 ± 6.8	55 – 92
4-та недела	64.09 ± 6.8	54 – 87
8-ма недели	60.14 ± 7.5	50 – 83
6-ти месеци	58.63 ± 7.8	47 – 77

¹сО₂ %, ткивна кислородна сатурација

²средна вредност ± сд, аритметичка средна големина ± стандардна девијација

³мин – макс, распон од минимална до максимална вредност

Во групата на пациенти третирани со стандардна терапија, во анализираниот временски период од 6 месеци, ткивната кислородна сатурација се намалуваше и имаше просечни вредности од 67.69 ± 6.8 % пред почетокот на лекувањето, 64.09 ± 6.8 % после 4 недели терапија, 60.14 ± 7.5 % после 8 недели терапија и 58.63 ± 7.8 % после 6 месеци од почетокот на истражувањето (табела 30 и слика 15).



Слика 15. Дијаграм на промените во ткивната кислородна сатурација кај контролната група во текот на разни периоди од следењето на пациентите

Табела 30а. Т - тест на разликите во ткивната кислородна сатурација кај контролната група помеѓу разни периоди од следењето на пациентите

Периоди на следење	Сатурација sO2% кај контролна група
	Вредност т и ниво на значајност п
0-та недела / 4-та недела	т = 6.3 п = 0.00001*
4-та недела / 8-ма недела	т = 7.0 п = 0.00001*
8-ма недела / 6-ти месец	т = 2.4 п = 0.021*
0-та недела / 6-ти месец	т = 6.9 п = 0.000001*

¹sO₂ %, ткивна кислородна сатурација

*статистички значајна разлика

Статистичката анализа потврди дека сатурацијата со кислород беше значајно пониска четвртата недела од лекувањето, споредено со почетната вредност (п = 0.00001); осмата недела од лекувањето во однос на четвртата недела (п = 0.00001); и шестиот месец од истражувањето во однос на осмата недела од лекувањето со стандардна терапија (п = 0.021). За п = 0.000001 беше потврдена значајно помала ткивна кислородна сатурација на крајот на следењето по 6 месеци од почетокот на истражувањето, споредено со периодот пред почетокот на лекувањето со стандардна терапија (0-та недела) (табела 30а).

Табела 31. Т - тест на разликите во ткивната кислородна сатурација кај контролната група после четири неделна стандардна терапија

Контролна група – состојба на рана	Сатурација ¹ сО ₂ % - 4-та недела		Вредност т и ниво на значајност п
	² н	³ средна вредност ±сд	
Подобрена рана	30	63.87 ± 6.9	т = 0.5 п = 0.65
Влошена рана	5	65.40 ± 5.7	

¹сО₂ %, ткивна кислородна сатурација

²н, број на пациенти

³средна вредност ± сд, аритметичка средна големина ± стандардна девијација

Кај пациентите од контролната група после 4 недели од почетокот на лекувањето не беше регистрирана сигнификантна разлика во ткивната кислородна сатурација во зависност од состојбата на раната (п = 0.65). Разликата во ткивната кислородна сатурација не беше статистички значајно пониска кај пациентите со подобрена рана (63.87 ± 6.9 %), наспроти оние со влошена рана (65.40 ± 5.7 %) (табела 31).

Статистички значајна разлика се потврди во ткивната кислородна сатурација помеѓу пациентите од КГ со зарасната, подобрена и влошена рана, 8 недели од почетокот на лекувањето (п = 0.00011). Пост - хок анализата на меѓугрупните разлики покажа дека оваа вкупна значајност се должи на значајно пониска сатурација со кислород во групата пациенти со зарасната рана (54.17 ± 1.9 %), во споредба со групата пациенти со подобрена рана (61.78 ± 7.7 %) (п = 0.0039), како и во однос на групата пациенти со влошена рана (68.60 ± 3.4 %) (п = 0.0003) (табели 32 и 32а).

Табела 32. Анализа на варијанса на разликите во ткивната кислородна сатурација кај контролната група после осум неделна стандардна терапија

Контролна група – состојба на рана	Сатурација ¹ сО ₂ % - 8-та недела		Вредност Φ и ниво на значајност п
	² н	³ средна вредност ± сд	
Зарасната рана	12	54.17 ± 1.9	Φ = 12.3 п = 0.00011*
Подобрена рана	18	61.78 ± 7.7	
Влошена рана	5	68.60 ± 3.4	

¹сО₂ %, ткивна кислородна сатурација

²н, број на пациенти

³средна вредност ± сд, аритметичка средна големина ± стандардна девијација

* статистички значајна разлика

Пациентите со подобрена и влошена рана немаа статистички значајно различна ткивна кислородна сатурација после осмата недела по почетокот на лекувањето на хроничните рани со стандардна терапија (п = 0.068), а истата не беше статистички значајно пониска кај пациентите со подобрена рана (табели 32 и 32а).

Табела 32а. Пост – хок анализа со Такиев ХСД тест на меѓугрупните разлики во ткивната кислородна сатурација кај контролната група после осум неделна стандардна терапија

Контролна група – состојба на рана	Меѓугрупни разлики во ¹ сО ₂ % / 8-та недела пост - хок анализа (Такиев ХСД тест)
Зарасната / подобрена рана	² п = 0.0039*
Зарасната / влошена рана	п = 0.0003*
Влошена / влошена рана	п = 0.068

¹сО₂ %, ткивна кислородна сатурација

²п, ниво на значајност

* статистички значајна разлика

На крајот на следењето на пациентите, после 6 месеци од почетокот на истражувањето, ткивната кислородна сатурација значајно се разликуваше во зависност од состојбата на

раната ($p = 0.00003$) (табела 33). Сите меѓугрупни компарации помеѓу пациентите со зарасната / подобрена рана, зарасната / влошена рана, и влошена / влошена рана, беа статистички значајни ($p = 0.019$, $p = 0.00014$ и $p = 0.012$, последователно) (табела 33а). Просечната ткивна кислородна сатурација изнесуваше 53.21 ± 2.2 % кај пациентите со зарасната рана, 59.50 ± 8.5 % кај пациентите со подобрена и 59.50 ± 8.5 % кај пациентите со влошена рана, при што беше најниска кај пациентите со зарасната рана (табела 33 и слика 16).

Табела 33. Анализа на варијанса на разликите во ткивната кислородна сатурација кај контролната група после шест месечно следење на пациентите

Контролна група – состојба на рана	Сатурација $^1\text{сO}_2\%$ - 6-от месец	Вредност Ф и ниво на значајност п
	2 средна вредност \pm сд	
Зарасната рана	53.21 ± 2.2	$\Phi = 14.8$ $p = 0.00003^*$
Подобрена рана	59.50 ± 8.5	
Влошена рана	67.71 ± 3.6	

$^1\text{сO}_2$ %, ткивна кислородна сатурација

2 средна вредност \pm сд, аритметичка средна големина \pm стандардна девијација

* статистички значајна разлика

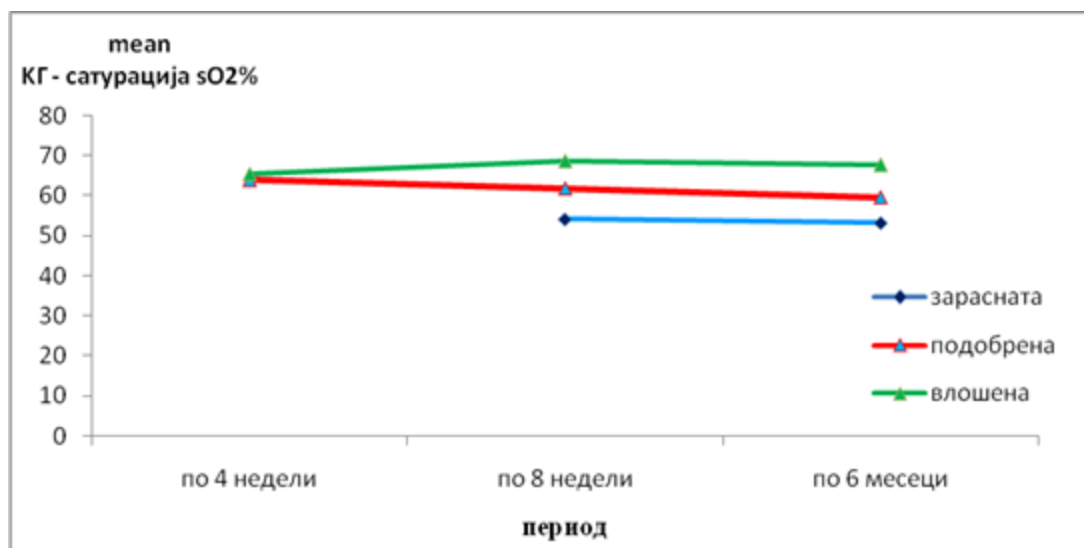
Табела 33а. Пост – хок анализа со Такиев ХСД тест на меѓугрупните разлики во ткивната кислородна сатурација кај контролната група после шест месечно следење на пациентите

Контролна група – состојба на рана	Меѓугрупни разлики во $^1\text{сO}_2\%$ / 6-ти месец пост - хок анализа (Такиев ХСД тест)
Зарасната / подобрена рана	$p = 0.019^*$
Зарасната / влошена рана	$p = 0.00014^*$
Влошена / влошена рана	$p = 0.012^*$

$^1\text{сO}_2$ %, ткивна кислородна сатурација

2 п, ниво на значајност

* статистички значајна разлика



Слика 16. Дијаграм на промените во ткивната кислородна сатурација кај пациентите со зараснати, подобрени и влошени хронични рани кај контролната група во разни периоди од следењето на пациентите

4.2.2. Група на пациенти со хронични рани лекувани со 2.2 АТА протокол на хипербарна оксигено терапија

Површината на хроничните рани пред почетокот и после завршетокот на лекувањето со 2.2 АТА протокол на хипербарна оксигено терапија, не се значајно разликуваше помеѓу машките и женски пациенти ($p = 0.84$ и $p = 0.45$, последователно) (табели 34 и 35).

Табела 34. Ман - Витни тест на половите разлики во површината на хроничните рани пред лекувањето со хипербарна кислородна терапија според 2.2 АТА протокол

Пол	Површина на рана 0-та недела / cm^2 кај група ХБОТ 2.2 АТА		Вредност Z и ниво на значајност p
	¹ средна вредност \pm сд	медијана ² (ИКР)	
Мажи	13.23 \pm 23.1	6.22 (2.63 – 10.83)	Z = 0.2 p = 0.84
Жени	6.90 \pm 3.8	5.81 (3.34 – 10.48)	

¹средна вредност \pm сд, аритметичка средна големина \pm стандардна девијација

²ИКР, интерквартилен ранг

Табела 35. Ман - Витни тест на половите разлики во површината на хроничните рани лекувани со хипербарна кислородна терапија според 2.2 АТА протокол после шест месечно следење на пациентите

Пол	Површина на рана по 6-ти месец / cm^2 кај група ХБОТ 2.2 АТА		Вредност Z и ниво на значајност p
	¹ средна вредност \pm сд	медијана ² (ИКР)	
Мажи	2.91 \pm 6.8	0 (0 – 0.73)	Z = 0.8 p = 0.45
Жени	0.63 \pm 2.04	0 (0 – 0)	

¹средна вредност \pm сд, аритметичка средна големина \pm стандардна девијација

²ИКР, интерквартилен ранг

Не беше констатирана статистички значајна поврзаност помеѓу површината на хроничните рани и возраста на пациентите лекувани со ХБОТ според 2.2 АТА протокол, пред и после аплицираната терапија (p = 0.22 и p = 0.44, последователно) (табела 36).

Табела 36. Спирманов коефициент на корелација помеѓу возраста и површината на хроничните рани кај пациентите пред и после лекување со хипербарна кислородна терапија според 2.2 АТА протокол

Корелација (група ХБОТ 2.2 АТА)	¹ Р	² п
Возраст / површина на рана 0-та недела	-0.211	п = 0.22
Возраст / површина на рана по 6-ти месец	-0.136	п = 0.44

¹Р, Спирманов коефициент на корелација

²п, ниво на значајност на корелација

Во анализираниот временски период од 6 месеци, кај пациентите лекувани со 2.2 АТА протоколот на ХБОТ беше регистрирано намалување на површината на раните во сите временски точки од истражувањето, 0-та недела, 4-та недела, 8-та недела и 6-от месец од истражувањето (10.34 ± 17.3 , 7.13 ± 14.6 , 3.74 ± 8.1 и 1.87 ± 5.3 cm^2 , последователно) (табела 37 и слика 17).

Разликите во површината на хроничните рани во сите периоди на лекување со 2.2 АТА протокол на хипербарна кислородна терапија беа статистички значајни (табела 37а).

Табела 37. Дескриптивна статистика на површината на хроничните рани лекувани со хипербарна кислородна терапија според 2.2 АТА протокол во разни периоди од следењето на пациентите

Период на следење	Површина на рана / cm^2 кај група ХБОТ 2.2 АТА	
	¹ средна вредност \pm сд	медијана ² (ИКР)
0-та недела	10.34 ± 17.3	5.91 (3.26 – 10.76)
4-та недела	7.13 ± 14.6	2.6 (1.13 – 7.15)
8-ма недела	3.74 ± 8.1	0 (0 – 4.49)
6-ти месец	1.87 ± 5.3	0 (0 – 0.25)

¹средна вредност \pm сд, аритметичка средна вредност \pm стандардна девијација

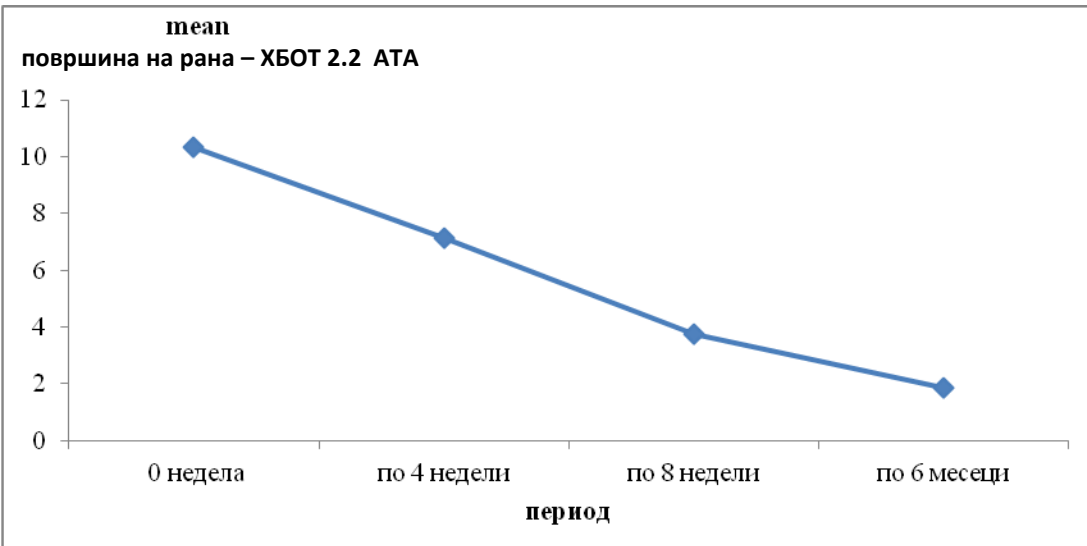
²ИКР, интерквартилен ранг

Табела 37а. Вилкоксонов ранг – сума тест на разликите во површината на хроничните рани лекувани со хипербарна кислородна терапија според 2.2 АТА протокол во разни периоди од следењето на пациентите

Период на следење - Група ХБОТ 2.2 АТА	Вредност Z и ниво на значајност p
4-та недела / 0-та недела	Z = 4.99 p = 0.000001*
8-ма недела / 4-та недела	Z = 4.98 p = 0.000001*
6-ти месец / 8-ма недела	Z = 1.70 p = 0.0087*
6-ти месец / 0-та недела	Z = 4.60 p = 0.000004*

* статистички значајна разлика

Во групата пациенти лекувани според 2.2 АТА протокол на ХБОТ, немаше пациенти со зарасната рана после 4 недели од почетокот на лекувањето. После 8 неделно лекување, како и после 6 месеци од почетокот на истражувањето имаше 62.86 % (n = 22) и 74.29 % (n = 26), последователно, пациенти со зараснати рани. Наод на влошување на раните имаше кај 8.57 % (n = 3) од пациенти после 4 неделно лекување, кај 5.71 % (n = 2) од пациентите после 8 неделно лекување и кај 11.42 % (n = 4) од пациенти после 6 месеци од почетокот на истражувањето (табела 38 и слика 18).



Слика 17. Дијаграм на промените во површината на хроничните рани лекувани со хипербарна оксигено терапија според 2.2 АТА протокол во разни периоди од следењето на пациентите

Табела 38. Дистрибуција на променети хронични рани лекувани со хипербарна оксигено терапија според 2.2 АТА протокол во текот на разни периоди од следењето на пациентите

Состојба на рана	Периоди на контрола на раните кај групата ХБОТ 2.2 АТА		
	после 4 недели	после 8 недели	после 6 месеци
Зарасната рана	0	22 (62.86)	26 (74.29)
Подобрена рана	32 (91.43)	11 (31.43)	5 (14.29)
Влошена рана	3 (8.57)	2 (5.71)	4 (11.42)

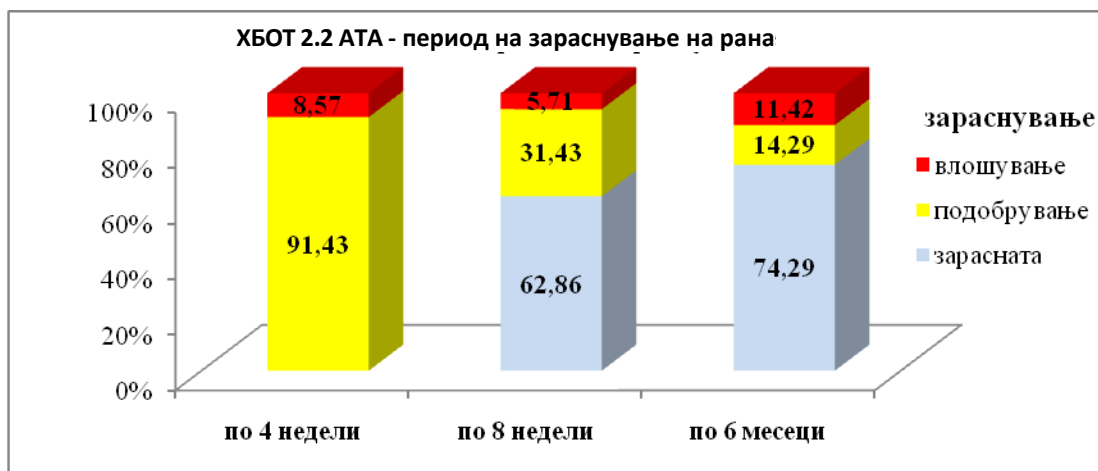
¹n (%), број на променети рани и нивна процентуална застапеност во заграда

Статистички значајна беше разликата во зараснати, подобрени или влошени рани после 8 недели лекување, споредено со состојбата на раните по 4 неделно лекување со 2.2 АТА протокол на ХБОТ ($p = 0.000027$). Исто така, разликата во зараснати, подобрени или влошени рани помеѓу временскиот интервал 6 месеци / 8 недели, исто така, беше статистички значајна ($p = 0.046$) (табела 38а).

Табела 38а. Вилкоксонов ранг – сума тест на разликите во дистрибуцијата на променетите хронични рани лекувани со хипербарна кислородна терапија според 2.2 АТА протокол во текот на разни периоди од следењето на пациентите

Период на следење	Површина на рана кај група ХБОТ 2.2 АТА
	Вредност Z и ниво на значајност
8-ма недела / 4-та недела	Z = 4.2 p = 0.000027*
6-ти месец / 8-ма недела	Z = 0.74 p = 0.046*

* статистички значајна разлика



Слика 18. Дијаграм на процентуалната дистрибуција на променетите хронични рани лекувани со хипербарна кислородна терапија според 2.2 АТА протокол во разни периоди од следењето на пациентите

Во табела 39 прикажана е дистрибуцијата на променетите хронични рани во групата третирана со хипербарна кислородна терапија според 2.2 АТА протоколот. При контролата од 8 недели по лекувањето, споредено со 4-та недела од почетокот на лекувањето 62.86 % од хроничните рани беа зараснати; додека 6-от месец од истражувањето, споредено со 8-та недела од почетокот на лекувањето, дополнителни 11.4 % од хроничните рани беа зараснати.

Табела 39. Дистрибуција на променети хронични рани лекувани со хипербарна кислородна терапија според 2.2 АТА протокол после осум неделен третман споредено со разни периоди од следењето на пациентите

Состојба на рана	Период на зараснување кај ХБОТ 2.2 АТА	
	8 недела / 4 недела ¹ н (%)	6 месец / 8 недела н (%)
Нема промена	12 (34.29)	29 (82.86)
Подобрена → зарасната рана	22 (62.86)	4 (11.43)
Подобрена → влошена рана	/	2 (5.71)
Влошена → подобрена рана	1 (2.86)	/

¹н (%), број на променети рани и нивната процентуална застапеност во заграда

Во групата од 32 пациенти лекувани со 2.2 АТА протоколот на ХБОТ, кои по 4 недели лекување имаа подобрување на хроничните рани, кај 22 од нив после 8 неделно лекување беше регистрирано зараснување на раните. Од 3 пациенти кои после 4 недели лекување имаа влошување на раните, само кај еден пациент имаше подобрување на раната, додека кај двајца пациенти и после 8-та недела од лекувањето раните беа влошени (табела 40).

Табела 40. Дистрибуција на променети хронични рани лекувани со хипербарна кислородна терапија според 2.2 АТА протокол во период од четвртата до осмата недела од третманот

ХБОТ 2.2 АТА – состојба на рана, изразено во ¹ н	Зараснување на рана 4-та / 8-ма недела			Вкупно
	Зарасната рана	Подобрена рана	Влошена рана	
Подобрена рана	22	10	0	32
Влошена рана	0	1	2	3
Вкупно	22	11	2	35

¹н, број на рани

Сите 22 пациенти лекувани со 2.2 АТА протоколот на ХБОТ, кои после 8 недели лекување имаа зарасната рана, ја имаа истата состојба на раната и после 6 месеци. Во групата од 11 пациенти со подобрени рани после 8 неделно лекување, кај 4 од нив после 6 месеци раната беше зараснета, кај 5 пациенти беше подобрена и кај 2 пациенти раната беше влошена. Овие двајца пациенти имаа влошување на раната и после 6 месеци следење на пациентите (табела 41).

Табела 41. Дистрибуција на променети хронични рани лекувани со хипербарна кислородна терапија според 2.2 АТА протокол во период од осмата недела на третманот до шестиот месец од следењето на пациентите

ХБОТ 2.2 АТА – состојба на рана, изразено во ¹ н	Зараснување на рана 8-ма недела / 6-ти месец			Вкупно
	Зарасната рана	Подобрена рана	Влошена рана	
Зарасната рана	22	0	0	22
Подобрена рана	4	5	2	11
Влошена рана	0	0	2	2
Вкупно	26	5	4	35

¹н, број на рани

Табела 42. Дескриптивна статистика на ткивната кислородна сатурација во разни периоди од лекувањето на хроничните рани со хипербарна кислородна терапија според 2.2 АТА протокол

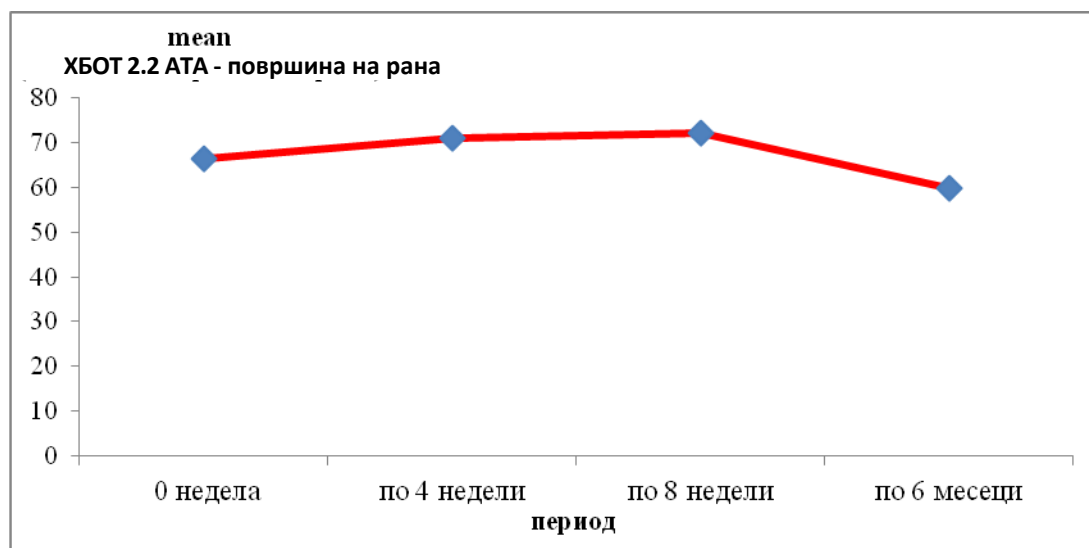
ХБОТ 2.2. АТА – периоди на третман	Сатурација ¹ сО ₂ % на рана	
	² средна вредност ± сд	³ мин – макс
0-та недела	66.34 ± 8.7	49 – 85
4-та недела	71.0 ± 8.5	54 – 91
8-та недела	72.14 ± 8.3	55 – 92
6-от месец	59.77 ± 8.1	46 – 77

¹сО₂ %, ткивна кислородна сатурација

²средна вредност ± сд, аритметичка средна големина ± стандардна девијација

³мин – макс, распон од минимална до максимална вредност

Во групата на пациенти лекувани со 2.2 АТА протоколот на ХБОТ, во анализираниот временски период од 6 месеци, највисока ткивна кислородна сатурација беше измерена пред почетокот на терапијата ($66.34 \pm 8.7 \%$), а најниска после 6 месеци од почетокот на истражувањето ($59.77 \pm 8.1 \%$). Просечната сатурација со кислород покажа слични вредности 4-та и 8-та недела од лекувањето (71.0 ± 8.5 и $72.14 \pm 8.3 \%$, последователно) (табела 42 и слика 19).



Слика 19. Дијаграм на промените во ткивната кислородна сатурација кај групата лекувана хипербарна оксигено терапија според 2.2 АТА протокол во текот на разни периоди од следењето на пациентите

Табела 42а. Т - тест на разликите во ткивната кислородна сатурација кај групата лекувана со хипербарна кислородна терапија според 2.2 АТА протокол во разни периоди од следењето на пациентите

Периоди на третман	Сатурација сО ₂ % на рана кај ХБОТ 2.2 АТА	
	Вредност т и ниво на значајност п	
0-та недела / 4-та недела	t = 17.3	p = 0.000001*
4-та недела / 8-ма недела	t = 4.50	p = 0.00007*
8-ма недела / 6-ти месец	t = 15.1	p = 0.000001*
0-та недела / 6-ти месец	t = 8.90	p = 0.000001*

* статистички значајна разлика

Ткивната кислородна сатурација беше статистички значајно пониска на крајот на следењето на пациентите лекувани со 2.2 АТА протокол на ХБОТ, во споредба со почетните вредности (0-та недела) (p = 0.000001). За p = 0.000001 беше потврдена значајно повисока ткивна кислородна сатурација 4-та недела од лекувањето, споредено со почетните вредности; како и 8-та недела од лекувањето, споредено со 4-та недела (p = 0.00007); а беше пониска 6-от месец од истражувањето, споредено со 8-та недела од лекувањето (0.000001) (табела 42а).

Состојбата на раните кај пациентите од групата лекувана со 2.2 АТА протоколот на ХБОТ, после 4 недели од почетокот на лекувањето немаше статистички значајно влијание врз ткивната кислородна сатурација (p = 0.44). Пациентите со влошена хронична рана немаа значајно пониска сатурација со кислород, споредено со пациентите со подобрена рана (67.33 ± 10.8 и 67.33 ± 10.8 %, последователно) (табела 43).

Табела 43. Т - тест на разликите во ткивната кислородна сатурација кај групата лекувана со хипербарна кислородна терапија според 2.2 АТА протокол после четири неделен третман

ХБОТ 2.2 АТА - состојба на рана	Сатурација ¹ сО ₂ % - 4-та недела		Вредност т и ниво на значајност п
	² н	³ средна вредност ±сд	
Подобрена рана	32	71.34 ± 8.3	т = 0.78 п = 0.44
Влошена рана	3	67.33 ± 10.8	

¹сО₂ %, ткивна кислородна сатурација

²н, број на пациенти

³средна вредност ± сд, аритметичка средна големина ± стандардна девијација

Разликите во ткивната кислородна сатурација помеѓу пациентите со зарасната, подобрена и влошена рана, после 8 недели лекување со 2.2 АТА протокол на ХБОТ, не беа статистички значајни (п = 0.52). Пациентите со зарасната и подобрена рана имаа слична просечна сатурација со кислород и немаа статистички значајно повисока сатурација во споредба со пациентите со влошена хронична рана (72.59 ± 8.1, 72.45 ± 8.3 и 65.50 ± 14.8 %, последователно) (табела 44).

Табела 44. Анализа на варијанса на разликите во ткивната кислородна сатурација кај групата лекувана со хипербарна кислородна терапија според 2.2 АТА протокол после осум неделен третман

ХБОТ 2.2 АТА – состојба на рана	Сатурација сО ₂ % - 8-та недела		Вредност Ф и ниво на значајност п
	² н	³ средна вредност ± сд	
Зарасната рана	22	72.59 ± 8.1	Ф = 0.7 п = 0.52
Подобрена рана	11	72.45 ± 8.3	
Влошена рана	2	65.50 ± 14.8	

¹сО₂ %, ткивна кислородна сатурација

²н, број на пациенти

³средна вредност ± сд, аритметичка средна големина ± стандардна девијација

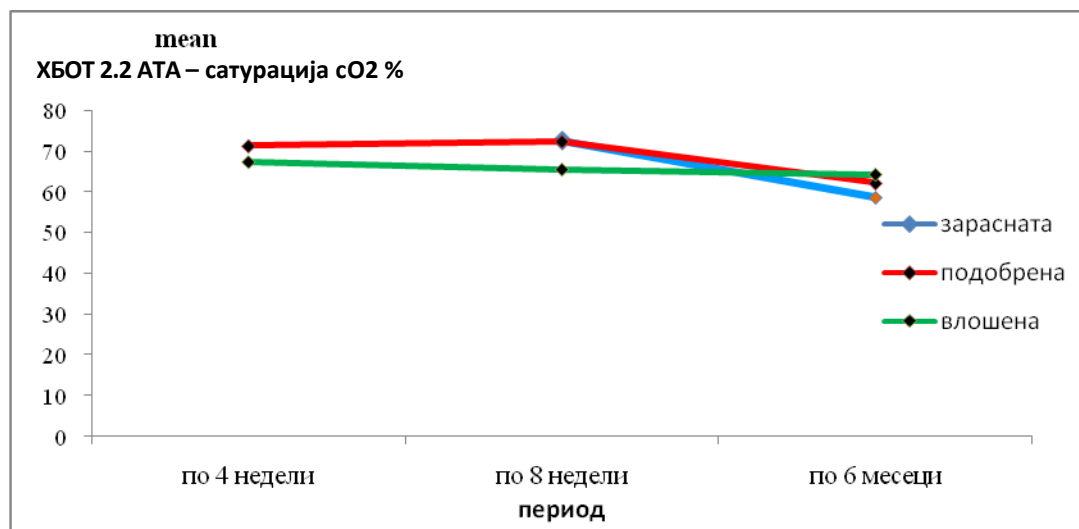
Табела 45. Анализа на варијанса на разликите во ткивната кислородна сатурација кај групата лекувана со хипербарна кислородна терапија според 2.2 АТА протокол после шест месечно следење на пациентите

ХБОТ 2.2 АТА – Состојба на рана	Сатурација ¹ сО ₂ % - 6-от месец ² средна вредност ± сд	Вредност Ф и ниво на значајност п
Зарасната рана	58.61 ± 7.5	Ф = 1.1 п = 0.34
Подобрена рана	62.20 ± 9.3	
Влошена рана	64.25 ± 10.1	

¹сО₂ %, ткивна кислородна сатурација

²средна вредност ± сд, аритметичка средна големина ± стандардна девијација

И на крајот на следењето, после 6 месеци од почетокот на истражувањето (односно 4 месеци после завршена терапија со ХБОТ), ткивната кислородна сатурација не се статистички значајно разликуваше во зависност од состојбата на раната (п = 0.34). Сатурацијата со кислород во просек беше најниска кај пациентите кои имаа зарасната рана (58.61 ± 7.5 %), следено од пациентите со подобрена и влошена хронична рана (62.20 ± 9.3 и 64.25 ± 10.1 %, последователно) (табела 45 и слика 20).



Слика 20. Дијаграм на промените во ткивната кислородна сатурација кај зараснати, подобрени и влошени хронични рани лекувани со хипербарна кислородна терапија според 2.2 протокол во разни периоди од следењето на пациентите

4.2.3. Група на пациенти со хронични рани лекувани со 2.0 АТА протокол на хипербарна кислородна терапија

Половите разлики во површината на раните измерени пред (0-та недела) и после лекувањето (6-от месец) со 2.0 АТА протоколот на хипербарна кислородна терапија не се статистички значајни ($p = 0.65$ и $p = 0.94$, последователно) (табели 46 и 47).

Табела 46. Ман - Витни тест на половите разлики во површината на хроничните рани лекувани со хипербарна кислородна терапија според 2.0 АТА протокол

Пол	Површина на рана 0-та недела / cm^2 кај групата ХБОТ 2.0 АТА		Вредност Z и ниво на значајност p
	¹ аритметичка средина \pm сд	медијана ² (ИКР)	
Мажи	8.71 \pm 10.8	5.88 (2.98 – 11.01)	$Z = 0.45$ $p = 0.65$
Жени	13.92 \pm 26.7	3.95 (2.56 – 9.08)	

¹аритметичка средина \pm сд, аритметичка средна големина \pm стандардна девијација

²ИКР, интерквартилен ранг

Табела 47. Ман - Витни тест на половите разлики во површината на хроничните рани после лекување со хипербарна кислородна терапија според 2.0 АТА протокол

Пол	Површина на рана 6-ти месец / cm^2 кај групата ХБОТ 2.0 АТА		Вредност Z и ниво на значајност p
	¹ аритметичка средина \pm сд	медијана ² (ИКР)	
Мажи	4.28 \pm 12.7	0 (0 – 1.03)	$Z = 0.07$ $p = 0.94$
Жени	6.01 \pm 18.0	0 (0 – 1.75)	

¹аритметичка средина \pm сд, аритметичка средна големина \pm стандардна девијација

²ИКР, интерквартилен ранг

Површината на раните не покажа статистички значајна корелација со возраста на пациентите лекувани со 2.0 АТА протокол на ХБОТ, пред и после завршеното лекување ($r = 0.28$ и $p = 0.88$, последователно) (табела 48).

Табела 48. Спирманов коефициент на корелација помеѓу возраста и површината на хроничните рани пред и после лекување со хипербарна кислородна терапија според 2.0 АТА протокол

Корелација (група ХБОТ 2.0 АТА)	¹ r	² p
Возраст / површина на рана 0 недела	0.189	p = 0.28
Возраст / површина на рана по 6-ти месец	-0.026	p = 0.88

¹r, Спирманов коефициент на корелација

²p, ниво на значајност на корелација

Согласно резултатите во табелите 49, 49а и слика 21, во анализираниот временски период од 6 месеци, во групата пациенти ставени на третман со ХБОТ според 2.0 АТА протокол, беше регистрирано намалување на површината на раната од 10.49 ± 17.7 cm^2 пред почетокот на лекувањето, 7.48 ± 13.3 cm^2 после 4 недели лекување, 5.69 ± 13.2 cm^2 после 8 недели лекување и 2.7 ± 12.5 cm^2 после 6 месеци од почетокот на следењето на пациентите.

Табела 49. Дескриптивна статистика на површината на хроничните рани лекувани со хипербарна кислородна терапија според 2.0 АТА протокол во разни периоди од следењето на пациентите

Период	Површина на рана / cm^2 кај група ХБОТ 2.0 АТА	
	¹ аритметичка средина \pm сд	медијана ² (ИКР)
0-та недела	10.49 ± 17.7	4.08 (2.98 – 11.01)
4-та недела	7.48 ± 13.3	2.48 (1.02 – 7.41)
8-ма недела	5.69 ± 13.2	0 (0 – 4.9)
6-ти месец	4.87 ± 14.5	0 (0 – 1.03)

²аритметичка средина \pm сд, аритметичка средна големина \pm стандардна девијација

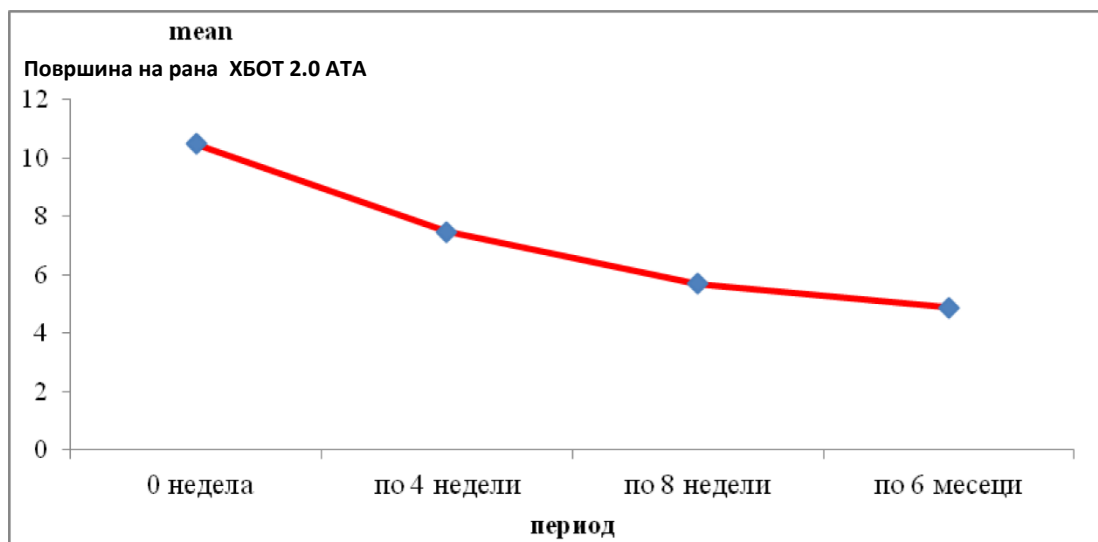
³ИКР, интерквартилен ранг

Табела 49а. Вилкоксонов ранг – сума тест на разликите во површината на хроничните рани лекувани со хипербарна кислородна терапија според 2.0 АТА протокол во разни периоди од следењето на пациентите

Група ХБОТ 2.0 АТА	Вредност Z и
Период	ниво на значајност p
4-та недела / 0-та недела	Z = 4.9 p = 0.000001*
8-та недела / 4-та недела	Z = 4.8 p = 0.000002*
6-от месец / 8-ма недела	Z = 1.7 p = 0.0088*
6-от месец / 0-та недела	Z = 4.7 p = 0.000003*

*статистички значајна разлика

Тестираните разлики во површината на раните беа статистички значајни помеѓу 4-та недела од почетокот на лекувањето, во споредба со површината измерена пред да се започне со терапија (0-та недела) (p = 0.000001); помеѓу 8-та недела од лекувањето во споредба со 4-та недела од почетокот на лекувањето (p = 0.000002); како и помеѓу 6-от месец од следењето на пациентите во споредба со 8-та недела од почетокот на терапијата (p = 0.0088). За p = 0.000003 беше потврдена статистички значајно помала површина на хроничните рани на крајот од шест месечното следење на пациентите, споредено со периодот од почетокот на лекувањето (0 недела) со 2.0 АТА протоколот на хипербарна кислородна терапија (табела 49а).



Слика 21. Дијаграм на промените во површината на хроничните рани лекувани со хипербарна кислородна терапија според 2.0 протокол во разни периоди од следењето на пациентите

Во групата на пациенти третирани со 2.0 АТА протокол на ХБОТ немаше пациенти со зараснати рани после 4 недели лекување, додека после 8 неделно лекување и после 6 месеци од следењето на пациентите, имаше зараснати рани кај 57.14 % (n = 2) и 65.71 % (n = 23) од пациентите, последователно. Со наод на влошување на раната беа 11.43 % (n = 4) од пациентите после 4 неделно лекување, 8.57 % (n = 3) од пациентите после 8 недели лекување и 14.3 % (n = 5) од пациентите после 6 месеци од почетокот на истражувањето (односно 4 месеци после завршеното лекување со ХБОТ) (табела 50 и слика 22).

Статистички значајна беше разликата во зараснати, подобрени или влошени рани после 8 недели лекување, споредено со состојбата на раните после 4 недели лекување ($p = 0.000127$). Разликата во дистрибуцијата на пациентите со променети рани беше статистички значајна ($p = 0.0074$) во временскиот период 6 месеци од следењето на пациентите, споредено со периодот од 8 неделно лекување со ХБОТ (табела 50а).

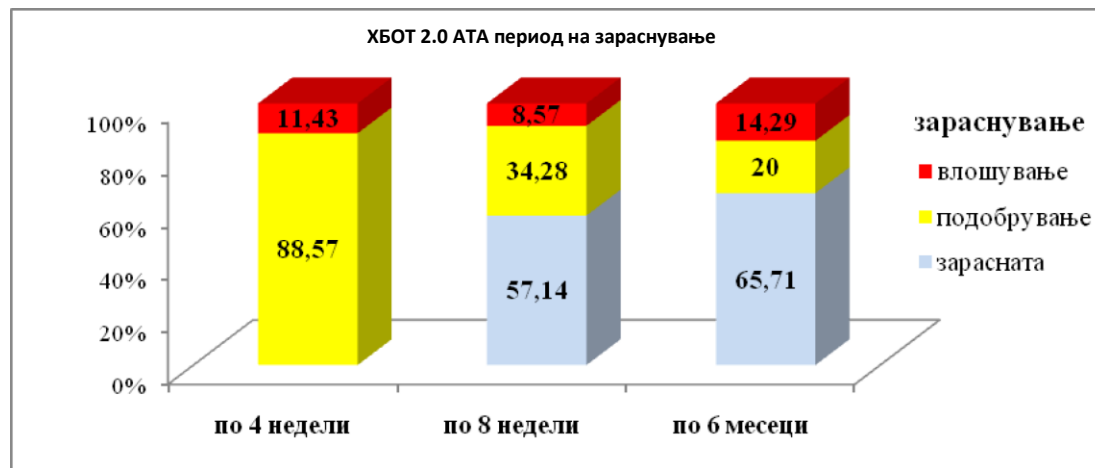
Табела 50. Дистрибуција на пациенти со променети хронични рани лекувани со хипербарна кислородна терапија според 2.0 протокол во текот на разни периоди од следењето на пациентите

Промени на рана	Периоди на контрола на раните кај група ХБОТ 2.0 АТА		
	по 4 недели	по 8 недели	по 6 месеци
Зарасната рана	0	20 (57.14)	23 (65.71)
Подобрување	31 (88.57)	12 (34.28)	7 (20)
Влошување	4 (11.43)	3 (8.57)	5 (14.29)

Табела 50а. Вилкоксонов ранг – сума тест на разликите во дистрибуцијата на променетите хронични рани лекувани со хипербарна кислородна терапија според 2.0 АТА протокол во текот на разни периоди од следењето на пациентите

Период на следење	Вредност Z и ниво на значајност p
8-ма недела / 4-та недела	$Z = 3.8$ $p = 0.000127^*$
6-ти месец / 8-ма недела	$Z = 0.34$ $p = 0.0074^*$

*статистички значајна разлика



Слика 22. Дијаграм на процентуалната дистрибуција на променети хронични рани лекувани со хипербарна кислородна терапија според 2.0 АТА протокол во разни периоди од следењето на пациентите

Во табела 51 прикажана е дистрибуцијата на пациенти лекувани со 2.0 АТА протокол на ХБОТ, во однос на промената на состојбата на раната на контролата после 8 недели следење, споредено со периодот 4 недели од почетокот на лекувањето; како и 6 месеци на следење на пациентите во споредба со 8 недели од почетокот на лекувањето.

Табела 51. Дистрибуција на променети хронични рани лекувани со хипербарна кислородна терапија според 2.0 АТА протокол после осмата недела од третманот споредено со разни периоди од следењето на пациентите

Промени на рана	Период на зараснување кај ХБОТ 2.0 АТА	
	8 недела / 4 недела n (%)	6 месец / 8 недела n (%)
Нема промена на раната	12 (34.29)	28 (80)
Подобрена → зарасната рана	20 (57.14)	3 (8.57)
Подобрена → влошена рана	1 (2.86)	3 (8.57)
Влошена → подобрена рана	2 (5.71)	1 (2.86)

¹n (%), број на променети рани и нивната процентуалната застапеност во заграда

Во групата од 31 пациент лекуван со ХБОТ според 2.0 АТА протоколот, кои после 4 недели лекување имаа подобрување на раната, кај 12 пациенти после 8 недели лекување беше регистрирано зараснување на раната, додека кај еден пациент имаше влошување. Во групата од 4 пациенти кои после 4 недели лекување имаа влошување, кај двајца пациенти и после 8 недели на лекување раната беше влошена (табела 51).

Сите 20 пациенти лекувани со 2.0 АТА протокол на ХБОТ кои после 8 неделно лекување имаа зарасната рана, ја имаа истата состојба на раната и после 6 месеци од следењето на пациентите. Во групата од 12 пациенти кои имаа подобрување на раната после 8 недели лекување, кај тројца пациенти од нив после 6 месеци следење раната беше зарасната, додека кај тројца пациенти раната беше влошена. Во групата од тројца пациенти кои после 8 неделно лекување имаа влошување на хроничните рани, двајца пациенти и после 6 месеци од почетокот на следењето и понатаму беа со влошени рани (табели 52 и 53).

**Табела 52. Дистрибуција на променети хронични рани лекувани со хипербарна
 кислородна терапија според 2.0 АТА протокол од четвртата до
 осмата недела од третманот**

ХБОТ 2.0 АТА – состојба на рана, изразено во ¹ н	Зараснување на рана 8-ма недела			Вкупно
	Зарасната рана	Подобрена рана	Влошена рана	
Подобрена рана	20	10	1	31
Влошена рана	/	2	2	4
Вкупно	20	12	3	35

¹н, број на рани

**Табела 53. Дистрибуција променети хронични рани лекувани со хипербарна
 кислородна терапија според 2.0 АТА протокол од осмата недела на третманот до
 шестиот месец од следењето на пациентите**

ХБОТ 2.2 АТА – Состојба на рана	Зараснување на рана 6-ти месец			Вкупно
	Зарасната рана	Подобрена рана	Влошена рана	
Зарасната рана	20	/	/	20
Подобрена рана	3	6	3	12
Влошена рана	/	1	2	3
Вкупно	23	7	5	35

¹н, број на рани

Во групата пациенти лекувани со ХБОТ според 2.0 АТА протоколот, во анализираниот временски период од 6 месеци, ткивната кислородна сатурација просечно изнесуваше 66.43 ± 8.1 % пред почетокот на лекувањето, 71.37 ± 7.98 % после 4 недели терапија, 71.37 ± 7.98 % после 8 недели терапија, и 58.43 ± 7.1 % после 6 месеци следење на пациентите (табела 54 и слика 23).

Табела 54. Дескриптивна статистика на ткивната кислородна сатурација кај групата лекувана со хипербарна кислородна терапија според 2.0 АТА протокол во разни периоди од следењето на пациентите

ХБОТ 2.0. АТА – период на следење	Сатурација ¹ сО ₂ % на рана	
	² аритметичка средина ± сд	³ мин – макс
0-та недела	66.43 ± 8.1	52 – 88
4-та недела	71.37 ± 7.98	56 – 91
8-ма недела	72.57 ± 8.2	57 – 92
6-ти месец	58.43 ± 7.1	45 – 75

¹сО₂ %, ткивна кислородна сатурација

²аритметичка средина ± сд, аритметичка средна големина ± стандардна девијација

³мин – макс, распон од минимална до максимална вредност

Табела 54а. Т - тест на разликите во ткивната кислородна сатурација кај групата лекувана со лекувани со хипербарна кислородна терапија според 2.0 АТА протокол во разни периоди од следењето на пациентите

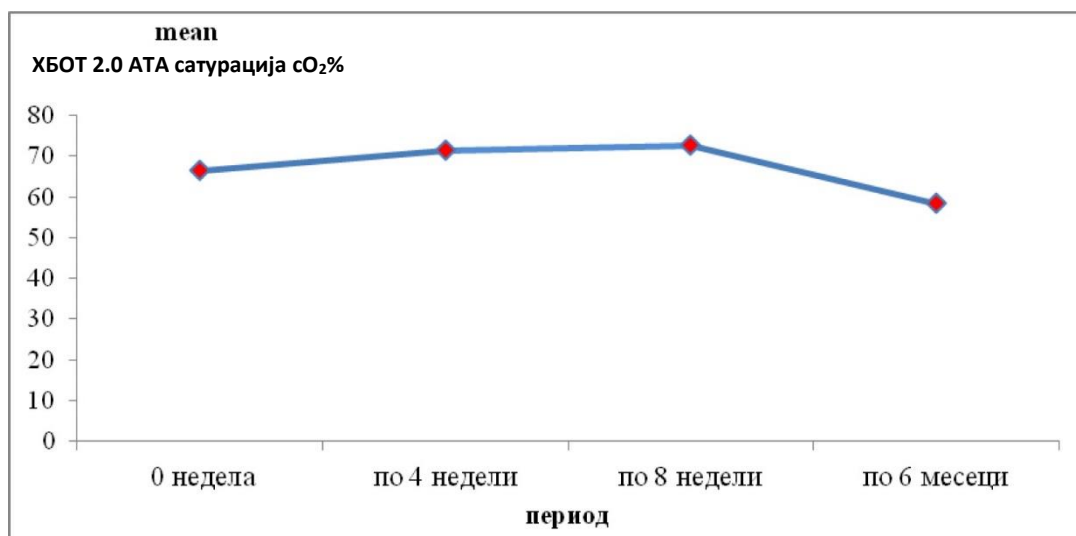
Периоди на следење на рана	Сатурација ¹ сО ₂ % на рана кај ХБОТ 2.0 АТА	
	т вредност и ниво на значајност п	
0-та недела / 4-та недела	т = 18.6	п = 0.000001*
4-та недела / 8-ма недела	т = 4.9	п = 0.000019*
8-ма недела / 6-ти месец	т = 12.7	п = 0.0000001*
0-та недела / 6-ти месец	т = 7.7	п = 0.000001*

¹сО₂ %, ткивна кислородна сатурација

* статистички значајна разлика

Статистичката анализа потврди дека ткивната кислородна сатурација беше значајно повисока четвртата недела од лекувањето, споредено со почетната вредност (0-та недела) (п < 0.0001); и осмата недела од лекувањето, споредено со четвртата недела (п = 0.000019). Ткивната кислородна сатурација беше значајно пониска шестиот месец од следењето на пациентите во споредба со осмата недела од терапијата (п < 0.0001). За п < 0.0001 беше потврдена значајно помала ткивна кислородна сатурација на крајот на следењето, после 6

месеци, споредено со почетокот на истражувањето и пред аплицирањето на ХБОТ со 2.0 АТА протокол (табела 54а).



Слика 23. Дијаграм на промените во ткивната кислородна сатурација кај групата лекувана со хипербарна кислородна терапија според 2.0 АТА протокол во разни периоди од следењето на пациентите

Табела 55. Т - тест на разликите во ткивната кислородна сатурација кај групата лекувана со хипербарна кислородна терапија според 2.0 АТА протокол после четири неделен третман

ХБОТ 2.0 АТА – состојба на рана	Сатурација ¹ sO ₂ % - 4-та недела	Вредност т и ниво на значајност п
	² н ³ аритметичка средина ± сд	
Подобрена	31 71.93 ± 7.9	т = 1.2 п = 0.25
Влошена	4 67.0 ± 8.7	

¹sO₂ %, ткивна кислородна сатурација

²н, број на пациенти

³аритметичка средина ± сд, аритметичка средна големина ± стандардна девијација

Кај пациентите од групата ХБОТ 2.0 АТА, после 4 недели од почетокот на терапијата не беше регистрирана статистички значајна разлика во ткивната кислородна сатурација во зависност од состојбата на хроничните рани (п = 0.25). Сатурацијата со кислород беше

пониска кај пациентите со влошена рана споредено со пациентите кои имаа подобрена рана (67.0 ± 8.7 , 71.93 ± 7.9 %, последователно), но разликата не беше статистички значајна (табела 55).

Табела 56. Анализа на варијанса на разликите во ткивната кислородна сатурација кај групата лекувана со хипербарна кислородна терапија според 2.0 протокол после осум недели третман

ХБОТ 2.0 АТА – зараснување на рана 8 недела	Сатурација сО ₂ % - 8-та недела		Вредност Ф и ниво на значајност п
	² н	³ аритметичка средина ± сд	
Зарасната рана	20	72.60 ± 7.5	Ф = 0.6 п = 0.577
Подобрена рана	12	73.67 ± 9.9	
Влошена рана	3	68.0 ± 4.4	

¹sO₂ %, ткивна кислородна сатурација

²н, број на пациенти

³аритметичка средина ± сд, аритметичка средна големина ± стандардна девијација

После 8 неделно лекување со 2.0 АТА протоколот на ХБОТ, не беше најдена статистички значајна разлика во ткивната кислородна сатурација помеѓу пациентите со зарасната, подобрена и влошена рана (п = 0.58). Просечната сатурација со кислород беше слична кај пациентите со зарасната и подобрена рана (72.60 ± 7.5 и 73.67 ± 9.9 %, последователно). Во групата на пациенти со влошена рана беше констатира повисока од просечната сатурација со кислород (68.0 ± 4.4 %), но разликата не беше статистички значајна (табела 56).

На крајот од следењето на пациентите (6-от месец) од групата ХБОТ 2.0 АТА, ткивната кислородна сатурација значајно се разликуваше во зависност од состојбата на хроничните рани (п = 0.00056) (табела 57 и слика 24).

Табела 57. Анализа на варијанса на разликите во ткивната кислородна сатурација кај групата лекувана со хипербарна кислородна терапија според 2.0 АТА протокол после осум неделен третман

ХБОТ 2.0 АТА – состојба на рана	Сатурација ¹ сО ₂ % - 6-от месец ² аритметичка средина ± сд	Вредност Ф и ниво на значајност п
Зарасната рана	55.35 ± 5.6	Ф = 9.6 п = 0.00056*
Подобрена рана	65.0 ± 6.4	
Влошена рана	63.40 ± 6.1	

¹сО₂ %, ткивна кислородна сатурација

²средна вредност ± сд, аритметичка средна големина ± стандардна девијација

* статистички значајна разлика

Пост-хок анализата со Такиевиот ХСД тест на меѓугрупните разлики во ткивната кислородна сатурација покажа дека оваа вкупна значајност се должи на статистички значајно пониската сатурација со кислород во групата на пациенти со зарасната рана, споредено со групата на пациенти со подобрена рана (55.35 ± 5.6 и 65.0 ± 6.4 5 % последователно; п = 0.0016). Исто така, постоеше значајна разлика помеѓу групата на пациенти со зарасната рана, споредено со групата на пациенти со влошена рана (55.35 ± 5.6 и 63.40 ± 6.1 %, последователно; п = 0.022). Пациентите со подобрена и влошена рана немаа статистички значајно различна ткивна кислородна сатурација (п = 0.885), и истата беше пониска кај пациентите со влошена рана (слика 57а).

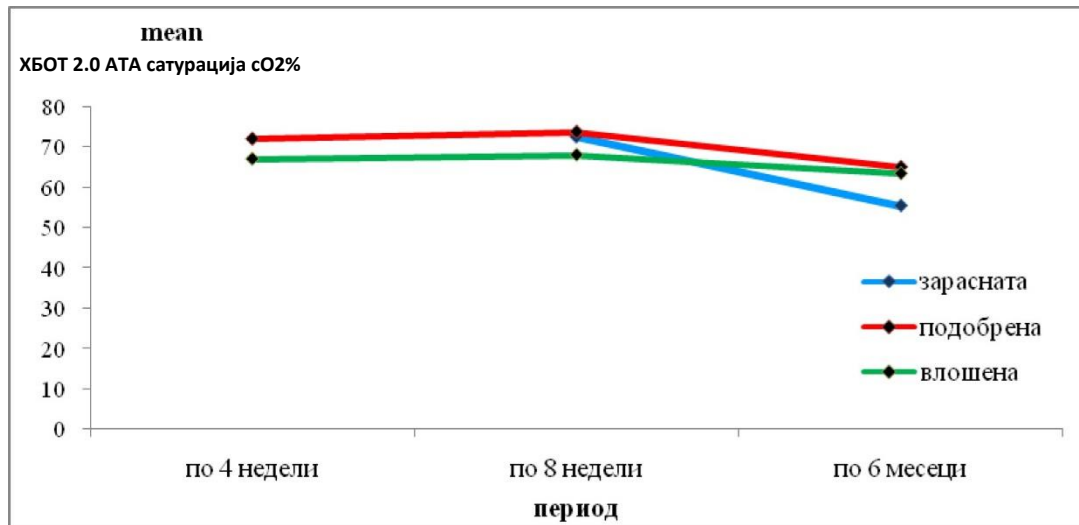
Табела 57а. Пост – хок анализа со Такиев ХСД тест на меѓугрупните разлики во ткивната кислородна сатурација кај групата лекувана со хипербарна кислородна терапија според 2.0 АТА протокол после шест месеци следење на пациентите

ХБОТ 2.0 АТА – состојба на рана	Меѓугрупни разлики во $^1\text{сО}_2$ % пост - хок анализа (Такиев ХСД тест)
Зарасната / подобрена рана	$p = 0.0016^*$
Зарасната / влошена рана	$p = 0.022^*$
Влошена / влошена рана	$p = 0.885$

$^1\text{сО}_2$ %, ткивна кислородна сатурација

2p , ниво на значајност

* статистички значајна разлика



Слика 24. Дијаграм на промените во ткивната кислородна сатурација кај зараснати, подобрени и влошени хронични рани лекувани со хипербарна кислородна терапија според 2.0 АТА протокол во разни периоди од следењето на пациентите

4.3. Промени во проинфламаторните цитокини ИЛ - 1, ИЛ - 6 и ТНФ – алфа кај пациенти со хронични рани во зависност од применетата терапија

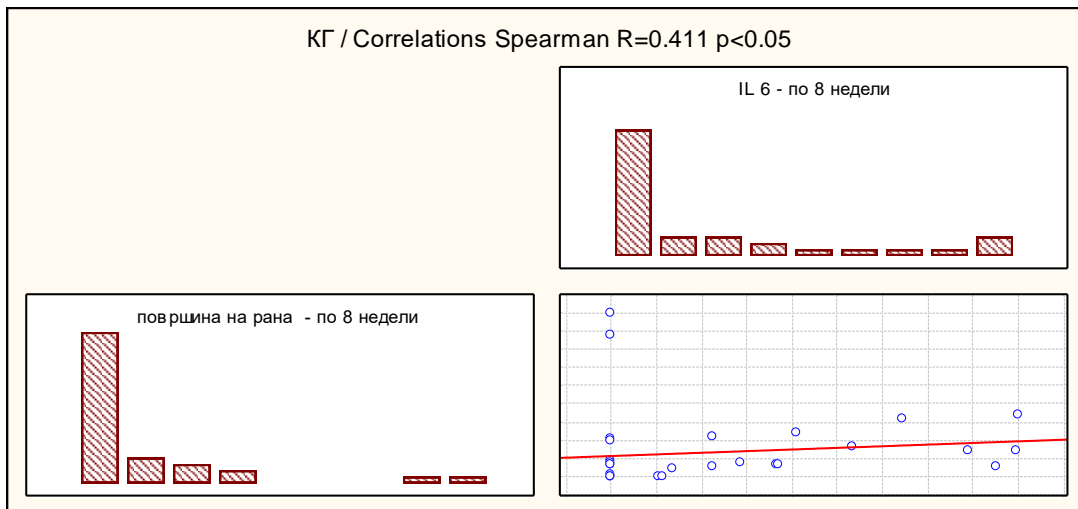
Кај сите пациенти беше измерено серумското ниво на три проинфламаторни цитокини изразено во пико грами на милилитар (пг/мл), и тоа на ИЛ - 1, ИЛ - 6 и ТНФ - алфа, на почетокот на лекувањето (0-та недела пред почетокот на терапијата) и во 8-ма недела од терапијата.

Испитуваната корелација помеѓу површината на хроничните рани и серумските вредности на проинфламаторните цитокини во контролната групата на пациенти се потврди дека не е статистички значајна во периодот пред почетокот на лекувањето на овие пациенти (0-та недела). После осум недели на стандардна терапија, која беше применета кај контролната група, корелацијата беше статистички значајна единствено помеѓу површината на раните и ИЛ - 6 ($p = 0.014$). Вредноста на Спирмановиот коефициент на корелација од $P = 0.411$, покажа дека корелацијата е позитивна, односно серумското ниво на ИЛ - 6 се зголемуваше со зголемување на површината на раните, и обратно (табела 58 и слика 25).

Табела 58. Спирманова корелација помеѓу површината на хроничните рани и проинфламаторните цитокини кај контролната група пред почетокот и осмата недела од стандардна терапија

КГ - корелација помеѓу површина на рана во cm^2 / цитокин во пг/мл	Спирманов коефициент на корелација P	Ниво на значајност p
0 недела – површина на рана / ИЛ - 1	0.127	0.468
0 недела – површина на рана / ИЛ – 6	1.377	0.178
0 недела – површина на рана / ТНФ – алфа	0.058	0.741
8 недела – површина на рана / ИЛ – 1	0.326	0.051
8 недела – површина на рана / ИЛ – 6	0.411	0.014*
8 недела – површина на рана / ТНФ - алфа	0.108	0.535

*статистички значајна корелација



Слика 25. Дијаграми на корелацијата помеѓу површината на хроничните рани и ИЛ – 6 кај контролната група после осум неделна стандардна терапија

После осум неделно лекување ИЛ – 6 статистички значајно се разликуваше помеѓу пациентите со зарасната и оние без зарасната рана во КГ ($p = 0.0019$) (табела 59).

Табела 59. Вилкоксонов ранг – сума тест на разликите во проинфламаторните цитокини кај контролната група пред почетокот и осмата недела од стандардна терапија

Контролна група				
Варијабл а	Период	Дескриптивна статистика		Вредност Z и ниво на значајност p
		¹ аритметичка средина ± сд	медијана ² (ИКР)	
ИЛ – 1 (пгр/мл)	0 - недела	2.59 ± 4.6	0 (0 – 6.32)	Z = 2.01
	8 - недела	1.61 ± 3.6	0 (0 – 0)	p = 0.038*
ИЛ – 6	0 - недела	3.32 ± 3.3	3.73 (0 – 6.09)	Z = 3.7
	8 - недела	1.74 ± 2.6	0 (0 – 3.25)	p = 0.00025*
ТНФ - алфа	0 - недела	2.29 ± 3.4	0 (0 – 4.98)	Z = 2.9
	8 - недела	1.19 ± 2.3	0 (0 – 2.21)	p = 0.0037*

¹средна вредност ± сд, аритметичка средна големина ± стандардна девијација

²ИКР, интерквартилен ранг

*статистички значајна корелација

Ова беше резултат на значајно повисоки вредности измерени кај пациентите кај кои и по спроведеното лекување со стандардна терапија беше регистрирано зголемување на површината на раната. После осум неделно лекување со стандардна терапија (КГ), серумските вредностите на ИЛ - 1, ИЛ - 6 и ТНФ - алфа беа статистички значајно намалени (p = 0.038, p = 0.0002, и p = 0.0037, последователно) (табела 59).

Во групата пациенти третирани со хипербарна кислородна терапија според 2.2 АТА протоколот, површината на хроничните рани не покажа статистички значајна корелација со серумските вредности на сите три анализирани проинфламаторни цитокини, пред почетокот на терапијата (p > 0.05) (табела 60).

Табела 60. Спирманова корелација помеѓу површината на хроничните рани и проинфламаторните цитокини пред почетокот и осмата недела од хипербарна кислородна терапија со 2.2 АТА протокол

ХБОТ 2.2 АТА - корелација помеѓу површина на рана во cm^2 / цитокин пг/мл	Спирманов коефициент на корелација R	Ниво на значајност p
0 недела – површина на рана / ИЛ – 1	-0.213	0.219
0 недела – површина на рана / ИЛ – 6	0.035	0.842
0 недела – површина на рана / ТНФ - алфа	0.116	0.507
8 недела – површина на рана/ ИЛ – 1	0.384	0.023
8 недела – површина на рана / ИЛ – 6	0.346	0.042
8 недела – површина на рана / ТНФ – алфа	0.317	0.064

Табела 61. Дескриптивна статистика на проинфламаторните цитокини кај пациенти со намалена и со зголемена вредност на цитокин после осум неделна хипербарна кислородна терапија со 2.2 АТА протокол

Група ХБОТ 2.2 АТА - површина на рана 8-ма недела / 0-та недела	Дескриптивна статистика	
	¹ аритметичка средина \pm сд	медијана ² (ИКР)
ИЛ-1 8 недела од третманот		
намален (%) n=33	0.38 \pm 1.2	0 (0 – 0)
зголемен (%) n=2	4.85 и 0	2.42 (0 – 4.85)
ИЛ-6 8 недела од третманот		
намален (%)	0.97 \pm 1.7	0 (0 – 1.54)
зголемен (%)	0.97 \pm 1.7	0
ТНФ алфа 8 недела од третманот		
намален (%)	0.91 \pm 2.4	0 (0 – 0)
зголемен (%)	0 и 6.59	3.29 (0 – 6.59)

¹аритметичка средина \pm сд, аритметичка средна големина \pm стандардна девијација

²ИКР, интерквартилен ранг

По осум неделно лекување со ХБОТ според 2.2 АТА протоколот, вредностите на ИЛ - 1, ИЛ - 6 и ТНФ - алфа покажаа статистички значајно намалени вредности ($p = 0.018$, $p = 0.00007$, и $p = 0.003$, последователно), споредено со почетокот на терапијата (табела 62).

Во групата пациенти лекувани со ХБОТ според 2.2 АТА протоколот, беа детектирани значајни корелации помеѓу почетните вредности на ИЛ - 1 и ИЛ - 6 ($P = - 0.335$, $p = 0.049$); како и помеѓу почетните вредности на ИЛ - 1 и ТНФ - алфа ($P = - 0.368$, $p = 0.029$). И двете корелации се негативни, односно индиректни, поради што со зголемување на нивоата на ИЛ - 1 во серумот се намалуваа нивоата на ИЛ - 6 и ТНФ - алфа, и обратно (слики 26 и 27).

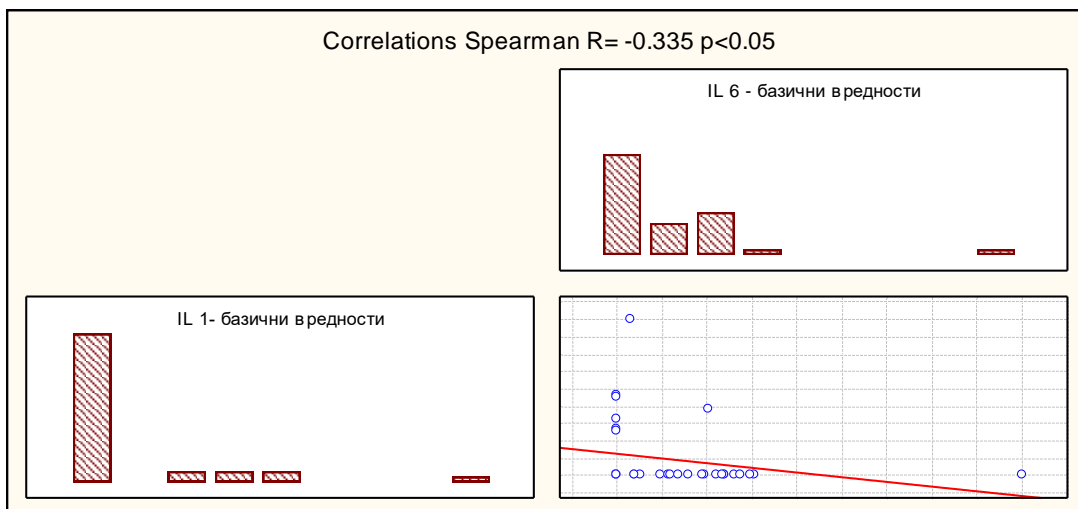
Табела 62. Вилкоксонев ранг – сума тест на разликите во проинфламаторните цитокини пред почетокот и осмата недела од хипербарна кислородна терапија со 2.2 АТА протокол

Група ХБОТ 2.2 АТА				
Варијабла (пг/мл)		Дескриптивна статистика		Вредност Z и ниво на значајност p
		¹ аритметичка средина ± сд	медијана ² (ИКР)	
ИЛ – 1	0 - недела	1.96 ± 4.5	0 (0 – 0)	Z = 2.4
	8 - недела	0.49 ± 1.4	0 (0 – 0)	p = 0.018*
ИЛ – 6	0 - недела	2.96 ± 4.1	1.23 (0 – 5.25)	Z = 3.98
	8 - недела	0.91 ± 1.7	0 (0 – 1.55)	p = 0.000069*
ТНФ - алфа	0 - недела	2.58 ± 4.0	0 (0 – 3.96)	Z = 2.97
	8 - недела	1.05 ± 2.6	0 (0 – 0)	p = 0.0029*

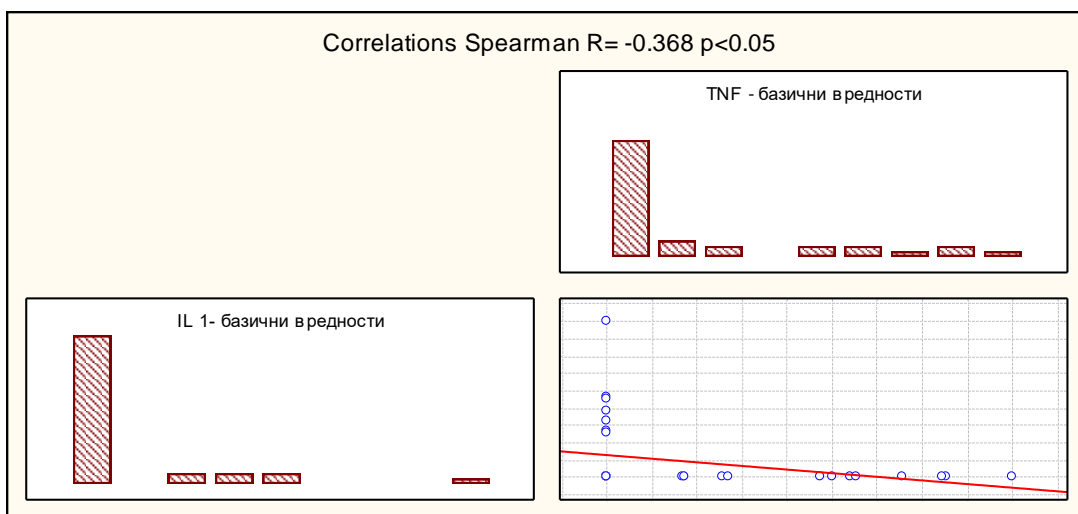
¹средна вредност ± сд, аритметичка средна големина ± стандардна девијација

²ИКР, интерквартилен ранг

* статистички значајна корелација



Слика 26. Дијаграми на корелацијата помеѓу почетните вредности на ИЛ - 1 и ИЛ – 6 кај пациентите со хронични рани лекувани со хипербарна кислородна терапија со 2.2 АТА протокол



Слика 27. Дијаграми на корелацијата помеѓу почетните вредности на ИЛ - 1 и ТНФ - алфа кај пациентите со хронични рани лекувани со хипербарна кислородна терапија со 2.2 АТА протокол

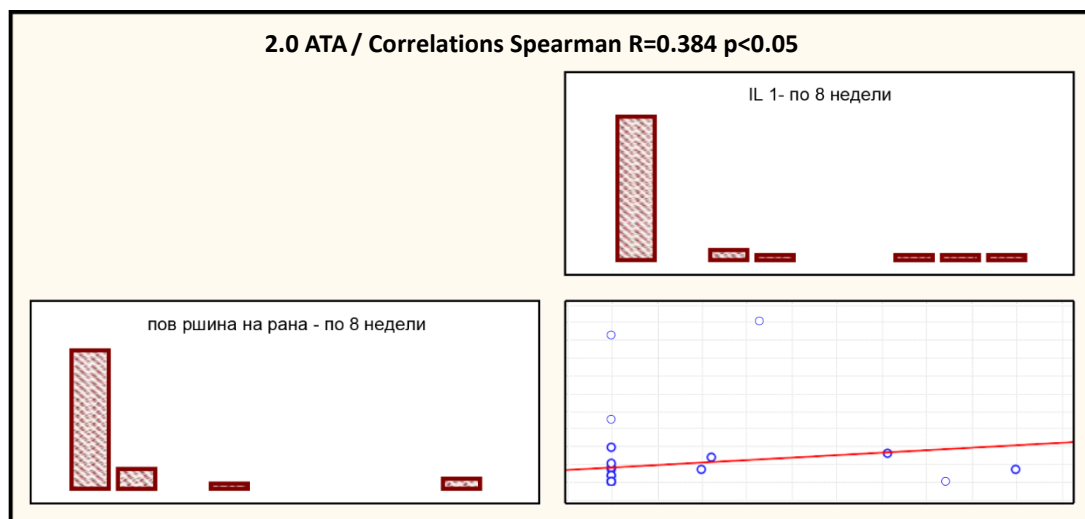
Во групата пациенти лекувани со хипербарна кислородна терапија според 2.0 АТА протоколот, корелациите помеѓу површината на раните и серумските вредности на трите анализирани проинфламаторни цитокини не беа статистички значајни пред почетокот на терапијата (табела 63).

Табела 63. Спирманова корелација помеѓу површината на хроничните рани и проинфламаторните цитокини пред почетокот и осмата недела од хипербарна оксигено терапија со 2.0 АТА протокол

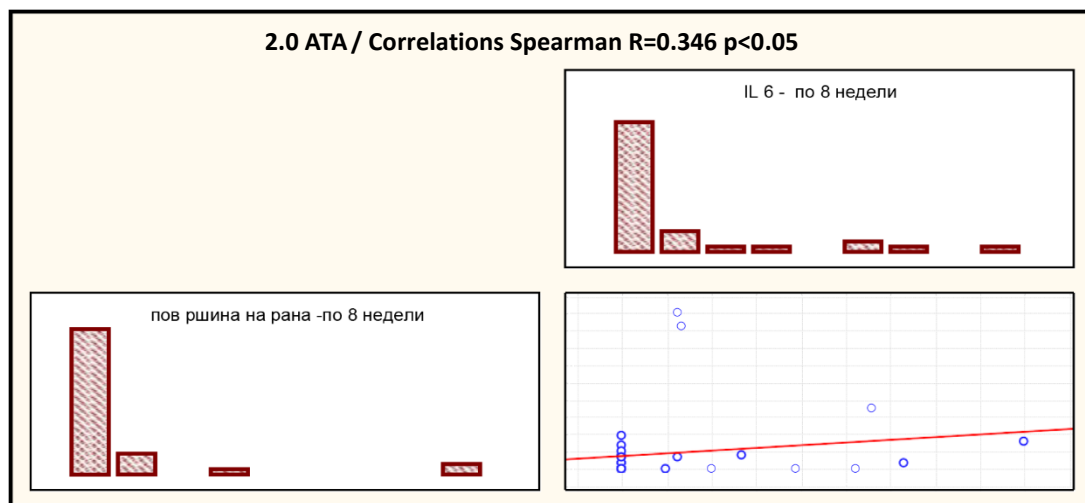
ХБОТ 2.0 АТА - корелација помеѓу површина на рана во cm^2 / цитокин во pg/ml	Спирманов коефициент на корелација R	Ниво на значајност p
0 недела – површина на рана / ИЛ - 1	0.255	0.139
0 недела – површина на рана / ИЛ – 6	0.021	0.906
0 недела – површина на рана / ТНФ – алфа	-0.011	0.949
8 недела – површина на рана / ИЛ – 1	0.384	0.023*
8 недела – површина на рана / ИЛ – 6	0.346	0.042*
8 недела – површина на рана / ТНФ - алфа	0.317	0.051

* статистички значајна корелација

После осум неделна терапија со ХБОТ според 2.0 АТА протоколот, површината на раните значајно корелираше со вредностите на ИЛ - 1 ($p = 0.023$) и ИЛ - 6 ($p = 0.042$) (табела 63, и слики 28 и 29).



Слика 28. Дијаграми на корелацијата помеѓу површината на хроничните рани и ИЛ - 1 после осум неделна хипербарна оксигено терапија со 2.0 АТА протокол



Слика 29. Дијаграми на корелацијата помеѓу површината на хроничните рани и ИЛ - 6 после осум неделна хипербарна кислородна терапија со 2.0 АТА протокол

Во групата ХБОТ 2.0 АТА, сите проинфламаторни цитокини покажаа значајно намалени вредности ($p = 0.0076$, $p = 0.000012$ и $p = 0.00099$, последователно) (табела 64).

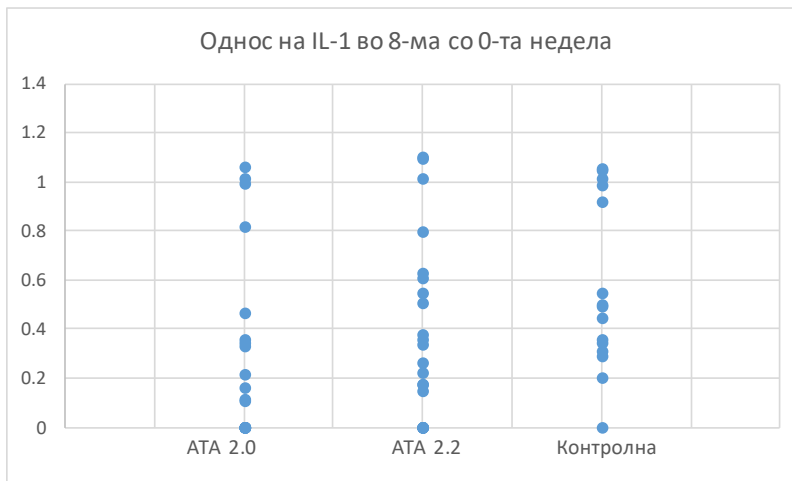
Табела 64. Вилкоксонев ранг – сума тест на разликите во проинфламаторните цитокини пред почетокот и осмата недела од хипербарна кислородна терапија според 2.0 АТА протокол

Група ХБОТ 2.0 АТА				
Варијабла	Дескриптивна статистика			Вредност Z и ниво на значајност p
		¹ аритметичка средина \pm сд	медијана ² (ИКР)	
ИЛ – 1	0 - недела	3.54 \pm 5.8	0 (0- 8.21)	Z = 2.7
	8 - недела	1.25 \pm 3.2	0 (0 – 0)	p = 0.0076*
ИЛ – 6	0 - недела	3.74 \pm 4.3	3.29 (0 – 4.83)	Z = 4.4
	8 - недела	0.89 \pm 1.7	0 (0 – 1.0)	p = 0.000012*
ТНФ -	0 - недела	3.42 \pm 4.6	0 (0 – 8.23)	Z = 3.29
Алфа	8 - недела	0.70 \pm 1.9	0 (0 – 0)	p = 0.00098*

¹аритметичка средина \pm сд, аритметичка средна големина \pm стандардна девијација

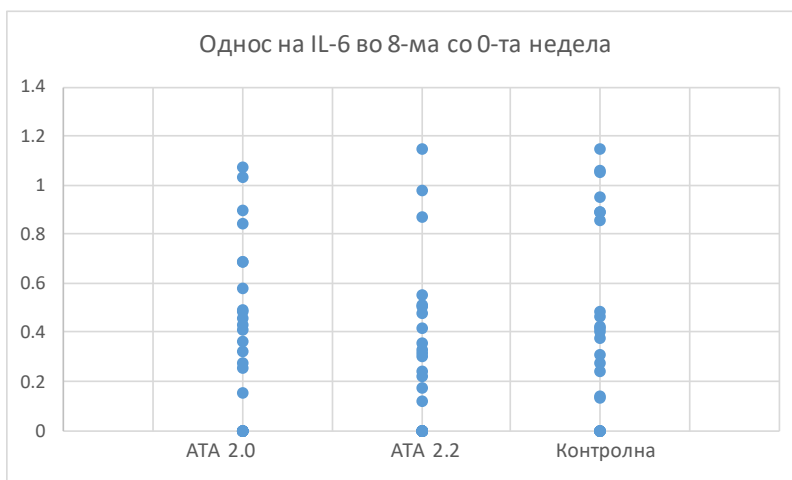
²ИКР, интерквартилен ранг

* статистички значајна корелација



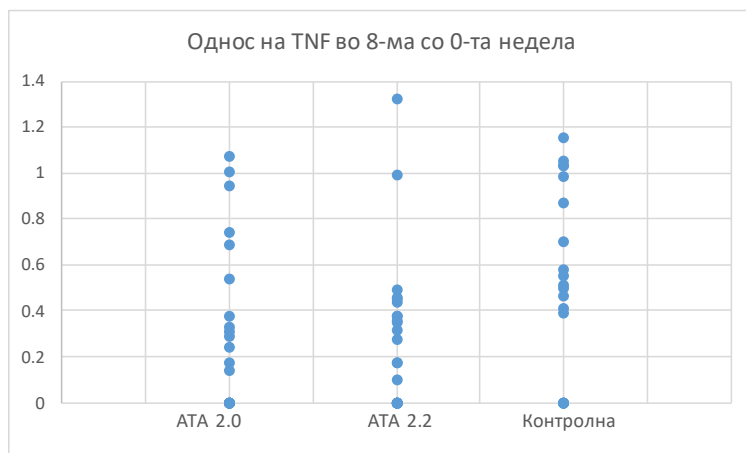
Слика 30. Однос на IL-1 во 8-ма споредено со 0-та недела.

Соодносите кај пациентите од контролната група се генерално повисоки споредено со соодносите кај пациентите во групата со 2.0 АТА и 2.2 АТА. Односно, кај контролната група најголем дел од вредностите се повисоки во однос на групите со 2.0 АТА и 2.2 АТА што укажува на помало зараснување е во оваа група во споредба со останатите две групи.



Слика 31. Однос на IL-6 во 8-ма споредено со 0-та недела.

Соодносите кај пациентите од контролната група се генерално повисоки споредено со соодносите кај пациентите во групата со 2.0 АТА и 2.2 АТА. Соодносот меѓу групите со 2.0 АТА и 2.2 АТА укажува дека кај пациентите од групата со 2.0 АТА е повисок во однос на групата со 2.2 АТА.



Слика 32. Однос на TNF-а во 8-ма споредено со 0-та недела.

На сликата јасно се прикажува дека соодносите се поголеми кај контролната група што упатува дека подобрувањето кај оваа група е послабо во споредба со останатите две групи.

5.0. ДИСКУСИЈА

Хроничните рани се дефинираат како рани кај кои редоследот и времето на репаративните процеси е нарушен поради што е оневозможено воспоставување на анатомски и функционален интегритет односно репаративните процеси не довеле до задоволителен анатомски и функционален резултат. Раните кои не успеале да напредуваат преку нормална низа на репаративни процеси за 4 до 8 недели, генерално, се претпоставува дека се хронични.

Дијабетичните лезии како едни од најзастапени помеѓу хроничните рани претставуваат голем економски товар за пациентите, лекарите и здравствениот систем.

Бројот на пациенти рапидно расте и изнесува околу 6.5 милиони годишно со пораст на преваленцата на дијабет и други хронични заболувања - коморбидитети кои го компромитираат зараснувањето на раните.

Во САД бројот на пациенти со дијабет е 20 милиони и се очекува да се дуплира до 2030-та година. Петнаесет проценти од овие пациенти имаат дијабетични рани што може да доведе до ампутации на долни екстремитети.

Во студијата беа иследувани пациенти со хронични рани поделени во три групи. Беа анализирани деомографските податоци кај пациентите од: групата на пациенти која беше третирана со хипербарна кислородна терапија по протокол 2.2 АТА (ХБОТ 2.2 АТА), групата на пациенти која беше третирана со хипербарна кислородна терапија по протокол 2.0

АТА (ХБОТ 2.0 АТА), како и контролна група на пациенти третирана со стандардна терапија (КГ).

Во однос на основните демографски податоци, во оваа студија пациентите од контролната група и од двете групи третирани со два протоколи на хипербарна оксигено терапија беа хомогени во однос на нивната возраст ($p = 0.41$). Просечната возраст на пациентите од трите групи не се разликуваше значајно и изнесуваше 62.40 ± 13.7 , 65.89 ± 7.7 и 63.63 ± 13.1 години, последователно.

Пациентите третирани со стандардна терапија и со 2.0 АТА ХБОТ имаа идентична полова структура, со доминантно застапени машки испитаници (65.7 %, $n = 23$; и 34.3 %, $n = 12$, последователно). Исто така и во групата третирана со 2.2 АТА ХБОТ имаше повеќе пациенти од машки (54.3 %, $n = 19$), наспроти пациенти од женски пол (45.7 %, $n = 16$).

Меѓугрупните споредби на КГ, и групите ХБОТ 2.2 АТА и ХБОТ 2.0 АТА во однос на половата дистрибуција не беа статистички значајни. Трите анализирани групи имаа хомогена полова структура ($p = 0.33$). Овие податоци се во согласност со резултатите од други европски и светски студии [237].

Возраста, полот и времетраењето на дијабетичните лезии немаат влијание врз должината на времето потребно за зараснување на раните. Податоците корелираат со оние на Rayman G со сор. [238].

Со стареењето на популацијата преваленцата на Дијабетес мелитус тип 2 се зголемува, посебно во развиените земји што секако зависи од начинот на живот и исхраната богата со масти и рафинирани јаглехидрати. Стапката на појава на дијабетични рани се зголемува со возраста, особено кај мажите и во зависност од должината на траењето на дијабетот. Кумулативната инциденца од поставувањето на клиничката дијагноза - дијабет, изнесувала 15 % по 10 години и 45 % по 20 години [239].

Помеѓу 10 и 15 проценти од оние со дијабетес може да очекуваат да развијат улцерации на стапалата во одреден период од нивниот живот [240].

Во студија на Chavan S.M. направена кај пациенти лекувани во амбуланти по општа медицина за период од јануари до јуни 2018 година кај 200 пациенти со дијабет потврдила дека дијабетични улкуси на стапалата се застапени повеќе кај мажи отколку кај жени. Поголемиот дел од пациентите припаѓале на возрасната група од 51 - 60 години (35.5 %). Преваленцата на дијабетични лезии кај пациентите со дијабет изнесувала 16 % [241].

Раните настанати како резултат на притисок, венските улкуси и дијабетичните лезии се најчестите хронични рани помеѓу популацијата во Австралија и нивната превалнеца изнесува 0.11 % од кои 24 % се улцерации кои перзистираат повеќе од една година [242].

Денеска во светот постои се поголем интерес за проучување на серумските цитокини како биомаркери на инфламацијата, одредување на нивната улога и значење во евалуација на дијагнозата, терапијата, еволуцијата и патогенезата кај болните со хронични рани.

Заздравувањето на раните е еволутивно конзервиран, комплексен, мултиклеточен процес кој во кожата, има за цел бариерно обновување. Овој процес вклучува координирани напори на повеќе типови клетки, вклучувајќи кератиноцити, фибробласти, ендотелни клетки, макрофаги и тромбоцити. Миграцијата, инфилтрацијата, пролиферацијата и диференцијацијата на овие клетки ќе кулминираат со воспалителен одговор, формирање на ново ткиво и на крајот затворање на раните. Овој комплексен процес се извршува и регулира со еднакво комплексна сигнална мрежа која вклучува бројни фактори на раст, цитокини и хемокини [243].

Во обид да се лекуваат хроничните рани, се употребуваат различни стратегии, локален третман на раните, вклучително и примена на фактори на раст, кожа добиена со биоинженеринг, генска терапија и терапија со матични клетки [244].

Одредени разлики во молекуларните средини на акутните и хроничните рани играат улога во патофизиологијата на хроничните рани [245].

Првата одбрана на организмот од оштетување на ткивата е инфламаторниот одговор, кој претставува комплексен биолошки процес кој вклучува васкуларни и клеточни компоненти и разновидност на растворливи материи, кои манифестираат карактеристични клинички знаци: флашинг, топлина, едем, болка и функционално нарушување.

Во тек на инфламацијата се активираат неколку биохемиски системи, како што се комплемент и каскадата на коагулација, помагајќи на тој начин во воспоставувањето, еволуцијата и решавањето на процесот [250, 251].

Покрај тоа, се ослободуваат и растворливи супстанции со краток полуживот, кои се активираат, а потоа се деградираат. Генерално, успешно отстранување на тригерирачките стимулуси доведува до крај на акутниот одговор и репарација на ткивото [246 - 249].

Во нашата студија беа евалуирани серумските нивоа на ИЛ - 1, ИЛ - 6 и ТНФ алфа со користење на Lumipex технологија во одредени фази на перзистирањето на хроничните

рани. Беа евалуирани кај трите групи на пациенти во дефинирани временски интервали кај двете групи на пациенти со хипербарна кислородна терапија споредено со контролната група. Проинфламаторните цитокини во раните се важни при иницирање на нормалните процеси на зараснување, но зголемените нивоа е потребно да се транзиторни пред и да се вратат на почетните вредности. Дијабетичните рани манифестираат перзистентно зголемена експресија на овие протеини, што резултира со континуирана миграција на воспалителни клетки во раната. Ова е главна причина за доцнење во заздравувањето кај дијабетичните лезии на стапалото. Идентификувано е дека проинфламаторните молекули ИЛ – 1бета, ИЛ - 6, TNF – алфа и ЦРП се значително зголемени, додека антиинфламаторните цитокини TGF – бета и ИЛ - 10 значително намалени во дијабетичните рани. Поради сето ова, агенсите кои можат да ги блокираат проинфламаторните молекули или да ги зголемат антиинфламаторните цитокини во раната може да бидат клучни за префрлање на раните од хроничен во здрав фенотип [257 - 259].

Бројни студии го анализираат нивото на цитокините во процесите на зараснувањето на акутните или хроничните рани.

Инсулин резистенцијата кај пациентите со дијабет и инфламацијата на β - клетките се поврзани со зголемено ниво на ИЛ - 6.

Хипергликемијата значително ја зголемува експресијата на ИЛ - 6 во макрофаги изолирани од нормални глумци и макрофаги изолирани од глумци кај кои е инјектиран стрептокоцин (STZ). Глумците со недостаток на ИЛ - 6 имале нарушена инфилтрација на макрофаги и одложено заздравување на раните. Блокирањето на рецепторот ИЛ - 6 се покажало дека успешно го намалува воспалението кај моделите на алкални изгореници на рожницата, што укажува на потенцијална придобивка од неговата употреба при хронични рани. Ова може да се објасни со потребата за одредено ниво на ИЛ - 6 во нормалниот процес на заздравување на раните во комбинација со штетни ефекти кога ИЛ - 6 е прекумерно изразен во хроничните рани [254, 255].

Редукцијата на серумските нивоа на ИЛ - 6 може да е клучна алатка во третманот на дијабетичните лезии [265].

Пациентите со дијабет со улкуси на стапалото имале значително повисоки нивоа на циркулирачки протеини на акутна фаза и ИЛ - 6 од оние без дијабетични лезии на долните екстремитети. Концентрацијата на глукоза и хроничитетот на раните се чини дека имаат

силна корелација со зголемената експресија на ИЛ - 6, забележан кај дијабетични лезии на долните екстремитети [252, 253].

Во студијата на Sugawata T. докажано е дека во *in vitro* модел на рана дошло до експресија на ИЛ - 6 РНА и ослободување на имунореактивен ИЛ - 6 во култури на хумани епидермални кератиноцити (ННЕК). Факторите на транскрипција, НФкБ (NFκB) и НФ-ИЛ - 6 (NF-IL - 6) (С/ЕВР3), кои координирано помагаат во регулирањето на експресијата на ИЛ - 6 биле активирани по појавата на рана и претходе на експресијата на ИЛ - 6. Исто така, е заклучено дека ИЛ - 1α добиен од кератиноцитите е стимулус за продукција на ИЛ - 6 во оштетениот епидермис. Односно докажано е дека ИЛ - 6 може да биде повеќе поврзан со модулирање на кератиноцитната диференцијација отколку со пролиферацијата [260].

Во студијата на Mirza R. спроведена на глувци со експериментален дијабет и со рани, споредено со глувци без дијабет, било докажано дека лозата на моноцити / макрофаги покажува нарушен премин од проинфламаторни во заздравувачки фенотипови што придонесува за нарушено зараснување на раните. Кај глувците со дијабет проинфламаторниот фенотип перзистирал и по 10-от ден од повредата и бил асоциран со редуцирана експресија на инсулин сличен фактор на раст-1, трансформиращки фактор на раст - бета1 васкуларен ендотелиелен фактор на раст. Заклучиле дека дијабетичните рани имаат нарушено зараснување и перзистентен инфламаторен одговор. Макрофагите кои биле изолирани кај глувците со дијабет покажале перзистентен проинфламаторен фенотип кој веројатно го попречува зараснувањето на раните [261].

Најдено е дека ИЛ - 6 е битен во брзиот почеток на започнување на процесите на заздравување на раните.

Резултатите во студијата на Vonnefoy M. и сор. покажале дека кај хроничните рани (улцери од притисок) се среќаваат зголемени нивоа на ИЛ - 6 [263].

Во студијата на Sallam A.W.A. и сор. биле споредувани серумските нивоа на ИЛ - 6 кај пациенти со дијабетични лезии, со пациенти со дијабет но без рани. Серумските нивоа на ИЛ - 6 кај пациентите со дијабетични рани биле значајно повисоки споредено со пациентите без рани. Исто така високо позитивна корелација е најдена во групата помеѓу ИЛ - 6 и нивоата на ЦРП и фибриногенот [264].

Некои истражувачи тврдат дека постои асоцијација на тип 2 (инсулин независен) дијабетес мелитус со зголемени серумски концентрации на маркери на имуниот одговор во акутна фаза меѓу кои и ИЛ - 6. Долготрајна цитокин медирана реакција во акутната фаза е докажано дека се јавува во тип 2 дијабет и е дел од вродениот имун одговор [265].

Интерлеукин 6 е опишан како главен фактор кој придонесува за стимулирање на мнозинството протеини во акутна фаза за време на инфламацијата. Трансгени глвци со дефицит на ИЛ - 6 (ИЛ - 6 КО), покажале значително задоцнето зацелување на раните во однос на животните од контролен див вид, при што за три пати било подолго времето потребно за заздравување.

Во студијата на Aguare C. и сор. спроведена за анализа на индикаторите на воспалението во патогенезата на дијабетичните улкуси на стапалото, била утврдена позитивна корелација помеѓу високите нивоа на серумски ИЛ - 6 кај пациенти со дијабет и со улкуси на стапалото, како и ниско серумско ниво на ИЛ - 6 кај оние без улкуси на стапалото. Ова го имплицира неговиот ефект врз лошото заздравување на раните [266].

Yaing H. и сор. во модел на глвци со инцизиони рани ја процениле *in vivo* улогата на ИЛ - 1 во биологијата на рани и заклучиле дека ИЛ - 1 игра улога во регулирањето на продукцијата на инфламаторните медијатори во раните преку нов механизам, а тоа е стимулирање на продукцијата на повеќе цитокини и хемокини, што директно влијае врз клинички важни аспекти во биологијата на раните [272].

Експериментална студија на луѓе покажала дека ИЛ - 1 ги стимулира Лангерхансовите клетки да мигрираат надвор од епидермот и е вклучен во локалната синтеза на ТНФ – алфа [273].

Флуидите од рани кај пациенти со венски улкуси се богати со проинфламаторни цитокини како што се ТНФ - алфа, ИЛ -1бета и ТГФ - бета. Нивоата на овие цитокини се намалиле како што раните почнале да зараснуваат што претставува значајна корелација помеѓу хроничните рани и зголемените нивоа на проинфламаторните цитокини [274].

Континуираното присуство на бактериите во хроничните рани доведува до продукција на ендотоксин и го стимулира имуниот одговор на домаќинот да продуцира проинфламаторни медијатори како што се ИЛ - 1, ТНФ – алфа, простагландин Е2 и тромбоксан.

Иако инфламацијата е нормален дел од зараснувањето на раните, репаративните процеси може да бидат пролонгирани доколку таа е прекумерна [275, 276].

ТНФ – алфа е клучен проинфламаторен цитокин вклучен во раната фаза на повеќето воспалителни настани во организмот.

Користејќи ги моделите на глувци, било забележно зголемување на ТНФ – алфа во првите неколку часа од настанување на повредата, се до достигнување на пикот во рок од 24 часа по што се враќа на почетното ниво. Врз основа на дијабетични модели, зголемувањето на нивотот на ТНФ - алфа се одвива заедно со намалување на ИЛ - 10 кој има антиинфламаторни својства, што резултира во одржлива експресија на хемокини ЦХЦЛ2 (CXCL2) и ЦЦЛ2 (CCL2) и доведува до континуирана инфилтрација на леукоцити на местото на повредата. Ова на крајот ја продолжува инфламацијата и го намалува потенцијалот за заздравување на раните [245, 266, 280, 281].

Покачените вредности на ТНФ – алфа, предизвикуваат намалена продукција на гранулационо ткиво. Високите нивоа се присутни во флуид од хронични рани и доведуваат до прекумерна инфламација што резултира со нарушен процес на зараснување на раните и деструкција на ткивото [277]. Вообичаено ниво на ТНФ – алфа во хроничните рани е повисоко отколку кај акутните рани [278].

Wallace со сор. ја тестирале хипотезата дека зголеменото ниво на ТНФ – алфа е асоцирано со нарушено зараснување на раните. Тие заклучиле дека зараснувањето било започнато без сигнификантно намалување во нивото на биоактивен ТНФ – алфа, и дека настаните кои се медирани од ТНФ – алфа можеби не се фактор кој придонесува за нарушено заздравување на хроничните рани [279].

Vonpfefoy и сор. направиле споредба на продукцијата на цитокини: ИЛ - 1, ИЛ - 6 и ТНФ - алфа во серум кај неподвижни пациенти со и без улкуси настанати од притисок, како и контролни пациенти. Нивоата на ИЛ - 1 и ТНФ – алфа не биле сигнификантно различни помеѓу двете групи. Абнормални нивоа на ИЛ - 6 биле детектирани кај пациентите со улкуси и биле сигнификантно различни од вредностите на пациентите без улкуси [278].

Проинфламаторните цитокини, особено ИЛ - 1, ИЛ - 6 и ТНФ – алфа се зголемени за време на инфламаторната фаза, додека ИЛ - 6 е важен во иницирањето на одговорот на зацелување. Неговата експресија е зголемена во почетокот од појавата на раната и перзистира во постари рани [208, 282].

Во студијата на Fivenson P.D. и сор. се анализирани флуидите од рана за присуство на проинфламаторни, анти-инфламаторни цитокини и цитокини поврзани со макрофаги кај пациенти со хронични венски улкуси. Вредностите биле корелирани со процентот на зараснување одредено преку промените во површината на раната. Докажана била позитивна корелација помеѓу опаѓањето на нивото на проинфламаторните цитокини и површината на раната [283].

Истражувачите ги идентификуваат и потврдуваат дека проинфламаторните молекули ИЛ - 1, ИЛ - 6, ТНФ – алфа и ЦРП се значително зголемени, додека антиинфламаторните цитокини ТНФ - бета и ИЛ - 10 се значително намалени во дијабетичните рани. Поради тоа, агенсите кои можат да ги блокираат проинфламаторните молекули или да ги зголемат антиинфламаторните цитокини во раната може да бидат клучни за транзиција на дијабетичните рани во здрав фенотип [284].

Севкупно овие набљудувања сугерираат дека хроничните рани се карактеризираат со инфламаторна микрооколина, каде протеините, ензимите, токсините и ТЛР - лигандите добиени од контаминираните бактерии го менуваат биохемискиот профил на микрооколината на раната, што доведува до абнормални инфламаторни реакции. Во повеќе студии е изнесена хипотезата дека хроничните рани се заглавени во перзистентна инфламаторна состојба [285].

Во студијата на Venson M. хумани серумски моноцити-макрофаги претходно стимулирани биле изложени 90 минути на хипербарен кислород со притисок од 2.4 АТА. Било најдено дека на оваа експозиција дошло до инхибирање на ИЛ – 1бета, ИЛ - 6 и ТНФ - алфа. Било заклучено дека експозицијата на ХБО транзиторно ја супримира продукцијата на стимулус индуцираните проинфламаторни цитокини [291].

Значајно намалување на ИЛ - 1 по експозиција со хипербарен кислород е нотирано [292].

Во студијата на Al Waili S.N. со сор. заклучиле дека анти инфламаторниот ефект на ХБОТ веројатно е резултат на инхибиција на ИЛ - 1, ИЛ - 6 и ТНФ – алфа, како и ИФН гама, ПГ (PG). ХБОТ може да го стимулира локалниот и генералниот имунитет преку намалување на ИЛ - 1 и ПГ [292, 293].

Во студијата на V. Rinaldi кај анимални модели кај кои постоело мултипно откажување на органи, за време на ХБОТ дошло до супресија на продукцијата на проинфламаторните цитокини [294].

Во нашата студијата беше евалирана промената на нивото на проинфламаторните цитокини ИЛ - 1, ИЛ - 6 и ТНФ – алфа кај пациентите од трите испитувани групи. Оваа студија покажа дека испитуваната корелација помеѓу површината на раната и серумските проинфламаторни цитокини во групата пациенти третирани со стандарден протокол не е статистички значајна споредено со почетните вредности. Во однос на површината на раната по 8 недели од почетокот на терапијата беше детектирана статистички значајна поврзаност со ИЛ - 6 ($p = 0.014$). Кај пациентите со зараснати рани и кај оние со незараснати рани утврдивме различни серумски концентрации на ИЛ - 1 и ТНФ – алфа кои не се статистички значајни. Просечните вредности на ИЛ - 6, кој е проинфламаторен маркер, кај пациентите од контролната група со и без зараснување на раната изнесува $1.05 \pm 1,8$ и 7.07 ± 1.6 пг/мл, последователно. Средната вредност на ИЛ - 6 кај половината од пациентите без зараснување на раната имаа вредност повисока од 7.76 пг/мл. По осум недели лекување со стандардна терапија, нашата студија покажа статистички значајно намалени серумски вредности на ИЛ - 1, ИЛ - 6 и ТНФ – алфа ($p = 0.038$, $p = 0.0002$ и $p = 0.0037$, последователно).

Во групата на пациенти третирани со хипербарна кислородна терапија по 2.0 АТА протокол, површината на раната не покажа значајна корелација со сите анализирани проинфламаторни цитокини (ИЛ - 1, ИЛ - 6 и ТНФ – алфа), пред почетокот на терапијата ($p > 0.05$). Беше покажана сигнификантна позитивна корелација меѓу проинфламаторните цитокини ИЛ - 1 и ИЛ - 6 по завршување на третманот, која е статистички значајна.

По лекувањето од 8 недели по протокол 2.0 АТА, ИЛ - 1, ИЛ - 6 и ТНФ – алфа покажаа статистички значајно намалени серумски вредности ($p = 0.0076$, $p = 0.000012$ и $p = 0.00099$, последователно). Серумските вредности на ИЛ - 6 по 8 недели третман беа намалени кај 23 / 35 пациенти со зарасната рана, кај 13 / 13 утврдивме намалена површина на рана и намалени вредности на ТНФ – алфа, и кај 11 пациенти намалена површина на рана и намалено ниво на ИЛ - 1.

Корелацијата помеѓу површината на раната и нивото на анализираниите цитокини (ИЛ - 1, ИЛ - 6 и ТНФ – алфа) не беше статистички значајна пред почетокот на терапијата во групата на пациенти третирани со хипербарна кислородна терапија по протокол од 2.2 АТА. Беше детектирана статистички значајна позитивна корелација помеѓу почетните вредности на ИЛ - 1 и ИЛ - 6 ($p = 0.049$) и помеѓу почетните вредности на ИЛ - 1 и ТНФ – алфа ($p =$

0.029). По 8 недели лекување со 2.2 АТА ХБОТ, ИЛ - 1, ИЛ - 6 и ТНФ – алфа презентираа значајно намалени вредности ($p = 0.018$, $p = 0.0007$ и $p = 0.003$, последователно). По 8 недели пациентите со намалени вредности на ИЛ - 1 имаа доминантно зараснати рани (85.7 %). Зараснување на раните беше детектирано кај 12 / 14 пациенти со непроменет ИЛ - 6 и кај сите 20 пациенти со намален ИЛ - 6. Зараснати рани се потврдени кај 10 / 11 пациенти со намалени вредности на ТНФ - алфа.

Резултатите потврдија дека вредностите на ИЛ -6 значајно се намалуваа по третманот со ХБОТ по протокол од 2.0 АТА и 2.2 АТА споредено со контролната група во однос на процентуалното намалување на површината на раните.

Со зголемувањето на истражувањето за терапевтските придобивки на биомаркерите, предизвикот е да се идентификуваат биомаркерите кои ги задоволуваат потребните карактеристики за клиничка употреба. Потребно е внимателно да се потврдат биомаркерите кои влијаат врз процесот на заздравување на раните со употреба на иновативни, едноставни и економични молекуларни пристапи за да се утврди видот, нивото и активноста на сите потентни ицијални биомаркери. Со доаѓањето на трендот на техничко знаење при дефинирање на заболувања и други биолошки процеси, се повеќе е можно да се идентификуваат и карактеризираат новите биомаркери на процесот на заздравување на раните. Продолжувањето на истражувањето за идентификација на биомаркери кои влијаат врз процесот на заздравување на раните е императив, бидејќи на крајот ќе резултира со значајни здравствени придобивки за пациентите и ќе понуди релевантен водич за управување со раните. Ова значително ќе ги намали ризиците од микробна колонизација и инвазија на рани и губење на структурната функција како резултат на хронични рани.

Интересот за клиничка апликација на Хипербарната кислородна терапија во конзервативни и хируршки гранки на медицината е во постојан пораст.

Здржението за подводна и хипербарна медицина и Европскиот комитет за хипербарна медицина ја препорачува хипербарната кислородна терапија за голем број индикации, како и за третман на хронични рани и други клинички состојби (ЦО труење, декомпресиона болест) кои се поткрепени со бројни студии.

Кислородот е битен и вклучен во секоја фаза од зараснување на раните, и има улога во: фибробластната репликација, колаген депозицијата, ангиогенезата, справување со инфекцијата и леукоцитната активност против бактериите [286].

Процесите кои се одвиваат при нормалното зараснување на раните имаат потреба од дополнителен клеточен метаболизам за синтеза и транспорт на протеини, за што е неопходен кислород.

Во рок од 6 часа од повредата се ослободуваат бројни фактори на раст и цитокини, кои помагаат за регрутирање на неутрофили и последователно макрофаги до местото на раната.

Во пролиферативната фаза се потребни високи нивоа на кислород, особено кога започнува реепителизација околу раната.

Во фазата на ремоделирање, кислородот е исто така неопходен за синтеза на колаген од типот I и негово организирање во снопови, заменувајќи го колагенот од типот III, кој првично бил во гранулационото ткиво. Кислородот игра важна улога во сите клеточни процеси за време на заздравувањето на раните, вклучително и метаболизмот на клетките, пролиферацијата и реваскуларизацијата, и придонесува за зголемена антимикробна активност и синтеза на колаген.

ХБОТ го зголемува градиентот на дифузија на кислород во поткожното ткиво за околу 10 - 20 пати за да се овозможи хипероксигенација на ткивата, да се намалат нивоата на проинфламаторните цитокини и да се стимулира производството на фактори на раст. ХБОТ, исто така, ја подобрува антибактериската активност, како и производството на слободни кислородни радикали, го намалува неспецифичното активирање на воспалителните клетки, промовира трансмиграција на матични клетки во раните, ја менува адхезијата на леукоцити-ендотелни клетки и стимулира формирање на колаген [132].

Постојат голем број студии кои ги анализираат ефектите на хипербарната оксигено терапија во третманот на хроничните рани од различна етиологија.

Во студијата на Kranke et al. било заклучено дека употребата на ХБОТ како адјувантна терапија во третманот на дијабетичните рани, довела до значително скратување на зараснувањето на раните за 6 недели [298].

Во студијата на Hammarlund C евалуирани се 16 пациенти со венски улкуси кои презистирале повеќе од една година и биле лекувани со адјувантна ХБОТ, по протокол. По

30 третмани, редуцијата на површината на раните кај пациентите третирани со ХБОТ изнесувала 35.7 %, наспроти 2.7 % кај контролната група [267].

Во студијата на Уено и сор. биле испитувани 29 пациенти со венски улкуси, дијабетични рани и други хронични рани кај кои била спроведена хипербарна кислородна терапија. По 6 месеци, кај 6 пациенти дошло до зараснување на раните, 8 имале намалување на површината на раната кое било поголемо од 30 % и кај 4 пациенти дошло до намалување на површината на раната за помалку од 30 % или пак влошување [268].

Во студијата на Doctor и сор. бил евалуиран ефектот на хипербарната кислородна терапија врз зараснувањето на раните кај 30 хоспитализирани пациенти со дијабет и контролна група на пациенти кои биле лекувани со стандардна терапија. Групата кај која била вклучена и ХБОТ имала скратено болничко лекување [269].

Во студијата на Faglia и сор. дошло до сигнификантна редуција на бројот на ампутации кај пациенти со дијабетични рани лекувани со адјувантна ХБОТ споредено со контролната група [270].

Zamboni WA. со сор. во помала студија од 10 пациенти со дијабетични лезии третирале 5 индивидуи со ХБОТ и стандардна терапија, како и контролна група од 5 пациенти само со стандардна терапија. Резултатите потврдиле дека ХБОТ групата имала статистички значајно поголема редуција на површината на раните споредено со контролата. Кај 80 % од пациентите во ХБОТ групата дошло до зараснување на раните, кај еден пациент раната била покриена со слободен кожен трансплантат, а кај 80 % од пациентите од контролната група раните не зараснале [271].

Во студијата на Kalani и сор. биле евалуирани 38 пациенти со хронични дијабетични рани и локална хипооксија од кои 21 пациент бил третиран со стандардна терапија, а 17 и со адјувантна Хипербарна кислородна терапија. По 3 години следење констатирале дека 13 од пациентите во ХБОТ групата имале комплетна епителизација на раните наспроти 10 пациенти од контролната група. Кај 7 пациенти од контролната група била спроведена подколенична ампутација наспроти двајца од ХБОТ групата. Според авторите ХБОТ значително го забрзува зараснувањето на раните и ја редуцира потребата за ампутација на долни екстремитети кај пациентите со дијабетични лезии [296].

Во студијата на Londahl и сор. кај 38 пациенти била спроведена адјувантна ХБОТ, 40 експозиции и 37 пациенти од контролна група лекувани со стандардна терапија. Кај 61 %

од пациентите од ХБОТ групата и 27 % од контролната група било постигнато комплетно зараснување на раните, а најголемата разлика во процентот на зараснување била нотирана во 9-от месец од лекувањето, што потврдува континуиран бенефит од ХБОТ терапијата.

Во друга публикација истиот автор реферира подобрување на квалитетот на живот со Short Form-36, на 1 година следење кај пациентите лекувани со адјувантна ХБОТ [299].

Во нашата студија пациентите со хронични рани беа следени во период од 6 месеци. Беа анализирани промените во големината на раната, оксигенацијата при отпочнување со третманот, осмата недела (завршување на терапијата со ХБОТ) и следење до шестиот месец. Беа спроведувани 2 протоколи на хипербарна оксигено терапија (ХБОТ) и тоа, 2.0 АТА и 2.2 АТА со 40 експозиции. Во светските студии кои ги сретнавме протоколите за хипербарна оксигено терапија кои биле применувани се од 2.0 АТА до 2.8 АТА, а бројот на експозиции бил помеѓу 20 - 40.

Пред почетокот на терапијата, не постоеше статистички значајна разлика во површината на раните помеѓу пациентите од трите групи ($p = 0.33$). Базалната средна вредност на површината на раната беше 6.05 cm^2 во контролната група, 5.91 cm^2 во групата третирана со 2.2 АТА хипербарна оксигено терапија и 4.08 cm^2 во групата третирана со 2.0 АТА хипербарна оксигено терапија. Статистички значајна разлика меѓу пациентите од трите групи беше потврдена во однос на процентуалното просечно намалување на површината на раната по 4 недели терапија ($p = 0.0001$). Меѓугрупните компарации покажаа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на сигнификантна разлика помеѓу двата протокола на ХБОТ во однос на контролната група ($p = 0.00018$ и $p = 0.0014$, последователно).

По спроведената терапија во времетраење од 4 недели, кај мнозинството пациенти од трите групи беше регистрирано намалување на површината на раната, но кај 14.3 % ($n = 5$) од пациентите лекувани со стандардна терапија, додека кај 8.6 % ($n = 3$) од пациентите лекувани со ХБОТ сепак било регистрирано зголемување на површината на раната.

По 8 недели од почетокот на аплицираната терапија, значајно поголема површина на рана е измерена кај пациентите лекувани со стандардна терапија споредено со пациентите третиран со 2.2 АТА ХБОТ протокол. Процентуалното просечно намалување на површината на раната по 8 недели терапија беше најголемо во групата пациенти третиран со 2.2 АТА ХБОТ ($74.72 \pm 36.8 \%$), следено од групата третиран со 2.0 АТА ХБОТ ($65.22 \pm 42.9 \%$), и групата на стандардна терапија ($41.31 \pm 44.1 \%$).

Тестираната разлика во процентуалното просечно намалување на површината на раната по 8 недели терапија помеѓу трите групи беше статистички значајно ($p = 0.007$),

Лекувањето по 2.2 АТА ХБОТ протоколот во времетраење од 8 недели во нашата студија даде позитивни резултати, односно зараснување на раната имаа 62.9 % ($n = 22$) од пациентите од оваа група, наспроти 57.1 % ($n = 20$) од пациентите ставени на 2.0 АТА протоколот и 34.3 % ($n = 12$) од пациентите кај кои беше администрирана стандардна терапија (КГ). Влошување на раната беше најчест наод кај пациентите од контролната група, кое беше присутно кај 14.3 % ($n = 5$) од пациентите, а најредок кај пациентите од групата со 2.2 АТА протокол (5.7 %, $n = 2$).

На крајот на следењето на пациентите, после 6 месеци, раната беше зарасната кај 40 % ($n = 14$) од пациентите во контролната група, кај 74.3 % ($n = 26$) од пациенти во групата третирана со 2.2 АТА протокол, и кај 65.7 % ($n = 23$) од пациентите во групата третирана со 2.0 АТА протоколот. Влошување на раната имаа 20 % ($n = 7$) од пациентите во контролната група, 11.4 % ($n = 4$) од пациентите во групата третирана со 2.2 АТА протокол, и 14.3 % ($n = 5$) од групата третирана со 2.0 АТА протокол. Овие резултати покажуваат дека најдобро зараснување на раната беше регистрирано кај пациентите третирани со 2.2 АТА и 2.0 АТА протокол ХБОТ.

Тестираните разлики во површината на раната по однос на зараснувањето во секоја група поединечно во испитуваните временски интервали беше статистички значајно. Во КГ споредено со ХБОТ 2.2 АТА и ХБОТ 2.0 АТА групите, утврдивме значајно помал број на зараснати рани. Бројот на подобрени и/или влошени рани беше значајно помал кај групите ХБОТ 2.2 АТА и ХБОТ 2.0 АТА, споредено со контролната група.

Во нашата студија потврдивме дека ХБОТ е ефикасна во третманот на хроничните рани како адјувантна терапија заедно со стандардната терапија. Констатиравме дека хипербарната кислородна терапија значително ја редуцира површината на раните, и дека може да доведе и до комплетна епителизација, кога во третманот е вклучен и кислород со зголемен притисок. При тоа, во нашата студија беа споредувани два протоколи, од 2.0 АТА и 2.2 АТА, со 40 експозиции. Во студиите кои ги сретнавме протоколите беа помеѓу 2.0 АТА и 2.8 АТА, а бројот на експозиции беше помеѓу и 20 – 40, при што резултатите добиени од големината на раната со протокол од 2.8 АТА не се значајно разликувале од оние со протокол од 2.2 АТА.

Нашите анализи и добиените резултати се совпаѓаат со резултатите од бројни студии во однос на ефикасноста на ХБОТ во процесот на намалување на површината на раните и/или нивно зараснување но мора да се земе во предвид дека различни автори користеле различни протоколи и како резултат на тоа добиените проценти не можат адекватно да се компарираат.

Кислородот е важен за нормално одвивање на клеточниот метаболизам особено за продукцијата на енергија преку АТФ. Исто така, има улога во: заштитата на раните од инфекција; ја стимулира ангиогенезата; ја зголемува кератиноцитната диференцијација, миграција и реепителизација; ја подобрува фибробластната пролиферација и синтезата на колаген; и ја подржува контракцијата на раната [132].

Може да се заклучи дека кислородот има клучна улога во сите фази на зараснувањето на раните, бидејќи хипоксијата е често присутна во хроничните рани, односно во раните кои не даваат соодветен одговор на стандардниот третман во предвидените временски периоди. Тука лежи и оправданоста на примената на хипербарната оксигено терапија како адјувантна терапија во третманот на овие рани. ХБОТ го зголемува притисокот на кислород во раните на нормалните вредности.

Бројни фактори ги компромитираат репаративните процеси во раните, но хипоксијата е доминантна, намалувајќи ја одбраната на домаќинот. Хипоксијата во раните која привремено се јавува по повредата на ткивата има улога да ги тригерира процесите на зараснување на раните меѓутоа, пролонгираната (хронична) хипоксија ги нарушува процесите на зараснување.

Поради васкуларното оштетување и големата потрошувачка на кислород од метаболно активните келетки микроколината на раните во раните фази е сиромашна со кислород и хипоксична. Одредени состојби како што се поодмината возраст на пациентот или пак дијабет предизвикуваат нарушен васкуларен проток што доведува до слаба оксигенација на ткивото односно појава на хипоксична рана.

Може да заклучиме дека соодветните нивоа на кислород се круцијални за нормално зараснување на раните и одржување на сите етапи поврзани со овој процес. Главната цел на ХБОТ е да ја нормализира околината околу раната и да овозможи нормализирање на процесите на зараснување.

Проценката на васкуларниот статус и на ткивната оксигенација е исклучително битна во проценката на хроничните рани и е неопходна за одредување на соодветен понатамошен третман и терапија.

Соодветната проценка овозможува да се предвиди текот на зараснувањето на раната, со што ќе се постигне успешен резултат во лекувањето.

Моменталните техники кои се особено значајни за проценка на раната се ПВР (PVR - Pulse Volume Recording), транскутано мерење на парцијалниот притисок на кислородот (pO_2) и НИРС (NIRS - Near-infrared spectroscopy). Доколку овие испитувања покажат отстапувања може да се спроведе ултразвук или дигитална ангиографија, вклучувајќи МР (MR – магнетна резонанса) и КТ (СТ – компјутерска томографија).

ПВР методата е корисна при евалуација на глобалната циркулација, а транскутаното мерење на парцијалниот притисок на кислородот (pO_2) корелира со статусот на локалната микроциркулација. И двете техники одземаат време на оној кој ги изведува и претставуваат голем материјален трошок, особено кога се изведува транскутаното мерење на парцијалниот притисок на кислородот (pO_2).

За разлика од нив, НИРС спектроскопијата (НИРС) претставува неинвазивна метода која се изведува брзо, безболно и нема големи трошоци. Особено е значајно што оваа метода на мерење е достапна и во нашата земја, за разлика од останатите наведени мерења.

Во нашата студија мерењето на StO_2 се изведуваше со Invos 5100 C Cerebral / Somatic Oximeter – NIRS. Овој параметар овозможува мониторинг на промените на сатурацијата со кислород во крвта на ткивата, преку сензори за директен мониторинг кај возрасни и деца. НИРС ќе овозможи неинвазивен директен мониторинг на ткивната оксигенација користејќи безбедна нејонизирачка светлина.

НИРС технологијата се базира на мерење на абсорпцијата на светлина од блискиот инфрацрвен спектар од 730 и 810 нано метри (нм). Одредувањето на кислородната сатурација опфаќаат мерење на количина на O_2 во капиларите, венулите и артериолите. Ниските вредности на O_2 -та сатурација означуваат намалено снабдување на ткивото со O_2 (намалена локална перфузија, анемија или хипоксемија) или зголемена екстракција на O_2 од хемоглобинот поради хиперметаболна состојба.

Schmidt D.W, Fassler D. и сор. заклучиле дека неинвазивната оптичка спектроскопија претставува корисна метода и може да обезбеди дополнителни информации, при тоа не

занемарувајќи ги традиционалните техники на проценка на раните, како: субјективна проценка, фотографска документација и планиметрија. Во студијата биле вклучени 23 пациенти со хронични, венски, артериски и мешани улкуси на долните екстремитети, а раните биле евалуирани преку клиничкаа проценка и НИРС. Било констатирано дека е неопходно потребно да од објективни и неинвазивни техники се комплетираат постоечките мерења (мониторирање на рана) [302].

Во студијата на Neidrauer M et al. била евалуирана ефикасноста на НИРС во предикција на зараснување на хронични дијабетични рани кај 16 пациенти. Исто така, била мерена и површината на раните и споредувана со резултатите за кислородна сатурација добиени со НИРС. Резултатите сугерирале дека со мерење на промените на концентрациите на хемоглобинот со НИРС може да се разграничат дијабетичните лезии кои имаат тенденција да зараснуваат од оние кои не зараснуваат. Ова укажало дека е можно да се користат промените на вредностите на концентрацијата на HbO_2 (оксихемоглобинот) за да се предвиди дали раните ќе зараснат [300].

Во нашата студија беше мерена ткивната сатурација кај испитаниците од сите три групи, како во двете групи кај кои беше спроведена адјувантна ХБОТ, така и во контролната група кај која беше спроведена стандардната препорачана терапија.

Целта беше да се потврди влијанието на ХБОТ на сатурацијата со кислород пред, во тек и по завршувањето на третманот кај пациентите од испитуваните групи и корелацијата на сатурацијата со кислород со намалувањето на површината и/или зараснувањето на раните. Исто така, беше важно да одговориме дали информациите кои ги добиваме со НИРС се корисни во одредување на одговорот од ХБО терапијата, дали корелираат со останатите испитувани параметри, како и нивното значење во предвидување на текот на зараснувањето на раните.

Ткивната кислородна сатурацијата на почетокот на третманот не се значајно разликуваше помеѓу трите анализирани групи во нашата студија ($p = 0.73$). Просечната сатурација со кислород на почетокот на третманот изнесуваше $67.69 \pm 6.8 \%$ во КГ, $66.34 \pm 8.7 \%$ во групата со 2.2 АТА ХБОТ и $66.43 \pm 8.1 \%$ во групата со 2.0 АТА ХБОТ. Начинот на терапијата во времетраење од 4 недели имаше сигнификантно влијание врз ткивната кислородна сатурација ($p = 0.00013$). Во контролната група беше регистрирана статистички значајно пониска сатурација со кислород, споредено со групите со двата

протоколи на хипербарна кислородна терапија. Во контролната група немаше пациенти со зарасната рана по 4 недели од почетокот на третманот, додека по 8 недели од третманот 34.3 % (n = 12) пациенти беа со зараснати рани, а по 6 месеци 40 % (n = 14) од пациентите имаа зараснати рани. Со наод на влошување на раната беа 14.3 % (n = 5) од пациентите, по 4 недели и исто толку пациенти по 8 недели од започнување на третманот, додека после 6 месеци 20 % (n = 7) од пациентите имаа влошување на раната.

Статистички значајна беше разликата во зараснати, подобрени или влошени рани по 8 недели лекување во однос на состојбата на раните по 4 недели лекување ($p = 0.0084$), додека разликата во временскиот интервал 6 месеци / 8 недели не беше статистички значајна ($p = 1.0$).

Просечните вредности на ткивната кислородна сатурација измерени по 4 недели третман изнесуваа 64.09 ± 6.8 % во КГ. Во оваа група, која беше третирана со стандардна терапија, во анализираниот временски период од 6 месеци, ткивната кислородна сатурација се намалуваше и имаше просечни вредности од 67.69 ± 6.8 % пред почетокот на третманот, 64.09 ± 6.8 % по 4 недели терапија, 60.14 ± 7.5 % по 8 недели терапија и 58.63 ± 7.8 % по 6 месеци од третманот. Намалувањето на сатурацијата во оваа група најверојатно се должи на процентот на зараснати рани без адјувантна терапија. Вредности на сO_2 % по 8 недели третман изнесуваа 60.14 ± 7.5 % во КГ, 72.14 ± 8.3 % во групата ХБОТ 2.2 АТА и 72.57 ± 8.2 % во групата ХБОТ 2.0 АТА.

Во групата со 2.2 АТА протокол на ХБОТ, немаше пациенти со зарасната рана по 4 недели од почетокот на третманот, додека по 8 недели и 6 месеци од третманот вакви пациенти биле 62.9% (n = 22) и 74.3 % (n = 26), последователно. Со наод на влошување на раната биле 8.6 % (n = 3) од пациентите по 4 недели третман, 5.7 % (n = 2) од пациентите по 8 недели третман, и 11.4 % (n = 4) од пациентите после 6 месеци од третманот. Статистички значајна беше разликата во зараснати, подобрени или влошени рани по 8 недели лекување во однос на состојбата на раните по 4 недели лекување ($p = 0.000027$).

Во анализираниот временски период од 6 месеци, кај пациентите третиран со 2.2 АТА протокол се регистрираше намалување на површината на раната во сите временски точки. За $p \leq 0.0001$ беше потврдена значајно повисока ткивна кислородна сатурација четвртата недела од третманот, споредено со почетната вредност, како и со осмата недела во однос на четвртата недела од третманот ($p < 0.0001$), додека пониска вредност беше

констатирана шестиот месец во однос на осмата недела од третманот. Ова се должи на зголемената концентрација на кислород како резултат на третманот.

По 6 месечна терапија со 2.2 АТА кислородната сатурација во просек беше најниска кај пациентите кои имаа зарасната рана, следено од пациентите со подобрена и на крајот со влошена рана.

Согласно резултатите во анализираниот временски период од 6 месеци во групата на пациенти третирани со 2.0 АТА ХБОТ, беше регистрирано намалување на површината на раната од 10.5 ± 17.7 cm^2 пред почетокот на третманот и 2.7 ± 12.5 cm^2 по 6 месеци третман. Тестираните разлики во површината на раната беа статистички значајни помеѓу 4-та недела од почетокот на лекувањето, споредено со површината измерена пред да се започне со терапија ($p = 0.0000001$); како и осмата недела, споредено со четвртата недела ($p = 0.000002$). Помеѓу 6-от месец во споредба 8-та недела од третманот не беа констатирани статистички значајни разлики во површината на раната. Во групата пациенти третирани со 2.0 АТА ХБОТ немаше пациенти со зарасната рана по 4 недели од почетокот на третманот, додека по 8 недели и 6 месеци од третманот, вакви пациенти беа 57.1 % и 65.7 %, последователно. Со наод на влошување беа 11.4 % и 14.3 % од пациентите по 8 недели, односно 6 месеци по почетокот на третманот, последователно. Статистичката анализа потврди дека сатурацијата со кислород беше значајно повисока четвртата недела во однос на почетната вредност ($p < 0.0001$), како и осмата недела во однос на четвртата недела ($p = 0.000019$). Сатурацијата со кислород беше значајно пониска шестиот месец во однос на осмата недела од третманот ($p < 0.0001$). За $p < 0.0001$ беше потврдена значајно помала ткивна кислородна сатурација на крајот од следењето на пациентите (6 месеци), споредено со почетокот на истражувањето, пред почетокот на лекување со 2.0 АТА ХБОТ.

Во контролната група споредено со ХБОТ 2.2 АТА и ХБОТ 2.0 АТА групите утврдивме значајно помал број на зараснати рани. Бројот на подобрени и/или влошени рани беше значајно помал кај групите третирани со 2.2 АТА и 2.0 АТА протоколите, споредено со контролната група. Тестираните разлики во површината на раните по однос на зараснување во секоја група поединечно, во испитуваните временски интервали беа статистички значајни.

Со тоа го потврдивме значењето на кислородна терапијата во зараснувањето на хроничните рани според протоколите 2.2 АТА и 2.0 АТА, како и во подобрувањето и/или намалувањето

на раните. Ова е важно за подобрувањето на квалитетот на животот кај пациентите и намалување на инвалидноста.

Зараснатите рани покажаа редуција на сатурацијата со кислород пред комплетна епителизација. Во раните кои што не зараснаа или се влошија останаа повисоки вредностите на сатурацијата со кислород и покрај тоа што мал дел од нив клинички даваа импресија дека се подобруваат.

Во студијата на Bowen E.R. и сор. била анализирана корелацијата помеѓу мерењата на сатурацијата со кислород со НИР спектроскопија и транскутано мерење на парцијалниот притисок на кислородот (pO_2). Студијата била спроведена кај 20 пациенти со Fitzpatrick тип 1 – 3, кои имале хронични рани на долните екстремитети (венски, артериски, дијабетични лезии). Било заклучено дека постои значајна корелација помеѓу мерењата на ткивната оксигенација со TCO_2 и НИРС. Најголемите предноста на НИРС е краткото време на изведување и ниските трошоци на оваа техника, во споредба со мерењето на парцијалниот притисок на кислородот (pO_2) [301].

Со ова се потврди дека мерењата на оксигенацијата со НИРС не само што се поедноставни за изведување, туку и добиените резултати значајно корелираат со резултатите од транскутаното мерење на парцијалниот притисок на кислородот во раните. Исто така, и нашата студија покажа дека мерењето на сатурацијата на кислород со НИРС е особено значајно бидејќи би можело да ја предвиди тенденцијата за зараснување на раните.

5.1. Збирен табеларен приказ на научни студии со резултати

Методи	Рандомизирана, душло слепа, контролирана
Испитанци	16 пациенти со рани на долни екстремитети, кои перзистираат повеќе од 1 година;
Третман	Група 1: стандардна терапија Група 2: ХБОТ, 2.5 АТА, 30 експозиции во период од 6 недели
Резултати	Комплетна епителизација Редукција на површината (35,7% кај група 2, наспроти 2.7% кај група 1)

Hammarlund C et al. Hyperbaric Oxygen Reduced Size of Chronic Leg Ulcers: A Randomized Double-Blind Study. *Plast. Reconstr Surg.* 1994;93(4):829-33.

Методи	Рандомизирана, контролирана
Испитанци	29 испитаници, со венски улкуси, дијабетични рани и други хронични рани
Третман	Стандардна терапија и адјувантна ХБОТ
Резултати	По 6 месеци: 6 пациенти- комплетна епителизација, 8 пациенти- намалување на површината на раните за повеќе од 30 %, 4 пациенти – намалување на површината за помалку од 30% или влошување

Ueno et al. Evaluation of Hyperbaric Oxygen Therapy for Chronic Wounds. *J Nippon Med Sch.* 2014;81(1):4-11

Методи	Рандомизирана, контролирана
Испитанци	70 испитаници со дијабет и лезии на долни екстремитети Група 1: 33 рандомизирани Група 2: 37 рандомизирани
Третман	Група 1 третман на рани со стандарден мултидисциплинарен пристап Група 2: адјувантна ХБОТ ,2.2 АТА, 90 минути, просечно 39 експозиции, 6 недели
Резултати	Сигнификантна редукција на бројот на ампутации кај пациентите третирани со адјувантна ХБОТ споредено со група 1.

Faglia et al. Adjunctive Systemic Hyperbaric Oxygen Therapy in Treatment of Severe Prevalently Ischemic Diabetic Foot Ulcer. A Randomized Study. Diabetes Care. 1996 Dec;19(12):1338-43.

Методи	Рандомизирана, контролирана
Испитаници	75 испитаници со хронични рани на долни екстремитети Група 1: 37 рандомизирани Група 2: 38 рандомизирани
Третман	Група 1: стандарден третман на рани Група 2: стандардна терапија со адјувантна ХБОТ
Резултати	група 1 – кај 27% постигната комплетна епителизација на рани, по 9 месеци група 2- кај 61% постигната комплетна епителизација на рани, по 9 месеци

Londahl et al. Hyperbaric Oxygen Therapy Facilitates Healing of Chronic Foot Ulcers in Patients With Diabetes. Diabetes Care. 2010 May;33(5):998-1003.

Методи	Рандомизирана, контролирана
Испитаници	10 испитаници со дијабетични лезии на долни екстремитети Група 1: 5 испитаници Група 2: 5 испитаници
Третман	Група 1: стандарден третман на рани Група 2: стандардна терапија со адјувантна ХБОТ
Резултати	група 1 - кај 80% од испитаниците, раните не зараснале група 2 - кај 80% постигната комплетна епителизација на рани

Zamboni WA et al. Evaluation of Hyperbaric Oxygen for Diabetic Wounds: A Prospective Study. Undersea Hyperb. Med. 1997 Sep;24(3):175-9.

Методи	Рандомизирана, контролирана
Испитаници	38 испитаници со дијабетични лезии на долни екстремитети Група 1: 21 испитаници Група 2: 17 испитаници
Третман	Група 1: стандарден третман на рани Група 2: стандардна терапија со адјувантна ХБОТ
Резултати	група 1 – кај 10% од испитаниците постигната комплетна епителизација, по 3 години следење група 2- кај 13% постигната комплетна епителизација на рани, по 3 години следење

Kalani et al. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers. Journal of diabetes and its complications 2002;16(2):153-8.

Методи	Рандомизирана, контролирана
Испитаници	43 испитаници со улкуси настанти како резултат на притисок Група 1: 29 испитаници, со рани Група 2: 12 испитаници, со зголемен ризик за појава на рана Група 3: 12 испитаници, без ризик за појава на рани како резултат на притисок
Третман	Група 1: стандарден локален третман на рани
Резултати	Кај испитаниците од група 1 биле детектирани сигнификантно зголемени вредности на IL-6 во однос на испитаниците од група 2 и 3.

Bonnefoy M. et al. Implication of Cytokines in the Aggravation of Malnutrition and Hypercatabolism in Elderly Patients with Severe Pressure Sores. *Age and Ageing*. 1995;24:37-42.

Методи	Проспективна, контролирана
Испитаници	21 испитаници со хронични рани на долни екстремитети
Третман	Аспирација на флуид од хронична рана при прием и по 2 недели редовен локален третман и испирање со физиолошки раствор
Резултати	Зараснувањето на раните започнало без сигнификантно намалување на биоактивен TNF- α и дека настаните кои се медирано од TNF- α можеби не се фактор кој придонесува за нарушено заздравување на хроничните рани.

Wallace. et al. Levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and soluble TNF receptors in chronic venous leg ulcers—correlations to healing status. J. Invest. Dermatol.1998;110(3):292–296

Методи	Проспективна, контролирана
Испитаници	Анализирани флуиди од рани од 96 испитаници со хронични венски улкуси; Punch биопсија од рана 0,4 и 8 недела од третманот; ELISA метод за квантификација на цитокини и хемокини (IL-1, IL-6, TNF- α)
Третман	2 недели системска антибиотска терапија , локален дебридман и влажен третман на рани
Резултати	Позитивна корелација помеѓу опаѓањето на нивото на проинфламаторните цитокини и површината на раните.

Fivenson PD et al. Chemokine and inflammatory cytokine changes during chronic wound healing. Wound Rep Reg 1997;5:310-22.

Методи	Проспективна, контролирана
Испитаници	Мононуклеарни клетки изолирани од здрави волонтери
Третман	Анализирани хумани серумски моноцити-макрофаги претходно стимулирани и изложени на 2.4 АТА, 90 минути хипербарен кислород.
Резултати	ХБОТ ја инхибира продукцијата на IL-1, IL-6, TNF- α во хумани моноцити-макрофаги

Benson M. et al. Hyperbaric oxygen inhibits stimulus-induced proinflammatory cytokine synthesis by human blood-derived monocyte-macrophage. Clin. Exp. Immunol. 2003; 134:57-62.

Методи	Проспективна, контролирана
Испитаници	Макрофаги изолирани од слезена кај глувци
Третман	Анализирана продукција на IL-1 и IL-6 по спроведена ХБОТ
Резултати	ХБОТ третманот покажал сигнификантно намалување на продукцијата на IL-1

Inamoto Y. et al. Effect of hyperbaric oxygenation on macrophage function in mice. Biochem Biophys Res Comm, 179 (1991), pp. 886-891.

Методи	Проспективна, контролирана
Испитаници	Флуид од рани од хронични венски улкуси кои не зараснуваат и кои имаат тенденција да зараснат, евалуиран цитокински профил со ELISA метода
Третман	Анализиран цитокински профил, TLR и нивоа на антибактериски пептид Lcn2
Резултати	Раните кои имаат тенденција да зараснуваат имаат ниво на IL-1 α и IL-1 β кои се намалуваат

Pukstad et al. Non healing is associated with persistent stimulation of the innate immune response in chronic venous leg ulcers. *jdsjournal*.2010;59(2):115-122.

Методи	Проспективна, контролирана
Испитаници	23 испитаници со хронични, венски, артериски и мешани улкуси на долните екстремитети
Третман	Евалуација преку клиничка проценка и мерење на ткивна сатурација со NIRS
Резултати	Неинвазивната оптичка спектроскопија е корисна метода за дополнителни информации не занемарувајќи ги традиционалните техники на проценка на рани.

Schmidt DW, et al. Contact-Free Spectroscopy of Leg Ulcers: Principle, Technique, and Calculation of Spectroscopic Wound Scores. *Journal of investigative dermatology*.2001;116(4):531-535.

Методи	Проспективна, контролирана
Испитаници	16 испитаници со хронични дијабетични лезии на долни екстремитети
Третман	Следени концентрации на оксигемоглобин со NIRS неделно и споредувани со површината на раните до затворање на рана, ампутација на долен екстремитети или 20 посети.
Резултати	Промените во вредностите на концентрацијата на оксигемоглобинот може да се користат во предикција на зараснување на раните.

Neidrauer M. et al. Evaluation of chronic diabetic wounds with the Near Infrared Wound Monitor. XII Mediterranean conference of medical and biological engineering and computing 2010:487-489.

Методи	Проспективна, контролирана
Испитаници	20 пациенти со хронични рани на долни екстремитети (венски, артериски, дијабетични лезии)
Третман	Анализа на корелација помеѓу мерење на сатурација со кислород со NIRS и транскутано мерење на парцијален притисок на кислород
Резултати	Значајна корелација помеѓу мерењата на ткивна оксигенација со NIRS и TCO ₂

Bowen E.R. et al. Correlation of NIRS Measurements of Tissue Oxygen Saturation with Transcutaneous pO₂ in Patients with Chronic Wounds SM Vasc Med 2016;1(2):1006.

6.0. ЗАКЛУЧОК

1. Хипербарната кислородна терапија има значајно влијание врз процесот на зараснување на хроничните рани.
2. Ефектот на комбинирана апликација на стандардна терапија заедно со хипербарна кислородна терапија како адјувантен третман е супериорен во зараснувањето на раните во споредба со третманот со стандардна терапија.
3. Протоколите на хипербарна кислородна терапија со притисок од 2.2 АТА и 2.0 АТА и 40 апликации се поефикасни во зараснувањето и подобрувањето на хроничните рани во споредба со стандардната терапија.
4. Хипербарната кислородна терапија го олеснува заздравувањето на хроничните рани и го намалува инфламаторниот одговор, проценето преку проинфламаторните цитокини ИЛ - 1, ИЛ - 6 и ТНФ - алфа.
5. Антиинфламаторните карактеристики на хипербарната кислородна терапија имаат значајна улога во намалувањето на оштетувањето на ткивата и ширењето на инфекцијата.
6. Редукцијата на површината на раните е значајно поголема кај пациентите третирани со хипербарна кислородна терапија, споредено со пациентите од контролната група.
7. Кај пациентите третирани со хипербарна кислородна терапија се утврди значајно намалување на кислородната сатурација на ткивото во процесот на зараснување на раните.
8. Се потврди значењето на мерењето на сатурацијата на кислород со техниката НИРС, што би можело да помогне во донесувањето на одлука за дополнителни испитувања кај пациентите со хронични рани (ултразвук или дигитална ангиографија, вклучувајќи МР и КТ) и да ја предвиди тенденцијата за зараснување на раните, а со тоа и ефикасноста на аплицираната терапија.

7.0. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

1. Izadi K, Ganchi P. Chronic Wounds Clinics in Plastic Surgery.2015,32(2):209-22.
2. Werdin F,Tennenhaus M, Schaller H-E, et al. Evidence-based Management Strategies for Treatment of Chronic Wounds.Opena Access Journal of Plastic Surgery 2009; 9: e19.
3. Martinengo L, Olsson M, Bajpai R, et al. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies.Annals of Epidemiology 2019;329:8-15.
4. Edwards H, Finlayson K, Courtney M, Graves N, et al. Health service pathways for patiens with chronic leg ulcers:Identifying effective pathways for facilitation of evidence based wound care.BMC Health Services Research 2013;13(1):86.
5. Evans K, Kim JP, et al.Overview of treatment of chronic wounds.UpToDate.2019
6. Frykberg GA, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wound Care2015 Sep 1; 4(9): 560–582.
7. Sen KC, Gordillo MG, et al. Human Skin Wounds: A Major and Snowballing Threat to Public Health and the Economy.Wound Repair Regen. 2009 Nov–Dec; 17(6): 763–771.
8. Han G, Ceilley R.Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments.Adv Ther. 2017 Mar;34(3):599-610
9. Mustoe TA, O'Shaughnessy K, Kloeters O. Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. J Plast Reconstr Surg. 2006;117:35–41.
10. Wound Healing Society. Guidelines for the best care of chronic wounds. Wound Repair Regen. 2006;14:647–710
11. Bailey J. Aetiology and Treatment of Chronic Wounds. Physiology with Pharmacology,2013
12. Paquette D, Falanga V. Leg Ulcers.Clin Geriatr Med. 2002 Feb;18(1):77-88
13. What are the treatment options for chronic wounds? InformedHealth.org [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006
14. Yousef H, Alhajj M, et al.Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. StatPearls 2020
15. Mescher AL. Junqueira's Basic Histology Text & Atlas. 12th ed. New York:McGraw Hill;2010
16. Koster IM. Making an epidermis.Ann N Y Acad Sci. 2009 Jul; 1170: 7–10.

17. Cichorek M, Wachulska M, et al. Skin melanocytes: biology and development. *Postepy Dermatol Alergol* 2013 Feb; 30(1): 30–41.
18. Clayton K, Vallejo FA, Davies J. Langerhans Cells—Programmed by the Epidermis. *Front Immunol*. 2017; 8: 1676.
19. Wickert RR. Structure and function of the epidermal barrier. *American Journal of Infection Control*. 34(10):s98-s110.
20. Wong R, Geyer S, et al. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Experimental Dermatology*. 2016; 25(2).
21. Squarcioni-Prost C, Freitag S, et al. Functional Histology of Dermis. *Ann Dermatol Venerol*. 2008 Jan; 135(1 Pt 2): 1S5-20
22. Kielty MC, Sherratt JM. Elastic Fibres. *J Cell Sci*. 2002 Jul 15; 115(Pt 14): 2817-28.
23. Halper J, Kjaer M. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillin, fibulins, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 802: 31-47.
24. Bryant AR. *Acute and Chronic Wounds: Current Management Concepts*. Elsevier. 2016
25. Baden HP, Lee LD. Fibrous proteins of human epidermis. *J Invest Dermatol* 1978; 71: 148-51.
26. Bernstein IA. The proteins of keratohyalin. In: Goldsmith LA, ed. *Biochemistry and Physiology of the skin*. New York: Oxford University Press, 1983: 184-96.
27. Goldsmith LA. The epidermal cell periphery. In: Goldsmith LA, ed. *Biochemistry and Physiology of the skin*. New York: Oxford University Press, 1983: 184-96.
28. Rice RH, Green H. The cornified envelope of terminally differentiated human epidermal keratinocytes consists of cross-linked protein. *Cell* 1977; 11: 417-22.
29. Swartzendruber DC, Wertz PW, Madison KC, et al. Evidence that the corneocyte has a chemically bound lipid envelope. *J Invest Dermatol* 1987; 88: 709-13.
30. Herman A, et al. Antimicrobial peptides activity in the skin. *Skin Res Technol*. 2019 Mar; 25(2): 111-117.
31. Leon B, Lopez-Bravo M, Ardavin C. Monocyte-derived dendritic cells. *Semin Immunol* 2005; 17: 313–8.
32. Ladram A, Nicolas P. Antimicrobial Peptides From Frog Skin: Biodiversity and Therapeutic Promises. *Front Biosci*. 2016 Jun ; 21: 1341-71.

33. Mathers AR, Larregina AT. Professional antigen presenting cells of the skin. *Immunol Res* 2006; 36: 127–36.
34. Bennett CL, Noordegraaf M, et al. Langerhans cells are required for efficient presentation of topically applied haptens to cells. *J Immunol* 2007;179:6830-5.
35. Leon B, Lopez-Bravo M, Ardavin C. Monocyte-derived dendritic cells. *Semin Immunol* 2005; 17: 313–8.
36. Calvin M. Cutaneous wound repair. *Wounds* 1998;1:12-32.
37. Nestle FO, Nickoloff BJ. Deepening our understanding of immune sentinels in the skin. *J Clin Invest* 2007;117:2382-5.
38. Loser K, Beissert S. Dendritic cells and T cells in the regulation of cutaneous immunity. *Adv Dermatol* 2007;23:307-33.
39. Savina A, Amigorena S. Phagocytosis and antigen presentation in dendritic cells. *Immunol Rev* 2007;219:143-56.
40. Abdo JM, Sopko AN, et al. The applied anatomy of human skin: A model for regeneration. *Wound Medicine* 2020;28.
41. Koblenzer CS. The emotional impact of chronic and disabling skin disease: a psychoanalytic perspective. *Dermatol Clin* 2005;23(4):619-627.
42. Martin P. Wound healing aiming for perfect skin regeneration. *Science* 1997;276:75-81.
43. Mast BA, Schultz G. Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. *Wound Repair Regen* 1996;4:411-420.
44. Schreml S, Szeimies RM, Prantl L, Landthaler M, Babilas P. Wound healing in the 21st century. *J Am Acad Dermatol*. Nov 2010;63(5):866–881.
45. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, et al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Arch Dermatol*. Apr 1994;130(4):489–493.
46. Werdin F, Tennenhaus M, Schaller HE, Rennekampff HO. Evidence-based management strategies for treatment of chronic wounds. *Eplasty*. 2009;9:e19.
47. Carrie Sussman BB-J, ed. *Wound Care: A Collaborative Practice Manual for Health Professionals*. 3rd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
48. Sen CK, Gordillo GM, Roy S, et al. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen*. Nov–Dec 2009;17(6):763–771.
49. Brissett AE, Hom DB. The effects of tissue sealants, platelet gels, and growth factors on wound healing. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;11(4):245-250. Chersesh

50. Cheresch D, Stupack D. Regulation of angiogenesis apoptotic cues from the ECM. *Oncogene* 2008;27:6285-6298.
51. Gill S, Parks W. Metalloproteinases and their inhibitors regulators of wound healing. *Int J Biochem Cell Biol* 2008;40:1334-1347.
52. Macri L, Clark R. Tissue engineering for cutaneous wounds selecting the proper time and space for growth factors, cells, and extracellular matrix. *Skin Pharmacol Physiol* 2009;22(2):83-93.
53. Hunt TK, Dunphy JE. *Fundamentals of wound management*. New York:Appleton-Century-Crofts;1997.
54. Jahoda CAB, Reynolds AJ. Hair follicle dermal sheath cells unsung participants in wound healing. *Lancet* 2001;358(9291):1445-1448.
55. Harrison C, Heaton MJ, et al. Use of an in vitro model of tissue-engineered human skin to study keratinocyte attachment and migration in the process of reepithelialization. *Wound Repair Regen* 2006;14:203-209.
56. Monaco JL, Lawrence WT. Acute wound healing an overview. *Clin Plast Surg* 2003;30:1-12.
57. Winter GD. Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wounds. *Nature* 1963;200:378-9.
58. Loryman C, Mansbridge J. Inhibition of keratinocyte migration by lipopolysaccharide. *Wound Repair Regen* 2008;16:45-51.
59. Lan CC, Liu IH, et al. Hyperglycaemic conditions decrease cultured keratinocyte mobility implications for impaired wound healing in patients with diabetes. *BrJ Dermatol* 2008; 159:1103-1115.
60. Harrison C, Heaton MJ, et al. Use of an in vitro model of tissue-engineered human skin to study keratinocyte attachment and migration in the process of reepithelialization. *Wound Repair Regen* 2006;14:203-209.
61. Monaco JL, Lawrence WT. Acute wound healing an overview. *Clin Plast Surg* 2003;30:1-12.
62. Gill S, Parks W. Metalloproteinases and their inhibitors regulators of wound healing. *Int J Biochem Cell Biol* 2008;40:1334-1347.
63. Winter G. Epidermal regeneration studied in the domestic pig. In: Hunt T, Dunphy J. *Fundamentals of wound management*. New York:Appleton Century-Crofts;1979.
64. Doranthes CL, Ayala CM. Skin Acute Wound Healing: A Comprehensive Review. *International Journal of Inflammation* 2019;2019:Article ID3706315.

65. Wallace AH, Basehore MB, et al. Wound Healing Phases. StatPearls 2020.
66. Thiruvoth MF, Mohapatra PD, et al. Current concepts in the physiology of adult wound healing. *Plast Aesthet Res* 2015;2:250-256.
67. Orsted LH, Keast D, et al. Basic principles of wound healing. *Wound Care Canada* 2011;9(2).
68. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999;341:738-46.
69. Suzuki-Inoue K. Activation and inhibitory mechanisms of blood platelets. *Nihon Rinsho* 2014;72:1212-7.
70. Martins-Green M, Petreaca M, Wang L. Chemokines and their receptors are key players in the orchestra that regulates wound healing. *Adv Wound Care* 2013;2:327-47
71. . Mantovani RA, White SE. Inflammation, wound repair, and fibrosis: reassessing the spectrum of tissue injury and resolution. *J Pathol.* 2013 Jan; 229(2): 141–144.
72. Martin P, Leibovich SJ. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. *Trends Cell Biol* 2005;15:599-607.
73. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol* 2007;127:514-25.
74. Eming AS, Martin P, et al. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling and translation. *Science Translational Medicine* 2014;6(256).
75. . Landen HN, Dongqing L, et al. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci.* 2016; 73(20): 3861–3885.
76. Pasparakis M, Haase I, Nestle FO. Mechanisms regulating skin immunity and inflammation. *Nature Reviews Immunology* 2014;14(5):289–301.
77. Su Y, Richmond A. Chemokine regulation of neutrophil infiltration of skin wounds. *Advances in Wound Care* 2015;4(11):631–640.
78. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Reviews Immunology* 2011;11(8):519–531.
79. Kim MH, Liu W, Borjesson DL, et al. Dynamics of neutrophil infiltration during cutaneous wound healing and infection using fluorescence imaging. *Journal of Investigative Dermatology* 2008;128(7):1812–1820.

80. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nature Reviews Immunology* 2013;13(3):159–175.
81. Abraham J, Klagsbrun M. In: RA Clark, editor. *The molecular and cellular biology of wound repair*. 2nd ed. New York: Plenum Press, 1996.
82. Conus S, Perozzo R, Reinheckel T, Peters C, Scapozza L, Yousefi S, Simon HU. Caspase-8 is activated by cathepsin D initiating neutrophil apoptosis during the resolution of inflammation. *J Exp Med* 2008;205:685-98.
83. Peters T, Sindrilaru A, Hinz B, Hinrichs R, Menke A, Al-Azzeh EA, Holzwarth K, Oreshkova T, Wang H, Kess D, Walzog B, Sulyok S, Sunderkötter C, Friedrich W, Wlaschek M, Krieg T, Scharffetter-Kochanek K. Wound-healing defect of CD18 (-/-) mice due to a decrease in TGF-beta1 and myofibroblast differentiation. *EMBO J* 2005;24:3400-10.
84. Simpson DM, Ross R. The neutrophilic leukocyte in wound repair: a study with antineutrophil serum. *J Clin Invest* 1972;51:2009-23.
85. Gillitzer R, Goebeler M. Chemokines in cutaneous wound healing. *J Leukoc Biol* 2001;69:513-21.
86. Wetzler C, Kampfer H, Pfeilschifter J, Frank S. Keratinocyte-derived chemotactic cytokines: expressional modulation by nitric oxide in vitro and during cutaneous wound repair in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;274:689-96.
87. Boyette BL, Macedo C, Hadi K. et al. Phenotype, function, and differentiation potential of human monocyte subsets. *PLoS ONE* 2017;12(4):Article ID e0176460.
88. Jakubzick CV, Randolph GJ, Henson PM. Monocyte differentiation and antigen-presenting functions. *Nature Reviews Immunology* 2017;17(6): 349–362.
89. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nature Reviews Immunology* 2005;5(12):953–964.
90. Soehnlein O, Lindbom L. Phagocyte partnership during the onset and resolution of inflammation. *Nature Reviews Immunology* 2010;10(6):427–439.
91. Sinha M, Datta S, et al. Monocyte and macrophage plasticity in tissue repair and regeneration. *The American Journal of Pathology* 2015;185(10):2596–2606.
92. Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity* 2016;44(3):450–462.
93. Martins-Green M, Petreaca M, Wang L. Chemokines and their receptors are key players in the orchestra that regulates wound healing. *Adv Wound Care* 2013;2:327-47.

94. Novak ML, Koh TJ. Phenotypic transitions of macrophages orchestrate tissue repair. *Am J Pathol* 2013;183:1352-63.
95. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol* 2007;127:514-25.
96. Miao M, Yuan B, Mani R, Lu S. Macrophage activation dysfunction in impaired wound healing: a potential therapeutic target. *Int J Low Extrem Wounds* 2013;12:239-41.
97. Sindrilaru A, Scharffetter-Kochanek K. Disclosure of the culprits: macrophages-versatile regulators of wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2013;2:357-68.
98. Martins-Green M, Petreaca M, Wang L. Chemokines and their receptors are key players in the orchestra that regulates wound healing. *Adv Wound Care* 2013;2:327-47.
99. Shiota N, Nishikori Y, Kakizoe E, Shimoura K, Niibayashi T, Shimbori C, Tanaka T, Okunishi H. Pathophysiological role of skin mast cells in wound healing after scald injury: study with mast cell-deficient W/W^v mice. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;151:80-8.
100. Gallant-Behm CL, Hildebrand KA, Hart DA. The mast cell stabilizer ketotifen prevents development of excessive skin wound contraction and fibrosis in red Duroc pigs. *Wound Repair Regen* 2008;16:226-33.
101. Noli C, Miolo A. The mast cell in wound healing. *Vet Dermatol* 2001;12:303-13
102. Kim MH, Liu W, Borjesson DL, et al. Dynamics of neutrophil infiltration during cutaneous wound healing and infection using fluorescence imaging. *Journal of Investigative Dermatology* 2008; 128(7):1812–1820.
103. Willenborg S, Eming SA. Macrophages-sensors and effectors coordinating skin damage and repair. *Journal of the German Society of Dermatology* 2014; 12(3):214–223.
104. Clark RA. Skin-resident T cells: the ups and downs of on site immunity. *Journal of Investigative Dermatology* 2010; 130(2):362–370.
105. Martin P, Nunan R. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *British Journal of Dermatology* 2015; 173(2):370–378.
106. Jacinto A, Martinez-Arias A, Martin P. Mechanisms of epithelial fusion and repair. *Nat Cell Biol.* 2001;3(5):E117–E123.
107. Schultz GS, Wysocki A. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound Repair Regen.* 2009;17(2):153–162.

108. Yannas IV, Tzeranis DS, So PTC. Regeneration of injured skin and peripheral nerves requires control of wound contraction, not scar formation. *Wound Repair Regen.* 2017;25(2):177–191.
109. Yannas IV, Tzeranis DS, So PTC. Regeneration of injured skin and peripheral nerves requires control of wound contraction, not scar formation. *Wound Repair Regen.* 2017;25(2):177–191.
110. Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Prunotto M, Desmouliere A, Varga J, et al. Recent developments in myofibroblast biology: paradigms for connective tissue remodeling. *Am J Pathol.* 2012;180(4):1340–1355.
111. Darby IA, Laverdet B, Bonte F, Desmouliere A. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014;7:301–311.
112. Van De Water L, Varney S, Tomasek JJ. Mechanoregulation of the myofibroblast in wound contraction, scarring, and fibrosis: opportunities for new therapeutic intervention. *Adv Wound Care.* 2013;2(4):122–141.
113. Plikus MV, Guerrero-Juarez CF, Ito M, Li YR, Dedhia PH, Zheng Y, et al. Regeneration of fat cells from myofibroblasts during wound healing. *Science.* 2017;355(6326):748–752.
114. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med.* 2011;17(1–2):113–125.
115. Wynn TA. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(8):583–594.
116. Hinz B. The role of myofibroblasts in wound healing. *Curr Res Transl Med.* 2016;64(4):171–177.
117. Jihong S, Jun L, Hao G, Weixia C, Xiaozhi B, Xiaobing F, Xiaolong H, Yaojun W, Hongtao W, Zhao Z, Linlin S, Dahai H, Xiongxiang Z. Anti-Fibrotic Actions of Interleukin-10 against Hypertrophic Scarring by Activation of PI3K/AKT and STAT3 Signaling Pathways in Scar-Forming Fibroblasts. *PLoS ONE.* 2014;9(5):e98228.
118. Ellis S, Lin JE, et al. Immunology of Wound Healing. *Curr Dermatol Rep.* 2018; 7(4): 350–358.
119. Martinengo L, Ollson M, Bajpai R. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Annals of Epidemiology*, 2019;29: 8-15.

120. Moffatt CJ, Franks PJ, Doherty DC, et al. Prevalence of leg ulceration in a London population. *QJM* 2004; **97**: 431–437.
121. Grey JE, Harding KG, Enoch S. Venous and arterial leg ulcers. *BMJ* 2006; 332: 347–350.
122. Barwell JR, Davies CE, Deacon J, Harvey K, et al. Comparison of surgery and compression with compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1854–1859.
123. Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD. Long-term prognosis for diabetic patients with foot ulcers. *J. Intern. Med.* 1993; 233: 485–491.
124. Pecoraro, R. E., Reiber, G. E. Burgess, E. M. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. *Diabetes Care* 1990;13: 513–521.
125. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovska A, Mauricio D, et al: High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 2007; 50(1):18-25.
126. Jeffcoate WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers. *Lancet* 2003; 361:1545–1551.
127. Grey JE, Harding KG, Enoch S. Pressure ulcers. *BMJ* 2006; 332: 472–475.
128. Nunan R, Hardin GK, Martin P. Clinical challenges of chronic wounds: searching for an optimal animal model to recapitulate their complexity. *Disease Models & Mechanisms* 2014; 7: 1205-1213.
129. Kahle B, Hermanns HJ, Gallenkemper G. Evidence-based treatment of chronic leg ulcers. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(14):231-237.
130. Kosiak M. Etiology and pathology of ischemic ulcers. *Arch Phys Med Rehabil* 1959; 40(2):62-69.
131. Bjarnsholt T, Kirketerp-Moller K, Jensen P, Kit M, Krogh K, Phipps R, et al. Why chronic wounds won't heal: a novel hypothesis. *Wound Repair Regen* 2008;1:2-10.
132. Bishop A. Role of oxygen in wound healing. *J Wound Care* 2008;17:399-402.
133. Edwards R, Harding KG. Bacteria and wound healing. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:91-96.
134. Armstrong DG, Jude EB: The role of matrix metalloproteinases in wound healing. *J Am Podiatr Med Assoc* 2002; 92(1):12-18.

135. Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG, Diegelmann RF. Impaired wound healing. *Clin Dermatol*.2007;25:19-25.
136. Jarbrink K, Ni G, Sonnergren H, Schmidtchen A, Pang C, Bajpai R, Car J. Prevalence and incidence of chronic wounds and related complications: a protocol for a systematic review. *Syst Rev* 2016; 5(1):152.
137. Davis SC, Ricotti C, Cazzaniga A, Welsh E, Eaglstein WH, Mertz PM. Microscopic and physiologic evidence for biofilm-associated wound colonization in vivo. *Wound Repair Regen* 2008;16:23-29.
138. Keylock KT, Vieira VJ, Wallig MA, DiPietro LA, Schrementi M, Woods JA. Exercise accelerates cutaneous wound healing and decreases wound inflammation in aged mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;294:R179-R184
139. Swift ME, Burns AL, Gray KL, DiPietro LA. Age-related alterations in the inflammatory response to dermal injury. *J Invest Dermatol* 2001;117:1027-1035
140. Emery CF, Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Malarkey WB, Frid DJ. Exercise accelerates wound healing among healthy older adults: a preliminary investigation. *J Gerontol Med Sci* 2005;60(A):1432-1436.
141. Keylock KT, Vieira VJ, Wallig MA, DiPietro LA, Schrementi M, Woods JA. Exercise accelerates cutaneous wound healing and decreases wound inflammation in aged mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;294:R179-R184
142. Thomas H. Checklist for factors affecting wound healing. *Advances in Skin and Wound Care*,24(4):pg.192.
143. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev*2004;25:612-628.
144. Woo K, Ayello EA, Sibbald RG. The edge effect: current therapeutic options to advance the wound edge. *Adv Skin Wound Care* 2007;20:99-117.
145. Sibbald RG, Woo KY. The biology of chronic foot ulcers in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(Suppl 1):25-30.
146. Loots MA, Lamme EN, Zeegelaar J, Mekkes JR, Bos JD, Middelkoop E. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *J Invest Dermatol* 1998;111:850-857.
147. Uccioli L, Izzo V, Meloni M, Vainieri E, Ruotolo V, Giurato L: Non-healing foot ulcers in diabetic patients: general and local interfering conditions and management options with advanced wound dressings. *J Wound Care* 2015;24(4 Suppl):35-42.

148. Galkowska H, Olszewski WL, Wojewodzka U, Rosinski G, Karnafel W. Neurogenic factors in the impaired healing of diabetic foot ulcers. *J Surg Res* 2006;134:252-258.
149. Anders J, Heinemann A, Leffmann C, Leutenegger M, Profener F, von Renteln-Kruse W: Decubitus ulcers: pathophysiology and primary prevention. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(21):371-381.
150. Jeffcoate WJ, Harding KG: Diabetic foot ulcers. *Lancet* 2003;361(9368):1545-1551
151. Williams JZ, Barbul A: Nutrition and wound healing. *Surg Clin North Am* 2003; 83(3):571-596.
152. Campos AC, Groth AK, Branco AB. Assessment and nutritional aspects of wound healing. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:281-288
153. Arnold M, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(7 Suppl):42S-58S.
154. Franz MG, Steed DL, Robson MC. Optimizing healing of the acute wound by minimizing complications. *Curr Probl Surg* 2007;44:691-763
155. Wang AS, Armstrong EJ, Armstrong AW: Corticosteroids and wound healing: clinical considerations in the perioperative period. *Am J Surg* 2013, 206(3):410-417.
156. Pieringer H, Stuby U, Biesenbach G. Patients with rheumatoid arthritis undergoing surgery: how should we deal with antirheumatic treatment? *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:278-286
157. Dvivedi S, Tiwari SM, Sharma A. Effect of ibuprofen and diclofenac sodium on experimental wound healing. *Indian J Exp Biol* 1997;35:1243-1245
158. Krischak GD, Augat P, Claes L, Kinzl L, Beck A. The effects of non-steroidal anti-inflammatory drug application on incisional wound healing in rats. *J Wound Care* 2007;16:76-78.
159. Waldron DR, Zimmerman-Pope N. Superficial skin wounds. In: *Textbook of small animal surgery*. Slatter DH, editor. NY: Saunders, 2003; pp 260-271
160. Franz MG, Steed DL, Robson MC. Optimizing healing of the acute wound by minimizing complications. *Curr Probl Surg* 2007;44:691-763
161. Bodnar RJ. Epidermal Growth Factor and Epidermal Growth Factor Receptor: The Yin and Yang in the Treatment of Cutaneous Wounds and Cancer. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2013, 2(1):24-29.

162. Wilson JA. and Clark JJ. Obesity: impediment to postsurgical wound healing. *Adv Skin Wound Care* 2004; 17:426.
163. Nascimento AP. and Costa AM. Overweight induced by high-fat diet delays rat cutaneous wound healing. *Br J Nutr* 2006; 96:1069
164. Fontana L, Eagon JC, Colonna M, Klein S. Impaired mononuclear cell immune function in extreme obesity is corrected by weight loss. *Rejuvenation Res* 2007;10:41-46
165. De Mello VD, Kolehmainen M, Schwab U, Mager U, Laaksonen DE, Pulkkinen L, et al. Effect of weight loss on cytokine messenger RNA expression in peripheral blood mononuclear cells of obese subjects with the metabolic syndrome. *Metabolism* 2008;57:192-199
166. Rosner K, Ross C, Karlsmark T, Petersen AA, Gottrup F, and Vejlsgaard GL. Immunohistochemical characterization of the cutaneous cellular infiltrate in different areas of chronic leg ulcers. *APMIS* 1995; 103:293.
167. Delamaire M, Maugeudre D, Moreno M, Le Goff MC, Allanic H, and Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997; 14:29.
168. Blakytyn R. and Jude E. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *Diabet Med* 2006; 23:594.
169. Eggleton P, Bishop AJ, Smerdon GR. Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy in chronic wound management:current evidence.*Doveprss.*2015,2:81-93.
170. Cardel S, Sander B, Moller G. Helper Interleukins Are Produced by Both CD4 and CD8 Splenic T cells After Mitogen Stimulation.1991,*Eur J.Immunol.*21(10):2495-500.
171. Arai K, Lee F, et al. Cytokines coordinators of immune and inflammatory responses.*Annu Rev Biochem*1990;59:783.
172. Frennete PS, Wagner DD.Adhesion molecules,blood vessels and blood cells *N Engl J Med*1996;335:43.
173. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system.*Nature* 1990;346:425.
174. Zhang MJ, Jianxiong A. Cytokines,Inflammation and Pain.*Int Anesthesiol Clin.*2007;45(2):27-37.
175. Barrientos S et al. Growth factors and cytokines in wound healing.*Wound Repair Regen*2008;16:585.
176. Mosser DM. The many faces of macrophage activation.*Journal of Leukocyte Biology* 2003;73,209-212.

177. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Frontiers in Bioscience* 2004; 9, 283-289.
178. DiPietro LA. Wound healing: the role of the macrophage and other immune cells. *Shock* 1995; 4, 233-240.
179. Daley JM, et al. The phenotype of murine wound macrophages. *Journal of Leukocyte Biology* 2009; 87, 59-67.
180. Barrientos S, Brem H, Stojadinovic O, et al. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen* 2008; 16: 585.
181. Roberts AB, Sporn MB. Transforming growth factor-beta. In: Clark RAF. *The molecular and cellular biology of wound repair*. New York: Plenum Press; 1996.
182. Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing biochemical properties of growth factors and their receptors. *Am J Surg* 1993; 165: 728.
183. Nanney LB, King LE. Epidermal growth factor and transforming growth factor- α . In: Clark RAF. *The molecular and cellular biology of wound repair*. New York: Plenum Press; 1996.
184. Mast BA, Schultz GS. Interactions of cytokines, growth factors and proteases in acute and chronic wounds. *Wound Repair Regen* 1996; 4: 411.
185. Serra BM, Barroso AW, Neves da Silva N, et al. From Inflammation to Current and Alternative Therapies Involved in Wound Healing. *International Journal of Inflammation*. 2017, Vol. 2017, pages 17.
186. Nwomeh BC, Liang HX, et al. Dynamics of the matrix metalloproteinases MMP-1 and MMP-8 in acute open human dermal wounds. *Wound Repair Regen* 1998; 6: 127.
187. Grellner W, Georg T, Wiske J. Quantitative analysis of proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6, TNF- α) in human skin wounds. *Forensic Sci Int* 2000; 113: 251-64.
188. Trengove NJ, Bielefeldt-Ohmann H, Stacey MC. Mitogenic activity and cytokine levels in non-healing and healing chronic leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2000; 8: 13-25.
189. Henry G, Garner WL. Inflammatory mediators in wound healing. *Surg. Clin. N. Am.* 2003; 83(3): 483-507.
190. Corral CJ, Siddiqui A, Wu L, Farrell CL, et al. Vascular endothelial growth factor is more important than basic fibroblast growth factor during ischemic wound healing. *Arch. Surg* 1999; 134(1): 200-205.

191. Henry G, Garner WL. Inflammatory mediators in wound healing. *Surg.Clin.N.Am* 2003;83(3):483-507.
192. Han Y, Tuan T, Hughes M, et al. Transforming growth factor β and tumor necrosis factor α mediated induction and proteolytic activation of MMP-9 in human skin. *J.Biol.Chem* 2001;276(25):22341-22350.
193. Rapala K. The effect of tumor necrosis factor- α on wound healing. An experimental study. *Annales chirurgiae et gyenaecologiae. Supplementum* 1996; pp.1-53
194. Mast BA, Schultz GS. Interactions of cytokines, growth factors and proteases in acute and chronic wounds. *Wound Repair Regen* 1996;4:411-20
195. Robins MC. The role of growth factors in the healing of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 1997;5:12-7.
196. Zhou L, Matsui R, Ono I. Development of a chronic type skin defect model and a study of cytokine secretion using the model. *Wound Rep.Reg.* 2000;8(4):304-318.
197. Moulin V. Growth factors in skin wound healing. *Eur.J.Cell.Biol.* 1995;68(1):1-7.
198. Castilla D, Liu Z, Velazquez C. Oxygen: Implications for wound healing. *Advances in wound care* 2012;1-6.
199. Carter K. Growth factors: the wound healing therapy of the future? *Br. J. Community Nurs.* 2003; 8(Suppl 9):s15–23.
200. Henry G, Garner WL. Inflammatory mediators in wound healing. *Surg. Clin. N. Am.* 2003;83(3):483–507.
201. Cumberbatch M, Bhushan M, Kimber I, Griffiths CEM. IL-1 β -induced Langerhans' cell migration and TNF- α production in human skin: regulation by lactoferrin. *Clin. Exp. Immunol.* 2003; 132(2):352–359.
202. Barone EJ, Yager DR, Pozez AL, Olutoye OO, Crossland MC, Diegelmann RF, Cohen IK. Interleukin-1 α and collagenase activity are elevated in chronic wounds. *Plast. Reconstr. Surg.* 1998; 102(4):1023–1027.
203. Sallam WA, El-Sharawy HMA. Role of Interleukin-6 (IL-6) and Indicators of Inflammation in the Pathogenesis of Diabetic Foot Ulcers. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences.* 2012; 6(6): 430-435
204. Korkmaz P, Kocak H, Onbasi K, et al. The role of Serum Procalcitonin, Interleukin-6 and Fibrinogen Levels in Differential Diagnosis of Diabetic Foot Ulcer Infection. *J Diabetes Res.* 2018;7104352

205. Hackham DJ, Ford HR. Cellular, biochemical, and clinical aspects of wound healing. *Surg. Infections*.2002; 3(Suppl.1):s23–35.
206. Sato T, Ito A, Mori Y. Interleukin 6 enhances the production of tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) but not that of matrix metalloproteinases by human fibroblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun*.1990; 170(2):824–829.
207. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol. Rev*.2003;83(3):835–870.
208. Doersch KM, DelloStritto DJ, et al. The contribution of interleukin-2 to effective wound healing. *Experimental Biology and Medicine*.2017;242(4):384-396.
209. Ceilley R, Han G. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Adv. Ther*. 2017 Mar;34(3):599-610.
210. Kaur S, Pawar M, Banerjee N, et al. Evaluation of the efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the management of chronic nonhealing ulcer and role of periwound transcutaneous oximetry as a predictor of wound healing response: A randomized prospective controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012 Jan-Mar; 28(1): 70–75.
211. Haux GF. History of hyperbaric chambers. Flagstaff: Best Publishing; 2000.
212. Jain KK. Oxygen in physiology and medicine. Springfield: Charles C. Thomas; 1989.
213. Stewart J. Exploring the history of hyperbaric chambers, atmospheric diving suits and manned submersibles: the scientists and machinery. Bloomington: Xlibris Corporations; 2011:151.
214. Smith EB. Priestley lecture: on the science of deep sea diving-observations of the respiration of different kinds of air. *Chem Soc Rev*. 1986;15:503-22.
215. Dunn J-OC, Muthen MG, Grocott MP. Physiology of oxygen transport. *BJA Education*.2016; 16(10) :341–348.
216. West JB. *Respiratory Physiology: The Essentials*, 7th Edn. London: Lippincott Williams & Wilkins, 2004
217. Nunn JF. *Nunn's Applied Respiratory Physiology*, 4th Edn. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1993
218. McLellan SA, Walsh TS. Oxygen delivery and haemoglobin. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2004; 4: 123–6
219. Hsia CCW. Respiratory function of hemoglobin. *N Engl J Med* 1998; 338: 239–47.

220. Thomas C, Lumb AB. Physiology of haemoglobin. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2012; 12: 251–6.
221. EG. Special article: measuring mitochondrial oxygen tension: from basic principles to application in humans. *Anesth Analg*. 2013;117:834–46.
222. Go J. Oxygen delivery through capillaries. *Mathematical Biosciences* 2007, 208(1):166-76.
223. Gill JA, Bell ANC. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2004;97, (7):385–395.
224. Welslay W. Physics of Hyperbaric Pressure. *Handbook on Hyperbaric Medicine* pp 15-23
225. Neuman ST, Stephen R. Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy. 2008 pp62-64.
226. Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P. ABC of oxygen: hyperbaric oxygen therapy. *BMJ* 1998;317:1140–3.
227. Jain K.K. Textbook of Hyperbaric Medicine, sixth edition. 2017, pp11-20
228. Weaver LK, Howe S, Snow GL, Deru K. Arterial and pulmonary arterial hemodynamics and oxygen delivery/extraction in normal humans exposed to hyperbaric air and oxygen. *J Appl Physiol*. 2009;107:336–45.
229. Verma R, Chopra A, Giardina C, Sabbisetti V, Smyth JA, Hightower LE, et al. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) suppresses biomarkers of cell stress and kidney injury in diabetic mice. *Cell Stress Chaperones*. 2015;20:495–505.
230. Haddock B, Larsson HB, Hansen AE, Rostrup E. Measurement of brain oxygenation changes using dynamic T(1)-weighted imaging. *Neuroimage*. 2013;78:7–15.
231. Thom SR. Hyperbaric oxygen – its mechanisms and efficacy. *Plast. Reconstr. Surg*. 2011;127: 131-141.
232. Johnston RB, Ha YA, Brea B, et al. The Mechanism of Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Chronic Wounds and Diabetic Foot Ulcers. *Rhode Island Medical Journal*. 2016, pages 26-28.
233. Latham E. Hyperbaric oxygen therapy. *Medscape* 2016
234. Hopf HW, Gibson JJ, et al. Hyperoxia and angiogenesis. *Wound Repair Regen* 2005; 13:558-564.
235. Eggleton P, Bishop AJ, Smerdon GR. Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy in chronic wounds management: current evidence. *Dovepress* 2015;2:81-93.

236. Castilla D, Liu Z, Velazquez C. Oxygen: Implications for wound healing. *Advances in wound care* 2012;1-6.
237. Dinh T, Veves A. The influence of gender as a risk factor in diabetic foot ulceration. *Wounds*, 2008 May;20(5):127-31.
238. Rayman G, Cavanagh RP, Boulton MJA. *The Foot in diabetes*. Wiley 2006
239. Ekoe JM, Zimmet P, et al. *The epidemiology of diabetes mellitus-An international perspective*, Willey, 2002.
240. Margolis JD, Malay SD, Hoffstad JO, et al. Prevalence of diabetes, diabetic foot ulcer, and lower extremity amputation among Medicare beneficiaries, 2006 to 2008. *Data Points Publication Series*, 2011.
241. Chavan SM. Prevalence and risk factors of diabetic foot ulcer at a tertiary care hospital among diabetic patients. *International Journal of Advances in Medicine* 2018; Vol.5 (5).
242. McKelvey K, Xue M, Whitmont K, Shen K, et al. Potential anti-inflammatory treatments for chronic wounds. *Wound Practice and Research*, 2012, Vol.20 (2).
243. Yaing H, Deyong L, et al. The Role of Interleukin-1 in Wound Biology. Part I, *Anesthesia and Analgesia* 2010; Vol.111 (6), 1525-1533.
244. Falanga V. The chronic wound: impaired healing and solutions in the context of wound bed preparation. *Blood Cells Mol Dis*. 2004;32(1):88-94.
245. Lobmann R, Zemlin C, et al. Expression of matrix metalloproteinases and growth factors in diabetic foot wounds treated with a protease absorbent dressing. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2006;20(5):329-335.
246. Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychological Bulletin*. 2012;140(3):774-815.
247. Demidova-Rice TN, Hamblin MR, Herman IM. Acute and impaired wound healing: Pathophysiology and current methods for drug delivery, part 1: normal and chronic wounds: biology, causes, and approaches to care. *Advances in Skin and Wound Care*. 2012;25(7):304-314.
248. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Science Translational Medicine* 2014; 6 (265), Article ID 265 sr6.
249. You HJ, Han SK. Cell therapy for wound healing. *Journal of Korean Medical Science*, 2014;29(3):311-319.

250. Sugawata T, Gallucci MR, et al. Regulation and role of interleukin 6 in wounded human epithelial keratinocytes. *Cytokine* 2011; 15(6):328-336.
251. Stadelmann WK, Digenis AG, et al. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *Am. J. Surg.* 1998; 176(Suppl 2A):26s-38s.
252. Declue EC, Shornick PL. The cytokine milieu of diabetic wounds. *Diabetes Manag.* 2015; 5(6):525-537.
253. Alkanani AK, Rewers M, Dong F, Waugh K. Dysregulated toll-like receptor-induced interleukin-1 β and interleukin-6 responses in subjects at risk for the development of Type 1 diabetes. *Diabetes* 2012; 61(10):2525-2533.
254. Pradhan L, Cai X, Wu S, Andersen ND, Martin M. Gene expression of proinflammatory cytokines and neuropeptides in diabetic wound healing. *J. Surg. Res.* 2011; 167(2):336-342.
255. Wen Y, Gu J, Li SL, Reddy MA, Natarajan R. Elevated glucose and diabetes promote interleukin-12 cytokine gene expression in mouse macrophages. *Endocrinology* 2006;147(5): 2518-2525.
256. Weigelt C, Rose B, Poschen U, Ziegler D. Immune mediators in patients with acute diabetic foot syndrome. *Diabetes Care* 2009; 32(8):1491-1496.
257. McFarland-Mancini MM, Funk HM. Differences in wound healing in mice with deficiency of IL-6 versus IL-6 receptor. *J. Immunol.* 2010;184(12):7219-7228.
258. Sakimoto T, Sugaya S, Ishimori A, Sawa M. Anti-inflammatory effect of IL-6 receptor blockade in corneal alkali burn. *Exp. Eye Res.* 2012; 97: 98-104.
259. Donath MY. Targeting inflammation in the treatment of Type 2 diabetes: time to start. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2014;13: 465-476.
260. Sugawata T, Gallucci MR, Simenonova PP, Luster IM. Regulation and role of interleukin 6 in wounded human epithelial keratinocytes. *Cytokine* 2011;15(6):328-336.
261. Mirza R, Koh JT. Dysregulation of monocyte/macrophage phenotype in wounds of diabetic mice. *Cytokine* 2011;56(2):256-264.
262. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol. Rev.* 2003;83(3):835-870.
263. Bonnefoy M, Coulon L, Bienvenu J, Boisson RC, Rys L. Implication of cytokines in the aggravation of malnutrition and hypercatabolism in elderly patients with severe pressure sores. *Age Ageing* 1995; 24(1):37-42.

264. Sallam WAA, El-Sharawy HMA. Role of Interleukin-6 (IL-6) and Indicators of Inflammation in the Pathogenesis of Diabetic Foot Ulcers. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences* 2012; 6(6): 430-435.
265. Pickup JS, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998;41(10):1241-8.
266. Agyare C, Osafo N, et al. Biomarkers of Wound Healing. 2018.
267. Hammrland C, Sundberg T. Hyperbaric Oxygen Reduced Size of Chronic Leg Ulcers: A Randomized Double-Blind Study. *Plast. Reconstr Surg.* 1994;93(4):829-33.
268. Ueno T, Omi T. Evaluation of Hyperbaric Oxygen Therapy for Chronic Wounds. *J Nippon Med Sch.* 2014;81(1):4-11
269. Doctor N, Pandya S. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *Journal of postgraduate medicine* 1992;38(3):112-114.
270. Faglia E, Favales F, et al. Adjunctive Systemic Hyperbaric Oxygen Therapy in Treatment of Severe Prevalently Ischemic Diabetic Foot Ulcer. A Randomized Study. *Diabetes Care.* 1996 Dec;19(12):1338-43.
271. Zamboni WA, Wong HP, et al. Evaluation of Hyperbaric Oxygen for Diabetic Wounds: A Prospective Study. *Undersea Huperb. Med.* 1997 Sep;24(3):175-9.
272. Yaing H, Deyong L, et al. Role of Interleukin-1 in Wound Biology. Part II, In Vivo and Human Translational Studies. *Anesthesia and Analgesia* 2010; 111 (6):1534-1542.
273. Cumberbatch M, Bhushan M, Kimber I, Griffiths CEM. IL-1 β -induced Langerhans' cell migration and TNF- α production in human skin: regulation by lactoferrin. *Clin. Exp. Immunol.* 2003; 132(2):352–359.
274. Trengove NJ, Bielefeldt-Ohmann H, Stacey MC. Mitogenic activity and cytokine levels in non-healing and healing chronic leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2000; 8(1): 13-25.
275. Davey ME, O'toole GA. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64(4): 847-67.
276. Ladwig GP, Robson MC, Liu R, Kuhn MA, Muir DF, Schultz GS. Ratios of activated matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in wound fluids are inversely correlated with healing of pressure ulcers. *Wound Repair Regen* 2002; 10(1): 26-37.

277. MacLeod SA, Mansbridge NJ. The initiate Immune System in Acute and Chronic Wounds. *Advances in Wound Care* 2014;5(2).
278. Zhou L, Matsuib R, Ono I. Development of a chronic type skin defect model and a study of cytokine secretion using the model. *Wound Rep. Reg.* 2000; 8(4):304–318.
279. Wallace HJ, Stacey MC. Levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and soluble TNF receptors in chronic venous leg ulcers—correlations to healing status. *J. Invest. Dermatol.* 1998;110(3):292–296.
280. Ritsu M, Kawakami K, Kanno E, et al. Critical role of tumor necrosis factor- α in the early process of wound healing in skin. *Journal of Dermatology and Dermatologic Surgery.* 2017;21(1):14-19.
281. Sen CK. Wound healing essentials: Let there be oxygen. *Wound Repair and Regeneration.* 2009;17:1-18.
282. McKelvey K, Xue M, Whitmont K, Shen K, et al. Potential anti-inflammatory treatments for chronic wounds. *Wound Practice and Research* 2012; 20(2).
283. Fivenson PD, Faria TD, Nickoloff JB, et al. Chemokine and inflammatory cytokine changes during chronic wound healing. *Wound Rep Reg* 1997;5:310-22.
284. Donath MY. Targeting inflammation in the treatment of Type 2 diabetes: time to start. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2014; 13: 465–476.
285. Ligi D, Mosti G, Croce L, et al. Chronic venous disease – Part I: Inflammatory biomarkers in wound healing. *Biochimica et Biophysica Acta(BBA)-Molecular Basis of Disease*, 2016;1862(2).
286. Huang E, Heyboer M, Savaser JD. Hyperbaric oxygen therapy for the management of chronic wounds: patient selection and perspectives. *Chronic Wound Care Management and Research.* 2019;2019(6):27-37.
287. Memer YM, Yekani M, Alizadeh N, et al. Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for infections. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2019;109:440-447.
288. Weisz G, Lavy A, Adir Y, Melamed Y, Rubin D, Eidelman S, Pollack S. Modification of in vivo and in vitro TNF- α , IL-1, and IL-6 secretion by circulating monocytes during hyperbaric oxygen treatment in patients with perianal Crohn's disease. *J. Clin. Immunol.* 1997;17 (2) :154-159.
289. Hopf HW, Holm J. Hyperoxia and infection. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2008; 22 (3): 553-569.

290. Wright J. Hyperbaric oxygen therapy for wound healing, *WorldWidwWounds*, 2001
291. Benson M, Minter M, Osborne B, et al. Hyperbaric oxygen inhibits stimulus-induced proinflammatory cytokine synthesis by human blood-derived monocyte-macrophage. *Clin.Exp.Immunol.* 2003;134:57-62.
292. Inamoto Y, Okuno F, et al. Effects of hyperbaric oxygenation on macrophage function in mice. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 1991;1798:86-891.
293. Waili-Al SN, Butler JG. Effects of Hyperbaric Oxygen on Inflammatory Responses to Wound and Trauma: Possible Mechanism of Action. *The ScientificWorldJournal.* 2006;64:25-441.
294. Rinaldi B, Cuzzocrea S, Donniacuo M, Capuano A, Di Palma D, Imperatore F, Mazzon E, Di Paola R, Sodano L, Rossi F. Hyperbaric oxygen therapy reduces the toll-like receptor signaling pathway in multiple organ failures. *Intensive Care Med.* 2011;37 (7) :1110-1119.
295. Berksoy Hayta S, Durmuş K, Altuntaş EE, Yildiz E, Hisarcıklıo M, Akyol M. The reduction in inflammation and impairment in wound healing by using strontium chloride hexahydrate. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2018;37 (1) :24-28.
296. Kalani M, Jorneskog G, et al. Hyperbaric Oxygen (HBO) Therapy in Treatment of Diabetic Foot Ulcers. Long-term Follow-Up. *J Diabetes Complications.* 2002;16(2):153-8.
297. Gürgen SG, Sayın O, Çetin F, Yücel AT. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) accelerates cutaneous wound healing and inhibits pro-inflammatory cytokines Inflammation. 2014; 37 (3) :775-784.
298. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD004123.
299. Londahl M, Katzman P. Hyperbaric Oxygen Therapy Facilitates Healing of Chronic Foot Ulcers in Patients With Diabetes. *Diabetes Care.* 2010 May;33(5):998-1003.
300. Neidrauer M, Zubkov L. Evaluation of chronic diabetic wounds with the Near Infrared Wound Monitor. XII Mediterranean conference of medical and biological engineering and computing 2010:487-489.
301. Bowen ER, Treadell G. Correlation of NIRS Measurements of Tissue Oxygen Saturation with Transcutaneous pO₂ in Patients with Chronic Wounds *SM Vasc Med* 2016;1(2):1006.
302. Schmidt DW, et al. Contact-Free Spectroscopy of Leg Ulcers: Principle, Technique, and Calculation of Spectroscopic Wound Scores. *Journal of investigative dermatology.* 2001;116(4):531-535.

