

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANJA SUŠEC

**VPLIV ANTIDEPRESIVOV NA OSKRBO POOPERATIVNE
RANE PRI ORTOPEDSKIH BOLNIKI**

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2013

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANJA SUŠEC

**VPLIV ANTIDEPRESIVOV NA OSKRBO POOPERATIVNE
RANE PRI ORTOPEDSKIH BOLNIKI**

**THE IMPACT OF ANTIDEPRESSANTS ON WOUND
HEALING IN ORTHOPEDIC SURGERY PATIENTS**

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2013

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Mirjane Gašperlin, mag. farm. in v Ortopedski bolnišnici Valdoltra v Ankaranu pod so-mentorstvom Nataše Faganeli, mag. farm, spec. klin. farm.

Zahvala

Najprej naj se zahvalim moji so-mentorici Nataši Faganeli, mag. farm, spec. klin. farm., ki mi je omogočila opravljanje diplomske naloge v OBV. Ob njej sem se veliko naučila o delu kliničnega farmacevta na oddelku ter pridobila dobro mero izkušenj in samozavesti, kar mi bo nedvomno koristilo pri opravljanju poklica v prihodnosti. Kljub številnim obveznostim, mi je bila vedno na razpolago za dodatna vprašanja in pomoč, za kar se ji res iskreno zahvaljujem.

Zahvaljujem se mentorici prof. dr. Mirjani Gašperlin, mag. farm. za strokovno pomoč in svetovanje pri nastajanju moje diplomske naloge.

Zahvala gre osebju OBV, saj so me, kljub obilici dela, z odprtimi rokami sprejeli na oddelek ter mi nudili vso potrebno pomoč pri zbiranju podatkov za mojo raziskavo.

Najlepše se zahvaljujem tudi svoji družini, prijateljem in fantu Janu, ki so mi ves čas študija stali ob strani ter me spodbujali. S svojim potrpljenjem in ljubeznijo ste mi pomagali, da sem uspešno zaključila študij in sem zdaj pripravljena, da stopim naproti novim izzivom in priložnostim.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelala pod vodstvom mentorice *prof. dr. Mirjane Gašperlin* in so-mentorice *Nataše Faganeli, mag. farm, spec. klin. farm.*

Anja Sušec

Ljubljana, september 2013

Predsednica diplomske komisije: prof.dr. Marija Sollner Dolenc

Član diplomske komisije: doc.dr. Igor Locatelli, mag.farm.

Vsebina

DIPLOMSKA NALOGA.....	I
UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE	I
DIPLOMSKA NALOGA.....	I
POVZETEK	3
ABSTRACT	4
SEZNAM OKRAJŠAV	5
PRILOGE.....	6
Seznam slik	6
Seznam tabel	6
1. UVOD	7
1.1. ORTOPEDSKA KIRURGIJA.....	7
1.2. CELJENJE KIRURŠKE RANE.....	10
1.2.1. DEFINICIJA RANE.....	10
1.2.2. ZAPLETI PRI CELJENJU KIRURŠKE RANE V ORTOPEDIJI	11
1.3. VPLIVI NA PODALJŠANO CELJENJE RANE.....	12
1.3.1. ANTIDEPRESIVI	13
1.3.1.1. SELEKTIVNI ZAVIRALCI PRIVZEMA SEROTONINA.....	13
1.3.1.2. NESELEKTIVNI ZAVIRALCI PRIVZEMA SEROTONINA IN NORADRENALINA	14
1.3.1.3. VPLIV SSRI IN SNRI NA STRJEVANJE KRVI	14
1.4. OSKRBA KIRURŠKE RANE	15
1.4.1. KLASIČNA OSKRBA RANE	15
1.4.2. VLAŽNO CELJENJE RANE	16
2. NAMEN DELA.....	19
3. METODE DE LA	21
3.1. OPERATIVNO ZDRAVLJENJE V ORTOPEDSKI BOLNIŠNICI VALDOLTRA (OBV).....	21
3.1.1. NAČIN PREVEZE V OBV.....	23
3.2. POTEK ŠTUDIJE	24
3.3. ZBIRANJE PODATKOV	25
3.4. OBDELAVA PODATKOV.....	27
3.4.1. Obdelava podatkov o vplivu antidepresivov na celjenje pooperativne rane.....	27
3.4.2. Obdelava podatkov o vplivu antidepresivov na oskrbo pooperativne rane	29

3.4.3. Preskušanje domneve o razliki števila dni s prisotnostjo izločka iz rane med povprečjema vzorca in populacije s testom t.....	30
4. REZULTATI.....	31
4.1. Vpliv antidepresivov na celjenje operativne rane.....	34
4.2. Vpliv antidepresivov na oskrbo pooperativne rane	38
5. RAZPRAVA	42
6. ZAKLJUČEK.....	47

POVZETEK

Antidepresivi iz skupine selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI) in neselektivni zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) vplivajo na procese strjevanja krvi, kar poveča verjetnost krvavitev. Pri bolnikih po kirurškem posegu lahko to vodi v zaplete pri celjenju operativne rane, povečano morbiditeto bolnikov in večje stroške bolnišničnega zdravljenja.

V diplomski nalogi smo raziskovali klinično pomemben vpliv antidepresivov iz skupine SSRI in NSRI na oskrbo in celjenje operativne rane pri ortopedskih bolnikih v Ortopedski bolnišnici Valdoltra (OBV). V raziskavo je bilo vključenih 30 tipično urejenih ortopedskih bolnikov s povprečno starostjo 70,4 let, ki so jim vstavili endoprotezo kolka ali kolena. Vsi bolniki so v skladu s svojo spremljajočo terapijo prejeli antidepresive, pri čimer se je največ bolnikov zdravilo s SSRI. V perioperativnem obdobju je pri teh bolnikih prišlo do odstopanj od pričakovanega poteka zdravljenja, in sicer podaljšanega izločanja (krvavitve) nad 3 dni iz kirurške rane v 43,3 % in prisotnosti obsežnega hematoma v 26,7 %. To je imelo za posledico povečano število prevez za 90% ter podaljšan čas hospitalizacije v povprečju za 3 dni.

ABSTRACT

Antidepressants from the group of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and non-selective serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) affect the clotting process and consequently increase the likelihood of bleeding. In patients after surgery this can lead to complications in the healing of surgical wounds, increased patient morbidity and higher hospitalization costs.

The thesis explores the clinically significant effect of SSRI and SNRI antidepressants on the treatment and healing of surgical wounds in orthopedic patients in the Valdoltra Orthopedic Hospital. The study included 30 typically regulated orthopedic patients with an average age of 70.4 and with an inserted hip or knee endoprosthesis. In accordance with their accompanying therapy, all patients were receiving antidepressants; most of them were treated with SSRIs. In the perioperative period these patients experienced deviations from the expected course of treatment; 43.3% of the cases resulted in prolonged bleeding from the surgical wound that lasted more than three days and 26.7% of the cases in an extensive hematoma. Consequently, the patients with prolonged wound healing needed on average 90% more bandages and a three days longer hospitalization.

SEZNAM OKRAJŠAV

CŽS	centralni živčni sistem
GIT	gastrointestinalni trakt
MAOI	zaviralci monoaminooksidaz
NaSSA	noradrenergični in selektivni serotonergični antidepresivi
NDRI	zaviralci privzema noradrenalina in dopamina
NMH	nizko molekularni heparini
NRI	zaviralci privzema noradrenalina
OBV	ortopedska bolnišnica Valdoltra
PE	pljučna embolija
PF4	trombocitni faktor 4
SNRI	zaviralci privzema serotonina in noradrenalina
SSRE	selektivni pospeševalci privzema serotonina
SSRI	selektivni zaviralci privzema serotonina
TCA	triciklični antidepresivi
TPC	celotna endoproteza kolka
TPG	celotna endoproteza kolena
VTE	venska tromboembolija
5-HT	5-hidroksitriptamin
β-TG	β-tromboglobulin

PRILOGE

Seznam slik

Slika 1: Endoproteza kolka[2]	8
Slika 2 Endoproteza kolena (levo na modelu in desno na rentgenskem posnetku.....	8
Slika 3: Primer obloge s polprepustnim filmom z netkano blazinico [26]	24
Slika 4: Starost ortopedskih bolnikov v vzorčni skupini	31
Slika 5: Spol bolnikov v opazovani skupini.....	31
Slika 6: Vrsta operacije pri bolnikih v vzorčni skupini	32
Slika 7: Skupine antidepresivov, s katerimi so bili zdravljeni bolniki v raziskavi.....	32
Slika 8: Učinkovine, uporabljene za zdravljenje depresije pri bolnikih v raziskavi	33
Slika 9: Vpliv vrste antidepresiva na celjenje operativne rane	34
Slika 10: Celjenje rane pri ortopedskih bolnikih glede na vrsto operacije	35
Slika 11: Čas izločanja iz operativne rane pri ortopedskih bolnikih	37
Slika 12: Število prevez pri ortopedskih bolnikih po operativnem posegu.....	39
Slika 13: Uporaba materialov za prevezo pri bolnikih po operativnem posegu v OBV	39
Slika 14: Potreba po spremembi terapije pri bolnikih s podaljšanim izločanjem iz rane.....	40
Slika 15: Število bolnišničnih dni bolnikov po vstavitvi endoproteze kolka/kolena	41

Seznam tabel

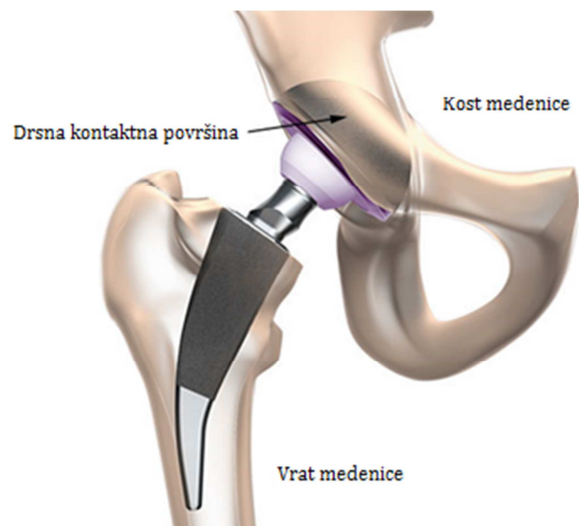
Tabela 1: Primer beleženja podatkov o pacientih v Excelovi tabeli	26
Tabela 2: Prisotnost izločka iz rane pri bolnikih iz vzorčne skupine	36
Tabela 3: Rezultati t testa.....	37
Tabela 4: Prisotnost hematoma pri ortopedskih bolnikih po kirurškem posegu	38

1. UVOD

1.1. ORTOPEDSKA KIRURGIJA

Ortopedija je posebna veja medicine, katere naloga je preučevanje, odkrivanje, preprečevanje in zdravljenje bolezni, deformacij in poškodb gibal. Ortopedija, ki je bila v začetnem obdobju ob uporabi raznih medikomehaničnih aparatov, ortotskih pripomočkov in fizioterapevtskih postopkov izrazito konzervativno usmerjena, se z novimi možnostmi diagnostike in zdravljenja vse bolj razvija v operativno stroko. Artroplastika je operativni poseg na prizadetem sklepu, pri katerem poskušajo obnoviti delovanje sklepa z vstavitvijo biološkega ali umetnega materiala. Umetne dele sklepa imenujemo endoproteze sklepa. Poznamo delne ali celotne endoproteze kolka (Slika 1), kolena (Slika 2), rame in drugih sklepov. Bolnikom, ki sem jih spremljala tekom raziskave, so vstavili endoprotezo kolka ali kolena.

Najpogostejši vzrok bolečine in omejene gibljivosti v predelu kolka/kolena je artroza (»obraba«). S staranjem hrustanec izgubi sposobnost obnavljanja in tako vsaka okvara in obraba napreduje in pospešuje proces degeneracije. Pri artrozi se hrustanec mehča, lušči in postopno izginja. V stiku sta nato le še kostni površini na glavici in ponvici. Ko bolezen napreduje, se postopno zmanjšuje gibljivost sklepa. Vse to spremlja bolečina; v začetku blaga, na koncu pa lahko tako huda, da bolniku onemogoči gibanje. Pri bolnikih z osteoartrozo so cilji zdravljenja predvsem nadziranje bolečine in vnetja, upočasnitev napredovanja bolezni, ponovna mobilizacija bolnika in s tem izboljšanje kakovosti njegovega življenja [1].



Slika 1: Endoproteza kolka[2]



Slika 2: Endoproteza kolena (levo na modelu in desno na rentgenskem posnetku)[3]

Možni zapleti po vstavitvi endoproteze

Pri vstavitvi endoproteze so zapleti sicer redki, vendar značilno prispevajo k povečani morbiditeti in mortaliteti ortopedskih bolnikov. Najpogostejši med zapleti so tromboembolični dogodki in periprotetične okužbe.

Venska tromboza (VTE) in pljučna embolija (PE) sta poleg krvavitve in okužbe najresnejša zapleta velikih ortopedskih operacij. V zgodnjem obdobju VTE spremlja visoka umrljivost zaradi PE, v poznem obdobju pa VTE pušča trajne posledice, predvsem potrombotični sindrom s kroničnimi venskimi razjedami na udih in pljučno hipertenzijo, ki pomembno zmanjšajo kakovost bolnikovega življenja in povečajo stroške zdravljenja [4].

Okužba operativne rane je povezana s povečano bolečino in neudobjem bolnika ter podaljšano hospitalizacijo in rehabilitacijo. V težjih primerih se lahko površinska okužba razširi vse do umetnega vsadka in vodi do periprotetične okužbe, ki ima lahko za posledico trajno invalidnost ali celo smrt. Incidenca periprotetičnih okužb je po podatkih iz literature v prvih 2 letih po vstavitvi v povprečju < 1 % pri primarnih artroplastikah kolka ter do 2 % pri primarnih artroplastikah kolena [5, 6].

Dejavnike tveganja za razvoj periprotetične okužbe delimo v tri skupine [6]:

1. Preoperativni faktorji tveganja so predvsem že obstoječe sočasne bolezni posameznika, kot so debelost, diabetes mellitus in revmatoidni artritis.
2. Intraoperativni faktorji tveganja vključujejo mesto reza, vrsto kirurškega posega, razmere v operacijski dvorani.
3. Med postoperativnimi faktorji tveganja pa prevladujeta predvsem zgodnja površinska okužba ter komplikacije pri celjenju rane, kot sta podaljšana drenaža in razvoj hematoma.

1.2. CELJENJE KIRURŠKE RANE

1.2.1. DEFINICIJA RANE

Rana je po definiciji vsaka prekinitev integritete kože, s čimer se zmanjša obrambni mehanizem kože[7].

Neodvisno od vrste poškodbe poteka celjenje rane vedno po enakem zaporedju, v katerem si sledijo hemostaza in koagulacija, vnetna faza, proliferativna faza in faza epitelizacije ter zorenja tkiva (preoblikovalna faza).

Primarni cilj celjenja je čista rana, zato je za procesi strjevanja krvi takoj na vrsti vnetna faza. Njena naloga je znebiti se mrtvega tkiva, preprečiti oz. premagati okužbo ter ustvariti ugodne pogoje za proliferacijo, zato je izcedek iz rane najobilnejši v tej fazi. V proliferativni fazi se nastali defekt v dermisu po nekaj dneh napolni z granulacijskim tkivom, ki se tvori kot posledica angiogeneze in sinteze kolagenskih vlaken. S tem se lahko začne epitelizacija in dozoretje vezivnega tkiva, saj je pogoj za epitelizacijo vlažna in gladka površina, ki je prisotna v primeru granulacijskega tkiva. Epitelizacija pomeni zaključek celjenja rane. Ko je rana že zaprta, pride do zorenja tkiva. Nekatere kapilare izginejo, kolagenska vlakna pa se organizirajo tako, da nudijo največjo trdnost v smeri največje sile. Ta faza traja od enega do dveh let [8, 16].

1.2.2. ZAPLETI PRI CELJENJU KIRURŠKE RANE V ORTOPEDIJI

Pri ortopedskih bolnikih brez dodatnih faktorjev tveganja je operativna rana po primarni artroplastiki praviloma suha že po 3 do 4 dneh po posegu. Pri manjšem deležu bolnikov pa lahko pri celjenju rane pride do zapletov, kot so podaljšano izločanje iz rane, nekroza, dehiscenca in okužba operativne rane.

- Podaljšano izločanje iz operativne rane je relativno pogost zaplet glede na naravo ortopedskega posega. Najpomembnejši dejavniki, ki izrazito vplivajo na podaljšano izločanje, so patološka debelost (večji vpliv pri operacijah kolka kot kolena), nezadostna prehranjenost ter uporaba določenih zdravil, predvsem nizkomolekularnih heparinov in antidepresivov iz skupine selektivnih zaviralcev privzema serotonina [16, 17].
- Pojav kožne nekroze je praviloma pogostejši pri artroplastikah kolena. Na povečano incidenco nekroz vplivajo zmanjšana imunska odpornost, slaba prehranjenost, žilna obolenja, prisotnost brazgotin na področju operativne rane ter določena zdravila kot so kortikosteroidi ter imunomodulirajoči antirevmatiki [18].
- Dehiscenca je delna ali popolna ločitev približanih plasti tkiva po zaprtju rane. Vzroka za dehiscenco sta največkrat nepravilna kirurška tehnika in neprimerna izbira šivalnega materiala. Incidenco povečuje tudi prisotnost hematoma, podaljšana drenaža, lokalna okužba ter določena bolezenska stanja (sladkorna bolezen) [19].
- Ortopedsko kirurgijo uvrščamo v skupino čistih operacij, kjer vstopamo le v sterilna, neokužena tkiva. Kljub temu se pri 1 do 5 % operativnih ran razvije površinska ali globoka okužba [20].

1.3. VPLIVI NA PODALJŠANO CELJENJE RANE

Dejavnike, ki zaviralno vplivajo na celjenje ran, delimo na lokalne in sistemske [8].

Lokalni zaviralni dejavniki so:

- anatomska lega in velikost rane,
- lokalna prekrvavljenost tkiva,
- prisotnost večje količine bakterij v rani,
- prisotnost nekrotičnega tkiva, hematomov, tujkov,
- nepravilna preveza.

Sistemiški zaviralni dejavniki so:

- splošno stanje bolnika kot so starost, nepravilna prehranjenost (debelost, pomanjkanje mineralov, vitaminov, rudnin),
- razne razvade (kajenje, alkoholizem),
- venska insuficienca,
- presnovne bolezni (diabetes mellitus z mikroangiopatijo in periferno nevropatijo),
- obsevanje,
- nekatere skupine zdravil.

Zdravila, ki podaljšujejo celjenje ran, so predvsem tista, ki zavirajo vnetno fazo v procesu celjenja rane, imunski odgovor, proliferacijo celic (kortikosteroidi, imunosupresivi, citostatiki) in zdravila, ki podaljšujejo čas strjevanje krvi (antikoagulanti, nesteroidni antirevmatiki in določene skupine antidepresivov) [9].

1.3.1. ANTIDEPRESIVI

Glede na mehanizem njihovega delovanja lahko učinkovine za zdravljenje depresivne motnje razdelimo na selektivne zaviralce privzema serotonina – SSRI, neselektivne zaviralce privzema serotonina in noradrenalina – SNRI, selektivne zaviralce privzema noradrenalina – NRI, neselektivne zaviralce privzema noradrenalina in dopamina – NDRI, noradrenergične in selektivne serotonergične antidepresive – NaSSA, selektivne pospeševalce privzema serotonina – SSRE, zaviralce monoaminooksidaz – MAOI, triciklične antidepresive – TCA, agoniste melatonina in ojačevalce antidepresivnega učinka [10].

V diplomski nalogi sem se osredotočila na selektivne zaviralce privzema serotonina ter neselektivne zaviralce privzema serotonina in noradrenalina, ker so povezani s povečanim tveganjem za krvavitve, po nekaterih podatkih celo za 10% [11].

1.3.1.1. SELEKTIVNI ZAVIRALCI PRIVZEMA SEROTONINA

SSRI so zaradi njihovega enostavnega odmerjanja, varnosti in učinkovitosti pri zdravljenju vseh vrst depresivnih motenj antidepresivi, ki se v zadnjem času največ predpisujejo. Njihova prednost je tudi v tem, da imajo blage in manj pogoste neželene učinke, kot TCA in MAOI, zato so SSRI učinkovine prvega izbora za začetek zdravljenja depresivne motnje.

SSRI povišajo nivo serotonina s selektivnim zaviralnim delovanjem na serotoninski prenašalec, ki je v svoji aktivni obliki zadolžen za ponovni privzem 90 % serotonina, sproščenega iz sinaptične špranje. S tem aktivirajo postsinaptične in presinaptične 5-HT receptorje. Ker se nevroni na povečano koncentracijo serotonina v sinapsi odzovejo z znižanjem občutljivosti presinaptičnih receptorjev, povišan nivo serotonina v sinapsi ne more takoj pripeljati do močnejšega prenosa signala v postsinaptični nevron in učinek SSRI se pokaže šele tedne po začetku terapije.

Terapijo s SSRI moramo ukiniti počasi in s titriranjem odmerkov, saj se drugače lahko pojavi odtegnitveni sindrom.

Najpogosteje uporabljene učinkovine iz skupine SSRI so sertralin, citalopram in njegov evtomer escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin in paroksetin [10].

1.3.1.2. NESELEKTIVNI ZAVIRALCI PRIVZEMA SEROTONINA IN NORADRENALINA

SNRI so zaviralci privzema serotonina in noradrenalina, zato je njihovo delovanje podobno delovanju antidepresivov iz skupine SSRI. Tudi SNRI se v terapiji pogosto uporabljajo, saj jih odlikuje enostavno odmerjanje, so varni in imajo blage neželene učinke, poleg tega pa učinkujejo hitreje kot SSRI.

V Sloveniji sta registrirani učinkovini venlafaksin ter duloksetin. Uporabljata se za zdravljenje vseh vrst depresivnih motenj, anksioznih motenj in pri kroničnem bolečinskem sindromu [10].

1.3.1.3. VPLIV SSRI IN SNRI NA STRJEVANJE KRVI

Manj kot 5 % serotonina v telesu se nahaja v CŽS. Približno 95 % serotonina je shranjenega v trombocitih, v jetrih ali v žilnem endoteliju pljuč. SSRI blokirajo prevzem serotonina v trombocite in zmanjšajo metabolizem serotonina v pljučnem žilju ter posledično znižajo koncentracijo serotonina v trombocitih in krvi.

Serotonin je nujen za vzdrževanje trombocitne funkcije v procesu strjevanja krvi, saj serotonin, sproščen iz trombocitov, potencira agregacijo trombocitov, ki je inducirana z adenozin difosfatom ali trombinom. SSRI vplivajo na koagulacijo, ker se serotonin ne sintetizira v trombocitih, ampak se v njih prevzame iz cirkulacije s serotoninskimi transporterji, ki se nahajajo na trombocitih. SSRI v terapevtskih odmerkih blokirajo ta ponovni prevzem serotonina, kar po nekaj tednih zdravljenja vodi do pomanjkanja serotonina v trombocitih in tako poveča verjetnost krvavitev.

Aktivacijo trombocitov spremlja sekrecija številnih kemotaktičnih in mitogenih faktorjev, kot so trombocitni faktor 4 (PF4), β -tromboglobulin (β -TG) in serotonin. Drugi mehanizmi, po katerih bi lahko SSRI vplivali na trombocite, vključujejo znižanje koncentracije trombocitnega faktorja 4 in tromboglobulina, blokiranje znotrajcelične sprostitve kalcija, redukcije nekaterih trombocitnih vezavnih mest ter znižano izražanje aktivacijskih trombocitnih markerjev [12–14].

1.4. OSKRBA KIRURŠKE RANE

Izbira materiala za zdravstveno oskrbo rane je odvisna od vrste rane. Najpogosteje uporabljena razdelitev ran je glede na čas celjenja. Za akutne rane je značilen predvidljiv časovni potek celjenja. Sem uvrščamo kirurške rane, manjše travmatske rane ter površinske rane, nastale pri sicer zdravih ljudeh. Za kronične rane je značilen nepredvidljiv čas celjenja. Kronične rane so arterijske, venske in nevropatske razjede, preležanine, neoplastične rane ter velike travmatske rane.

Oskrba akutne rane ni nikoli enaka oskrbi kronične rane. Pri oskrbi kroničnih ran se uporablja princip vlažnega celjenja rane s sodobnimi oblogami, v kirurgiji pa je za oskrbo akutnih ran še vedno uveljavljena klasična oskrba rane [22].

1.4.1. KLASIČNA OSKRBA RANE

Klasična oskrba temelji na principu suho na suho (suhe rane brez iztoka se preveže s suho gazo) in mokro na mokro (rane z izcedkom se preveže z vlažno gazo). Uporablja se klasični obvezilni material iz bombažnih vlaken, kot so gaze in vatiranci. Rane se izpira z antiseptiki (klorheksidin, povidonjodid, vodikov peroksid), značilna je tudi lokalna uporaba antibiotikov [22].

Takšna oskrba rane pa ima številne slabosti [22]:

Glavne slabosti gaze so: omejena vpojnost, prepustnost za vodne hlape in s tem izsuševanje rane, odpuščanje nitk (predstavljajo tujek v rani), slaba bariera za mikroorganizme, vraščanje novo nastalega granulacijskega tkiva kot tudi epitela med celulozne niti (zlepljanje z rano), boleče in pogoste preveze. Zaradi opisanih lastnosti gaze je cilj klasične oskrbe rane čim hitrejši nastanek kraste, ki naj bi predstavljala zaporo pred vdorom nečistoč in mikroorganizmov.

Dejstvo je, da krasta zavira celjenje, ker postavlja oviro med proliferacijo novih tkivnih struktur. Prav tako ne predstavlja učinkovite bariere pred vdorom mikroorganizmov.

Uporaba antiseptikov je škodljiva in neučinkovita, saj delujejo citotoksično ne samo na bakterije in druge organizme, temveč tudi na posamezne človeške celice, ki sodelujejo v procesu celjenja rane (fibroblasti, keratinociti in levkociti). Poleg tega je kontaktni čas med antiseptikom in mikroorganizmi redko dovolj dolg, da bi antiseptiki na mikroorganizme delovali. Nekoristna in celo škodljiva je tudi uporaba lokalnih antibiotikov, ker mrtvina ne absorbira antibiotika. Lokalna aplikacija je lahko tudi vzrok za rezistenco bakterij, zato je pri zdravljenju okuženih ran bolje, da antibiotike dajemo sistemsko in ne lokalno.

1.4.2. VLAŽNO CELJENJE RANE

Vlažno celjenje poenostavljeno pomeni celjenje iz globine, brez nastanka kraste, in temelji na uporabi sodobnih oblog iz netkanega materiala (kombinacija viskoze in poliestra) ter polprepustnega poliuretanskega filma. Uporaba netkanega materiala omogoča pripravo oblog s popolnoma gladko površino, ki preprečuje zlepljanje z rano in imajo minimalno odpuščanje delcev. Obloge so vodoodporne in nepropustne za bakterije, omogočajo pa izmenjavo plinov, ki so nujno potrebni za vzdrževanje posameznih procesov celjenja. Tako se vzdržuje vlažno okolje rane s prisotnostjo vnetnega eksudata, ki je bogat s hranivi za novo nastale celice in levkociti, ki preprečujejo razvoj okužbe. Ker so v ta vnetni eksudat potopljeni tudi živčni končiči, je vlažno celjenje rane za bolnika precej manj boleče kot klasična oskrba rane [22].

Sodobne obloge razdelimo na [23]:

- Alginati

So mehke primarne sterilne obloge in polnila, ki jih sestavljajo alginatna vlakna, pridobljena iz rjavih morskih alg. Gel, ki ga tvorijo v stiku z izločkom, se oblikuje po dnu rane ter s tem pomaga vzdrževati optimalno vlažnost. Zaradi svojih lastnosti so primerni za oskrbo površinskih in globokih ran, ki imajo zmerno do močno izločanje. Pomembna vloga alginatov je čiščenje rane.

- Hidrogeli

So obloge in polnila iz tvorcev gela različnih kemičnih struktur, ki lahko vsebujejo tudi dodatke. S hidriranjem suhih mrtvin in vpijanem odvečnih izločkov pomagajo vzdrževati optimalno vlažnost za celjenje rane. Ker so živčni končiči prekriti z gelom, se zmanjša občutek bolečine in umirja površino rane, kar omogoča hitrejšo in manj bolečo zacelitev rane.

- Hidrokapilarne obloge

So zelo visoko vpojne primarne in/ali sekundarne obloge s posebnimi super vpojnimi zrnci. Zunanja plast hidrokapilarnih oblog je polprepustna. Posebna struktura jedra preprečuje, da bi se izločki širili na robove rane, kar zmanjša možnost maceracije.

- Hidrokoloidi

Hidrokoloidne obloge so vpojne primarne obloge, pri hidrokoloidnih posipih, pastah in hidrofibrach pa je potrebna še sekundarna obloga. Makromolekule, iz katerih so sestavljeni, oblikujejo nitast polimeren matriks. Ugodne pogoje za celjenje ran v vlažnem okolju ustvarja značilen rumenorjav gel oz. prozoren gel pri hidrofibrach, ki ga tvorijo obloge ob stiku z izločki iz rane.

- Kolageni

So vpojne primarne obloge. Njihova porozna struktura iz neprepletenega, čistega, naravnega kolagena spodbuja granulacijo in vpija izločke iz rane. Lahko se uporabljajo za oskrbo ran v vseh fazah celjenja, še posebej primerni pa so za oskrbo ran pri zaostalem ali nazadovalnem celjenju.

- Nelepljive kontaktne mrežice

To so mrežice, ki so narejene iz različnih tkanin ter netkanih materialov, zaradi česar se ne sprimejo z rano. Rani se dobro prilagajajo, omogočajo nemoteno prehajanje izločkov in poskrbijo, da sekundarna obloga ne pride v neposreden stik s tkivom.

- Obloge z mehkim silikonom

So primarne/sekundarne obloge, primerne za različne rane z zmernim do močnim izločanjem. Silikonska plast, s katero je prevlečena njihova stična površina, je selektivno lepljiva in hidrofobna. Rano omejuje in tako preprečuje, da bi se koža v okolici macerirala, zato so uporabne za zelo boleče rane, ki imajo v okolici ogroženo in ranljivo kožo.

- Poliuretanske pene/membrane

So visoko vpojne primarne/sekundarne polprepustne obloge. Pena je iz visoko vpojnih poliuretanskih celic, zgornjo plast pri večini oblog tvori poliuretanski film. Zgornja plast prepušča pline in hlape, ne prepušča pa tekočin. S tem se poveča zmožnost vpijanja izločkov, obenem pa zagotavlja optimalno vlažno okolje v rani. Za rane s šibkim izločanjem se uporabljajo membrane, za rane z zmernim do močnim izločanjem pa so primernejše pene.

- Obloge z dodatki

To so obloge, ki se večinoma uporabljajo za oskrbo kontaminiranih in okuženih ran, saj dodatki v teh oblogah delujejo protimikrobno (obloge z dodanim povidon jodom, aktivnim ogljem, srebrom, klorheksidin acetatom), ali za rane z močnim izločanjem v fazi čiščenja (obloge s hipertoničnim NaCl, Ringerjevo raztopino).

2. NAMEN DELA

Po podatkih Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije se je v letih 2006 do 2011 število predpisanih receptov za antidepresive skupini bolnikov z depresivno motnjo povečalo za približno 39 %. To povečanje je izrazitejše pri populaciji starejših bolnikov in je predvsem posledica porasta uporabe SSRI. V letu 2006 je bilo predpisanih 245.409 receptov za selektivne zaviralce privzema serotonina, v letu 2011 pa kar 318.683 receptov [24].

V Ortopedski bolnišnici Valdoltra vstavijo okoli 2000 kolčnih in kolenskih protez na leto. Ortopedski bolniki, pri katerih je potrebna vstavitev endoproteze kolka oz. kolena, so večinoma starostniki med šestdesetim in osemdesetim letom. Vse več starostnikov pa se zdravi z antidepresivi, ki lahko vplivajo na proces strjevanja krvi in posledično podaljšujejo celjenje kirurške rane pri teh bolnikih.

Namen diplomske naloge je raziskati, ali uporaba antidepresivov pri tipično urejenih ortopedskih bolnikih na kirurškem zdravljenju vpliva na celjenje kirurške rane in s tem na pooperativno oskrbo ortopedskih bolnikov po vstavitvi endoproteze kolka oz. kolena v OBV.

Predpostavljamo, da bo pri tipično urejenih ortopedskih bolnikih, zdravljenih z antidepresivi, po operaciji verjetnost nastanka obsežnega hematoma večja, kot pri bolnikih, pri katerih potek celjenja rane sledi pričakovanemu. Manjši hematoma je sicer po vstavitvi endoproteze praviloma vedno prisoten, vendar se v nekaj dneh resorbira in ne moti zgodnje rehabilitacije bolnika. V primeru povečanega tveganja za krvavitve pa je nastali hematoma značilno obsežnejši in lahko zajame celotno nogo. S tem je gibanje sklepa zelo omejeno, zgodnja rehabilitacija pa praviloma neuspešna, v določenih primerih celo zahteva ponoven operativni poseg [25]. Prav tako predpostavljamo, da bo izloček iz rane močnejši in prisoten dlje časa. Posledično pričakujemo pri teh bolnikih povečano število prevez in daljšo hospitalizacijo bolnikov.

Vsi bolniki z vstavljenimi endoprotezo v skladu z mednarodnimi in slovenskimi smernicami prejema nizkomolekularni heparin (NMH) zaradi preprečevanja tromboembolij do 35. dne po posegu. V primeru obsežnega hematoma in/ali podaljšanega izločanja iz kirurške rane se odmerek NMH začasno zniža ali pa se njegova uporaba celo prekine, kar pa seveda doprinese k povečanju tveganja za pojav tromboembolij.

Predpostavljamo, da bo pri bolnikih, zdravljenih z antidepresivi, prisotna potreba po spremembi rutinske antitrombotične zaščite.

3. METODE DE LA

3.1. OPERATIVNO ZDRAVLJENJE V ORTOPEDSKI BOLNIŠNICI VALDOLTRA (OBV)

Primarna vstavitev endoproteze kolka oz. kolena je elektiven poseg. To pomeni, da gre za vnaprej načrtovani operativni poseg, saj bolnik zaradi svojega stanja praviloma ni življenjsko ogrožen. Indikacijo za operativni poseg postavi specialist ortopedske kirurgije. Na operativni poseg se bolnik pripravi, tako da se najprej pozdravijo določena bolezenska stanja, ki lahko negativno vplivajo na izid operativnega posega, ter uredijo bolnikova kronična obolenja.

S tem namenom je bolnik približno dva do tri tedne pred predvidenim posegom povabljen v anesteziološko ambulanto, kjer specialist anesteziolog oceni bolnikovo splošno zdravstveno stanje, zlasti z vidika prepoznavanja in obvladovanja tveganj za pojav zapletov v perioperativnem obdobju. V primeru ugotovitve, da določena prepoznana tveganja niso obvladana ali ozdravljena, se poseg odloži, razen v primeru urgentnega stanja kot je npr. septično stanje ali zlom kolka. Bolnik že na ta pregled prinese s seboj vse naročene izvide. Obvezno mora s seboj prinesiti napisan seznam zdravil, ki jih jemlje, saj je potrebno v določenih primerih kronično terapijo v perioperativnem obdobju prilagoditi.

Tipično urejen ortopedski bolnik ima na dan operativnega posega normalen čas strjevanja krvi, normalno ledvično in jetrno funkcijo, normalen nivo glukoze v krvi, normalno krvno sliko, je brez laboratorijskih in kliničnih znakov sistemske okužbe ter ne presega značilno indeksa telesne teže >30. Vsa spremljajoča kronična obolenja so obvladovana, zlasti z vidika internistične obravnave. Vsa že predhodno vpeljana medikamentozna terapija se že v anesteziološki ambulanti pregleda in po potrebi uskladi glede na predviden način zdravljenja v bolnišnici. Na dan operativnega posega in praviloma do 7 pooperativnega dne se takemu bolniku začasno ukinejo vsa zdravila, ki potrjeno vplivajo na koagulacijo krvi (povečujejo tveganje za tromboembolične dogodke ali povečujejo tveganje za krvavitve) ali negativno vplivajo na celjenje kirurške rane (imunomodulirajoča zdravila, biološka zdravila).

Primarna vstavitev endoproteze kolka ali kolena ter zdravljenje v perioperativnem obdobju je prav tako standardizirano. Operativni poseg poteka praviloma v subarahnoidalni anesteziji z lokalnim anestetikom (bupivakain) po predhodni premedikaciji (fentanil/midazolam). V skladu z veljavnimi smernicami vsi bolniki prejmejo perioperativno 24-urno intravensko antibiotično zaščito s cefazolinom (prvi odmerek tik po indukciji anestezije). Praviloma traja primarna artroplastika kolka eno uro, primarna artroplastika kolena pa eno uro in pol. Vsakemu bolniku se v skladu z uveljavljenimi smernicami takoj po zaključenem operativnem posegu vpelje antitrombotično zaščito z subkutanim nizkomolekularnim heparinom do 35. postoperativnega dne.

Po operaciji je bolnik premeščen na oddelek za postoperativno nego, ki ga vodi specialist iz anesteziologije, kjer prejema raztopine za vzdrževanje hemodinamskega ravnotežje ter zaščito za želodec z intravenskim zaviralcem protonske črpalke (pantoprazol).

Ko je bolnik stabiliziran (praviloma v 24–48 urah po operativnem posegu), je iz oddelka za postoperativno nego premeščen na bolnišnični oddelek. Vsi bolniki prejemajo standardizirano protibolečinsko terapijo in sicer kombinacijo intravenskega opioida (piritramid) s paracetamolom praviloma do vključno 3. postoperativnega dne. Sledi preklon na peroralni tramadol v kombinaciji s paracetamolom. Že 1. postoperativni dan se vpelje tudi nesteroidni antirevmatik, ki ga bolnik praviloma prejema z ostalimi analgetiki ves čas hospitalizacije. Ves čas hospitalizacije bolnik prejema zaviralce protonske črpalke ter svojo kronično terapijo, razen tiste, ki mu je prilagojena zaradi negativnega vpliva na operativno zdravljenje v bolnišnici.

Pri pričakovanem poteku zdravljenja je kirurška rana suha (brez izločka) v treh dneh, spremljajoči pooperativni hematomi pa izzveni v treh do petih dneh.

3.1.1. NAČIN PREVEZE V OBV

V OBV so prešli izključno na uporabo sodobnih netkanih oblog tako za oskrbo kronične rane, kot tudi za oskrbo akutne pooperativne rane.

Preveza kirurške rane po operativnem posegu vstavitve umetnega sklepa je naslednja:

Po končanem posegu (kirurška rana je zašita) se v operacijski dvorani rana prekrije z visoko vpojno oblogo iz netkanega materiala s tekočinsko zaporo, ki se jo pričvrsti s prozornim polprepustnim filmom. Na oddelku pooperativne nege in na bolniškem oddelku se za prevezo uporabi polprepustni film z netkano blazinico (Slika 3).

Način preveze se vedno prilagaja stanju rane. Pri pričakovanem poteku celjenja rane je potrebna v povprečju le ena preveza na oddelku pooperativne nege in ena do dve prevezi na bolniškem oddelku. Večje število prevez pomeni odstopanje od normalne klinične poti. Pri ranah s podaljšanim izločanjem se število prevez poveča, uporabljajo se tudi druge vrste sodobnih materialov (hidrokolidni gel brez dodatkov, netkana mrežica s hidrokolidnim gelom, visoko vpojne netkane obloge s tekočinsko zaporo).



Slika 3: Primer obloge s polprepustnim filmom z netkano blazinico [26]

3.2. POTEK ŠTUDIJE

Raziskavo smo načrtovali kot prospektivno opazovalno študijo ortopedskih bolnikov v OBV v Ankaranu. V času od 22. 10. 2012 do 23. 1. 2013 smo tekom njihovega bolnišničnega zdravljenja spremljali trideset tipično urejenih ortopedskih bolnikov, ki so jim vstavili primarno endoprotezo kolka ali kolena. Med njimi je bilo 26 žensk in 4 moški s povprečno starostjo 70,4 leta. Vključitveni kriterij za izbor bolnikov v vzorec je bila spremljajoča terapija z antidepressivi kot posledica njihovega predhodnega zdravljenja iz domačega okolja. Vsi vključeni bolniki so prejeli subarahnoidalno anestezijo in prejeli standardno medikamentozno terapijo, vpeljano zaradi samega operativnega zdravljenja.

Z namenom varovanja bolnikovih osebnih podatkov smo v raziskavi uporabili samo njihovo letnico rojstva in spol, nismo pa beležili imen in priimkov ali kratic imen in priimkov.

3.3. ZBIRANJE PODATKOV

Bolnike smo spremljali od dneva njihove operacije (0. dan) do njihovega odpusta v domačo oskrbo, pri čimer smo vsak dan njihovega bivanja v bolnišnici v Excelovo tabelo vpisali zbrane podatke. Podatke smo pridobili iz bolnikove dokumentacije na oddelku, in sicer iz lista pooperativne nege in terapevtskega lista.

Na listu pooperativne nege se podrobno beleži bolnikovo stanje v času bivanja na oddelku intenzivne nege. Na terapevtskem listu se evidentira bolnikovo stanje od bolnikovega prihoda na oddelek do njegovega odpusta iz bolnišnice. Na obeh listih so med drugim zabeležena vsa predpisana in aplicirana zdravila za posameznega bolnika. Zavedeno je stanje rane ob prevezi ter uporabljeni materiali za prevezo, ki odstopajo od normalne klinične poti.

Podatki, ki smo jih med raziskavo beležili so bili (Slika 4):

- spol bolnika,
- letnica rojstva (starost),
- vrsta operacije,
- datum operacije,
- datum odpusta,
- trajanje in količina izločka iz pooperativne rane,
- prisotnost hematoma,
- sprememba rutinske antitrombotične terapije,
- sprememba kronične terapije,
- število prevez.

Tabela 1: Primer beleženja podatkov o pacientih v Excelovi tabeli

Datum vnosa	Datum rojstva	datum operacije	datum odpusta	število bolnišničnih dn	VRSTA OP.	Antidepresivi	Spremljajoča terapija
22.10.2012	3.1.1944	18.10.2012	26.10.2012	9,00	TPC DEX	WELBUTRIN XR 150MG 1 ZJ. SEROQUEL SR 300MG 1 ZV.	EXFORGE 5MG/160MG ZJ. DIUVER 10MG ZJ. CARDURA XL 4MG ZV. QUILONORM RET. 450MG ZV. NOLPAZA 1TBL.ZJ. CERSON 5MG ZV. KETONAL SUPP. 3X1 LEKADOL 3X1
0.DAN				1.dan			
Izgled rane	Izloček	Sprem.terapije	Izgled rane	Izloček	Sprem.terapije		
	prekrvavela		hematom	obilno prekrvavela	zmanjšan odmerek fragmina na polovico		
2.dan			3.dan				
Izgled rane	Izloček	Sprem.terapije	Izgled rane	Izloček	Sprem.terapije		
hematom	obilno prekrvavela	zmanjšan odmerek fragmina na polovico	hematom	povečana krvavitev	znižan fragmin na polovico		
4.dan			5.dan				
Izgled rane	Izloček	Sprem.terapije	Izgled rane	Izloček	Sprem.terapije		
hematom	krvava sekrecija	fragmin polni odmerek	hematom	zmerna krvava sekrecija	fragmin polni odmerek		

6.dan			7.dan			
Izgled rane	Izloček	Sprem.terapije	Izgled rane	Izloček	Sprem.terapije	število prevez
hematom	zmanjšana sekrecija	fragmin polni odmerek				7

3.4. OBDELAVA PODATKOV

Zbrane podatke smo statistično obdelali s pomočjo programa Microsoft Excel 2010. Izračunali smo povprečno število bolnišničnih dni pri bolnikih in določili delež bolnikov iz naše referenčne skupine, ki so bili podvrženi vstavitvi endoproteze kolka, ter delež bolnikov, ki so jim vstavili endoprotezo kolena. Bolnike smo ločili tudi po skupinah antidepressivov, s katerimi se zdravijo (SSRI, SNRI in drugo).

Pri nadaljnji analizi podatkov smo se osredotočili na vpliv antidepressivov na celjenje pooperativne rane in na vpliv antidepressivov na oskrbo pooperativne rane.

3.4.1. Obdelava podatkov o vplivu antidepressivov na celjenje pooperativne rane

Najpogostejša zapleta pri celjenju pooperativne rane, ki nastaneta zaradi podaljšanega časa strjevanja krvi, sta podaljšano izločanje iz rane in nastanek hematoma. Izračunali smo delež vseh bolnikov, pri katerih je celjenje rane odstopalo od pričakovanega, nato pa smo oba zapleta analizirali še ločeno.

- **Izločanje iz pooperativne rane**

Bolnike smo razdelili v tri skupine:

1. Bolniki, pri katerih je bila rana suha in brez posebnosti v prvih treh dneh.

Pri teh bolnikih je celjenje rane potekalo nemoteno in po pričakovanem poteku celjenja kirurške rane.

2. Bolniki, pri katerih je bila rana brez izločka med 4. in 7. dnevom.

To so bolniki, pri katerih je prisotno podaljšano izločanje iz rane, kar predstavlja tveganje za dodatne zaplete in posebno obravnavo, ponoven kirurški poseg pri teh bolnikih pa ni potreben.

1. Bolniki, pri katerih je bila rana brez izločka med 7. in 20. dnevom.

Bolnikom, pri katerih je obilen izloček iz rane prisoten več kot sedem do deset dni, je potrebno operativno rano revidirati.

Analizirali smo tudi vpliv vrste operacije na podaljšano izločanje iz pooperativne rane.

- **Prisotnost hematoma**

Izračunali smo delež vseh bolnikov, pri katerih je prišlo do nastanka hematoma, in analizirali deleže bolnikov s hematomom po dnevih tekom njihove hospitalizacije.

3.4.2. Obdelava podatkov o vplivu antidepressivov na oskrbo pooperativne rane

Pri oskrbi pooperativne rane smo se osredotočili na pogostost menjave preveze, potrebo po spremembi terapije in podaljšanju časa hospitalizacije bolnikov (>8 dni).

Naredili smo primerjavo med številom prevez in izbiro obloge pri bolnikih, s podaljšanim izločanjem in tistimi, pri katerih je bila rana suha v prvih treh dneh po operaciji.

Izračunali smo, za koliko dni se je podaljšala hospitalizacija bolnikov s podaljšanim izločanjem v primerjavi s tistimi, pri katerih se je rana normalno celila.

Zabeležili smo, pri koliko bolnikih je bilo tekom pooperativne oskrbe potrebno zamenjati terapijo in kakšna je bila ta sprememba terapije.

3.4.3. Preskušanje domneve o razliki števila dni s prisotnostjo izločka iz rane med povprečjema vzorca in populacije s testom t

Domnevo, da so antidepresivi povezani s podaljšanim izločanjem iz kirurške rane pri ortopedskih bolnikih, smo statistično preskusili s Studentovim t testom (ugotavljanje razlik med povprečjema vzorca in populacije).

Naša osnovna hipoteza H je bila, da antidepresivi podaljšajo čas izločanja iz kirurške rane pri ortopedskih bolnikih. Njej nasprotna hipoteza je ničelna hipoteza H₀, ki trdi, da antidepresivi ne vplivajo na čas izločanja iz kirurške rane pri ortopedskih bolnikih in da je dobljena razlika samo naključna. Pri populaciji bolnikov, pri kateri poteka celjenje rane brez zapletov, je rana brez izločka v treh dneh po operativnem posegu; $\mu_p = 3$ dni.

$$H: \mu_{\bar{x}} \neq \mu_p$$

$$H_0: \mu_{\bar{x}} = \mu_p$$

Standardno deviacijo vzorca smo izračunali iz enačbe:

$$s = \sqrt{\frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n-1}} \quad (1)$$

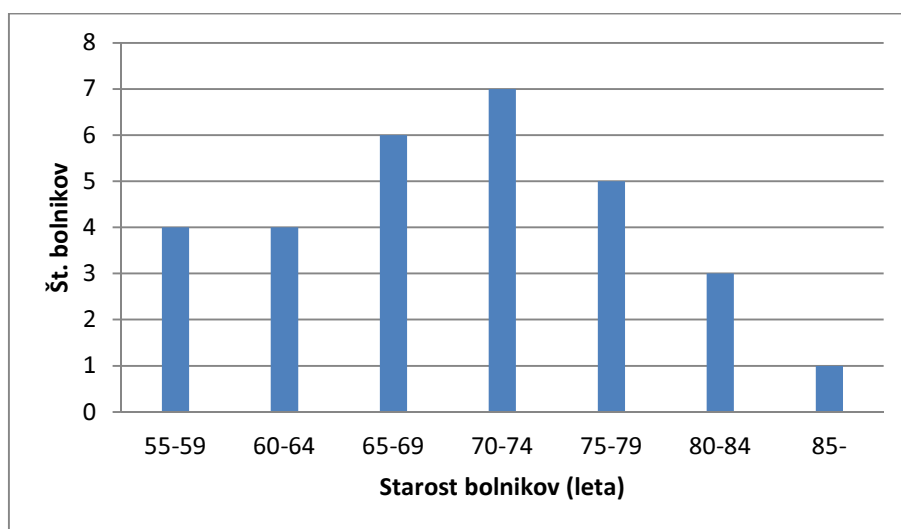
Vrednost t za vzorec smo izračunali iz enačbe:

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{\frac{s}{\sqrt{n}}} \quad (2)$$

Za zavračanje ničelne hipoteze smo izbrali stopnjo tveganja 0,05. Pri dobljeni vrednosti t večji od kritične lahko torej z manj kot 5-odstotnim tveganjem trdimo, da antidepresivi vplivajo na celjenje kirurške rane pri ortopedskih bolnikih ($p < 0,05$).

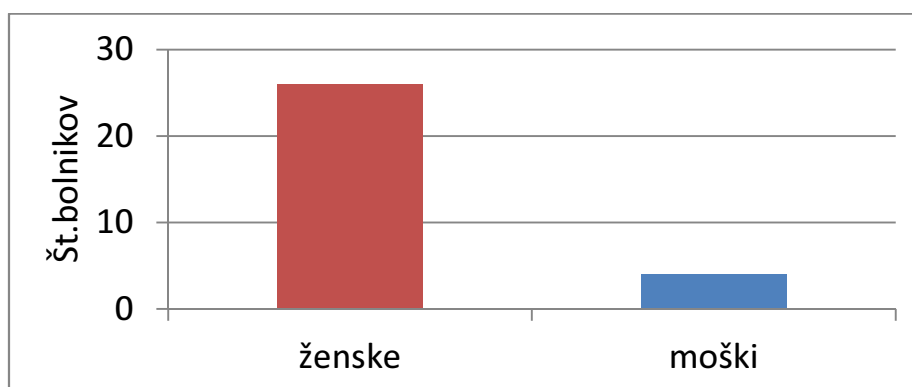
4. REZULTATI

V vzorčno skupino je bilo vključenih trideset bolnikov s povprečno starostjo 70,4 let. Najstarejši bolnik je imel 85 let, najmlajša bolnika, zajeta v našo vzorčno skupino, pa sta imela 57 let. Porazdelitev bolnikov glede na njihovo starostno skupino je prikazana na Sliki 4.



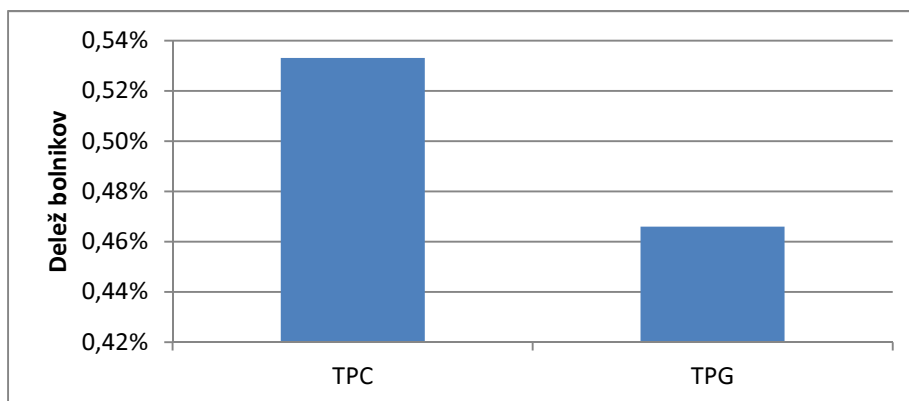
Slika 4: Starost ortopedskih bolnikov v vzorčni skupini

Med bolniki v vzorčni skupini so prevladovala pripadnice ženskega spola, ki jih je bilo kar 26 od 30 bolnikov (86,7 %), pripadniki moškega spola so bili le 4 (13,3 %) (Slika 5).



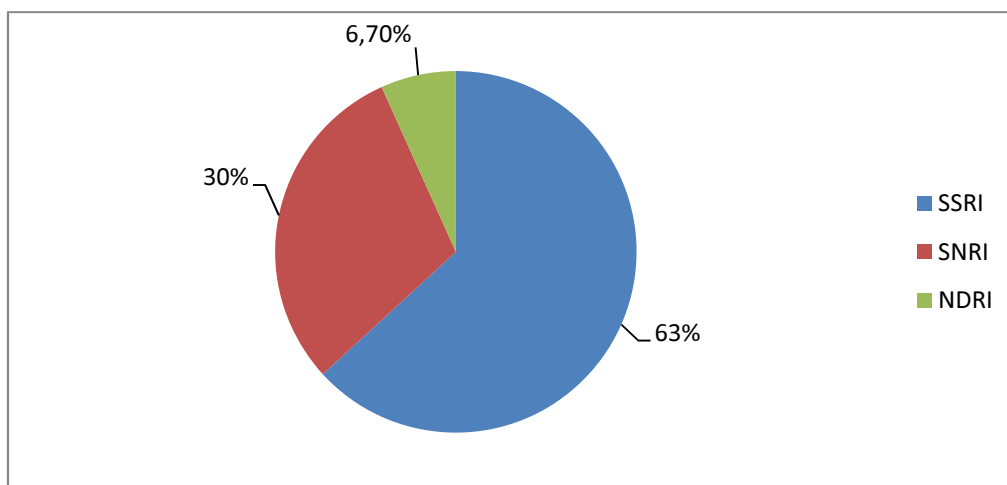
Slika 5: Spol bolnikov v opazovani skupini

Šestnajstim bolnikom (53 %) so vstavili endoprotezo kolka – TPC, štirinajstim bolnikom (47 %) pa endoprotezo kolena – TPG (Slika 6).



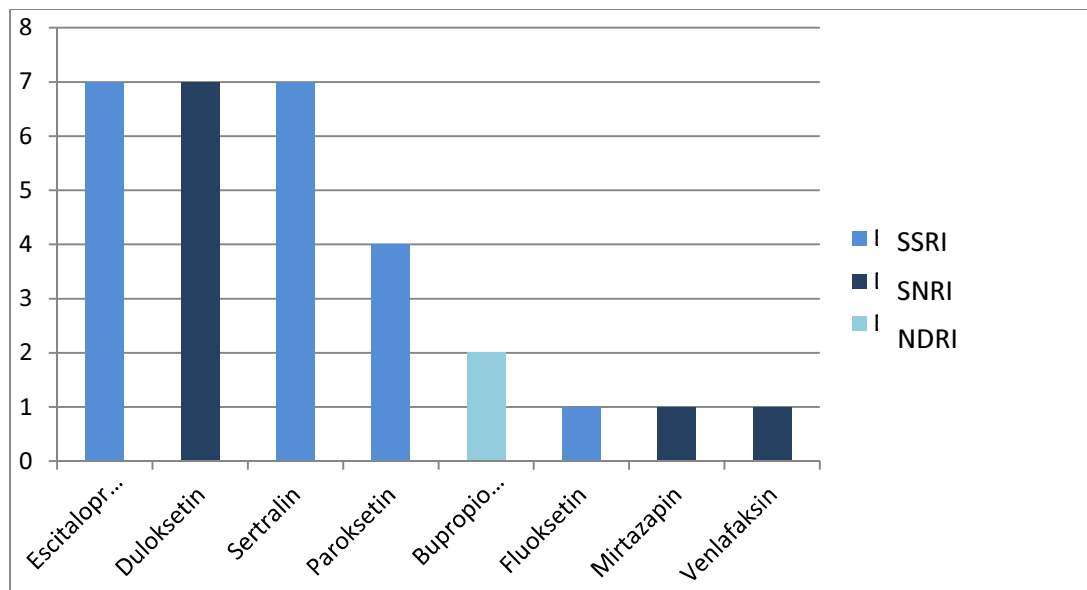
Slika 6: Vrsta operacije pri bolnikih v vzorčni skupini

Od tridesetih bolnikov je imelo 19 bolnikov (63 %) predpisano terapijo z antidepresivi iz skupine SSRI, 9 bolnikov (30 %) je bilo zdravljenih z antidepresivi iz skupine SNRI, 2 bolnika (6,7 %) pa sta prejemale antidepresive iz skupine NDRI (Slika 7).



Slika 7: Skupine antidepresivov, s katerimi so bili zdravljeni bolniki v raziskavi

Najpogosteje uporabljene učinkovine za zdravljenje depresije pri bolnikih iz vzorčne skupine so bile escitalopram, duloksetin in sertralin. Po pogostosti uporabe jim je sledil paroksetin. Najredkeje uporabljene učinkovine so bile bupropionijev klorid, mirtazapin, fluoksetin in venlafaksin (Slika 8). Pet bolnikov iz vzorčne skupine je poleg antidepresivov prejelo še atipični antipsihotik kvetiapin.

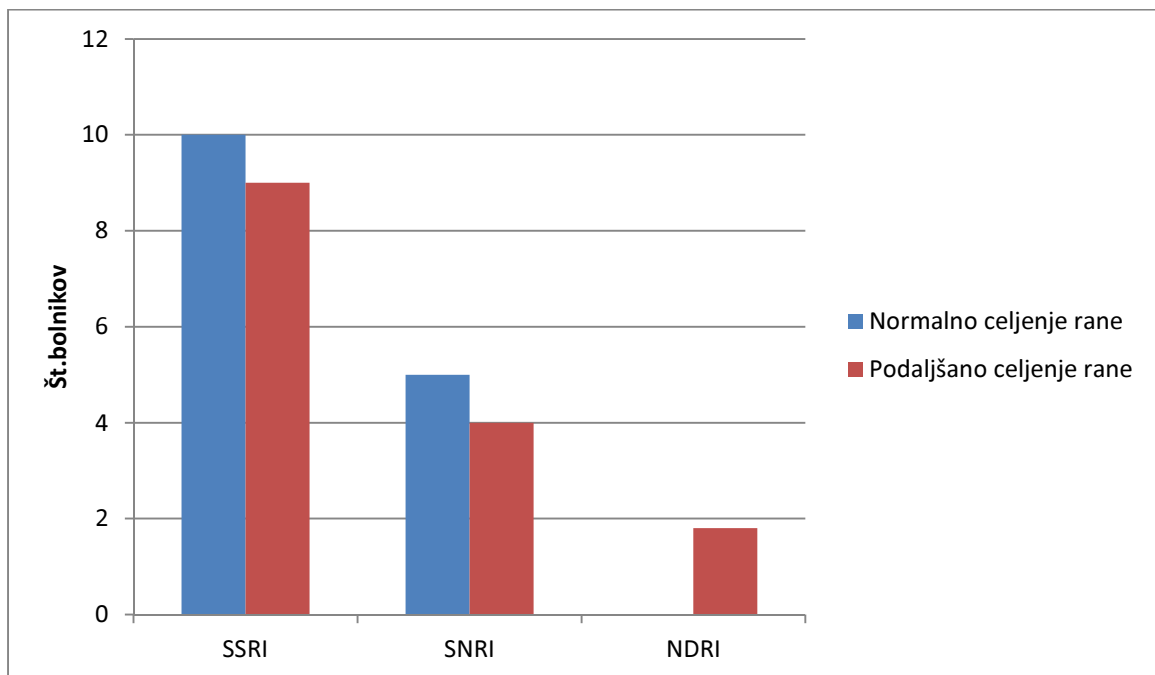


Slika 8: Učinkovine, uporabljene za zdravljenje depresije pri bolnikih v raziskavi

4.1. Vpliv antidepresivov na celjenje operativne rane

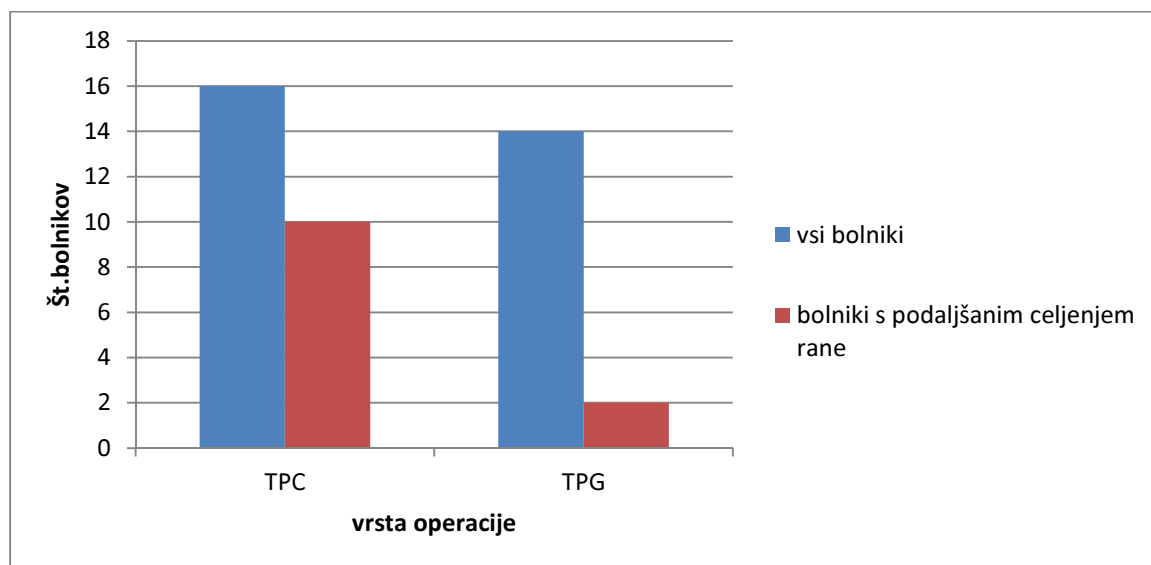
Med bolnike, pri katerih je njihova sočasna terapija z antidepresivi vplivala na celjenje pooperativne rane, smo uvrstili tiste, pri katerih je bilo opaženo podaljšano izločanje iz rane, in bolnike, pri katerih se hematoma ni resorbiral v treh do petih dneh. Vseh bolnikov, pri katerih glede na postavljene kriterije predvidevamo, da so antidepresivi vplivali na celjenje njihove pooperativne rane, je bilo 15, torej kar 50 % vseh bolnikov, ki smo jih spremljali.

Od bolnikov, pri katerih smo opazili podaljšano celjenje kirurške rane, se jih je 9 (30,0 %) zdravilo z antidepresivi iz skupine SSRI, 4 bolniki (13,3 %) so prejeli antidepresiv iz skupine SNRI, 2 bolnika (6,66 %) pa je bil na terapiji s selektivnim zaviralcem nevronskega prevzema kateholaminov (noradrenalina in dopamina) (Slika 9).



Slika 9: Vpliv vrste antidepresiva na celjenje operativne rane

Podaljšano celjenje kirurške rane je bilo pogosteje prisotno pri bolniki, ki so jim vstavili endoprotezo kolka (TPC), kot pri bolnikih, ki so jim vstavili endoprotezo kolena (TPG). Od 16 bolnikov, ki so jim vstavili endoprotezo kolka, jih je imelo kar 10 podaljšano celjenje rane (62,5 %). Po vstavitvi endoproteze kolena pa se je podaljšano celjenje rane pojavilo samo pri 2 bolnikih od 14 (14,3 %) (Slika 10).



Slika 10: Celjenje rane pri ortopedskih bolnikih glede na vrsto operacije

- **Statistična signifikantnost vpliva antidepresivov na celjenje pooperativne rane**

Pri pričakovanem poteku zdravljenja je kirurška rana suha (brez izločka) v treh dneh po operativnem posegu.

$\mu = 3$ dni

Pri 30 ortopedskih bolnikih, zdravljenih z antidepresivi, ki smo jih spremljali tekom naše raziskave, je bil potek celjenja kirurške rane sledeč:

Tabela 2: Prisotnost izločka iz rane pri bolnikih iz vzorčne skupine

BOLNIK	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
RANA JE SUHA X. DAN PO POSEGU	7	8	3	3	8	3	6	3	3	7	3	7	10	4	10

BOLNIK	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
RANA JE SUHA X. DAN PO POSEGU	2	2	6	2	7	27	3	4	6	3	4	3	3	16	3

$$\bar{x} = 5,83$$

$$s = 5,08$$

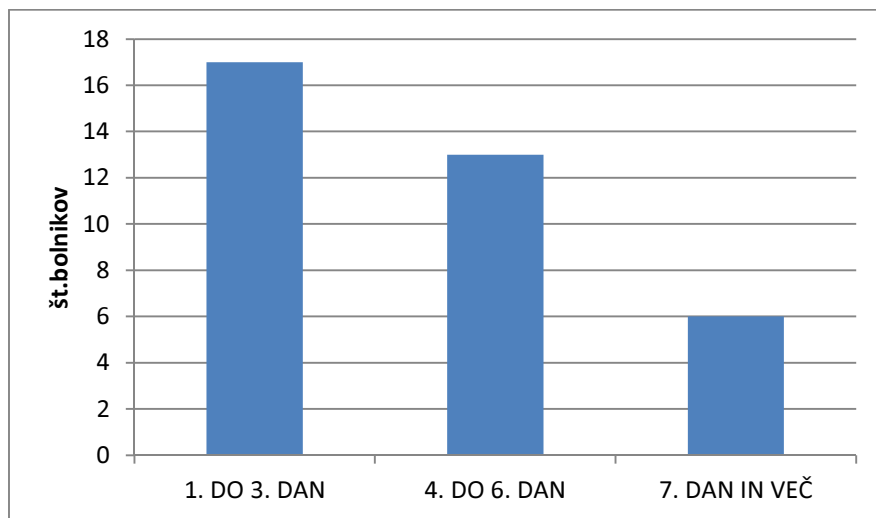
Povprečen čas prisotnosti izločka iz rane pri bolnikih v vzorčni skupini je 5,83 dni. Standardna deviacija vzorca je 5,08. Dobljena vrednost t je 3,05 in je večja od kritične vrednosti t (2,04) pri $p < 0,05$, zato lahko zavrnamo ničelno domnevo. Dobljeni rezultati pri našem vzorcu kažejo, da lahko z manj kot 5-odstotnim tveganjem trdimo, da imajo antidepresivi statistično pomemben vpliv na celjenje kirurške rane pri ortopedskih bolnikih po vstavitvi endoproteze.

Tabela 3: Rezultati t testa

Stopnja tveganja	Stopinje prostosti n-1	Kritična vrednost t	Dobljena vrednost t
0,05	29	2,04	3,05

- **Izločanje iz pooperativne rane**

V prvih treh dneh je bila rana suha in brez posebnosti pri 17 bolnikih (56,7 %); to so bolniki, pri katerih je rana sledila normalnemu poteku celjenja. Pri 13 bolnikih (43,3 %) pa je bilo izločanje iz rane podaljšano. Od tega je imelo 7 bolnikov (23,3 %) izloček prisoten med četrtem in šestim dnevom po operativnem posegu, pri 6 bolnikih (20 %) pa je izločanje iz rane vztrajalo sedem dni in več (Slika 11).



Slika 11: Čas izločanja iz operativne rane pri ortopedskih bolnikih

- **Prisotnost hematoma**

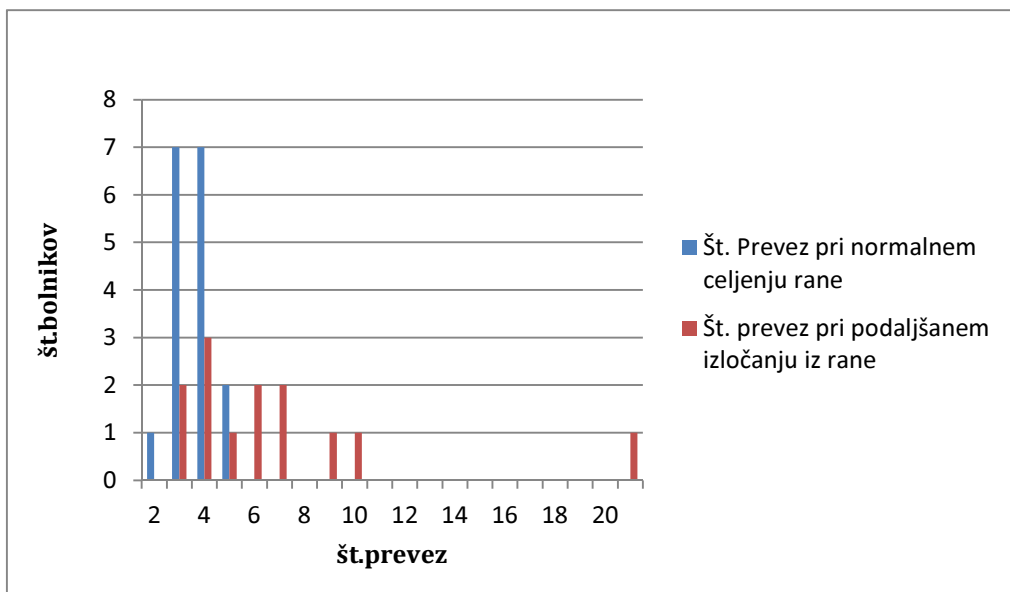
Po operativnem posegu je pri 17 bolnikih (56,7 %) prišlo do nastanka hematoma. V večini primerov je hematoma izzvenel v prvih petih dneh po posegu, pri 8 bolnikih (26,7 %) pa je bil hematoma prisoten dlje od šestega pooperativnega dne (Tabela 4).

Tabela 4: Prisotnost hematoma pri ortopedskih bolnikih po kirurškem posegu

Prisotnost hematoma	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan	5. dan	6. dan	7. dan
Št. bolnikov	8	10	10	8	8	8	4
% bolnikov	26,6	33,3	33,3	26,6	26,6	26,6	13,3

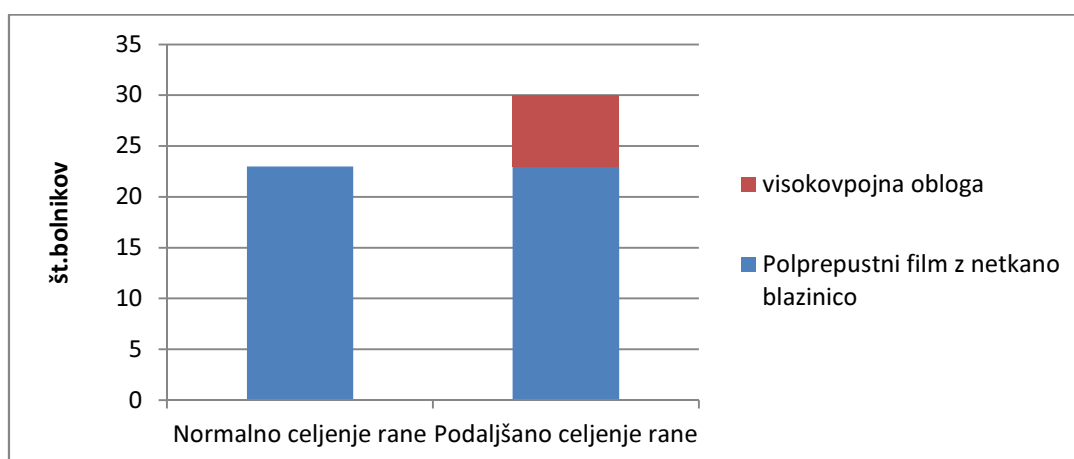
4.2. Vpliv antidepressivov na oskrbo pooperativne rane

Ortopedskim bolnikom po operativnem posegu zamenjave sklepa, ki so bili vključeni v raziskavo in pri katerih je rana sledila pričakovanemu poteku celjenja, se je med njihovo hospitalizacijo naredilo povprečno 3,6 prevez rane. Povprečno število prevez pri bolnikih s podaljšanim izločanjem iz pooperativne rane je bilo kar za 90 % večje kot pri bolnikih, ki so imeli rano suho in brez posebnosti v prvih treh dneh po operativnem posegu. Tako je bilo bolnikom s podaljšanim celjenjem rane v povprečju potrebno narediti 6,8 prevez tekom njihovega bivanja v bolnišnici (Slika 12).



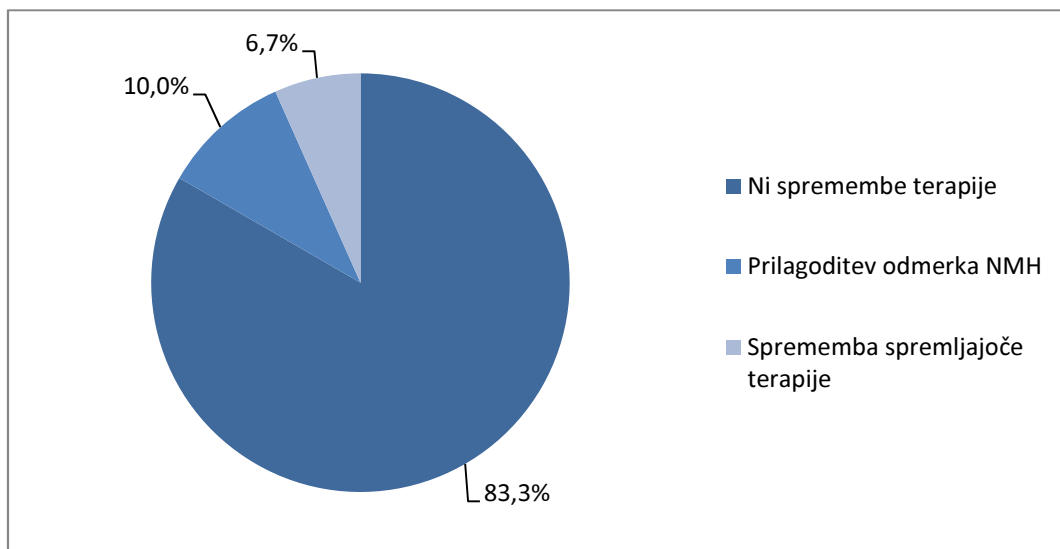
Slika 12: Število prevez pri ortopedskih bolnikih po operativnem posegu

Rane, ki so normalno prekrvavele, se preveže s polprepustnim filmom z netkano blazinico. Če je izloček iz rane obilen, je potrebno to prevezo zamenjati z visoko vpojno oblogo s tekočinsko zaporo, včasih je potrebno uporabiti zahtevnejše sodobne obloge (hidrokolooidni gel, netkana mrežica s hidrokolooidnim gelom). V vzorčni skupini so morali sedmim bolnikom od tridesetih polprepustni film z netkano blazinico zamenjati z visoko vpojno oblogo (Slika 13).



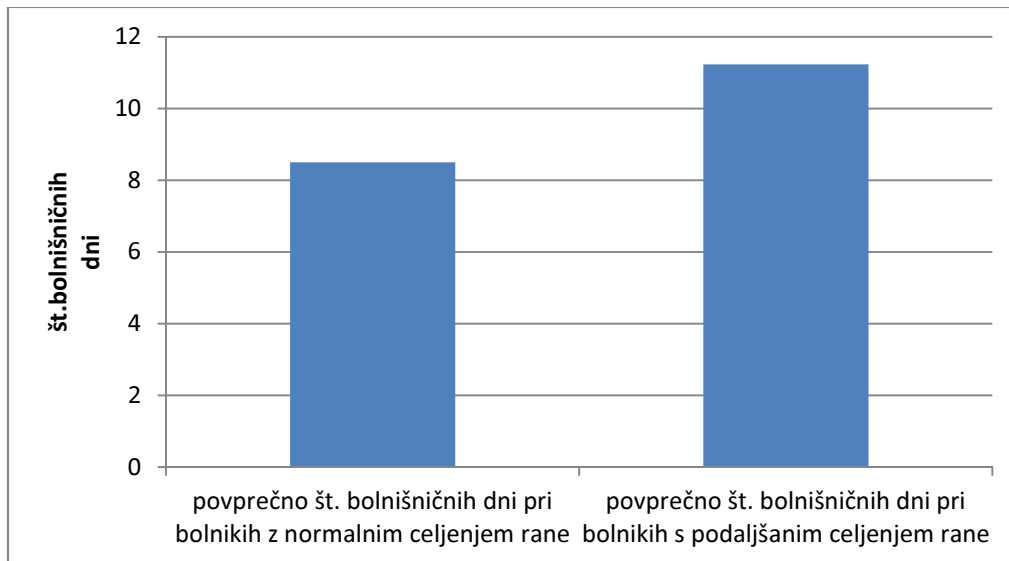
Slika 13: Uporaba materialov za prevezo pri bolnikih po operativnem posegu v OBV

Bolnikom, pri katerih pride do krvavitve iz operativne rane ali prisotnosti obsežnega hematoma, je potrebno prilagoditi standardno oziroma obstoječo zdravljenje z zdravili, ki kakorkoli vpliva na čas strjevanja krvi. Najpogostejša je prilagoditev rutinske antitrombotične zaščite z NMH (praviloma znižanje odmerka) ter začasna prilagoditev zdravljenja z zdravili, ki dokazano predstavljajo povečano tveganje za krvavitve (začasna prekinitve zdravljenja ali znižanje odmerkov). V opazovani skupini so morali 5 bolnikom (16,7 %) s podaljšanim izločanjem iz rane spremeniti terapijo z zdravili. Trem bolnikom so zmanjšali odmerek NMH za polovico, preostalima dvema bolnikoma pa so zmanjšali ali začasno ukinili spremljajoča zdravila, ki bi lahko potencialno vplivala na celjenje rane (Slika 14). V obeh primerih je bilo ukinjeno zdravilo atipični antipsihotik kvetiapin.



Slika 14: Potreba po spremembi terapije pri bolnikih s podaljšanim izločanjem iz rane

Posledica zapletov pri celjenju pooperativne rane, zaradi katerih je potrebno bolnika po operaciji spremljati dalj časa, je tudi daljša hospitalizacija teh bolnikov. Bolniki z normalnim potekom celjenja rane so preživel v bolnišnici v povprečju 8,5 dni. Bolniki, pri katerih je prišlo pri celjenju rane do zapletov, so bili hospitalizirani približno tri dni več; njihovo povprečno število bolnišničnih dni je bilo 11,23 dni (Slika 15).



Slika 15: Število bolnišničnih dni bolnikov po vstavitvi endoproteze kolka/kolena

5. RAZPRAVA

Rezultati naše raziskave nakazujejo, da pri bolnikih na kronični antidepresivni terapiji prihaja v perioperativnem obdobju do podaljšanega izločanja (krvavitve) iz kirurške rane v 43,3% ter pojava obsežnega hematoma v 26,7%. To ima za posledico upočasnjeno celjenje rane, povečano število prevez ter podaljšan čas hospitalizacije.

Podatki iz literature kažejo, da je tveganje za razvoj protezne okužbe pri bolnikih, pri katerih je prisoten obsežen hematoma in podaljšano izločanje iz kirurške rane, povečano za 42 % po artroplastiki kolka in za 29 % po artroplastiki kolena [17]. Ortopedski bolniki so večinoma starejši od 65 let. V tej starostni skupini pomeni okužba operativne rane povečanje mortalitete za 3- do 5-krat ter podaljšanje hospitalizacije za 9 do 12 dni. V večini primerov gre za povrhnjo okužbo, kjer je okužena samo kirurška rana, brez razširjenosti globoko do fascije. Takšno okužbo obvladujemo z ustrezno prevezo, po potrebi tudi s peroralnimi ali intravenskimi antibiotiki ali toaleta rane. Če se razvije globoka infekcija znotraj prostetične izdolbine, pa je potreben nov operativni poseg. Najpogostejša kirurška metoda za zdravljenje periprotetičnih okužb je revizijska artroplastika, pri kateri začasno odstranijo endoprotezo, kirurško očistijo rano in po potrebi vstavijo v ležišče odstranjene endoproteze antibiotični kostni cement. V težjih primerih je potrebna resekcijska artroplastika (odstranitev umetnih vsadkov ter odmrlih delov tkiva in kosti) ali amputacija [6]. Incidenca globokih okužb se giblje med 0,28 % in 4 % pri vstavitvi endoproteze kolka ter med 0,39 % in 3,9 % pri vstavitvi endoproteze kolena [27]. Zgodnje postoperativno podaljšano izločanje iz rane je povezano z 3,2-krat večjim tveganjem za razvoj globoke prostetične okužbe, zato je zelo pomembno, da poznamo dejavnike, ki delujejo zaviralno na celjenje rane in poskušamo zmanjšati njihov vpliv. Ugotovili so namreč, da je za okužbo najpogosteje odgovoren isti mikroorganizem, kot je bil izoliran iz sekrecijske tekočine [6].

V diplomski nalogi smo se osredotočili na vpliv antidepresivov na celjenje rane, in sicer predvsem iz skupin SSRI in SNRI, saj so zdravila iz te skupine po uvedbi v klinično prakso postala najpogosteje predpisovani antidepresivi.

SSRI so povezani s številnimi motnjami v strjevanju krvi; od blagih spontanih krvavitvev, kot so modrice in krvavitve iz nosu, do resnih hemoragičnih zapletov, ki vključujejo krvavitve iz GIT in zaplete v strjevanju krvi pri bolnikih po kirurškem posegu [28]. Narejene so bile številne študije, ki nakazujejo, da je uporaba SSRI v predoperativnem obdobju povezana s približno 10-odstotnim povečanim tveganjem za krvavitve, potrebo po transfuziji in podaljšano hospitalizacijo bolnika [29]. Čeprav obstaja vzročna povezava med uporabo SSRI in motnjami krvavitvev, še ne obstajajo jasne smernice, ki bi narekovale potek zdravljenja z antidepresivi pri kirurških bolnikih v primeru nenormalne krvavitve. To skupino zdravil pred operativnim posegom namreč težko popolnoma ukinemo, saj to lahko vodi do abstinenčnega sindroma pri bolnikih, poslabšanje depresije in povečano občutljivost bolnika na bolečino, kar je prav tako lahko povezano s počasnejšim okrevanjem bolnika po operativnem posegu [30].

S povečanim tveganjem za krvavitvev so pogosteje povezana zdravila z najvišjo stopnjo inhibicije ponovnega prevzema serotonina (sertralin, paroksetin, escitalopram, fluoksetin)[33]. Od tridesetih bolnikov vključenih v raziskavo, jih je 19 prejelo antidepresive iz skupine SSRI in kar pri devetih bolnikih, ki so bili zdravljeni s selektivnimi inhibitorji ponovnega prevzema serotonina je prišlo do zapletov pri celjenju operativne rane.

Učinki noradrenalina na strjevanje krvi so po nekaterih poročilih podobni učinkom serotonina, vendar mehanizem, s katerim noradrenalin povzroča krvavitve po kliničnih podatkih, še ni natančno poznan [33].

V raziskavo, ki smo jo izvedli, je bilo vključenih 9 bolnikov, ki so prejeli antidepresiv iz skupine SNRI, in 2 bolnika, ki sta se zdravila z antidepresivom iz skupine NDRI, od teh bolnikov jih je 5 (45 %) izkazovalo podaljšano celjenje pooperativne rane.

Prvi ukrep za zmanjšanje krvavitve iz kirurške rane ter spremljajočega hematoma je praviloma znižanje preventivnega odmerka NMH. Po podatkih proizvajalcev naj NMH ne bi imeli direktnega vpliva na podaljšan čas krvavitve, saj zavirajo predvsem faktor Xa in le v manjši meri tudi trombin, zato naj bi imeli majhen vpliv na celoten čas strjevanja krvi [31]. Posamezni NMH se med seboj razlikujejo po razmerju učinka na anti-Xa in anti-IIa, kar ima vpliv na takojšen in podaljšan antikoagulacijski učinek. V primerjavi z nefrakcioniranim heparinom NMH manj vplivajo na funkcijo in agregacijo trombocitov ter le neznatno na primarno hemostazo [32]. Ob uporabi NMH se tveganje za veliko krvavitev sicer ne poveča bistveno; v kolikšni meri pa so z uporabo NMH povezane manjše krvavitve ter izločanje iz rane, ki lahko privedejo do okužbe ali revizije rane, in ali na ta način vplivajo na izid operativnega zdravljenja ter trajanje bolnišnične obravnave, pa ni znano [4]. Rezultati študij kažejo, da profilaksa globoke venske tromboze z NMH podaljšuje čas izločanja iz kirurške rane v zgodnjem pooperativnem obdobju. Vpliv NMH na podaljšano izločanje je največji nekje do petega pooperativnega dne [17]. V primerih obsežnega hematoma ali obilnega izločanja iz rane se odmerek NMH zmanjša ali celo ukine.

V raziskavi je bilo potrebno trem bolnikom (10 %) zmanjšati standardni odmerek NMH zaradi zapletov pri celjenju rane, kar pa lahko poveča tveganje za razvoj tromboemboličnih dogodkov.

V OBV so se tudi pri oskrbi akutnih ran odločili za uporabo sodobnih materialov, ki omogočajo celjenje ran v vlažnem okolju, ker ima gaza, ki se uporablja kot osnovni obvezilni material pri klasični oskrbi rane, zelo slabo vpojnost, zato izločki in kri hitro pronicajo skozi, kar povečuje nevarnost okužbe. Zaradi same strukture se gaza na rani tudi hitro suši in se na rano prilepi. Posledično so preveze boleče, saj pride do ponovne poškodbe svežega epitelija, v rani pa ostajajo odpuščeni delci bombažnih vlaken, ki kot tujki povzročajo vnetje. V nasprotju s klasično oskrbo rane se pri celjenju rane v vlažnem okolju doseže rehidracija tkiva, poveča se angiogeneza in vzdržuje se kisel pH, zaradi česar je zmanjšana rast bakterij. Preveze za bolnika niso boleče, zmanjšano pa je tudi število prevez [22].

Pri standardni oskrbi pooperativne rane se v skladu z internimi standardi bolnišnice izvaja osnovna preveza z materiali, ki imajo omejeno kapaciteto absorpcije, saj pri normalnem poteku celjenja ti materiali povsem zadostujejo. V OBV za prevezo kirurške rane s šibkim izločanjem uporabljajo polprepustne poliuretanske filme z netkano blazinico. Taka preveza je praviloma neboleča, saj se netkana blazinica ne sprime z rano. Polprepustni poliuretanski film ne prepušča prehoda bakterij in vode ter tako zmanjšuje tveganje pred sekundarnimi infekcijami, omogoča pa prehajanje plinov, kar koži omogoča dihanje. Na ta način ustvarjajo optimalno vlažno okolje. Ker so prozorni, omogočajo stalen nadzor rane in kože. V primeru povečanega ali podaljšanega izločanja iz rane se poveča število prevez ali se za prevezo uporabi drug netkani material z večjo absorpcijo. Pri ranah s povečanim izločanjem se polprepustni poliuretanski film z netkano blazinico zamenja z visoko vpojno netkano kompreso s tekočinsko zaporo. V primeru dehiscence rane pa se lahko uporabi še hidrokolidni gel brez dodatkov ali netkane obloge, prepojene s hidrokolidnim gelom brez dodatkov. [23].

V naši raziskavi je bilo povprečno število prevez pri bolnikih z normalnim potekom celjenja 3,6, pri bolnikih s podaljšanim izločanjem iz rane pa se je dvignilo kar na 6,8 prevez. Poleg tega so morali 23 % bolnikom, ki so bili v času operativnega posega zdravljeni z antidepresivi, zamenjati osnovno prevezo z visoko vpojno netkano kompreso s tekočinsko zaporo ter uporabiti hidrokolidni gel brez dodatkov.

Zapleti pri celjenju operativne rane zmanjšujejo uspešnost rehabilitacije, povečujejo morbiditeto ortopedskih bolnikov ter izrazito podaljšujejo čas hospitalizacije. Bolniki s podaljšanim celjenjem rane so v bolnišnici preživeli v povprečju 3 dni več kot bolniki z normalnim potekom celjenja rane. Večje število prevez, uporaba dražjih visoko vpojnih materialov ter daljša hospitalizacija pa vodi tudi v precej višje stroške bolnišničnega zdravljenja teh bolnikov.

Glede na to, da so vsi bolniki, vključeni v našo raziskavo, tipično urejeni ortopedski bolniki, zdravljeni po standardiziranem postopku, lahko predpostavljamo, da sočasno zdravljenje z antidepressivi iz skupine SSRI prispeva k povečanemu tveganju za zaplete pri celjenju kirurške rane, kot so podaljšano izločanje iz rane in daljša prisotnost hematoma. Vsekakor pa je potrebno upoštevati tudi omejitve naše raziskave, saj je bilo v raziskavo vključeno majhno število bolnikov. Prav tako bi bilo potrebno še dodatno raziskati vse ostale potencialne dejavnike, ki lahko imajo zaviralen vpliv na celjenje rane (zdravila določene terapevtske skupine ali določena obolenja). Potrebne so nadaljnje raziskave, ki bodo naše trditve potrdile.

6. ZAKLJUČEK

Antidepresivi se v klinični praksi uporabljajo že skoraj 50 let, vendar nam vsi vidiki njihovega delovanja še vedno niso popolnoma poznani. Njihov vpliv na strjevanje krvi je pomemben dejavnik tveganja za nastanek pooperativnih zapletov, ki se ga moramo zavedati pri bolnikih po kirurškemu posegu.

Rezultati raziskave nakazujejo klinično pomemben vpliv SSRI na upočasnjeno celjenje operativne rane pri tipično urejenih ortopedskih bolnikih po primarni artroplastiki kolka in kolena. Ne moremo pa potrditi ali ovreči vpliva SSRI in drugih antidepresivov na celjenje ran, saj za to nismo imeli na voljo dovolj podatkov. Do pooperativnih zapletov pri celjenju rane je prišlo pri kar 50 % bolnikov, ki so se ob operativnem posegu zdravili tudi z antidepresivi. Ti bolniki so potrebovali znatno daljšo bolnišnično oskrbo, počasneje so se rehabilitirali, bili pa so tudi v večji nevarnosti za nastanek resnih nadaljnjih zapletov, kot je periprotetična okužba. Zdravljenje te okužbe lahko vodi v nov operativni poseg ali celo amputacijo, kar močno zmanjša bolnikovo kakovost življenja. Znani dejavniki tveganja, ki vplivajo na celjenje kirurške rane, so pri tipično urejenih ortopedskih bolnikih praviloma obvladovani, vendar so potrebne natančnejše klinične raziskave, ki bodo potrdile ali ovrgle negativni vpliv SSRI kot tudi SSRI na podaljšano celjenje rane pri teh bolnikih.

LITERATURA

[1] F. Srakar: Ortopedija, Sledi, Žalec, 1994: 1-3, 219-221

[2] AG Aesculap. Svetovni splet. Matična stran.

<http://www.shorthip-patients.com/cps/rde/xchg/ae-methapat-en-int/hs.xsl/7241.html> (Dostopno: avgust 2013).

[3] Zdravstveni blog. Svetovni splet. Matična stran.

<http://blog.zdravstvena.info/mariborski-ortopedski-dnevi-strokovna-srecanja-v-zdravstvu-strokovni-seminar-ortopedski-dnevi-ortopedija/> (Dostopno: avgust 2013).

[4] M. Ponikvar, N. Vene, A. Mavri, A. Boc, K.S. Fokter: Preprečevanje venske trombembolije pri artroplastiki kolka in kolena. Zdrav. Vestn. 2010; 79: 235–243.

[5] A P R Wilson, C Gibbons, B C Reeves, B Hodgson, M Liu, D Plummer, Z H Krukowski, J Bruce, J Wilson, A Pearson: Surgical wound infection as a performance indicator: agreement of common definitions of wound infection in 4773 patients. BMJ 2004; 329:720.

[6] M. M. Dowsey, T. N. Peel and P. F.M. Choong: Infection in Primary Hip and Knee Arthroplasty. University of Melbourne, Department of Surgery, Published January 27, 2012

<http://www.intechopen.com/books/recent-advances-in-arthroplasty/infection-in-primary-hip-and-knee-arthroplasty>

[7] DJ Leaper and KG Harding: Wounds: Biology and Management. Oxford University Press, 1998

[8] Protein-Energy Malnutrition, and the Nonhealing Cutaneous Wound. Svetovni splet. Matična stran.

<http://www.eplasty.com/images/PDF/ProteinEnergyMalnutri-part1.pdf>

(Dostopno: julij 2013)

[9] Guo S, DiPietro L..A.: Factors Affecting Wound Healing. J Dent Res. 2010 March; 89(3): 219–229.

<http://www.podiatrym.com/cme/CMEAUG08.pdf>

(Dostopno: september 2013)

[10] C. Bačar, S. Koder: Farmakoterapija depresivnih motenj (Drug Treatment Options in Depression). Farmaceutski vestnik. 2006, letnik 57, številka 4.

[11] A.D. Auerbach Perioperative: Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risks for Adverse Outcomes of Surgery. JAMA Intern Med. 2013;173(12):1075-1081

[12] M. Anderluh: Pregled zdravilnih učinkovin za zdravljenje depresije (Drugs for the treatment of depression). Farmaceutski vestnik. 2010, letnik 61, številka 2.

[13] J. Dammann, P. Helmunt : Intraoperative nasal bleeding complication of treatment with the selective serotonin uptake inhibitor sertraline. German Journal of Psychiatry, ISSN 1433-1055. Svetovni splet. Matična stran.

<http://www.gjpsy.uni-goettingen.de/gjp-article-dammann.pdf> (Dostopno: maj 2013).

[14] Belcher, P.R., Drake-Holland, A.J. and Noble: Serotonin reuptake inhibitors and cardiovascular disease. Vascular disease prevention 2(1):pp. 67-76.

[15] F. De Clerck: The role of serotonin in thrombogenesis. Department of Cardiovascular Pharmacology, Janssen Research Foundation, Beerse, Belgium, 1990;8 Suppl 3:40-9.

[16] S. Enoch, K. Harding: Wound Bed Preparation: The Science Behind the Removal of Barriers to Healing. Wounds 2003;15(7).

[17] Vipul P. Patel V.P. et all. Factors Associated with Prolonged Wound Drainage After Primary Total Hip and Knee Arthroplasty. J. Bone Joint Surg. Am., Jan 2007; 89: 33 - 38.

[18] M.J. Parker, C.P. Roberts, D. Douglas Hay: Closed Suction Drainage for Hip and Knee Arthroplasty. J. Bone Joint Surg. Am., Jun 2004; 86: 1146 - 1152.

[19] V. Patella: Wound Necrosis After Total Knee Arthroplasty. Orthopedics 2008; 31:807.

[20] Surgery incision complication Dehiscence and Evisceration. Svetovni splet. Matična stran.

http://surgery.about.com/od/aftersurgery/ss/DehiscenceEvisc_2.htm

(Dostopno: junij 2013).

[21] B. AlBuhairan, D. Hind, A. Hutchinson: Antibiotic prophylaxis for wound infections in total joint arthroplasty: a systematic review; J. Bone Joint Surg. Br, Jul 2008; 90-B: 915.

[22] N. Faganeli: Farmacevtska skrb pri oskrbi rane. Oskrba rane: [zbornik prispevkov] 2006; 73-82.

[23] Delovna skupina za sodobno oskrbo ran: Klasifikacija sodobnih oblog za rane. Gospodarska zbornica Slovenije, november 2004.

[24] Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2011. Inštitut za varovanje zdravja republike Slovenije. Svetovni splet. Matična stran.

http://www.ivz.si/zdravila_druge_publicacije?pi=5&_5_Filename=attName.png&_5_MediaId=6018&_5_AutoResize=false&pi=137-5.3. (Dostopno: avgust 2013).

[25] Healio orthopedics. Svetovni splet. Matična stran.
<http://www.healio.com/orthopedics/hip/news/print/orthopedics-today/%7Ba52f5269-d323-4cde-8340-32d2b4181f15%7D/draining-wounds-no-time-to-procrastinate>

(Dostopno: september 2013)

[26] Smith&Nephew Corporate. Svetovni splet. Matična stran.

<http://www.smith-nephew.com/uk/products/product-search/opsite-post-operative-dressings/>

(Dostopno: avgust 2013)

[27] J. E. Phillips, T. P. Crane, M. Noy, T. S. J. Elliott, R. J. Grimer: The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital. J Bone Joint Surg [Br] 2006;88-B:943-8.

[28] AG Reikvam, S. Hustad, H. Reikvam, TO Apelseth, I. Nepstad, Hervig: The effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet function in whole blood and platelet concentrates. Platelets. 2012;23(4):299-308.

[29] A. D. Auerbach, MD, MPH; E. Vittinghoff, PhD; J. Maselli, MSPH; P. S. Pekow, PhD; J. Q. Young, MD; P. K. Lindenauer: Perioperative Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risks for Adverse Outcomes of Surgery. *Intern Med.* 2013;173(12):1075-1081.

[30] D. Halperin: Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007 March; 9(1): 47–59. Svetovni splet. Matična stran.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181838/> (Dostopno: april 2013).

[31] Povzetek glavnih značilnosti zdravila Fragmin (smpc).

[32] M. JOŠT, E. OBLAK, A. NANUT: Osnove antikoagulantnega zdravljenja. V: *Antikoagulantna terapija : klinična farmacija : zbornik prispevkov.* Ljubljana: Bolnišnica Golnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo; v Ljubljani: Fakulteta za farmacijo, [2011], str. 12-13.

[33] I. Hallbäck, S. Hägg, Andreas C. Eriksson, Per A. Whiss: In vitro effects of serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors on human platelet adhesion. *Pharmacol Rep.* 2012 Jul;64(4):979-83.