



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET

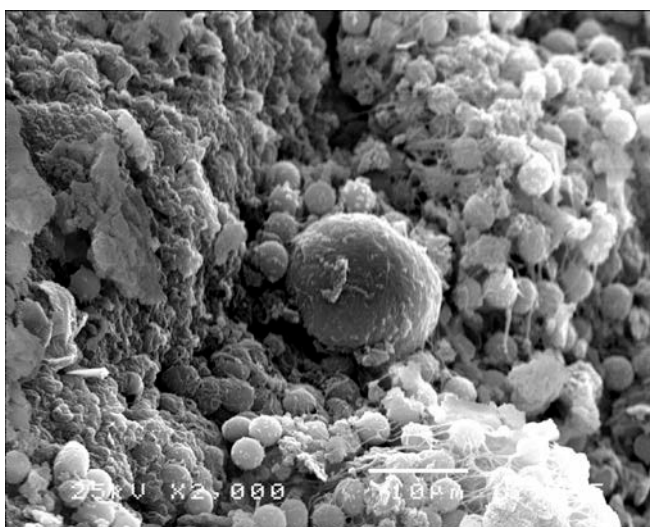


Nebojša S. Đenić

ZATVARANJE STRELNE RANE PRIMENOM
FIBRINSKOG LEPKA SA ANTIBIOTIKOM

Eksperimentalna studija

Doktorska disertacija



NIŠ, 2014.

UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET

Nebojša S. **Đenić**

ZATVARANJE STRELNE RANE PRIMENOM
FIBRINSKOG LEPKA SA ANTIBIOTIKOM

Eksperimentalna studija

Doktorska disertacija

Mentor: Prof. dr Milan Višnjic

NIŠ, 2014.

UNIVERSITY OF NIS
FACULTY OF MEDICINE

Nebojsa S. Djenic

THE EXPERIMENTAL CLOSURE OF THE
GUNSHOT WOUNDS BY FIBRIN GLUE
WITH ANTIBIOTICS

PhD thesis

Mentor: Prof. dr Milan Visnjic

Nis, 2014.

Prof. dr Milanu Višnjiću, mom mentoru, zahvaljujem na podršci i savetima tokom izrade disertacije.

Rad posvećujem majci Dušanki i ocu Svetislavu

KOMISIJA ZA OCENU I ODBRANU DOKTORSKE DISERTACIJE

1. Prof. dr Milorad Mitković – predsednik, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet.
Dopisni član SANU
2. Prof. dr Milan Višnjić – mentor i član, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet
3. Prof. dr Miodrag Jevtić (general potpukovnik) – član, Univerzitet odbrane u Beogradu, Medicinski fakultet Vojnomedicinske Akademije
4. Prof. dr Zoran Popović (brigadni general) – član, Univerzitet odbrane u Beogradu, Medicinski fakultet Vojnomedicinske Akademije
5. Prof. dr Goran Stanojević – član, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Datum odbrane: _____

I Autor	
Ime i prezime	Nebojša Đenić
Datum i mesto rođenja	15. 08. 1963. Sinj
Sadašnje zaposlenje	Vojna bolnica Niš–Hirurško odeljenje i MF u Nišu.
II Doktorska disertacija (DD)	
Naslov	Zatvaranje strelne rane primenom fibrinskog lepka sa antibiotikom – eksperimentalna studija
Broj stranica	118
Broj šema/slika:	47
Broj tabela/grafikona:	20/27
Broj bibliografskih podataka:	265
Ustanova i mesto gde je rad izrađen	Odsek za Eksperimentalnu hirurgiju MF u Nišu, Biohemijskoj laboratoriji, odseku za Patološku anatomiju, odeljenju Radiologije i Zavodu za preventivno medicinsku zaštitu VB u Nišu, Zavodu za transfuziju krvi KC u Nišu
Naučna oblast:	Klinička Medicina. UNO Opšta hirurgija i traumatologija
Mentor:	Prof. dr Milan Višnjić
III Ocena i odbrana DD	
Datum prijave teme:	21. 12. 2012.
Broj odluke i datum	8/19-01-002/13-014; 15. 4. 2013.
Komisija za ocenu podobnosti teme i kandidata, a ujedno i komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prof. dr Milorad Mitković – predsednik 2. Prof. dr Milan Višnjić – mentor i član 3. Prof. dr Miodrag Jevtić – član, VMA Beograd 4. Prof. dr Zoran Popović – član, VMA Beograd 5. Prof. dr Goran Stanojević – član

ZATVARANJE STRELNE RANE PRIMENOM FIBRINSKOG LEPKA SA ANTIBIOTIKOM – eksperimentalna studija

Sažetak

Uvod. Primarno odloženi šav (POŠ) strelne rane primenjuje se između 4-7 dana od primarne hirurške obrade (PHO) kada u procesu zarastanja rane inflamatornu fazu zamenjuje proliferativna. Fibrinski lepak kao nosač kontinuirano otpušta antibiotike 96 časova.

Cilj rada. Strelnu ranu zatvoriti POŠ 24 časa nakon PHO i primene fibrinskog lepka sa antibioticima (FLA) ne povećavajući rizik od naknadnog razvoja nekroze ili infekcije.

Metode rada. Formirane su dve grupe po 7 svinja. Eksperimentalno su nanete mekotkivne rane iz puške M70AB2 (7,62 mm). Jedna grupa je obrađena po jedinstvenoj ratno-hirurškoj doktrini, a drugoj je nakon PHO lokalno primenjen FLA (ceftriakson i klindamicin). Praćeno je zarastanje rane klinički, laboratorijski, mikrobiološki, histopatološki i MSCT-om.

Rezultati. Klinički i histopatološki nisu postoperativno nađeni manifestni znaci naknadne nekroze i infekcije u obe grupe. Laboratorijski vrednosti LE, Gr, TR, ALT, AST, LDH, CRP i CK, nakon početnog skoka izazvanih traumom normalizuju vrednosti od 4-7 dana u obe grupe. U grupi tretiranoj FLA nakon uzimanja brisa rane nije registrovan in vitro signifikantni porast bakterijskih kolonija za razliku od grupe koja je tretirana standardnom tehnikom. Histopatološki je utvrđeno da primena FLA stimuliše stvaranje mladog kolagena u rani.

Zaključak. Rane izazvane automatskom puškom M70AB2 koje su nakon PHO tretirane FLA i zatvorene 24 časa kasnije POŠ, u daljoj evoluciji nisu dovele do razvoja komplikacija. To je prednost u odnosu na standardnu proceduru gde se zatvaranje rane vrši između 4-7 dana.

Ključne reči: puška, primarna hirurška obrada, fibrinski lepak, antibiotik, eksperiment

Naučna oblast: klinička medicina

Uža naučna oblast: opšta hirurgija i traumatologija

UDK: 616-001.45

THE EXPERIMENTAL CLOSURE OF THE GUNSHOT WOUNDS BY FIBRIN GLUE WITH ANTIBIOTICS

Summary

Introduction. Primary delayed suture (PDS) of gunshot wound is used in the next 4-7 days from primary surgery (PS). This period coincides with the fibroblastic phase of wound healing. Fibrin glue has been used as a matrix for the local dosed release of antibiotics.

Objective. Create the preconditions for the gunshot wounds closing without complications by the application of fibrin glue with antibiotics (FGA) 24 hours after primary surgical treatment.

Methods. Fourteen pigs were wounded in the gluteofemoral region by the rifle M70AB2. All of them were treated according to the principles of war surgery doctrine, but seven of them after PS were treated with FGA (cephtriaxon and clindamycin). Wound healing was followed from clinical, laboratory, microbiological, histopathological (Hp) and MSCT side.

Results. From clinical and Hp aspect, after surgical treatment, in both groups were not found signs of additional necrosis and infection. Laboratory values WBC, Gr, PLT, ALT, AST, LDH, CRP, and CK, after initial jump caused by trauma, go to normal values by 4-7 days in both groups. After taking wound smear, in group treated with FGA in vitro was not registered significant growth of bacteria colonies, unlike the group treated with standard technique. Histopathology confirmed that use of FGA stimulated synthesis of young collagen in wound.

Conclusion. Wounds caused by automatic rifle M70AB2 (7,62 mm), treated with FGA after PS and closed 24 hours later with PDS, in further evolution did not lead to development of complications. That is an advantage compared to the standard technique, where wounds are closed within 4-7 days.

Key words: automatic rifle, primary surgery, fibrin glue, antibiotic, experiment

Scientific field: clinical medicine

Field of academic expertise: general surgery and traumatology

UDC: 616-001.45

POPIS SKRAĆENICA

AK	automat Kalašnjikov
ALT	alanin aminotransferaza
amp	ampula
AST	aspartat aminotransferaza
br.	broj
B. spp.	Bacillus species
CK	kreatinkinaza
cm	centimetar
CRP	C-reaktivni protein
C. spp.	Citrobacter species
CTGF	vezivnotkivni faktor rasta
DCS	damage control surgery
DSTC	Definitive Surgical Trauma Care
ECM	ekstra celularni matriks
E. f.	Enterococcus faecalis
EGF	epidermalni faktor rasta
ER	eritrociti
Ex.	izlazna rana
F.	fraktura
FXIII	trinaesti faktor (koagulacije)
FGFs	fibroblastni faktor rasta
FL	fibrinski lepak
FLA	fibrinski lepak sa antibioticima
Gluc	glukoza
Gr	granulociti
h	čas
Hct	hematokrit
H&E	hematoksilin-eozin
Hgb	hemoglobin
Hp	histopathological
huGF	humani faktor rasta
I	izlaz rane
IFN	interferon
IGF	inzulinu slični faktor rasta
IL	interleukin
IM	intramuskularno
IV	intravenski
K	kavitet (šupljina)
KE	kinetička energija
KGFs	keratinocitni faktor rasta
l	dužina
LDH	Laktat dehidrogenaza
LE	leukociti
L (mm)	dužina u milimetrima
Ly	limfociti
m	masa

M	metalno strano telo
MF	medicinski fakultet
M(g)	masa u gramima
mg/kg/tm	miligram po kilogramu telesne mase
ml	mililitar
mm	milimetar
MMP	matriksne metaloproteinaze
Mo	monociti
m/s	metar u sekundi
MSCT	multislajсни kompjuterizovani tomograf
NATO	North Atlantic Treaty Organization
PAS	mukopolisaharid
PDGF	trombocitni faktor rasta
P Ex	površina izlazne rane
PHO	primarna hirurška obrada
POŠ	primarno odloženi šav
RCWC	Red Cross wound classification
red. br	redni broj
rkc.	reakcija
RR	revizija rane (second look)
S. e.	Staphylococcus epidermidis
TGF- β	transformišući faktor rasta β
TNF- α	tumor nekrotizirajući factor α
U	ulaz rane
V	brzina
VB	Vojna bolnica
VEGF	faktor rasta vaskularnog endotela
VMA	Vojnomedicinska akademija
Vs	vitalna struktura

SADRŽAJ

I	UVOD.....	1
II	PREGLED LITERATURE.....	4
II 1.	MEHANIČKE POVREDE NANETE PROJEKTILOM STRELJAČKOG NAORUŽANJA - BALISTIKA RANE.....	4
II 2.	RAZVOJ AUTOMATSKE PUŠKE I KARAKTERISTIKE MODELA M70AB2.....	7
II 3.	BAKTERIJSKA KONTAMINACIJA I PREVENCIJA INFEKCIJE.....	9
II 4.	PRINCIPI RATNOHIRURŠKE DOKTRINE.....	12
II 5.	LOKALNA I OPŠTA REAKCIJA ORGANIZMA NA POVREDU.....	15
II 6.	ZARASTANJE RANE.....	16
II 7.	FIBRINSKI LEPAK I PRIMENA	21
III	POSTAVKA PROBLEMA I CILJ RADA.....	24
IV	MATERIJAL I METODE RADA.....	25
IV 1.	EKSPERIMENTALNE ŽIVOTINJE.....	25
IV 2.	NAČIN IZVOĐENJA I TOK EKSPERIMENTA.....	25
IV 2. 1.	Ranjavanje.....	25
IV 2. 2.	Primarna hirurška obrada rane.....	27
IV 2. 3.	Revizija rane.....	28
IV 3.	BAKTERIOLOŠKE ANALIZE.....	29
IV 4.	HISTOLOŠKE ANALIZE.....	30
IV 4. 1.	Svetlosna mikroskopija.....	30
IV 4. 2.	Skening elektronska mikroskopija.....	31
IV 5.	LABORATORIJSKE ANALIZE.....	31
IV 5. 1.	Hematološke analize.....	32
IV 5. 2.	Biohemijske analize.....	32
IV 6.	MSCT ANALIZA.....	32
IV 7.	STATISTIČKA OBRADA.....	33

V	REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	34
V 1.	PODACI RELEVANTNI ZA BALISTIKU RANE.....	34
V 2.	KLINIČKI IZGLED RANE.....	35
V 2. 1.	Primarna hirurška obrada rane.....	35
V 2. 2.	Klinički procena rane tokom PHO.....	37
V 2. 3.	Revizija rane.....	39
V 3.	HISTOMORFOLOŠKA ANALIZA.....	41
V 3.1.	Svetlosna mikroskopija.....	41
V 3. 2.	Patohistološka analiza procesa zarastanja.....	52
V 3. 3.	Skening elektronska mikroskopija.....	54
V 3. 4.	Skening elektronska analiza procesa.....	59
V 4.	ANALIZA UZORAKA KRVI.....	60
V 4. 1.	Biohemijski rezultati.....	60
V 4. 2.	Hematološki rezultati.....	75
V 5.	BAKTERIOLOŠKI NALAZI.....	83
V 5. 1.	Zastupljenost bakteriološkog nalaza prvog dana od povređivanja.....	83
V 5. 2.	Zastupljenost bakteriološkog nalaza tokom revizije rane.....	83
V 5. 3.	Zastupljenost bakteriološkog nalaza nakon 96 časova.....	84
V 6.	MSCT ANALIZA.....	85
VI	DISKUSIJA.....	88
VII	ZAKLJUČCI.....	99
VIII	LITERATURA.....	102
	BIOGRAFIJA.....	115
	IZJAVE AUTORA.....	116

I UVOD

Kroz istoriju ratovanja ratna hirurgija ima svoju evoluciju. Stalna težnja vojnih eksperata da usavršavanjem i konstrukcijom novih oružja što efikasnije nanesu ljudske gubitke predstavlja izazov medicinskim stručnjacima da iznova preispitaju i poboljšaju lečenje ratnih povreda. Zablude u vezi najboljeg načina i vremena za lečenje povreda često su rezultirale većom štetom nego koristi. Od 18. veka, smrtnost od ratnih rana stalno se smanjivala. Tada je savremena ratna hirurgija dobila svoje temelje kroz knjigu francuskog hirurga Le Dran-a koji je opisao način lečenja ranjenika za vreme rata. Uvođenje termina „debridman”, pripisuje se Desault-u, velikom hirurgu u vreme Francuske revolucije, koji insistira na eksciziji mrtvih tkiva iz rane. Početkom XIX veka Napoleonov hirurg Larrey uveo je novu strategiju u ratnu hirurgiju tako što je iznosio ranjenike sa bojnog polja, a potom im pružao prvu pomoć i vršio hirurške intervencije. Nakon pružene pomoći evakuisao ih je u pozadinu radi daljeg lečenja. Može se reći da se primarna hirurška obrada ratne rane razvila iz Le Dran-Desault-Larrey-eve koncepcije¹⁻⁴.

Nemački hirurg Friedrich 1898. godine eksperimentalno dokazuje da su sve ratne rane primarno kontaminirane bakterijama i da se bakterije 6 časova nalaze u rani, još uvek ne dublje od 1-2 mm od ivice rane, a da tek posle tog vremena prodiru u dublje slojeve tkiva⁵. Iz ovoga su proizašla dva veoma značajna saznanja: prvo, da je šestočasovni interval taj u kojem ranu treba primarno hirurški obraditi i drugo, da se ekscizijom rane u celini, u tom intervalu, rana može praktično sterilisati^{2,3}.

Na kongresu hirurga u Briselu i Parizu 1915. godine i Kongresu hirurga Alijanse 1917. godine, donosi se zaključak da su ratne rane primarno kontaminirane bakterijama i da se moraju primarno hirurški obraditi uz eksciziju devitalizovanog tkiva, a sekundarni šav stavlja

se tek onda kada je bakterijska kultura sekreta rane postala zadovoljavajuća⁶⁻⁸.

U Srbiji problematika aktivnog pristupa ratnoj rani vezuje se za dr Mihaila Petrovića. Tipičan ratni hirurg sa izvanrednim hirurškim instinktom, pronicljivošću i darom za improvizaciju, u Balkanskim ratovima (1912–1913. godine), bio je referent saniteta Moravske divizije. Oslanjajući se na svoje lično iskustvo išao je ispred svog vremena. Dotadašnje povrede malokalibarskim zrnom tretirale su se konzervativno-aseptički primenom solucije karbolne kiseline. Sa porastom broja artiljerijskih povreda gelerima koji imaju veliku početnu brzinu, aktivno pristupa rani čineći debridman i ranu ostavlja otvorenom^{6, 9-12}.

Početak II svetskog rata Britanci 1939. i 1940. godine, a Nemci u ratu sa Poljskom 1939. godine ponovo su počeli da primenjuju primarni šav ratne rane nakon njene hirurške obrade uzdajući se u sulfonamide. Rezultati su bili poražavajući. Američki hirurg Kirk je 1943. godine izdao naređenje za američku armiju o obaveznoj primarnoj hirurškoj obradi ratne rane i odloženom zatvaranju. Primarno odloženi šav je tekovina II svetskog rata i primenjivao se 4-10 dana posle primarne hirurške obrade bez obzira na bakterijsku kulturu brisa rane. Hirurško lečenje ratne rane postalo je tako rutinska dvovremena procedura, čiji je prvi korak pravovremena primarna hirurška obrada (PHO) rane, a drugi, primarni odloženi šav (POŠ) rane. Široka primena penicilina od 1943. godine značajno je poboljšala rezultate nakon obrade rane^{2-4, 13-17}.

Vodiči u tretmanu strelnih rana i prevenciji infekcije daju preporuke o tretmanu ranjenika tokom evakuacije po nivoima (ešalonima) sanitetske organizacije. Preporuke uključuju preventivnu primenu antibiotika, tretman rana u smislu ranog ispiranja, hirurški debridman i odloženo zatvaranje sa ciljem smanjivanja pojave infekcije, kao i novine u tretmanu rana negativnim pritiskom, primenu oksigenoterapije i transfuzije krvi¹⁸.

Uneti neku novinu u jasne principe zbrinjavanja povreda nanetih vatrenim oružjem predstavlja veliki izazov za svakog istraživača.

Napredak u rasvetljavanju složenih bioloških procesa zarastanja rane, kao i razvoj transfuziologije koji omogućava pripremanje produkata od krvi u koncentrovanom obliku, kao što je fibrinski lepak, otvaraju nove mogućnosti za rešavanje problema lokalnog zarastanja strelne rane i narušene homeostaze načinjenih projektilima velike početne brzine ¹⁹⁻

28.

II PREGLED LITERATURE

II 1. MEHANIČKE POVREDE NANETE PROJEKTILOM STRELJAČKOG NAORUŽANJA-BALISTIKA RANE

Kretanje zrna podleže zakonima balistike. Balistika je nauka koja proučava zakonitosti kretanja projektila od momenta lansiranja pa do zaustavljanja. Deli se na:

1. unutrašnju balistiku, koja proučava kretanje zrna u cevi,
2. spoljnu balistiku, koja proučava kretanje zrna u vazduhu i
3. terminalnu balistiku, koja proučava kretanje zrna kroz cilj i njegovu konačnu sudbinu ^{2, 29-32}.

Strelna rana nastaje dejstvom projektila (zrna) izbačenog iz cevi vatrenog oružja. Pojam „balistika rane“ predstavlja deo terminalne balistike koji proučava kretanje projektila kroz tkiva ^{2, 31}. Ona govori o interakciji između projektila i tkiva kao posledici sudara disruptivnih sila koje nosi projektil i retardacionih sila koje poseduju pogođena tkiva ².

Prema početnim brzinama ispaljeni projektili se dele na:

- projektile male početne brzine (do 360 m/s),
- projektile srednje početne brzine (360-750 m/s) i
- projektile velike početne brzine (preko 750 m/s) ^{2, 3, 13, 14}.

Daljina dometa i preciznost pogotka zavise od stabilnosti zrna u letu. Zahvaljujući stvaranju navoja (žlebova) u cevi, puščana zrna se stabilizuju u letu obrtanjem oko svoje longitudinalne osovine ^{29, 33}.

Razorni potencijal projektila najbolje se može izraziti količinom kinetičke energije (KE) kojom projektil raspolaže pri impakciji u tkiva. Formulom $KE = \frac{1}{2} mV^2$ vidi se da brzina

projektila (V) učestvuje kvadratom svoje veličine, dok masa projektila (m) učestvuje prostom veličinom^{2,3,29}.

Velika većina savremenih vojničkih pušaka (snajperske, poluautomatske i automatske) su blizu praga ili imaju veliku početnu brzinu ispaljenih projektila^{17,34-36}.

Prolazeći kroz tkivo projektil predaje deo kinetičke energije na okolna tkiva i pri tome oštećuje tkiva na dva načina:

1. direktnim dejstvom u formi fizičkog agensa, što izaziva rezanje, cepanje i gnječenje tkiva i
2. indirektnim dejstvom putem fenomena šoknog talasa i dejstvom privremene šupljine (kavitacije)^{2,3,13,14,29,31,34-36}.

Kinetička energija projektila predstavlja samo potencijal za nanošenje povrede. Glavni faktor od strane projektila koji određuje karakter i intenzitet rezultirajuće traume je veličina predate energije projektila na svakoj pojedinačnoj tački duž kanala rane. Ukoliko put projektila nije dugačak, a ostvaren je kroz meka tkiva, projektil sa sobom može zadržati veći deo energije i nastaviti let do nove prepreke^{35,36}.

U momentu prodora u tkiva zrno stabilizovano rotacijom oko svoje longitudinalne osovine penetrira vrhom napred. Pošto tkiva imaju 800 puta veću gustinu od vazduha, to će sile otpora težiti da neutrališu stabilizacioni efekat rotacije, što posle izvesnog pređenog puta kroz tkiva može izazvati destabilizaciju zrna. Balistički parametri koji utiču na destabilizaciju zrna u toku prodora kroz cilj, a time i na količinu predaje energije duž penetracionog puta su od veće važnosti nego kalibar zrna, njegova brzina i ukupna kinetička enegija u momentu impakcije u cilj^{37,38}.

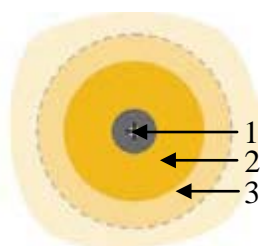
Definitivni strelni kanal je uzan, pravilan i cilindričnog oblika dok je zrno stabilno i dok penetrira vrhom napred. Ovo je tipično za projekte manje brzine. Kod bržih zrna sa

početkom destabilizacije, prezentirajuća regija zrna postaje veća, otuda je retardacija snažnija, a transfer kinetičke energije veći. Traumatski efekat na tkiva postaje izraženiji zbog eksplozivnog efekta privremene šupljine što rezultira širenjem definitivnog strelnog kanala, većom destrukcijom tkiva i velikim pocepanim, izlaznim otvorom rane^{17, 34, 36}. Količina ekscidiranog tkiva, procenjenog kao devitalizovano nakon pogotka projektilom, prikladan je parametar za ocenu destruktivnosti zrna³⁸.

Proučavanjem balističkih karakteristika projektila velike početne brzine i interakcije organizma, došlo se do saznanja da prolaskom kroz tkivo projektil stvara tri zone (Slika 1):

1. direktne traumatske nekroze – nastaje kao posledica direktnog dejstva projektila kao fizičkog agensa, tako da je nekroza odmah ispoljena. Čine ga rezidualni kanal rane, njegov sadržaj i njegovi zidovi.
2. masivnog potresa (zona kontuzije) – nastavlja se na prethodnu zonu, različite je širine, a ireverzibilne promene koje izazivaju nekrozu, usled oštećenja cirkulacije, razvijaju se postepeno tokom nekoliko časova od ranjavanja.
3. molekularnog potresa (zona komocije) – najperifernija je i u njoj dominiraju cirkulacioni poremećaji funkcionalne prirode u vidu spazma i dilatacije sa eksudacijom.

Obe poslednje zone nastaju indirektnim dejstvom projektila putem udarnog talasa privremene šupljine. Granica između tih zona, nije jasna za izvestan period vremena. Evolucija promena u drugoj zoni najvećim delom ide ka nekrozi, a u trećoj zoni ka restituciji^{2, 3, 13-16, 39}.



Slika 1. Šematski prikaz zona oštećenja tkiva duž strelnog kanala

II 2. RAZVOJ AUTOMATSKE PUŠKE I KARAKTERISTIKE MODELA M70AB2

Prvi zapisi o ručnom vatrenom oružju takozvanim ručnim topovima potiču iz XIII veka ^{1, 4, 29}. Oružje se sastojalo samo od jedne bronzane cevi, sa jedne strane zatvorene, za koju se koristio tadašnji crni barut, te sloj kučine umjesto čepa, pa zrno ili sačma i na kraju ponovo sloj kučine. Paljenje se vršilo bakljom kroz rupu na dnu cevi. Zapaljeni barut je svojim sagorevanjem razvijao pritisak koji je za to vreme velikom snagom izbacivao zrno ili sačmu u pravcu nišanskog cilja ⁴⁰.

Do prvog svetskog rata puška je univerzalno oružje pešadije, a u tom ratu i kasnije tu ulogu preuzima automatsko oružje ^{2, 3, 29, 30, 41, 42}.

Poluautomatske i automatske puške pojavljuju se devedesetih godina 19. veka. Za njih je karakteristično da se deo barutnih gasova nakon opaljenja koristi za automatsko repetiranje i opaljenje narednog metka. Automatske puške imaju regulator paljbe i mogu dejstvovati rafalnom i jedinačnom paljbom. Malo su se upotrebljavale u Prvom svetskom ratu, a znatno više u Drugom. Mnogo godina posle Drugog svetskog rata 7,62 mm je predstavljao standardni kalibar za vojničke puške u zemljama NATO i Varšavskog pakta. Zbog taktičke potrebe za povećanjem vatrene moći pešadijskih jedinica konstruktori su nastojali da smanje kalibar i masu zrna, a da povećaju njegovu brzinu i time kinetičku energiju ⁴²⁻⁴⁴.

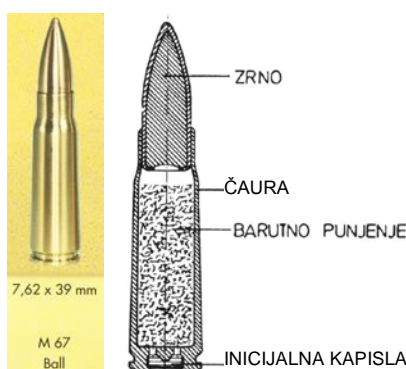
AK-47 je automatska puška koju je dizajnirao Mihail Timofejevič Kalšnjikov i koju je Sovjetska armija distribuirala za vreme hladnog rata. Početno ubrzanje zrna je 713 m/s, a uspešnost dometa 350 metara. Kreirana je za uspešnu upotrebu u svim klimatskim uslovima. Smatra se da je proizvedeno preko 75 miliona originalnih i 100 miliona licenciranih primeraka i distribuirano u svetu ⁴⁵.



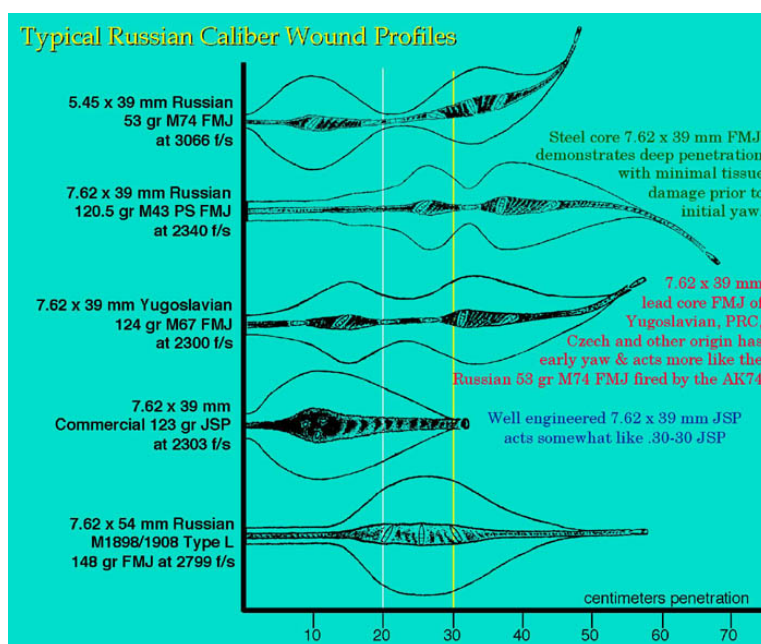
Slika 2. Automatska puška M70AB2 – Zastava oružje

Automatska puška M70AB2 (Slika 2), namenjena je za uništavanje žive sile i vatrenih sredstava. Najbolji rezultati se postižu: jedinačnom paljbom do 400 m, kratkim rafalima do 300 m, dugim rafalima do 200 m. Sa sređenom paljbom više strelaca uspešno može gađati do 600 m. Početna brzina zrna iznosi 720 m/s i ima magacin od 30 metaka. Dizajnirana je na osnovu ruskog automata AK-47, a proizvedeno je više od 4 miliona primeraka ⁴⁶.

Sovjetski Kalašnjikov AK-47 koristi metak M43 7,62x39 mm, čije zrno ima punu metalnu košuljicu, dno zrna je udubljeno u obliku čamca, a jezgro je čelično i sadrži malo olovo između ^{36, 45, 47}. Automatska puška M70AB2 koristi metak M67 7,62x39 mm, težine 8 grama, zrno ima košuljicu od legure bakra, dno zrna je zaravnjeno, a jezgro je od olovno-antimonske legure ^{36, 46} (Slika 3).



Slika 3. Metak M67, spoljašnji izgled i unutrašnjost



Slika 4. Šematski prikaz kretanja projektila kroz tkivo i efekti nakon destabilizacije

Ruski metak M43 kroz tkivo obično putuje 26 cm pre početka destabilizacije. Metak M67 putuje oko 8 ± 3 cm pre početka destabilizacije ^{36, 47} (Slika 4). Razlog ovoj ranoj destabilizaciji objašnjen je efektom vakuma. To je spoljnobalistički termin koji se vezuje za uticaj vazдушnih strujanja na dno projektila. Kod zrna sa ravnim dnom M67, za razliku od zrna M43 sa dnom u obliku čamca, ovaj efekat je daleko izraženiji, jer vazдушna strujanja teže da stvore tzv. kavitacioni prostor na dnu projektila što rezultira vakumom ⁴⁸.

II 3. BAKTERIJSKA KONTAMINACIJA I PREVENCIJA INFEKCIJE

Strelna rana je pogodna za razvoj infekcije zbog primarne masivne kontaminacije (zagađenosti) raznim bakterijama, opsežnog razaranja tkiva, prisustva stranih tela i nepovoljnih okolnosti koje smanjuju odbrambene sposobnosti organizma. Infekcija rane je posledica zakasnele ili neadekvatne primarne hirurške obrade, ozbiljne vaskularne povrede sa ishemijom mekih tkiva u rani i oko nje, nepotpune hemostaze sa stvaranjem hematoma u rani,

retencije stranih tela u rani, nepotpune otvorene drenaže posle primarne obrade, stezanja zavojem ili kompresije gipsom, primarnog zatvaranja rane, zatvaranja rane u kojoj ima devitalizovanog tkiva, loše imobilizacije ili sekundarne infekcije ⁴⁹.

Primarna bakterijska kontaminacija ratne rane nastaje na dva načina:

1. direktnim unošenjem bakterija projektilom sa ulaza rane i
2. aspiracionim dejstvom privremene šupljine u fazi negativnog pritiska, kada je kontaminacija moguća i sa ulaza i sa izlaza rane ⁴⁹⁻⁵².

Značajniji mehanizam primarne bakterijske kontaminacije nastaje aspiracionim dejstvom privremene šupljine. Naime, udarni talas koji se razvija pri prolasku brzog projektila prouzrokuje privremenu šupljinu, čiji pulzirajući fenomen traje 5-10 milisekundi i naizmenično dovodi do promena pritiska od subatmosferskog (negativnog) – 4,9 atmosfera, do nadatmosferskog (pozitivnog) pritiska preko + 30 atmosfera u toku kolapsa šupljine. Brza izmena negativnog i pozitivnog pritiska u samoj šupljini izaziva usisno-izduvni efekat veoma značajan za kontaminaciju rane ⁵³.

Najčešći uzročnici infekcije strelnih rana među aerobima su Gram-pozitivne koke (stafilokoke i streptokoke), Gram-negativni bacili (ešerihije, proteusi, Klebsijela, Pseudomonas i Bakteroides), a među anaerobima Gram-pozitivni bacili (Klostridijum) ⁴⁹.

Svrha antibiotske terapije u hirurgiji je eliminacija patogenih mikroorganizama iz inficiranog tkiva i iz krvotoka. U vodičima za prevenciju infekcije kod strelnih rana na prvom nivou (ešalonu) zbrinjavanja preventivno se primenjuju baktericidni lekovi zbog prirode prouzrokovača i antitetanusna zaštita vakcinom i humanim imunoglobulinom. Antibiotike treba preventivno pre nakon povrede u roku od 3 sata, da bi se prouzrokovane uobičajenom bakterijskom florom ¹⁸.

Izbor antibiotika treba fokusirati na obezbeđivanje pokrivenosti očekivane bakterijske flore. Izabrani antibiotik treba dozirati sa maksimalnim farmakokinetičkim i farmakodinamskim dejstvom. Kod obimnih povreda ekstremiteta (povrede kože, mekih tkiva i/ili kosti), preporučuje se preventivna primena antibiotika do tri dana. Antibiotik izbora predstavlja cefalosporin prve generacije cefazolin, 2 g intravenski (IV) svakih 6 do 8 časova, do maksimalne doze od 100 mg/kg/d, a klindamicin se može dati kao alternativni antibiotik (600 mg IV na 8 sati). Poboljšanje gram-negativne pokrivenosti nije neophodno. Dodatak penicilina da bi se obezbedila antimikrobna pokrivenost od potencijalne gangrene izazvane klostridijama i β hemolitičkim streptokokusom grupe-A takođe nije potrebna ¹⁸.

Šestočasovno kašnjenje sa ovom terapijom pokazalo se kao neefikasno u prevenciji. Antibioterapija se nastavlja gde je potrebno 3 dana, ali na osnovu intra- ili postoperativnog brisa iz rane. U slučaju velikih destrukcija mekih tkiva, naročito muskulature deltoidne i glutealne regije, uz cefazolin u terapiju se uvodi metronidazol 500 mg IV svakih 8 do 12 sati. Problem odlaganja primarne hirurške obrade strelnih rana ekstremiteta, koji se naročito pojavljuje u slučajevima masovnog priliva ranjenika, rešen je profilaktičkom sistemskom primenom antibiotika ^{9, 18, 49, 52, 54-61}.

Lokalna primena antibiotika primenjuje se radi prevencije infekcije ekstremiteta obično u vidu perli (brojanica), nakon prethodne hirurške obrade i irigacije rane obično slanim fiziološkim rastvorom ^{18, 20, 52}.

Uvek treba imati na umu da zaštita strelne rane antibiotikom ne može da bude zamena za hiruršku obradu ^{60, 61}.

II 4. PRINCIPI RATNOHIRURŠKE DOKTRINE

Rane od ručnog vatrenog oružja nastaju dejstvom projektila izbačenog iz cevi barutnim gasovima usled naglog sagorevanja barutnog punjenja. Prvi medicinski opis rane od ručnog vatrenog oružja dao je 1460. godine Heinrich von Pholspojnt. Savremeno lečenje strelne rane ekstremiteta nanetih projektilima velike početne brzine bazira se na principima lečenja ratne rane, a oni su po preporuci Međunarodnog komiteta Crvenog krsta i jedinstvene ratno-hirurške doktrine sledeći^{2, 13}:

1. svaka ratna rana je kontaminirana polimorfnom bakterijskom florom,
2. interval od 6-8 časova posle ranjavanja je optimalno vreme za primarnu hiruršku obradu rana,
3. interval se primenom antibiotika može produžiti, ali antibiotici ne mogu nikako zameniti PHO rane,
4. ratnu ranu ne treba smatrati lokalnim procesom, već je posmatrati u sklopu poremećaja u celom organizmu,
5. hirurško lečenje ratne rane je rutinska dvovremena procedura gde prvi akt predstavlja primarna hirurška obrada, a drugi akt odloženo zatvaranje rane,
6. primarni odloženi šav je pravilo za zatvaranje ratne rane i primenjuje se 4-10 dana posle obrade. Po potrebi primenjuju se i drugi oblici odloženog zatvaranja rane,
7. primarni šav ratne rane nije dozvoljen sem izvesnih izuzetaka (serozne opne, dura i sinovija, a koža se može primarno suturirati samo na dobro prokrvljenim regijama kao što su poglavina, lice i genitalije) i
8. primarna hirurška obrada rane vrši se po slojevima i sa ulaza i sa izlaza uz

eksciziju dostupnog devitalizovanog tkiva, odstranjenje svih dostupnih stranih tela, uspostavljanje sigurne hemostaze i omogućavanje dobre drenaže uz imobilizaciju po potrebi ².

Vitalnost mišića se procenjuje po definisanom standardu 4 „K“^{61, 62}:

1. tkivo pokazuje znake kapilarnog krvarenja,
2. mišići se kontrahuju štipanjem pincetom,
3. tkivo je elastične konzistencije i
4. boja tkiva (kolor) je svetlocrvena.

Poseban stav se primenjuje prema povredama krvnih sudova, nerava, tetiva, kostiju i unutrašnjih organa ².

Pri svakoj sumnji na neadekvatnu primarnu hiruršku obradu neophodno je posle 24 časa strelnu ranu ponovo pregledati „*second look*“ i po potrebi izvršiti dopunsku obradu. I pored značajnog napretka u reanimaciji, otkrića novih efikasnih antibiotika, kao i drugih lekova, primarna hirurška obrada strelne rane ostaje najefikasnija i nezamenjiva metoda u prevenciji infekcije kao potencijalne komplikacije lečenja ^{2, 13-15}.

Procena težine povrede prema Klasifikaciji rana Crvenog krsta (Red Cross wound classification-RCWC) ^{63, 64} uzima u obzir vrstu povređenog tkiva (organa) i stepen njegovog oštećenja. Stepenn oštećenja tkiva se određuje na osnovu U, I, K i F skora, a tip rane u odnosu na prisustvo ili odsustvo F i V skora (Tabela 1). Posle gradiranja i određivanja tipa rane, bilo koja povreda, iz bilo kog regiona, pripada jednoj od 12 kategorija, u kojima svaka rana ima uporediv klinički značaj (Tabela 2). Posebno je interesantno određivanje kaviteta (šupljine) rane. U zavisnosti od toga mogu li se u ranu staviti dva prsta piše se K1, ukoliko to nije izvodljivo K0.

Tabela 1. KARAKTERISTIKE POVREDE – RCWC

Karakteristike povrede	Skor
U (ulaz rane)cm
I (izlaz rane)cm
K (kavitet)	K0, K1
F (fraktura)	F0, F1, F2
Vs (vitalna struktura)	Vs0, Vs1
M (metalno strano telo)	M0, M1, M2

Tabela 2. KLINIČKA UPOREDLJIVOST POVREDA – RCWC (12 Kategorija)

Tip oštećenja	Stepen oštećenja tkiva		
	1	2	3
M	1M Lake povrede	2M	3M
F	1F	2F	3F
Vs	1Vs	2Vs	3Vs
VsF	1VsF	2VsF	3VsF Opasne po život

Oštećenje tkiva 1. stepena postoji ukoliko je zbir U i I manji od 10 sa skorom K0 ili F1 (mali prenos energije). Oštećenja tkiva 2. stepena postoji kada je zbir U i I skora manji od 10 sa skorovima K1 ili F2 (visok prenos energije). Oštećenje tkiva 3. stepena imaju povrede u kojih je zbir U i I skora 10 ili veći, sa skorovima K1 ili F2 (masivne rane) ⁶³⁻⁶⁵.

II 5. LOKALNA I OPŠTA REAKCIJA ORGANIZMA NA POVREDU

Kada količina primljene energije (mehaničke, toplotne, energije zračenja) prevaziđe granicu ravnoteže bioloških struktura tkiva, odnosno organa, remeti se homeostaza i nastaje povreda. U tom regionu dolazi do oštećenja krvnih sudova, sa posledičnim gubitkom krvi/plazme^{66, 67}.

Reakcija organizma na povredu deli se na lokalnu i opštu.

Prve lokalne reakcije povređenog tkiva su početak zarastanja i odbrana od infekcije. Lokalna reakcija izazvana direktnim oštećenjem ispoljava se procesima hemostaze, inflamacijom, proliferacijom i kasnije stvaranjem ožiljnog tkiva⁶⁸⁻⁷¹.

S druge strane, svaka teža lokalna povreda (npr. rane od projektila velike početne brzine), usled hipovolemije, stimulacije nociceptora i pokrenutih aferentnih nervnih impulsa, kao i oslobađanja endogenih medijatora i egzogenih toksina pokreće i opštu reakciju organizma. Ona se odvija u regionima tela koji nisu direktno povređeni i mogu da izazovu traumatski šok. Usmerena je na preživljavanje organizma kao celine, u slučaju da je funkcionisanje vitalnih sistema ugroženo^{66, 72, 73}.

Opšta reakcija na povredu ima fazni razvoj:

1. rana faza (hipometabolička) i
2. kasna faza (hipermetabolička)^{66, 72}.

Rana faza odlikuje se sniženjem energetskeg metabolizma. Njeno trajanje i izraženost zavise od vrste i težine povrede, odnosno blagovremenosti i uspešnosti preduzetih terapijskih mera. Ta faza kod mehaničkih povreda ne traje duže od 24 časa^{66, 67}.

Kasnu fazu odlikuje značajno povišenje energetskeg metabolizma i treba je razlikovati od perioda definitivnog oporavka organizma. Tu fazu karakteriše gubitak azota usled

razgradnje proteina skeletnih mišića, a što je sve posledica poremećenog metabolizma ugljenih hidrata^{66, 72}.

Za odbranu organizma posle povređivanja važna je rana faza opšte reakcije, koja je ključna za tok i krajnji ishod povređivanja. Taj odgovor organizma poznat je kao odgovor akutne faze i on obuhvata specifične promene u kardiovaskularnom, endokrinom, metaboličkom i neurološkom sistemu⁷⁴.

Opšta reakcija organizma može biti i neuspešna, tako da rana faza prelazi u stanje nekrobioze odnosno ireverzibilnog šoka i završava se smrću organizma kao celine^{66, 67, 72, 73}.

II 6. ZARASTANJE RANE

Zahvaljujući razvoju na polju molekularne biologije i biohemije došlo je do značajnog napretka u rasvetljavanju složenih bioloških procesa zarastanja rane koji se odvijaju kroz četiri međusobno povezane i sinhronizovane faze (koagulacije, inflamacije, proliferacije i ožiljavanja)^{68-71, 75-77}:

I. faza – koagulacija (hemostaza)

Povreda tkiva izaziva hemoragiju iz oštećenih krvnih sudova. Odmah potom dolazi do neposredne vazokonstrikcije što je posledica oslobađanja kateholamina. Istovremeno deluju vazoaktivne supstance kao što su bradikinin, serotonin i histamin, koji se oslobađaju iz tkivnih mast ćelija. Oni iniciraju proces diapedeze, odnosno prolaska intravaskularnih ćelija u ekstravaskularni prostor.

Hemostaza je rezultat aktivacije trombocita, što inicira kaskadnu reakciju zgrušavanja. Trombociti oslobađaju faktore koagulacije koji produkuju fibrin. Uloga fibrina je da učestvuje u hemostazi i formiranju mrežice za dalju migraciju inflamatornih ćelija i fibroblasta.

Trombociti oslobađaju i hormone citokine, zarastanje rana⁷⁸. Jedan od njih je:

- trombocitni faktor rasta (PDGF), protein koji ima jako mitogeno dejstvo i snažan je hemotaksični agens za polimorfonukleare, makrofage i fibroblaste. Fibroblaste uglavnom stimuliše na sintezu proteoglukanskih sastojaka ekstracelularnog matriksa (ECM) i kolagena.

Ostali citokini, koje proizvode trombociti (makrofagi, endotelne ćelije i fibroblasti) su:

- (TGF- β) transformišući faktor rasta β – smatra se ključnim citokinom koji utiče na sve procese zarastanja. Dokazano je da njegova lokalna aplikacija ubrzava proces zarastanja rane, ali i učestvuje u razvoju fibroze kod različitih hroničnih zapaljenja (tamna strana tkivne reparacije). Njegova glavna dejstva su: stimulacija fibroblasta, sinteza i deponovanje kolagena i sastojaka ECM, stimulacija endotelnih ćelija krvnih sudova i njihova proliferacija i migracija (stimulator angiogeneze), povećanje hemotakse fibroblasta, monocita, makrofaga i fagocitoze polimorfonukleara.
- (FGF) Fibroblastni faktor rasta – stvaraju ga i luče endotelne ćelije, makrofagi, fibroblasti i glatke mišićne ćelije. Snažan je stimulator angiogeneze, proliferacije i migracije endotelnih ćelija, krvnih sudova i sledstvenog stvaranja novih kapilara. Ima i snažno hemotaksično dejstvo na fibroblaste i endotelne ćelije.
- (VEGF) faktor rasta vaskularnog endotela – indukuje angiogenezu^{70,77}.

II. Faza – inflamatorna

Nekoliko sati nakon prve, nastupa druga faza – inflamacija i traje 2 nedelje ili više. Ona se karakteriše migracijom leukocita (neutrofila), makrofaga i T-limfocita, radi odstranjivanja nekrotičnog tkiva nastalog oštećenjem⁷⁷.

izazivaju klasična obeležja inflamacije: bol, crvenilo, toplota i otok⁷⁰.

Proteolitički enzimi oslobođeni iz izumrelih ćelija i iz neutrofila razlažu i pripremaju za odstranjivanje nekrotični materijal. Istovremeno fibronektin, neki produkti razaranja oštećenih ćelija i enzimi iz lizozoma neutrofila deluju hemoatraktantno i ka mestu oštećenja privlače monocite, makrofage i fibroblaste. Oslobađene elastaze i kolagenaze, pomažu migraciju

protein^{68-71, 77, 79, 80}.

Neutrofili proizvode tumor nekrotizirajući faktor (TNF- α) i interleukin (IL-1) koji privlače makrofage i limfocite. Makrofagi ulaze u ranu, i učestvuju u procesu fagocitoze. Pored toga, makrofagi oslobađaju i faktore rasta (cytokine) koji pomažu započinjanje proliferativne faze lečenja. Ovi faktori uključuju PDGF, TGF- β , b-FGF, TNF- α , IL-1, i IL-6^{69, 77, 79, 80}.

Limfociti privlače limfocite u ranu⁸⁰, ali su važni u proizvodnji IL-2, koji pomaže upošljavanje fibroblasta. Time je započeta liza fibrinskog ugruška i istovremeno taloženje glikozaminoglikana, proteoglikana i kolagena tipa III, koji se pojavljuje drugog, trećeg dana, a kolagen tipa I petog dana^{68, 69, 75}.

III. Faza – proliferativna

Proliferacija se sastoji iz tri podfaze: fibroplazije, granulacije i epitelizacije⁷⁰.

Proces započinje migracijom fibroblasta u ranu, pokrenuti PDGF-om oslobođenim iz

trombocita i makrofaga⁷⁷. PDGF stimuliše fibroblastnu proliferaciju, hemotaksu i produkciju kolagenaze. Fibroblasti proizvode strukturne proteine kao što su kolagen i matriksne metaloproteinaze (MMP), proteolitičke enzime koji fibroblastima olakšavaju kretanje unutar matriksa^{70, 81}.

Inzulinu slični faktor rasta (IGF-1), stvara se u fibroblastima, u krvnoj plazmi i u tkivu jetre. Stimuliše proliferaciju fibroblasta (sinergički sa PDGF i FGF), sintezu kolagena i sulfatisanih proteoglikana.

Humani faktor rasta (huGF) – stvara se u krvnoj plazmi i hipofizi. Stimuliše produkciju IGF-1 i anaboličke procese^{68, 69}.

Trećeg dana u rani neutrofile najvećim delom zamenjuju makrofagi i fibroblasti. Povišavanjem nivoa laktata u rani stvara se pogodna sredina za dejstvo enzima potrebnih za sintezu kolagena^{68, 69, 75}.

Kolagen je najzastupljeniji protein u ljudskom organizmu. Poznato je 16 tipova kolagena, ali kao nosioci mehaničko-potpornog svojstva vezivnog tkiva najznačajniji su 5 tipova kolagena. Kompleksna sinteza kolagena odvija se u fibroblastima i prvih deset sati od momenta hirurške obrade dolazi do izrazitog porasta sinteze kolagena. Nakon 3-4 dana dolazi do intenzivne razgradnje starog kolagena, a započinje sinteza novog, složenim biohemijskim procesima u ribozomima i granulama endoplazmatskog retikuluma. U ekstracelularnoj sredini kolageni snopovi se međusobno spajaju u obliku mrežice, što daje definitivnu čvrstinu na sile trakcije i pritiska. Ovaj proces regulišu dva faktora rasta. Jedan od njih je TGF- β , a drugi je vezivnotkivni faktor rasta (CTGF)^{68-71, 75-77, 82}.

Vrhunac sinteze novog kolagena u rani je između 4-7 dana, kada je prisutno formirano granulaciono tkivo. Granulaciono tkivo je nezrelo i jako prokrvljeno vezivno tkivo koje je tako nazvano zbog svoje crvene boje i izgleda mesa. Ono se sastoji iz guste kapilarne mreže,

mnogobrojnih granulocita, monocita, makrofaga, fibroblasta, vlakana kolagena i sastojaka ECM (ekstracelularnog matriksa) vezivnog tkiva^{68-71, 75-77}.

Neovaskularizacija (angiogeneza) je složen proces i ima centralnu ulogu u procesima zarastanja. Najvažniji faktori koji utiču na proces angiogeneze su svakako citokini. Stvaranje novonastalih krvnih sudova započinje, pod dejstvom citokina (FGF- β , TGF- β i VEGF) nakon 2-3 dana snažnom stimulacijom endotelnih ćelija oštećenih kapilara na povećanje mitotičke aktivnosti i proliferativne moći^{77, 83}. Već trećeg dana formira se nova kapilarna mreža oko koje se stvara granulaciono tkivo. Posle 7 dana u kapilarnoj mreži pojavljuju se strukture većih krvnih sudova-arteriole i venule. Vremenom dolazi do progresivne redukcije vaskularizacije granulacionog tkiva uz promenu boje od tamno crvene, preko bledo ljubičaste do beličaste prebojenosti⁸³.

Proces epitelizacije sa proliferacijom i migracijom epitelnih ćelija podstaknut je keratinocitnim faktorom rasta (KGF), TGF- α i epidermalnim faktorom rasta (EGF). Oni ispoljavaju svoje efekte na epitelijalne ćelije, fibroblaste i endotelijalne ćelije pri čemu povećavaju sekreciju kolagenaze od strane fibroblasta što je od značaja za remodeliranje kolagena^{70, 84}.

IV. faza – sazrevanje (remodeliranje)

Faza sazrevanja stvorenog granulacionog tkiva započinje oko trinaestog dana i traje šest do osam nedelja. Ona se javlja i ranije u proliferativnoj fazi, četvrtog dana, u toku stvaranja granulacionog tkiva. Inflamatorne ćelije odlaze i smanjuje se produkcija faktora rasta. Od trinaestog dana osnovna odlika rane je transformacija granulacionog tkiva u mlado vezivno tkivo. To je praćeno redukcijom broja fibroblasta i krvno sudovne mreže sa uvećanjem i remodeliranjem snopova kolagena⁸⁷. U ovoj fazi interferon (IFN), koji se stvara u fibroblastima i limfocitima, inhibiše proliferaciju fibroblasta i sintezu kolagena^{68, 70}.

Smatra se da jačina nastalog ožiljka dostiže maksimum (80% od čvrstoće koje poseduje normalno tkivo) nakon dva do tri meseca, mada se ova jačina i dalje povećava iako sporije ^{68-71, 75, 77}.

II 7. FIBRINSKI LEPAK I PRIMENA

Fibrinski lepak (FL) je dvokomponentni biološki sistem dobijen iz ljudske ili životinjske krvi sa sledećim efektima:

- hemostazni – ubrzava formiranje stabilnog ugruška, može da se primeni na vrlo malim krvnim sudovima, smanjuje gubitak krvi tokom operacije,
- adhezivni i zaptivni efekat – pri čemu ispunjava otvore i prostore u delovima rane koji su teže dostupni,
- sprečava razvoj inflamacije i infekcije, a fibronektin u sastavu fibrinskog lepka lokalno pospešuje formiranje fibrinskih polimera, odnosno adheziju fibroblasta i reepitelizaciju tkiva, a time se ubrzava zarastanje rana,
- nosač lekova (matrix) – pri čemu obezbeđuje usporeno oslobađanje lekova u tkivima (antibiotici, citostatici) i
- biodegradabilan je i nije tkivno toksičan pri čemu ga apsorbuje organizam tokom procesa lečenja ^{19-28, 85-96}.

Prvi eksperimenti u kontroli krvarenja korišćenjem fibrina datiraju još iz 1909. godine, kada je Bergel prikazao hemostatska svojstva fibrinskog praška na operativnom polju ⁹⁷. Prvi pokušaj da se napravi oblik suvog fibrinskog hemostatskog proizvoda koji će koristiti hirurzi u traumi, desio se tokom Prvog svetskog rata, kada su Grey ⁹⁸ i Harvey ⁹⁹ proizveli polimerizovane fibrinske tampone i tanke listove kako bi kontrolisali krvarenje u

parenhimatoznim organima i mozgu. Iako su ovi materijali bili pasivni hemostatski agensi, nesposobni da se polimerizuju i međusobno povezuju sa tkivom, pokazali su se relativno dobro. Kombinaciju fibrinogena i trombina prvi put su upotrebili 1944. godine Cronkite i saradnici ¹⁰⁰ i Tedrick sa saradnicima ¹⁰¹ za učvršćivanje kožnog grafta, ali zbog slabe adhezije, nije široko prihvaćena. Tokom Drugog svetskog rata fibrinski lepak, fibrinska pena, i fibrinski prašak su masovno pravljani od plazme, ali su povučeni iz upotrebe 1946. godine zbog prenosa hepatitisa tim putem.

Komponenta 1 FL sačinjena je od fibrinogena, XIII činioca koagulacije (FXIII), fibronektina i plazme, dok su u komponenti 2 FL prisutni trombin, joni kalcijuma i po potrebi egzogeni antifibrinolitik. Koncentracija fibrinogena određuje adhezivno i hemostazno svojstvo FL, a sadržaj trombina brzinu pretvaranja fibrinogena u fibrin. FXIII koagulacije svojim aktivisanjem povećava efekte fibrinogena, a joni kalcijuma u sadejstvu sa aktivisanim FXIII posreduju u polimerizaciji fibrinskih monomera. Dodavanje egzogenog antifibrinolitika je poželjno, jer se time sprečava prevremena liza fibrinskih polimera. Mehanizam delovanja FL odgovara završnoj fazi koagulacijske kaskade. Koagulacija krvi je proces koji štiti funkcionalni integritet organizma od ekstenzivnog gubitka krvi kod traumatskih povreda. Pored toga, dejstvom hemokina dolazi do migracije leukocita na mesto povrede, koji sprečavaju infekciju i olakšavaju zarastanje rane ^{19, 20}.

Postoje komercijalni preparati FL i oni imaju najveću koncentraciju fibrinogena. Oni se pripremaju iz plazme velikog broja davalaca te je njihovom upotrebom moguće prenošenje uzročnika virusnih oboljenja. Zbog toga su razrađeni postupci dobijanja FL iz plazme pojedinačnih davalaca koje karakterišu jednostavno izvođenje, ekonomičnost i rizik od virusnih infekcija jednak je kao pri upotrebi jedne jedinice krvi/plazme. Napredak u otklanjanju virusa (nanofiltracija) i inovativne tehnologije (rastvarač-deterdžent, pasterizacija

i suvo zagrevanje), u kombinaciji sa pažljivim odabirom donatora, smanjili su rizik od prenosa virusa putem produkata od plazme na veoma nizak nivo^{19, 20, 85-87, 91, 102-106}.

III POSTAVKA PROBLEMA I CILJ RADA

Pored značajnog napretka u lečenju strelnih rana i iskustava stečenih u ratovima, ostaje velika dilema da li se i pod kakvim protektivnim uslovima strelna rana mekih tkiva izazvana projektilom velike početne brzine, može zatvoriti primarno odloženo – 24 časa od momenta primarne hirurške obrade?

Planiranim i kontrolisanim eksperimentalnim istraživanjem nanete su mekotkivne strelne rane automatskom puškom M70AB2 7,62 mm. Cilj je bio da se 24 časa nakon PHO i lokalne primene fibrinskog lepka sa antibioticima (ceftriakson i klindamicin), stvore preduslovi za primarno odloženo zatvaranje rana.

Postoji nekoliko pretpostavki koje ukazuju na mogućnost ostvarenja naučno-istraživačkog cilja:

1. primarna hirurška obrada i sistemska primena antibiotika u optimalnom vremenu imaju nezamenjivu ulogu u eksciziji devitalizovanog mišićnog tkiva, odstranjivanju bakterija sadržanih u njemu i sprečavanju razvoja infekcije;
2. primena fibrinskog lepka sa antibiotikom nakon efikasno urađene primarne hirurške obrade sprečava postoperativno stvaranje hematoma u rani i onemogućava lokalni razvoj mikroorganizama i
3. fibrinski lepak sa antibiotikom umanjuje razvoj sekundarnih komplikacija i pospešuje osnovne biološke reakcije u procesima reparacije tkiva.

Postavljena je radna hipoteza da se strelna rana izazvana automatskom puškom M70AB2 može primarno odloženo zatvoriti, bez rizika od razvoja komplikacija, ukoliko je nakon PHO duž strelnog kanala primenjen fibrinski lepak sa antibiotikom, a u rani na reviziji 24 časa od PHO nema nekrotičnog tkiva, hematoma ili znakova infekcije.

IV MATERIJAL I METODE RADA

IV 1. EKSPERIMENTALNE ŽIVOTINJE

Istraživanje je obavljeno na Vojnom strelištu Doljevac, Medicinskom fakultetu u Nišu na Odseku za eksperimentalnu hirurgiju Centra za biomedicinska istraživanja, Biohemijskoj laboratoriji, Odseku za patološku anatomiju i Odeljenju radiologije Vojne bolnice (VB) u Nišu, Zavodu za preventivno medicinsku zaštitu VB, Zavodu za transfuziju krvi i Klinici za radiologiju Kliničkog centra u Nišu, od 22. februara do 7. aprila 2010. godine.

Uz saglasnost Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu broj: 01-2066-3, 2010. godine, rađena su istraživanja na svinjama, pri čemu je 14 eksperimentalnih životinja ranjeno u gluteofemoralnom predelu iz automatske puške M70AB2.

Korišćene su svinje rase Yorksire-Landras, muškog pola, telesne mase od 32-39 kilograma, stare 3,5 meseca. Taj uzrast eksperimentalnih životinja omogućava izazivanje mekotkivnih rana u gluteofemoralnoj regiji sa dužinom strelnog kanala iznad 100 mm. Sve životinje su bile pre eksperimenta veterinarski pregledane i zdrave. Životinje nisu hranjene 12 časova uoči povređivanja.

IV 2. NAČIN IZVOĐENJA EKSPERIMENTA

IV 2. 1. Ranjavanje

U eksperimentu je primenjen model prostrelnih povreda švedskih autora^{35, 37, 38}, koji je modifikovan u eksperimentalnim istraživanjima na Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu¹⁷. Eksperimentalne životinje su podeljene u dve grupe.

Grupu A čini sedam životinja kod kojih je PHO urađena konvencionalno.

Grupu B čini sedam životinja kod kojih je nakon PHO korišćen FLA.

Životinje su 20 minuta pre ranjavanja uvedene u anesteziju intramuskularnom primenom ampule (amp.) Combistress (acepromazine maleate, VANA Ges. m. H, 1020 Wien, Austria) u dozi od 0,05 miligrama po kilogramu telesne mase (mg/kg/TM). Nakon 15 minuta od intramuskularne (IM) aplikacije Combistress-a, dat je IM ketamin hlorhidrat nebituratni anestetik (Laboratorio SANDERSON S. A. Carlos Fernandez 244 Santiago,

Chile) u dozi od 0,5 mg/kg/TM. U premedikaciji data je amp. diazepam 2 mg/10 kg/TM. (Bensedin 1 amp. 2 mililitra (ml) 10 mg, Galenika a.d, 11080 Beograd Srbija). Sve anestetizirane životinje su spontano disale.

Potom su okrenute leđima na dole, sa blago suspendiranom i dobro eksponiranom zadnjom desnom nogom bočno postavljene prema strelcu (Slika 5).



Slika 5. Prikaz gađanja



Slika 6. Ulazni i izlazni otvor strelne rane

Profesionalni strelac je na vojnom strelištu sa udaljenosti od 5 metara, izvršio gađanje iz automatske puške M70AB2, projektilom M67 čija udarna (ulazna) brzina na toj distanci ostaje blizu praga velikih početnih brzina. Pri tome je izazivana mekotkivna rana na desnoj zadnjoj nozi bez povrede kostiju – *regio gluteofemoralis posterolateralis* (Slika 6). Gađano je 2 puta po 7 životinja, sa razmakom od 10 dana. Neobrijana koža butine svinje pre gađanja nije prana i dezinfikovana. Rane su nakon ranjavanja tamponirane sterilnom gazom „packing“, a preko rane je stavljan prvi zavoj (Slika 7. A i B).



Slika 7. A i B Prva pomoć – zaustavljanje krvarenja; Tamponada strelne rane – packing

IV 2. 2. Primarna hirurška obrada rane

Životinje su transportovane u Centar za biomedicinska istraživanja Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu i smeštane u posebne kaveze. 4-12 časova posle ranjavanja u opštoj anesteziji rađena je PHO. Svim životinjama je tri sata od momenta nanošenja povreda preoperativno dat 1 g ceftriaksona.

Životinje su hirurški obrađene konvencionalnim (standardnim) pristupom poštujući principe Međunarodnog Crvenog krsta, jedinstvene ratnohirurške doktrine, principe hirurške kontrole povrede (Damage control surgery – DCS), uputstva o definitivnom hirurškom zbrinjavanju (Definitive Surgical Trauma Care – DSTC) i uz korišćenje najnovijih vodiča u prevenciji infekcije strelnih rana.

Posle skidanja prvog zavoja i vađenja tampona od gaze uziman je bris iz kanala rane sa ulaznog i izlaznog otvora za kvalitativni bakteriološki pregled.

PHO rađena je aseptičnom tehnikom. Koža butine je brijana oko ulazne i izlazne rane. Pranje kože i okoline rane vršeno je penom i rastvorom Povidon-jodida, a zatim je operaciono polje ograđeno sterilnim kompresama. Mereni su dužina kanala rane i dimenzije ulaznog i izlaznog otvora.

Klinički izgled rane za vreme PHO i klinička procena efikasnosti PHO na reviziji rane (RR) prikazani su kroz makroskopske pokazatelje nekroze, infekcije i krvarenja.

Nekroza je označena kao: 0 – odsutni klinički znaci, 1 – minimalni (0-2 mm), 2 – umereni (2-5 mm) i 3 – izraženi (više od 5 mm).

Intenzitet infekcije je označen kao: 0 – odsutna, 1 – minimalna (bistar eksudat), 2 – umerena (zamućen eksudat) i 3 – izražena (obilan, purulentan eksudat, miris na amonijak).

Stepen krvarenja je registrovan kao 0 – odsutno, 1 – minimalno (manji krvni koagulum i u lumenu i među mišićima), 2 – umereno (veći krvni koagulum i u rani i među mišićima), 3 – izraženo (nezbrinut veći krvni sud, ispunjenost strelnog kanala velikim krvnim koagulumima).

PHO rane rađena je prema postojećim principima obrade rane mekih tkiva, pristupom i sa ulaza i izlaza, po slojevima, od površine ka dubini, koristeći uzdužne incizije tkiva, dovoljno duge za dobar pristup i eksploraciju celog kanala rane.

Koža je štedljivo ekscidirana 3-4 mm od ivice rane. U slučajevima kada je koža bila pocepana u avaskularne trake i jasno nekrotična pristup je bio radikalniji.

Raslojeni i pocepani delovi fascije su ekscidirani. Procena vitalnosti mišića vršena je na osnovu kriterijuma „4K”. Devitalizovani mišići su radikalno ekscidirani. Hemostaza je postignuta ligiranjem krvnih sudova bez upotrebe elektrokoagulacije. Rana je više puta temeljno ispirana 3% rastvorom hidrogena i fiziološkim rastvorom. Masa ekscidiranog, devitalizovanog tkiva je merena vagom KERN PCB (preciznosti od 0,01 g do 1000 g). Po završenoj obradi kroz strelni kanal je provučen dren.

Kod životinja iz grupe A rane su ostavljane otvorene pokrивene sa više slojeva rastresite gaze u cilju zaštite rana od sekundarne kontaminacije, a gaza je fiksirana leukoplastom.

Kod životinja iz grupe B u obrađenu ranu je nakon provlačenja drena, instiliran sadržaj jedne ampule ceftriaksona od 1 g i 600 mg klindamicina, a potom su nanete obe komponente fibrinskog lepka. Otvori rana su zatvoreni primarnim šavom, a preko otvora je stavljen sloj gaze i fiksiran leukoplastom.

Kod eksperimentalnih životinja iz obe grupe nije stavljana gipsana imobilizacija čime je omogućena rana mobilizacija i bolji funkcionalni rezultati.

IV 2. 3. Revizija rane

24 časa kasnije kod svih 14 PHO rana, urađena je RR – „second look”. Cilj RR je klinička procena efikasnosti PHO. Nakon anesteziranja životinja, skidan je zavoj sa rane i uziman bris sa ulaza i izlaza za kvalitativni bakteriološki pregled. Kanal rane je eksplorisano celom dužinom sa ciljem da se otkrije postojanje nekrotičnog tkiva, krvarenja i znakova infekcije. Isečci tkiva za histološki pregled debljine 10 mm uzimani su bliže izlazu rane sa mesta najsuspektnijeg za postojanje nekroze.

Sa kliničkog aspekta za efikasno obrađenu ranu, proglašavana je ona rana koja je na reviziji izgledala čista, suva, bez eksudata i retencije sekreta, sa odsustvom većih koaguluma, bez većeg edema, sa lakom hiperemijom, bez znakova prisustva nekroze i infekcije. Mišići su morali pokazivati znake vitalnosti iz grupe „4K”.

Beznačajnim su smatrana manja, izolovana ognjišta nekroze, koja nisu dosezala dublje od 2 mm od površine rane. U slučaju postojanja izraženije nekroze, predviđena je hirurška obrada rane prema standardnim kriterijumima za procenu vitalnosti mišića kao i merenje i evidentiranje mase dopunski ekscidiranog tkiva. Po završenoj RR kod životinja iz grupe A,

kroz strelni kanal je provučen dren. Rana je ostavljena otvorena, pokrivena sa više slojeva rastresite gaze, a gaza je fiksirana leukoplastom. Ulazni i izlazni otvor rane su zatvarani POŠ 4. dana.

Kod životinja iz grupe B, u obrađenu ranu je nakon provlačenja drena, ponovo unešen FLA. Rana su zatvorene POŠ nakon 24 časa od PHO.

Svim eksperimentalnim životinjama, nakon 24 časa na previjanju, iz rana je odstranjen dren. Nije stavljana gipsana imobilizacija. Rane su svakog dana dezinfikovane, previjene gazom i fiksirane leukoplastom.

Sve životinje su tretirane IM primenom 1 g ceftriaksona do sedmog postoperativnog dana. Na kraju sedmog dana životinje su vraćene na farmu.

IV 3. BAKTERIOLOŠKE ANALIZE

Kvalitativna mikrobiološka analiza briseva rana kod svih eksperimentalnih životinja (grupa A i B), rađena je u tri vremenska perioda, i to pre početka PHO, 24 časa kasnije na RR i nakon 96 časova. Obrada briseva, izolacija i identifikacija mikroorganizama rađena je u odseku za mikrobiologiju, Zavoda za preventivno medicinsku zaštitu Vojne bolnice u Nišu.

Cilj je bio da se evidentira prisustvo mikroorganizama u ranama, uz donošenje zaključaka o uticaju PHO na evoluciju bakterijske flore u rani, kao i potencijalne razlike na prisustvo bakterija kod grupa A i B.

Izolacija bakterija rađena je standardnim mikrobiološkim metodama na krvnom, endo i manitol slanom agaru (HIMedia, India) 18-24 časa na 37°C, aerobnom kultivacijom. Tioglikolatni bujon (HIMedia, India) korišćen je kao podloga za obogaćenje rasta bakterija 18-24 časa na 37°C, aerobnom kultivacijom, nakon čega je uzorak brisa rane presejavan na krvni, endo i manitol slani agar i inkubiran narednih 18-24 časa na 37°C aerobnom kultivacijom. Izolacija gljivica rađena je na Saburo agaru 48 časova na 25°C i 37°C aerobnom kultivacijom. Identifikacija bakterija rađena je standardnim mikrobiološkim metodama na osnovu morfološkog izgleda kolonija, mikroskopskog nalaza bojenih bakterija po Gramu i na osnovu njihovih biohemijskih karakteristika.

Kriterijum za procenu uspešnosti (adekvatnosti tj. efikasnosti) PHO rane na osnovu bakteriološkog nalaza bila je odsutnost bakterijskih kolonija na reviziji rane, kao i četvrtog postoperativnog dana u vreme postavljanja POŠ-a.

IV 4. HISTOLOŠKE ANALIZE

Isečak mišića uziman je bliže izlazu rane i to u četiri vremena: pre početka PHO, u toku RR 24 časa kasnije, 4. i 7. postoperativnog dana.

U obe eksperimentalne grupe histopatološki pregled obavljen je:

1. svetlosnom mikroskopijom i
2. skening elektronskom mikroskopijom.

IV 4. 1. Svetlosna mikroskopija

Uzimani su isečci mišića veličine 10 mm u radijalnom smeru od obrađenog kanala rane. Isečci su fiksirani u 10% neutralnom formalinu minimalno 24 časa, a zatim dehidrirani u rastućim koncentracijama etil alkohola (od 50 do 100%). Tkivo je zatim prosvetljavano u ksilolu i uklapano u paraplast. Ukupljeni tkivni blokovi su sečeni na tkivne rezove debljine 5 μ m i bojeni klasičnom metodom hematoksilin-eozin (H&E), kao i specijalnom metodom za bojenje mukopolisaharida (PAS) i prikazivanje kolagena trihromnim bojenjem (Masson trichrom).

Cilj histološkog pregleda preparata mišićnog tkiva bio je otkrivanje nekroze, stepen inflamatorne reakcije i krvarenja u intersticijumu, kao i procena vrednosti primene FLA kao lokalne protektivne metode.

Odsustvo nekrotičnog (devitalizovanog) tkiva imalo je odlučujući značaj u potvrđivanju uspešnosti kliničke metode procene efikasnosti PHO. Za siguran znak smrti mišićne ćelije uzeto je gubljenje ćelijskog jedra. Step (obim) raširenosti nekroze na preparatu označavan je sa 0, 1, 2 i 3 (odsutna, minimalna, umerena, izražena) prema broju mrtvih ćelija. Krvarenje je histološki označeno kao 0, 1, 2 i 3 (odsutno, minimalno, umereno, izraženo) u zavisnosti da li su postojali veći ekstravazati ili grupice eritrocita u intersticijumu. Inflamatorna reakcija histološki je posmatrana kroz nalaz leukocitarne infiltracije (polimorfonuklearnih i mononuklearnih ćelija), prisustvo kolagena, fibroblasta i fibrocita. Intenzitet inflamatorne reakcije, stepen nekroze i krvarenja procenjivani su semikvantitativno i označavani kao 0, 1, 2 i 3 (odsutna, minimalna, umerena, izražena).

U efikasno PHO rane svrstane su one rane gde je prisustvo nekroze označeno sa 0 ili 1, što

znači da nekrotičnih promena nije bilo ili su zahvatale najviše do 2 mm isečka. Neefikasno obrađene, ocenjene sa 2 i 3, su one rane gde je nekroza zahvatila 2-5 mm ili preko 5 mm.

Stepen inflamatorne reakcije i krvarenja u intersticijumu su bili upotrebljeni kod procene razlike u efikasnosti obrađenih rana između grupe A i grupe B kod koje je primenjen FLA.

Praćen je eventualni stimulativni efekat primenjenog FLA na proliferativni odgovor, koji obezbeđuje uslove za izmenu kvaliteta ćelijske infiltracije (smanjivanje količine polimorfonukleara, a povećanje mononuklearnih ćelija tipa limfocita, plazmocita, fibroblasta i fibrocita uz prisustvo traka kolagena) važnih u procesu reparacije strelnog kanala.

IV 4. 2. Skening elektronska mikroskopija

Elektrono-mikroskopska analiza je urađena metodom skening elektronske mikroskopije u obe ispitivane grupe četvrtog i sedmog dana od izvršene PHO.

Dobijeni uzorci iz ispitivanih rana veličine 1 x 1 x 1 mm su fiksirani u 10% glutaraldehidu preko noći, a zatim je vršena postfiksacija u 1% osmijum tetroksidu u trajanju od jednog sata. Posle izvršene fiksacije tkivo je dehidrirano u rastućim koncentracijama alkohola (30, 50, 70, 95 i 100%). Nakon dehidracije tkivo je iz apsolutnog etanola preneto u heksametilidisilazan kako bi se očuvala mikrostruktura površine ispitivanog uzorka. Tkivo je u heksametilenu stajalo 3 x 15 minuta, a zatim je osušeno u eksikatoru. Nakon sušenja uzorci su naparavani u uređaju za spaterovanje (jonsko raspršivanje), a zatim je vršena analiza u skening elektronskom mikroskopu – JEOL, JSM 5300.

Ovim istraživanjem je proučavana ultrastruktura površine različitih ćelija na mestu zarastanja rane, procena količine fibrinskih i kolagenih vlakana kao i komparacija ultrastrukturnih karakteristika u različitim ispitivanim grupama.

IV 5. LABORATORIJSKE ANALIZE

Uzorci krvi uzimani su iz ušne vene svih životinja neposredno pre ranjavanja, u toku PHO, nakon 24 i 96 časova kao i sedmog dana posle PHO i to za:

1. hematološke analize i
2. biohemijske analize.

Cilj hematološkog i biohemijskog ispitivanja je praćenje pokazatelja zapaljenskog procesa i opšte reakcije organizma na traumu.

IV 5. 1. Hematološke analize

Krv za hematološke analize uzimana je u epruvete sa EDTA kao antikoagulansom. Analize su rađene na hematološkom autoanalizatoru ADVIA 120 proizvođača Simens ex Bayer. Od hematoloških rezultata pratili smo promene vrednosti broja eritrocita (ER), leukocita (LE), trombocita (TR), hematokrit (Hct), vrednosti hemoglobina (Hgb), procenat granulocita (Gr), limfocita (Ly) i monocita (Mo).

IV 5. 2. Biohemijske analize

Krv za biohemijske analize uzimana je u epruvete bez antikoagulansa. Krv je centrifugirana i izdvojeni serum je analiziran na biohemijskom autoanalizatoru Dimension RxLMax proizvođača Simens ex DADE Behring. U okviru biohemijskih analiza određivane su vrednosti glukoze (Gluc), transaminaze alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze (ALT i AST), enzima kreatinkinaze (CK), laktatdehidrogenaze (LDH), C–reaktivnog proteina (CRP), uree, kreatinina, holesterola, triglicerida, ukupnih proteina i albumina.

IV 6. MSCT ANALIZA

Pomoću 16-slajsnog kompjuterizovanog tomografa (16 MSCT Toshiba) analiziran je izgled strelnog kanala prve i četvrte nedelje nakon ranjavanja. Sva skeniranja su vršena u opštoj anesteziji. Pri skeniranju su korišćeni sledeći parametri – 120 kVP i 80 mA. Dobijeni podaci su dostupni u digitalnom formatu (DICOM) i prebačeni u personalni računar radi dalje analize. Sedmog dana analiziran je izgled strelnog kanala, prisustvo hematoma, nekroze i infekcije. Četvrte nedelje praćeni su parametri zarastanja rane, regeneracije mišića i stvaranja fibrinskog ožiljka.

IV 7. STATISTIČKA OBRADA

Dobijeni podaci predstavljeni su tabelarno (tabele kontigencije za prikazivanje učestalosti) i grafički (vrednosti analiziranih parametara u fazama merenja kao i međuzavisnosti). Poređenje učestalosti vršeno je Hi-kvadrat testom i njegovim zamenama Fisher exact testom kod slučajeva gde je neka od frekvencija bila manja od 5 jedinica kao i Somers d testom. Poređenje vrednosti pre i posle ranjavanja i između ispitivanih grupa procenjene su analizom varijanse za ponovljena merenja. Međuzavisnost je određivana Pirsonovom korelacijom i predstavljena tačkastim korelacionim dijagramom. Statistička analiza je vršena statističkim paketom SPSS (verzija 18) na nivou značajnosti $p < 0.05$.

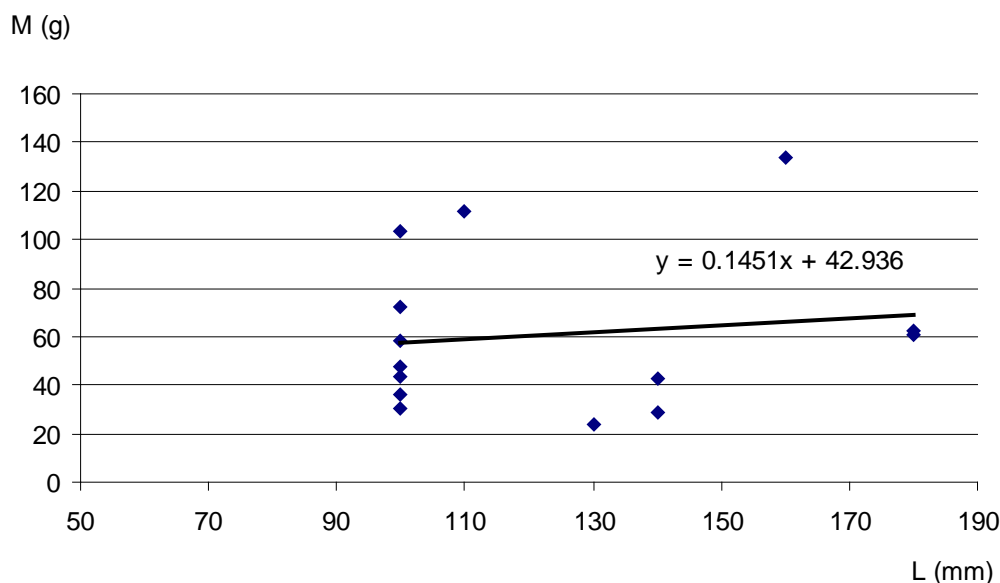
V REZULTATI ISTRAŽIVANJA**V 1. Podaci relevantni za balistiku rane**

Puška M-70AB2 ima početnu brzinu zrna od 720 m/s što je blizu praga velikih početnih brzina. Da bi smo sačuvali što veću brzinu na ulazu u cilj i zbog namere da izbegnemo povredu kosti, gađano je sa distance od 5 metara. Sve rane su evidentirane kao prostrelne i mekotkivne.

Tabela 3. Dimenzije strelnih kanala

red br	šifra	veličina Ex	P EX (cm ²)	l(mm)	m(g)	m/l
1	2558	15x30	4.5	140	42.94	0.306714
2	2589	15x30	4.5	140	28.77	0.2055
3	2582	20x30	6	180	60.64	0.336889
4	2587	20x25	5	100	35.89	0.3589
5	2594	20x30	6	100	47.29	0.4729
6	230	30x70	21	110	111.22	1.011091
7	2559	40x50	20	180	62.05	0.344722
8	2553FL	20x30	6	100	30.60	0.306
9	2592FL	15x15	2.25	160	133.41	0.833813
10	2554FL	25x25	6.25	130	23.93	0.184077
11	2557FL	35x40	14	100	43.34	0.4334
12	225FL	40x50	20	100	58.27	0.5827
13	237FL	40x50	20	100	72.00	0.72
14	235FL	40x90	36	100	103.15	1.0315

Dužine strelnih kanala varirale su od 100-180 mm i prikazane su u Tabeli 3. Utvrđivanjem međuzavisnosti između dužine strelnog kanala i mase oštećenog tkiva ne uočava se statistički signifikantna povezanost ($r=0.13$; $p>0,05$). Regresioni grafik koji potvrđuje ovaj odnos prikazan je kao Grafikon 1.



Grafikon 1. Odnos dužine prostrelnog kanala i mase oštećenog tkiva

Vrednost transfera kinetičke energije projektila u tkiva, predstavlja fizičku meru za veličinu nanešene mehaničke traume projektilom. Veličina primarne mehaničke povrede tkiva projektilom meri se količinom ekscidiranog devitalizovanog tkiva u odnosu na 1 mm dužine strelnog kanala (m/l). U našem eksperimentu prosečno iznosi 0.5155 g.

U Tabeli 3 date su dimenzije izlaznih otvora svih rana. Najveći izlazni otvori nađeni su kod rana pod rednim brojem 6 i 14 kod kojih je izmerena najveća masa devitalizovanog tkiva na 1 mm dužine strelnog kanala rane (m/l).

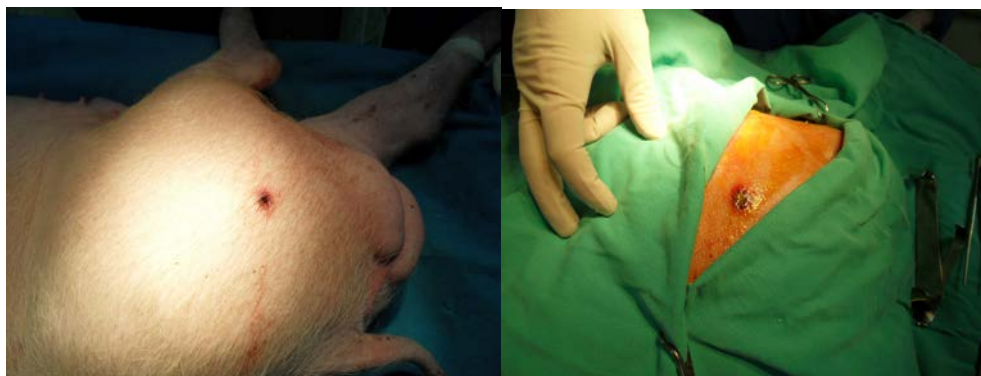
V 2. Klinički izgled rane

Posmatran je klinički izgled rane u obe posmatrane grupe, kroz makroskopske karakteristike povređenog tkiva u toku PHO (4-12 časova posle ranjavanja) i na RR 24 časa od PHO. U grupi A gde nije dat FLA klinički izgled rane je posmatran do četvrtog postoperativnog dana.

V 2. 1. Primarna hirurška obrada rane

Dobijeni su podaci koji se odnose na obim i težinu povrede pogođenog tkiva.

Povreda kože je razmatrana kroz karakteristike ulaznog i izlaznog otvora rane. Ulazni otvori rane, kod svih zrna imaju pravilan defekt kože, okruglog oblika, promera 8 x 8 mm. Sve ivice otvora bile su nagnječene i krvlju podlivene, sa kontuzionom zonom širine 2-3 mm (Slike 8. A i B).



Slike 8. A i B. Ulazni otvori rana

Različiti oblici i dimenzije izlaznih otvora rane u direktnoj su zavisnosti od veličine transfera energije projektila koja je proporcionalna dužini strelnog kanala rane i stepenu destabilizacije zrna.

Izlazni otvori su najčešće, nepravilne, zvezdolike razderine, sa trakama ishemične kože, odlubljene od potkožnog tkiva, koje zahtevaju eksciziju. Na izlazu je koža šire nego na ulazu zgnječena i krvlju podlivena do 10 mm od ivica rane, a ponegde se širi u intrakutani hematom (Slike 9. A i B).

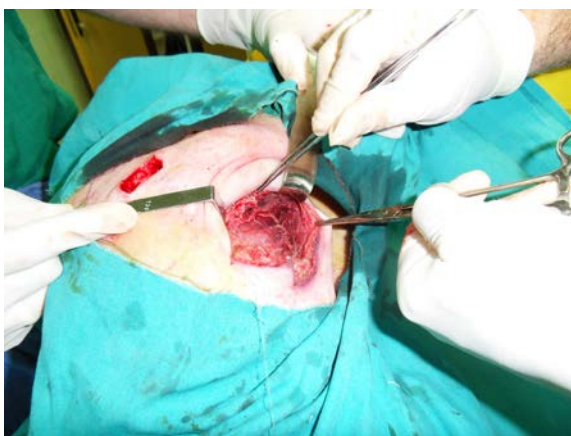


Slike 9. A i B Izlazne rane

Procena vitalnosti kože nije bila teška i ekscidirana je uzana zona jasno zgnječene kože i avaskularne trake.

V 2. 2. Klinički procena rane tokom PHO

Kod svih 14 rana nanete su mekotkivne povrede kroz mišić. Mišići su pokazivali različite intenzitete raširenosti povreda. Kanali rana bili su ispunjeni krvnim koagulumima i tkivnom kašom usled nagnječenja tkiva, izazvane direktnim dejstvom zrna koje izaziva neposrednu traumatsku nekrozu (Slika 10) (Tabela 4.). Oko kanala rane postojala je prstenasta zona mišićnog tkiva sa znacima devitalizacije. Devitalizovan mišić je bio tamno crvene boje, neelastične ili kašaste konzistencije, bez kontraktilnosti na dodir pincetom i bez kapilarnog krvarenja na preseku.



Slika 10. Strelni kanal ispunjen krvnim koagulumima i nekrotičnim tkivom

Tabela 4. Razlike u kliničkom aspektu nekroze tokom PHO

		Grupa ispitivanih životinja		
		A	B	Ukupno
Obim nekroze	1	4	5	9
	2	3	2	5
	Ukupno	7	7	14

ns (Fisher exact $p > 0,05$)

Prelazak iz zone sa jasnim znacima devitalizacije u zonu zdravog mišića bio je jasno uočljiv. Kod rana sa dužim strelnim kanalima, počev od mesta gde nastaje širenje strelnog kanala pa dalje ka izlazu rane, uočljiva je teža i ekstenzivnija destrukcija mišićnog tkiva.

Zbog toga je bilo neophodno produžiti radijalnu inciziju kože radi potpune eksploracije kanala (Slika 11 i 12). Najveću smetnju za procenu vitalnosti mišića predstavljaju hematomi koji se šire duž mišićnih loža i subfascijalno. Po evakuaciji hematoma mišići pokazuju jasne znake vitalnosti.



Slika 11. Završena PHO rane

Slika 12. Širenje strelnog kanala ka izlazu

Prisutna su i mnogobrojna veća ili manja ognjišta hemoragije u mišićima. Devitalizovani mišići su predstavljali najveći deo ukupne mase devitalizovanog tkiva. Masa ekscidiranog devitalizovanog tkiva tokom PHO za svih 14 rana izneta je u Tabeli 3. Razorni efekat zrna merenjem i uporedbom dimenzija izlaznog otvora rane, dužine strelnog kanala i mase ekscidiranog devitalizovanog tkiva jasno se uočava na Tabeli 3

Femoralni krvni sud povređen je u jednom slučaju i zbrinut je ligaturom (Slika 13).



Slika 13. Ligatura femoralnog krvnog suda

Po završetku PHO kroz sve rane je plasiran silikonski dren, a rane iz grupe B duž strelnog kanala su prekrivene FLA i primarno zatvorene (Slika 14 i 15).



Slika 14. Aplikacija FLA nakon završene PHO



Slika 15. Strelni kanal na RR, 24 časa nakon plasiranja FLA

V 2. 3. Revizija rane

Kod svih 14 primarno hirurški obrađenih rana 24 časa kasnije, urađena je RR. Cilj revizije bio je da se klinički, na osnovu makroskopskog izgleda, proceni efikasnost PHO rane. Pored toga uzeti su uzorci za histološki i bakteriološki pregled u cilju provere kliničke metode procene kod obe grupe A i B.

Klinička procena adekvatnosti PHO bazirana je na prisustvu ili odsustvu nekrotičnog tkiva, krvarenja u rani i znakova infekcije u vreme RR. U vreme revizije longitudinalno je otvaran ceo kanal i mogao se dobiti dobar uvid u klinički izgled cele rane. Na RR nakon 24 časa u obe grupe nije rađena dodatna nekrektomija. Pošto su rane bile bez znakova krvarenja i inflamacije, u grupi B apliciran je ponovo FLA, plasiran dren i rane su primarno odloženo zatvorene (Slika 16. A i B).



Slika 16. A i B Nakon RR apliciran je FLA i provučen dren

Tabela 5. Razlike u kliničkom aspektu nekroze nakon 24 časa

		Grupa ispitivanih životinja		
		A	B	Ukupno
Stepen nekroze	0	4	3	7
	1	3	4	7
	Ukupno	7	7	14

ns (Fisher exact $p > 0,05$)

Svih 14 rana iz obe grupe procenjene su kao efikasno obrađene (Tabela 5). Mišići su pokazivali znake vitalnosti iz grupe „4K“. Ni u jednom slučaju nije nađen inficirani sekret u rani. Dren je odstranjen 24 časa nakon revizije iz svih rana (Slika 17). U kasnijem toku eksperimenta svinje su bile dobrog opšteg stanja, telesna temperatura se kretala u granicama normalnih vrednosti i normalno su uzimale hranu i vodu. Sve životinje su preživele prvih sedam dana nakon ranjavanja.



Slika 17. Odstranjen je dren nakon RR-grupa B (FLA)

V 3. HISTOMORFOLOŠKA ANALIZA

V 3. 1. Svetlosna mikroskopija

Prvog postoperativnog dana na RR, 24 časa nakon nanošenja povreda, u grupi A mišićne nekroze su minimalne (Tabela 6), stepen inflamatorne reakcije najčešće je umeren (Tabela 7), fibroblastne reakcije još uvek nema (Tabela 8), dok je krvarenje umerenog stepena (Tabela 9), (Slika 18 i 19).

Tabela 6. Razlike u stepenu nekroze nakon 24 časa

		Grupa ispitivanih životinja		
		A	B	Ukupno
Stepen nekroze	0	5	4	9
	1	2	3	5
	Ukupno	7	7	14

ns (Fisher exact $p > 0,05$)

Poređenjem obima nekroze kao i razlike u stepenu inflamacije eksperimentalnih životinja ne uočava se statistički signifikantna razlika (Fisher exact $p > 0,05$).

Tabela 7. Razlike u stepenu inflamacije nakon 24 časa

		Grupa ispitivanih životinja		
		A	B	Ukupno
Stepen inflamacije	0	0	1	1
	1	4	3	7
	2	3	2	5
	3	0	1	1
	Ukupno	7	7	14

ns (Fisher exact $p > 0,05$)

I nakon 24 časa od nanošenja prostrelnih povreda nije se uočavala razlika u stepenu inflamacije između eksperimentalnih životinja.

Tabela 8. Razlike u fibroblastnoj reakciji nakon 24 časa

		Grupa ispitivanih životinja		
		A	B	Ukupno
Fibroblastna rkc.	0	7	7	14
	Ukupno	7	7	14

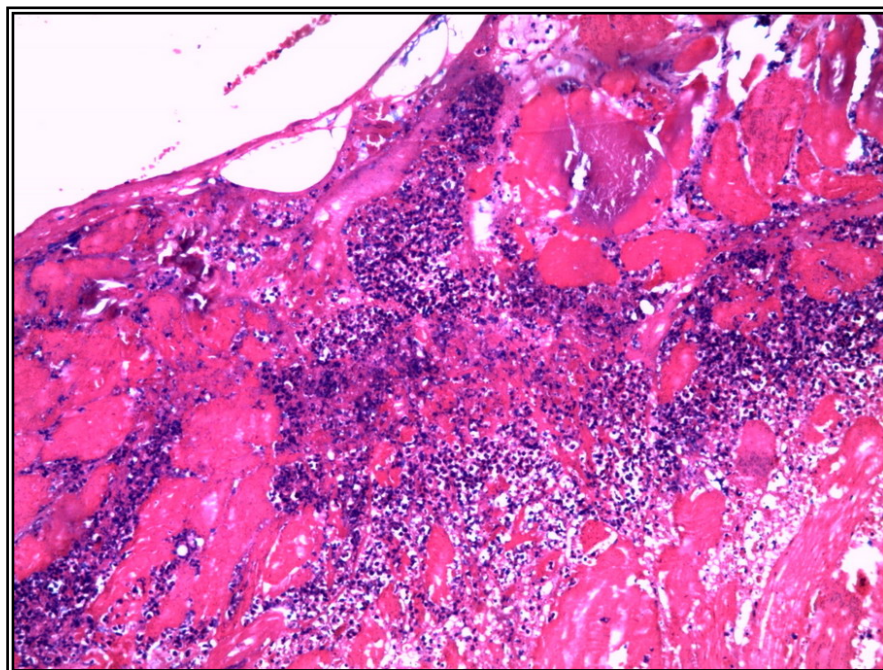
ns (Fisher exact $p > 0,05$)

Tabela 9. Razlike u krvarenju nakon 24 časa

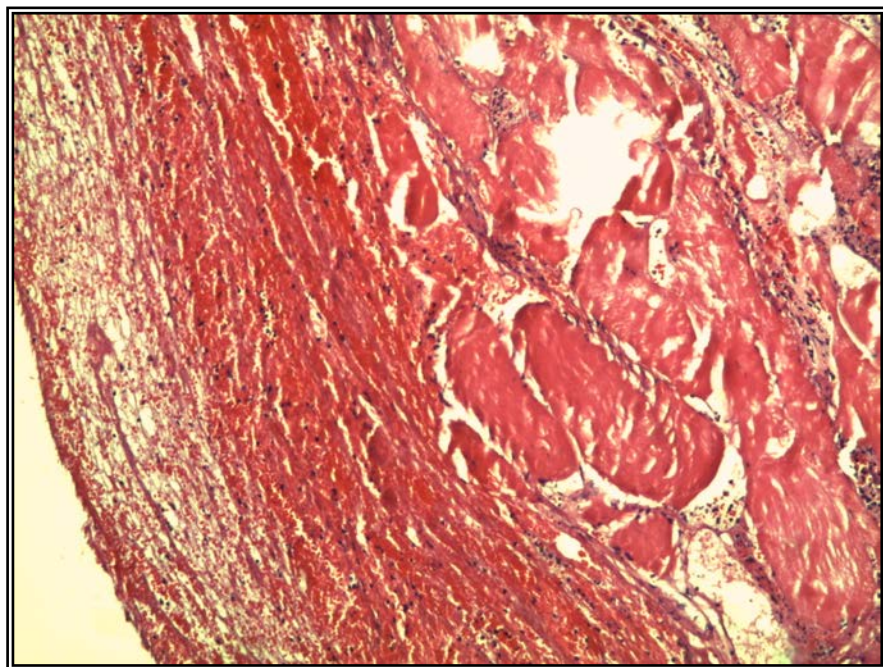
		Grupa ispitivanih životinja		
		A	B	Ukupno
Stepen krvarenja	1	6	7	13
	2	1	0	1
	Ukupno	7	7	14

ns (Fisher exact $p > 0,05$)

Poređenjem fibroblastne reakcije kao i krvarenja nakon 24 sata ne uočava se statistički signifikantna razlika između obe grupe eksperimentalnih životinja (Fisher exact $p > 0,05$).

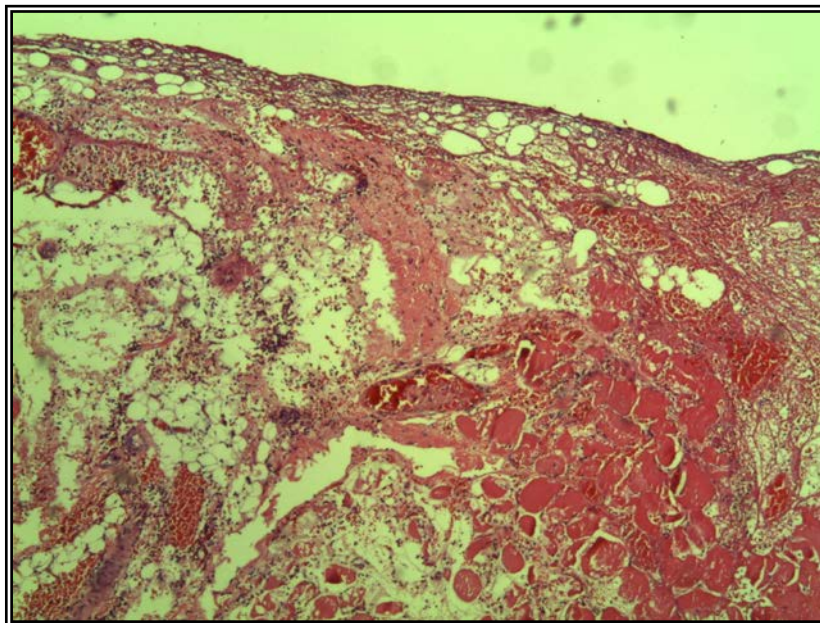


Slika 18. Slabo raširena površna nekroza i izražena neutrofilna reakcija (HE, x200)

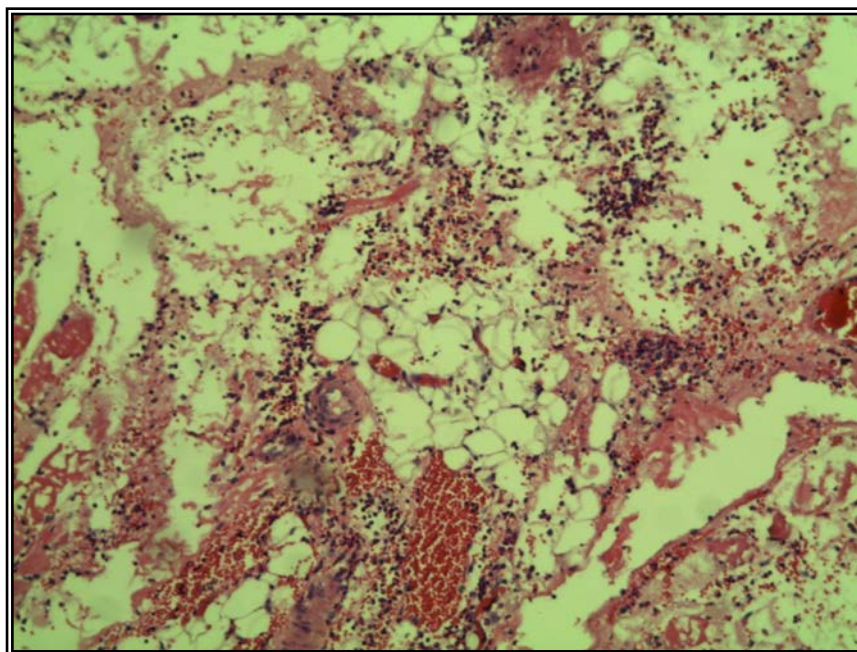


Slika 19. Umereno krvarenje i slaba neutrofilna reakcija (HE, x200)

Prvog postoperativnog dana, (RR, 24 časa nakon nanošenja povreda) u grupi B krvarenje je bilo minimalno, nekroze su odsutne ili manje raširene, dok je inflamatorna neutrofilna reakcija najčešće bila slabog do umerenog stepena (Slika 20 i 21).

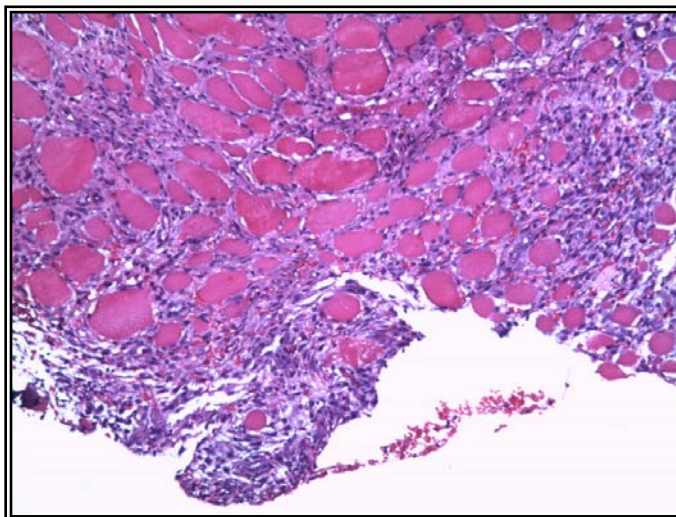


Slika 20. Krvarenje i neutrofilna reakcija slabog stepena (HE, x100)



Slika 21. Slabo krvarenje i slaba neutrofilna reakcija, (HE, x200)

Četvrtog postoperativnog dana u grupi A i B zapaža se odsustvo polimorfonuklearnih leukocita, umereno prisustvo mononuklearnih ćelija tipa limfocita i makrofaga i oskudno mlado granulaciono tkivo (Slika 22).



Slika 22. Umeren mononuklearni Ly infiltrat i oskudno mlado granulaciono tkivo, (HE, x200)

Tabela 10. Razlike u stepenu nekroze nakon 4. dana

		Grupe ispitivanih životinja		
		A	B	Ukupno
Stepen nekroze	0	2	0	2
	1	5	7	12
	Ukupno	7	7	14

ns (Fisher exact $p > 0,05$)

Tabela 11. Razlike u stepenu inflamacije nakon 4. dana

		Grupa ispitivanih životinja		
		A	B	Ukupno
Stepen inflamacije	1	2	2	4
	2	1	1	2
	3	4	4	8
	Ukupno	7	7	14

ns (Fisher exact $p > 0,05$)

Poređenjem stepena nekroze (Tabela 10) kao i stepena inflamacije (Tabela 11) nakon 4 dana ne uočava se statistički signifikantna razlika između ispitivanih grupa (Fisher exact $p > 0,05$).

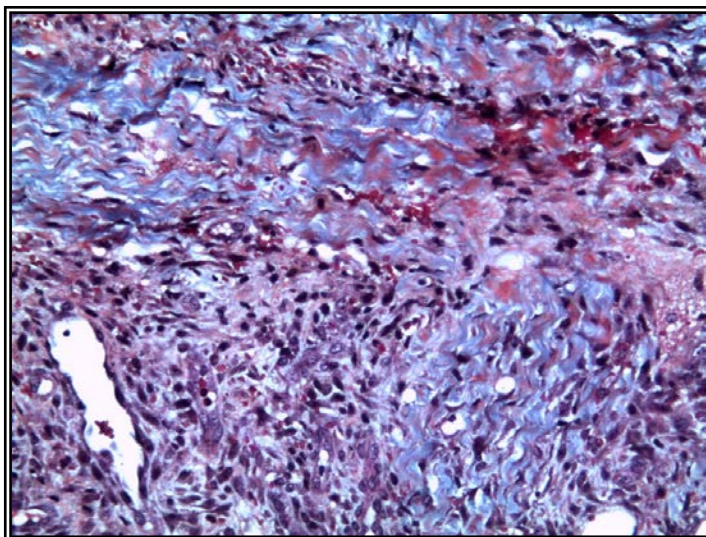
Tabela 12. Razlike u krvarenju nakon 4. dana

		Grupa ispitivanih životinja		
		A	B	Ukupno
Stepen krvarenja **	0	0	7	7
	1	7	0	7
	Ukupno	7	7	14

**Fisher's exact $p < 0,01$

Statistički signifikantno učestalije krvarenja javljalo se u grupi A i to kod 7 eksperimentalnih životinja u odnosu na grupu B gde se krvarenje nakon 4 dana nije javilo (Fisher's exact $p < 0,01$) (Tabela 12).

Četvrtog postoperativnog dana u grupi A zapaža se početak formiranja mladog granulacionog tkiva sa dosta fibroblasta, mladim krvnim sudovima i usnopljenim vlaknima mladog kolagena (Slika 23).



Slika 23. Mlado granulaciono tkivo i usnopljena vlakna mladoga kolagena,
(Masson trichrom, x200)

Tabela 13. Razlike u fibroblastnoj reakciji nakon 4. dana

		Grupa ispitivanih životinja		
		A	B	Ukupno
Stepen fibroblastne rkc.	1	2	0	2
	2	5	5	10
	3	0	2	2
	Ukupno	7	7	14

**Somers'd 2,84; $p < 0,01$

Poređenjem fibroblasne reakcije između ispitivanih grupa 4. dana nakon nanošenja povreda uočavamo statistički signifikantnu razliku na nivou značajnosti $p < 0,01$. U obe grupe smo imali podjednak broj eksperimentalnih životinja. U grupi A su bile 2 svinje sa minimalnom fibroblastnom reakcijom dok u grupi B-FLA 2 svinje sa izrazitom fibroblastnom reakcijom.

Tabela 14. Razlike u količini kolagena nakon 4. dana

		Grupa ispitivanih životinja		
		A	B	Ukupno
Količina kolagena	0	1	0	1
	1	3	3	6
	2	3	4	7
	Ukupno	7	7	14

ns

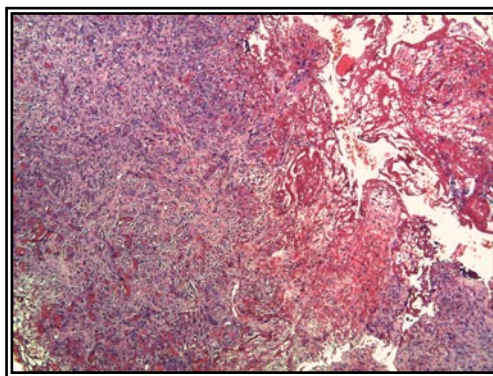
Tabela 15. Razlike u broju džinovskih ćelija nakon 4. dana

		Grupa ispitivanih životinja		
		A	B	Ukupno
Prisustvo džinovskih ćelija	0	5	6	11
	1	2	1	3
	Ukupno	7	7	14

ns

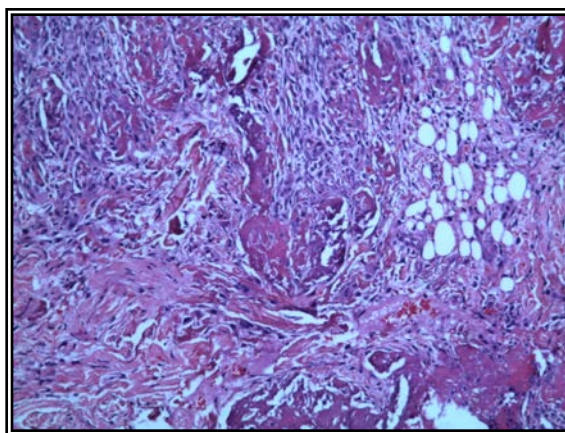
Poređenje količine kolagena, kao i broja džinovskih ćelija nakon 4. dana ne uočava se statistički signifikantna razlika ($p > 0,05$).

Četvrtog postoperativnog dana u grupi B zapaža se eozinofilni acelularni homogeni materijal koji predstavlja ostatke neresorbovanog fibrinskog lepka, raspoređen na površini rane ili u vidu manjih nepravilnih ostrvaca koja su okružena kolagenim vezivnim tkivom (Slika 24).



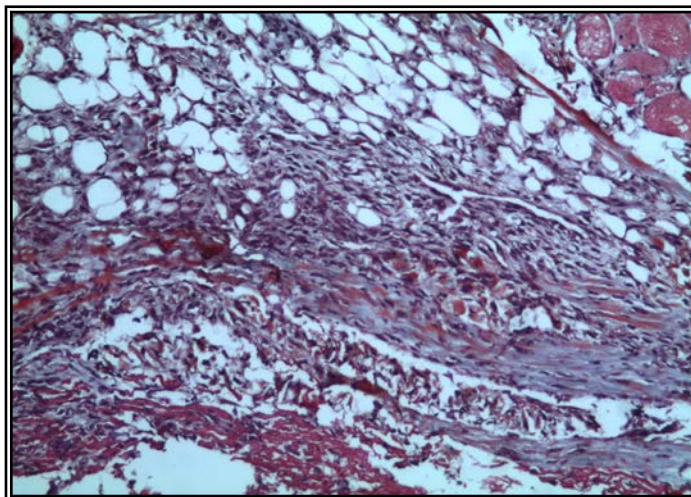
Slika 24. Fibrinski lepak i mlado granulaciono tkivo sa brojnim krvnim sudovima, (HE, x100)

Inflamatorne mononuklearne ćelije tipa limfocita i makrofaga su slabo do umereno prisutne, dok vezivnotkivne ćelije čine fibroblasti i fibrociti. Uočavaju se i gusto zbijena debela kolagena vlakna raspoređena u vidu snopova, kao i mlado granulaciono tkivo sa brojnim krvnim sudovima (Slika 25).



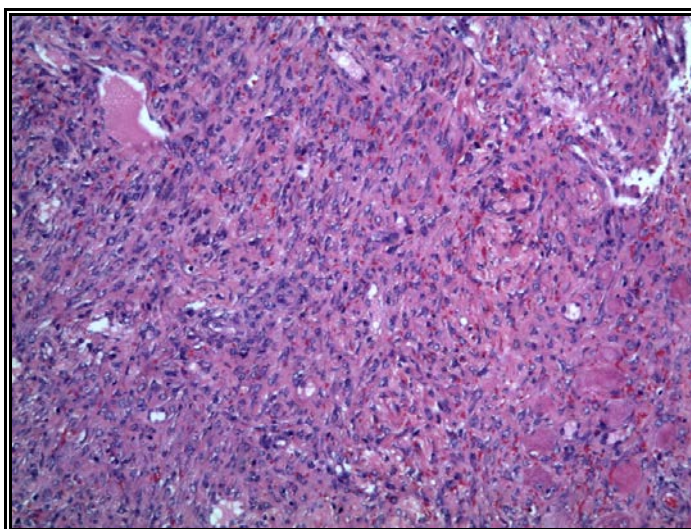
Slika 25. Ostrvca fibrinskog lepka i usnopljena debela vlakna kolagena, (HE, x100)

U grupi B četvrtog postoperativnog dana upadljiva su gusto zbijena, pretežno mlada kolagena vlakana raspoređena u vidu snopova (Slika 26).



Slika 26. Ostaci fibrinskog lepka i snopovi mladoga kolagena (Masson trichrom, x200)

Sedmog postoperativnog dana u grupi A zapažaju se oskudni limfociti i brojne vezivnotkivne ćelije tipa fibroblasta i fibrocita sa većom produkcijom kolagenih vlakana (Slika 27).



Slika 27. Vezivnotkivne ćelije sa produkcijom kolagena (HE, x200)

Tabela 16. Razlike u stepenu nekroze nakon 7. dana

		Grupa ispitivanih životinja		
		A	B	Ukupno
Stepen nekroze	0	3	4	7
	1	4	3	7
	Ukupno	7	7	14

ns

Tabela 17. Razlike u stepenu inflamacije nakon 7. dana

		Grupa ispitivanih životinja		
		A	B	Ukupno
Stepen inflamacije	0	0	2	2
	1	2	1	3
	2	3	3	6
	3	2	1	3
	Ukupno	7	7	14

ns

Poređenje stepena nekroze kao i stepena inflamacije nakon 7. dana ne uočava se statistički signifikantna razlika ($p > 0,05$) (Tabela 16, 17).

Tabela 18. Razlike u fibroblastnoj reakciji nakon 7. dana

		Grupa ispitivanih životinja		
		A	B	Ukupno
Fibroblastna rkc.	2	3	1	4
	3	4	6	10
	Ukupno	7	7	14

ns

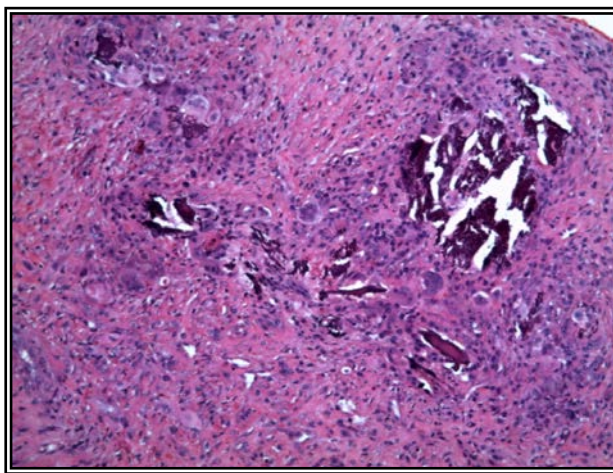
Tabela 19. Razlike u količini kolagena nakon 7. dana

		Grupa ispitivanih životinja		
		A	B	Ukupno
Količina kolagena	2	6	3	9
	3	1	4	5
	Ukupno	7	7	14

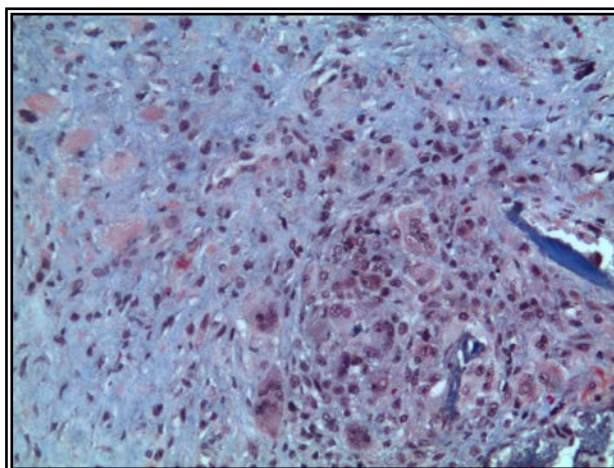
*Somers' b 2.1, $p < 0,05$

Razlike u broju fibroblasta između ispitivanih grupa nisu statistički signifikantne ($p > 0,05$) dok se količina kolagena nakon 7. dana statistički značajno razlikuje ($p < 0,05$) (Tabela 18 i 19).

Sedmog postoperativnog dana u grupi B zapaža se kolageno vezivno tkivo, oskudni limfociti i ostaci neresorbovanog fibrinskog lepka sa izraženom okolnom džinovsko ćelijskom reakcijom tipa oko stranog tela (Slika 28 i 29).



Slika 28. Obilna produkcija kolagena i ostaci fibrinskog lepka sa okolnom džinovsko ćelijskom reakcijom tipa oko stranog tela (HE, x100)



Slika 29. Zrela kolagena vlakna, retki limfociti i oskudan fibrinski lepak sa džinovsko ćelijskom reakcijom tipa stranog tela, (Masson trichrom, x200)

Tabela 20. Razlike u broju džinovskih ćelija nakon 7. dana

		Grupe ispitivanih životinja		
		A	B	Ukupno
Stepen izraženosti rkc. džinovskih ćelijska	0	5	2	7
	1	2	2	4
	2	0	2	2
	3	0	1	1
	Ukupno	7	7	14

*Somers' b 2,42; $p < 0,05$

Poređenjem broja džinovskih ćelija uočava se statistički signifikantna razlika između ispitivanih grupa ($p < 0,05$). Iz Tabele 20 se vidi da je najveći broj slučajeva bez i sa minimalnom ćelijskom reakcijom bio kod eksperimentalnih životinja u grupi A, a da je u grupi B bilo više sa 2. i 3. stepenom džinovske ćelijske reakcije.

V 3. 2. Patohistološka analiza procesa zarastanja

Prvog postoperativnog dana (na RR) svetlosno mikroskopski u ranama se zapažaju sveža krvarenja, površne nekroze i inflamatorna polimorfonuklearna leukocitarna reakcija različitog intenziteta kod obe posmatrane grupe.

U grupi A (konvencionalni pristup) na reviziji, krvarenje je bilo slabog do umerenog stepena, nekroze mišićnog tkiva odsutne ili minimalno raširene, dok je stepen inflamatorne reakcije najčešće bio minimalan do umeren.

U grupi B (FLA) na reviziji, krvarenje je bilo minimalno, nekroze su odsutne ili minimalno raširene, dok je inflamatorna neutrofilna reakcija najčešće bila slabog do umerenog stepena.

Na uzorcima uzetim 4. postoperativnog dana u obe posmatrane grupe prisutna je umerena inflamatorna reakcija, mešovito celularnog sastava, sačinjena od limfocita i makrofaga, a ređe i od polimorfonukleara, dok su nekroze odsutne ili slabo raširene. Zapaža se mlado granulaciono tkivo bogato krvnim sudovima, kao i fibroblasti i fibrociti sa početnom produkcijom nezrelog kolagena umerenog stepena.

Na uzorcima uzetim 4. dana od operacije u grupi B (FLA), uočen je veći stepen fibroblastne reakcije i odsustvo krvarenja.

Na uzorcima uzetim sedmog postoperativnog dana u grupi A od inflamatornih ćelija isključivo su prisutni mononukleari tipa limfocita i makrofaga, najčešće umerenog stepena. Dominiraju vezivnotkivne ćelije tipa fibroblasta i fibrocita sa većom produkcijom zrelih kolagenih vlakana.

U grupi B u uzorcima uzetim sedmog dana nakon operacije, oko zaostalog neresorbovanog fibrinskog lepka uočava se izražena džinovsko ćelijska reakcija tipa stranog tela. Izraženije je prisustvo fibroblasta sa znatno većom produkcijom kolagena u odnosu na grupu A (naznačena je fibroproliferativna faza).

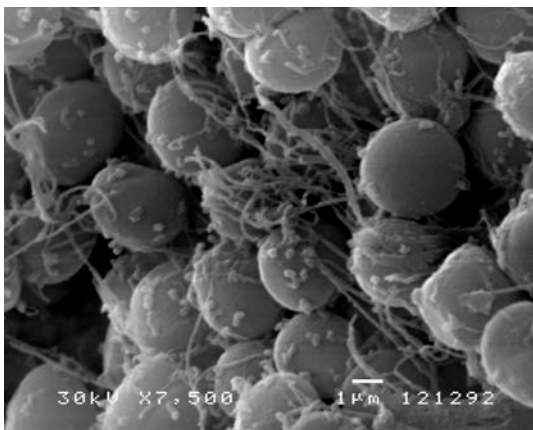
Nisu nađene statistički značajne razlike nakon 24 časa između ispitivanih grupa A i B (životinje sa i bez primene FLA), u odnosu na stepen nekroze, inflamacije i krvarenja.

Nađene su statistički značajne razlike između grupa A i B ispitivanih životinja nakon 4 dana u odnosu na stepen krvarenja i stepen fibroblastne reakcije ($p < 0,01$), dok ostale razlike za stepen nekroze i inflamacije, količinu produkovanog kolagena i broj džinovskih ćelija nisu statistički značajne.

Statistički značajne razlike nakon sedmog dana od operacije između ispitivanih grupa životinja A i B (sa i bez FLA), nađene su u odnosu na količinu produkovanog kolagena i broj džinovskih ćelija ($p < 0,05$), dok ostale razlike za stepen nekroze, inflamacije i fibroblastne reakcije nisu statistički značajne.

V 3. 3. Skening elektronska mikroskopija

Četvrti postoperativni dan – grupa A (prelazak inflamatorne u proliferativnu fazu)



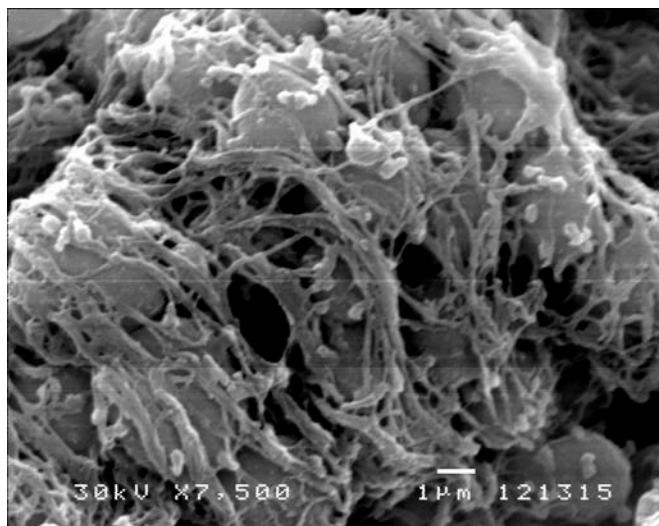
Slika 30. Limfociti, fibrinska vlakna i retka nezrela kolagena vlakna 4. dana

Na slici je predstavljena grupa okruglih monojedarnih ćelija, neravne površine, na osnovu čega se zaključuje da se radi o grupi limfocita preko kojih je razapeta mreža fibrinskih vlakana, ali među njima postoji samo retko po koje debelo vlakno najverovatnije nezrelog kolagena (Slika 30).



Slika 31.

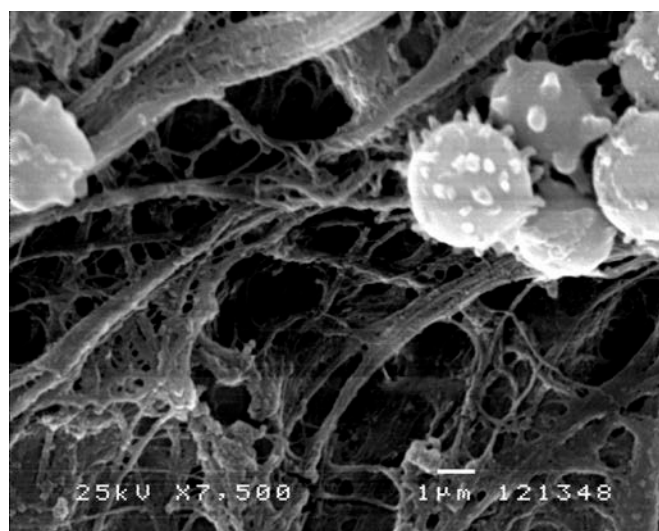
Grupa limfoidnih ćelija koja je prekrivena već usnopljenim vlaknima mladoga kolagena (Slika 31).



Slika 32.

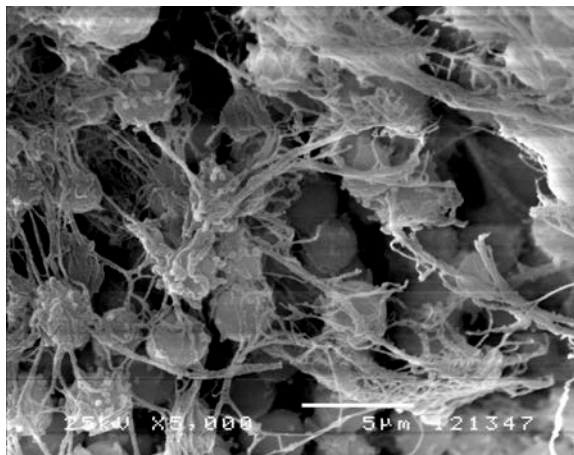
Gusto zbijena vlakna nezrelog kolagena koja prekrivaju mononuklearne ćelije čiji se samo obrisi naziru na površini (Slika 32).

Četvrti postoperativni dan – grupa B (prelazak inflamatorne u proliferativnu fazu)



Slika 33. Retki limfociti i debela kolagena vlakna

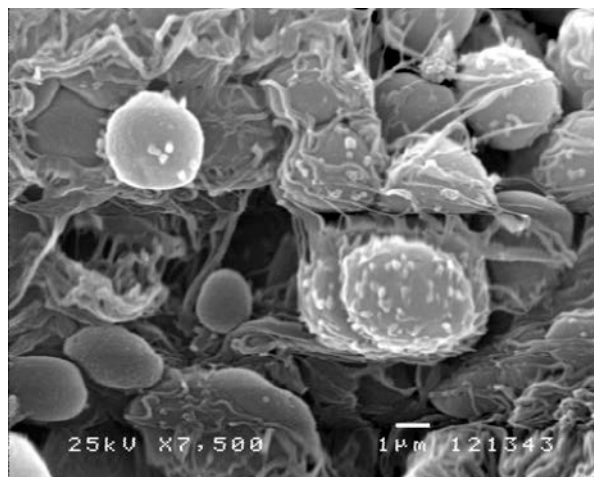
Slika predstavlja samo nekoliko mononuklearanih ćelija tipa limfocita, a na najvećem delu ove slike se vide debela vlakna mladog kolagena (Slika 33).



Slika 34. Retke limfoidne ćelije i snopovi kolagena

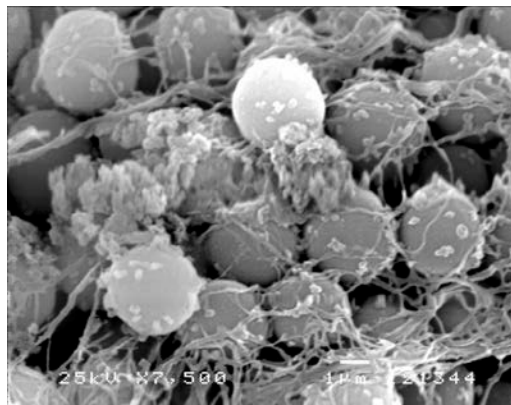
U relativno retko raspoređenim limfoidnim ćelijama zapaža se prisustvo snopova kolagenih vlakana koja počinju da formiraju ploče nepravilnog oblika (Slika 34).

Sedmi postoperativni dan – grupa A (proliferativna faza – fibroblastna)



Slika 35. Fibroblasti i fibrociti sa mrežom kolagenih vlakana

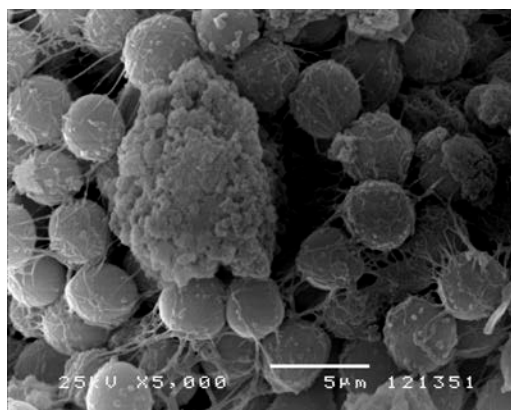
U malom broju prisutnih ćelija dominiraju one koje pripadaju vezivnotkivnim ćelijama tipa fibrocita i fibroblasta, koje su izduženog oblika i grubo neravne površine. Od ovih ćelija se pružaju debela kolagena vlakna koja se prebacuju preko susjednih ćelija formirajući mrežu kolagenih vlakana (Slika 35).



Slika 36. Fibrociti i fibroblasti, retki limfociti i debela kolagena vlakna

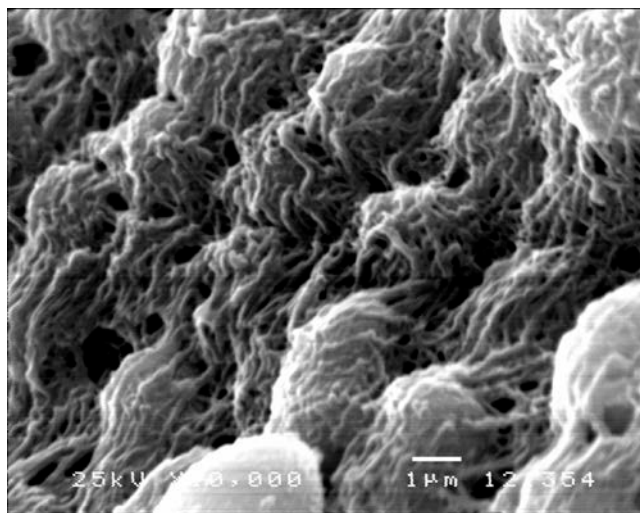
Gusto zbijene ćelije od kojih pojedine predstavljaju vezivno tkivne ćelije (fibrociti i fibroblasti), a relativno mali broj njih su tipa limfocita i makrofaga. Obzirom na relativno grubu površinu preko koje se prostiru debela kolagena vlakna zaključujemo da se radi o najranijim fazama u stvaranju ožiljka (Slika 36).

Sedmi postoperativni dan grupa B (proliferativna – fibroblastna faza)



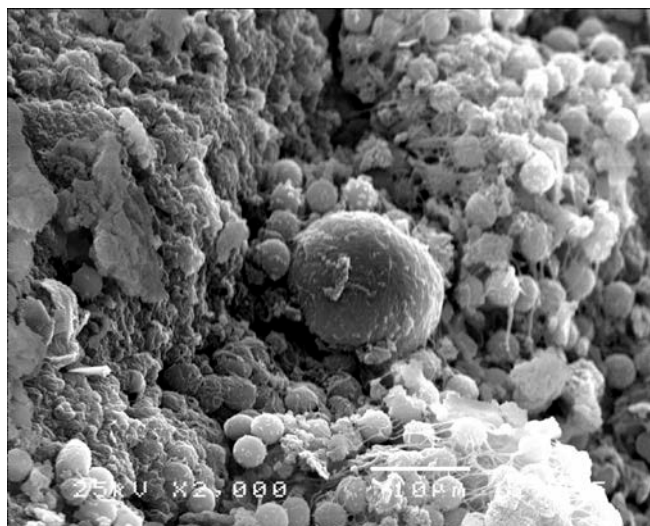
Slika 37. Džinovska ćelija

Centralno mesto na slici zauzima džinovska ćelija grube površine na kojoj nema prisutnih vlakana i koja je u vidu rozete okružena manjim najverovatnije mononuklearnim ćelijama tipa monocita i makrofaga. Radi se o džinovskoj ćeliji tipa stranog tela. U donjoj trećini fotografije se takođe može videti prisustvo vlaknastih struktura (Slika 37).



Slika 38. Gruba mreža kolagenih vlakana

Veliki broj ćelija koje su gusto zbijene, a prevladavaju fibrociti i fibroblasti preko kojih je razapeta mreža grubih vlakana mladog kolagena (Slika 38).



Slika 39. Džinovska ćelija okružena kolagenim pločama

U centralnim delovima slike zapažamo prisustvo ovalne džinovske ćelije oko kojih postoji veliki broj ćelija tipa makrofaga i limfocita. Na desnoj strani slike zapaža se prisustvo kolagena u vidu ploča (Slika 39).

V 3. 4. Skening elektronska analiza procesa zarastanja

Iz prikazanih elektronomikroskopskih slika može se uočiti da u uzorcima uzetim četvrtog dana u grupi A dominira veliki broj mononukleranih ćelija sa finim izraštajima na površini što govori da se najverovatnije radi o limfocitima među kojima svakako jedan manji broj pripada i makrofagima. Takođe se vidi i prisustvo mreže tankih delikatnih fibrinskih vlakana koja već na pojedinim mestima zadebljavaju što ukazuje na početne procese stvaranja kolagena.

Sličan nalaz vidimo i na uzorcima sedmog dana s tim što je upadljivo da je prisustvo fibrinskih vlakana izuzetno retko, a da dominiraju već debela vlakna mladog kolagena. Takođe se stiče utisak da je broj ćelija po površini znatno manji, a da među tim ćelijama sada već posmatramo diferentovane fibroblaste odnosno fibrocite sa čije se površine radijalno ka periferiji prostiru vezivnotkivna vlakna. Ova vlakna na pojedinim mestima formiraju tvorevine slične pločama nepravilnog oblika.

U eksperimentalnoj grupi životinja B gde je primenjen FLA, a uzorci uzeti posle sedam dana, za razliku od svih postojećih uzoraka uočavaju se i džinovske ćelije tipa stranog tela. Debela kolagena vlakna se zbijaju i prepokrivaju prisutni ćelijski infiltrat sastavljen pretežno od vezivnotkivnih ćelija tipa fibrocita i fibroblasta tako da se naziru samo njihove konture koje prominiraju iznad gledane površine.

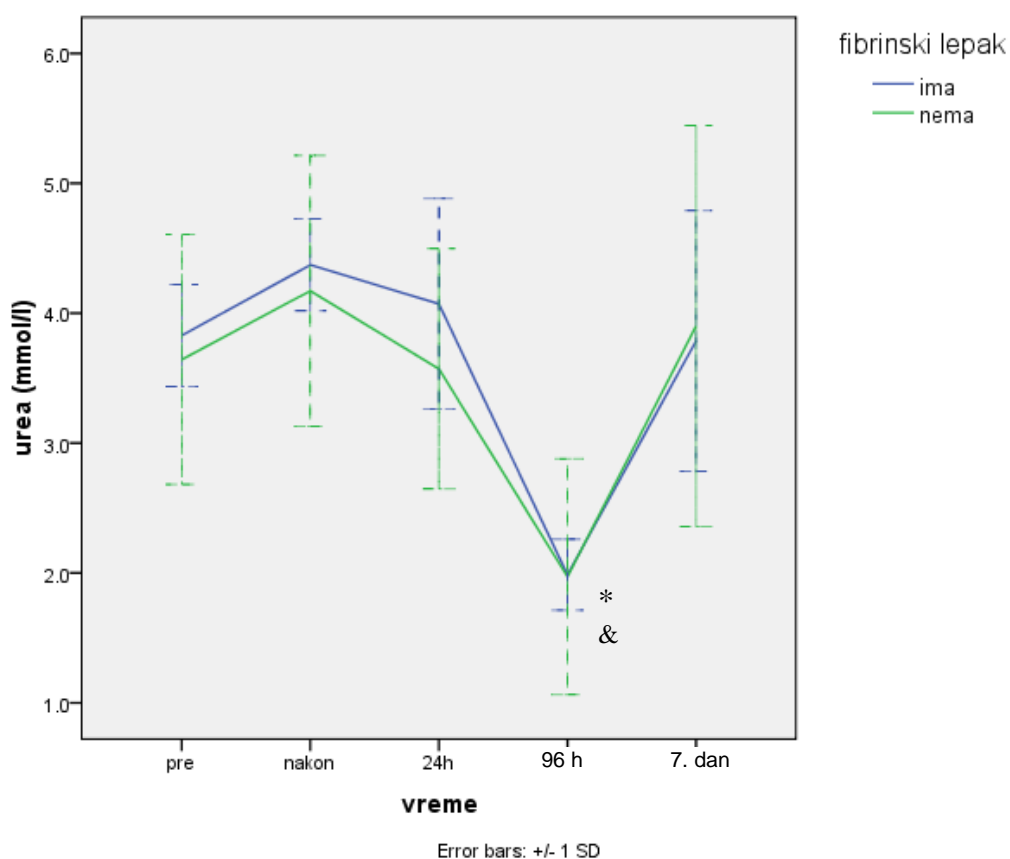
Opšti je zaključak da životinje koje su tretirane sa FLA daleko pre, lokalno stvaraju mladi kolagen u odnosu na one životinje koje nisu tretirane sa FLA. Broj ćelija kod životinja tretiranih sa FLA znatno je manji, ali ni u jednom ni u drugom slučaju nismo registrovali prisustvo neutrofilnih leukocita što ukazuje da nema elemenata za postojanje bakterijskog inflamatornog procesa u rani.

Prisustvo džinovskih ćelija takođe se moglo zapaziti samo kod životinja koje su tretirane sa FLA što ukazuje da njihovo prisustvo označava aktivan proces resorpcije FLA i drugih eventualno prisutnih mikroskopskih čestica stranog tela.

V 4. ANALIZA UZORAKA KRVI

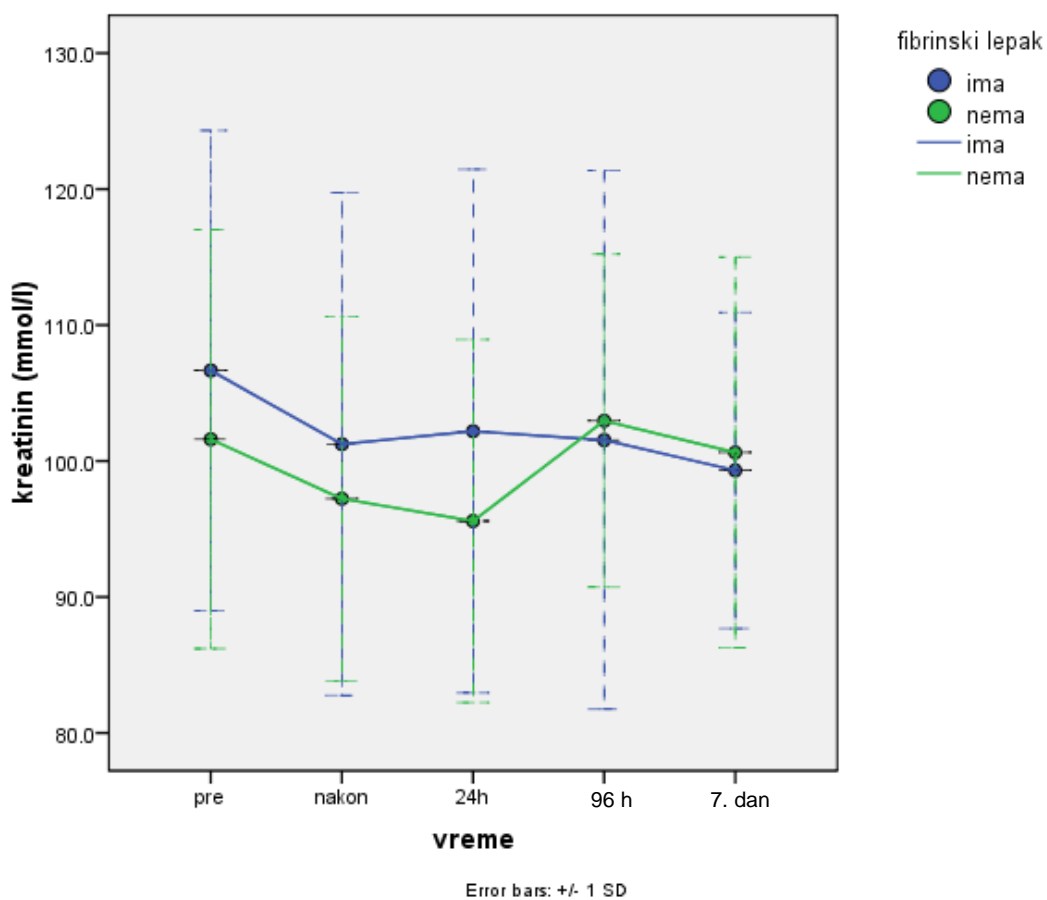
Hematološki i biohemijski nalazi kod grupe A i B analizirani u 5 vremenskih intervala (pre gađanja, nakon gađanja tokom PHO, na RR 24 časa nakon PHO, nakon 96 časova i 7. dana od PHO).

V 4. 1. Biohemijski rezultati



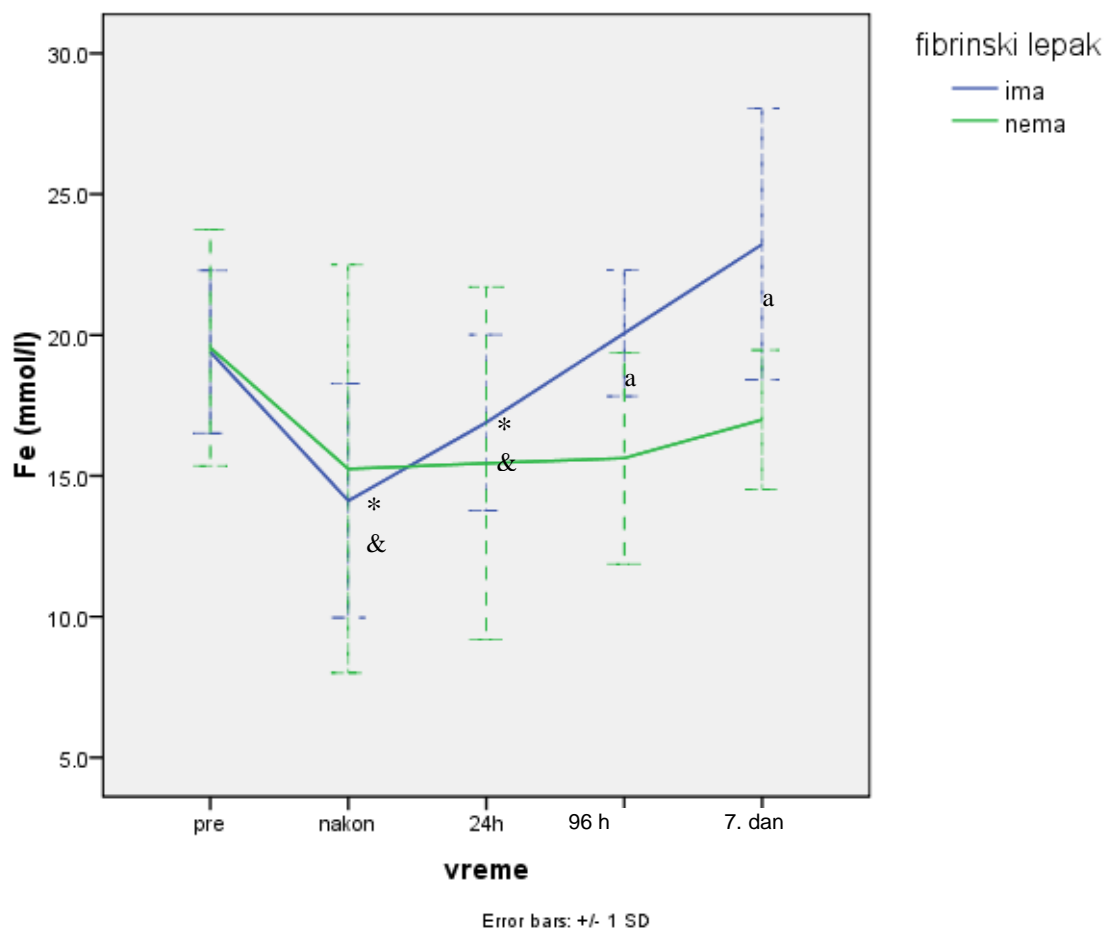
Grafikon 2. Promene vrednosti uree tokom perioda praćenje u grupi sa i bez FLA

Na Grafiku 2. prikazane su vrednosti uree tokom ispitivanja. Poređenjem srednjih vrednosti uočavamo da je došlo do statistički signifikantnih promena vrednosti tokom vremena, kako u grupi B gde je primenjen FLA ($F=15.2$; $p<0.01$) tako i u grupi A bez FLA ($F=4.2$; $p<0.01$). Post hoc analizom smo utvrdili da se vrednost ureje nakon 96 časova statistički signifikantno razlikovala od vrednosti u svim ostalim merenjima ($p<0.05$) (u obe grupe).



Grafikon 3. Promene vrednosti kreatinina tokom period praćenja u grupama sa i bez FLA

Praćenjem promena kreatina u grupi B (FLA) ($F=0.15$; $p>0,05$) kao i u grupi A bez FLA ($F=0.3$; $p>0,05$), ne uočavamo statistički signifikantne promene vrednosti kreatinina (Grafikon 3).



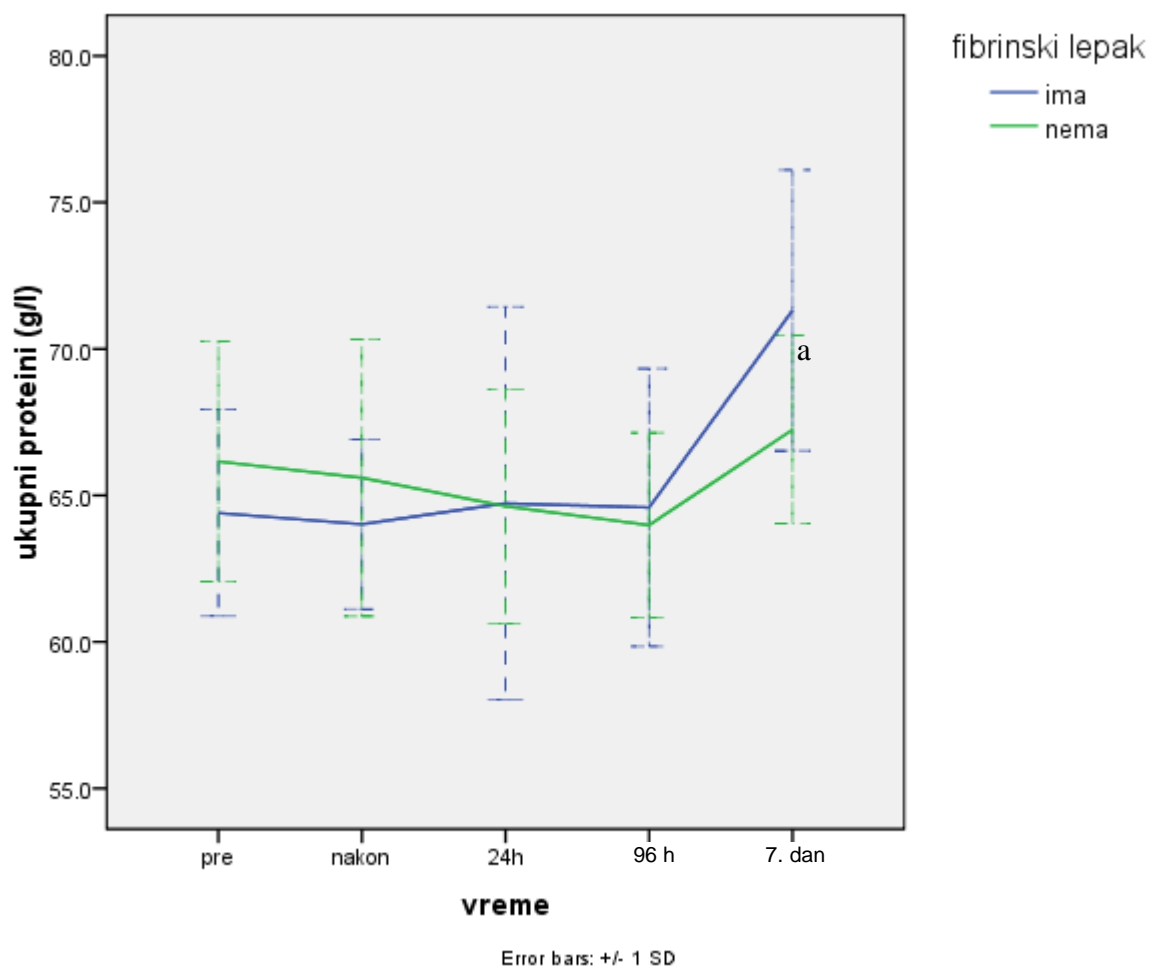
Student t test: ^ap<0,05 između grupa sa i bez FLA

ANOVA za grupu B (FLA) (F=5,5; p<0,01), Post Hoc analiza *p<0,05 vs 96 h;

ANOVA za grupu A (F=0,7; p>0,05)

Grafikon 4. Promene vrednosti serumskog gvožđa tokom period praćenja u grupama sa i bez FLA

Na grafiku 4 prikazane su vrednosti serumskog gvožđa tokom vremena. Poređenjem srednjih vrednosti uočavamo da je došlo do statistički signifikantnih promena vrednosti tokom vremena, kako u grupi B (FLA) (F=15,2; p<0,01) tako i u grupi A bez FLA (F=4,2; p<0,01). Post hoc analizom smo utvrdili da se vrednost serumskog gvožđa u grupi B (FLA) nakon sedmog dana statistički signifikantno razlikovala od vrednosti u svim ostalim merenjima sem početnog (p<0.05). U grupi A zapaženo je značajno smanjenje vrednosti serumskog gvožđa u odnosu na početno merenje.



Student t test: ^a $p < 0.05$ između grupa sa i bez fibrinskog lepka

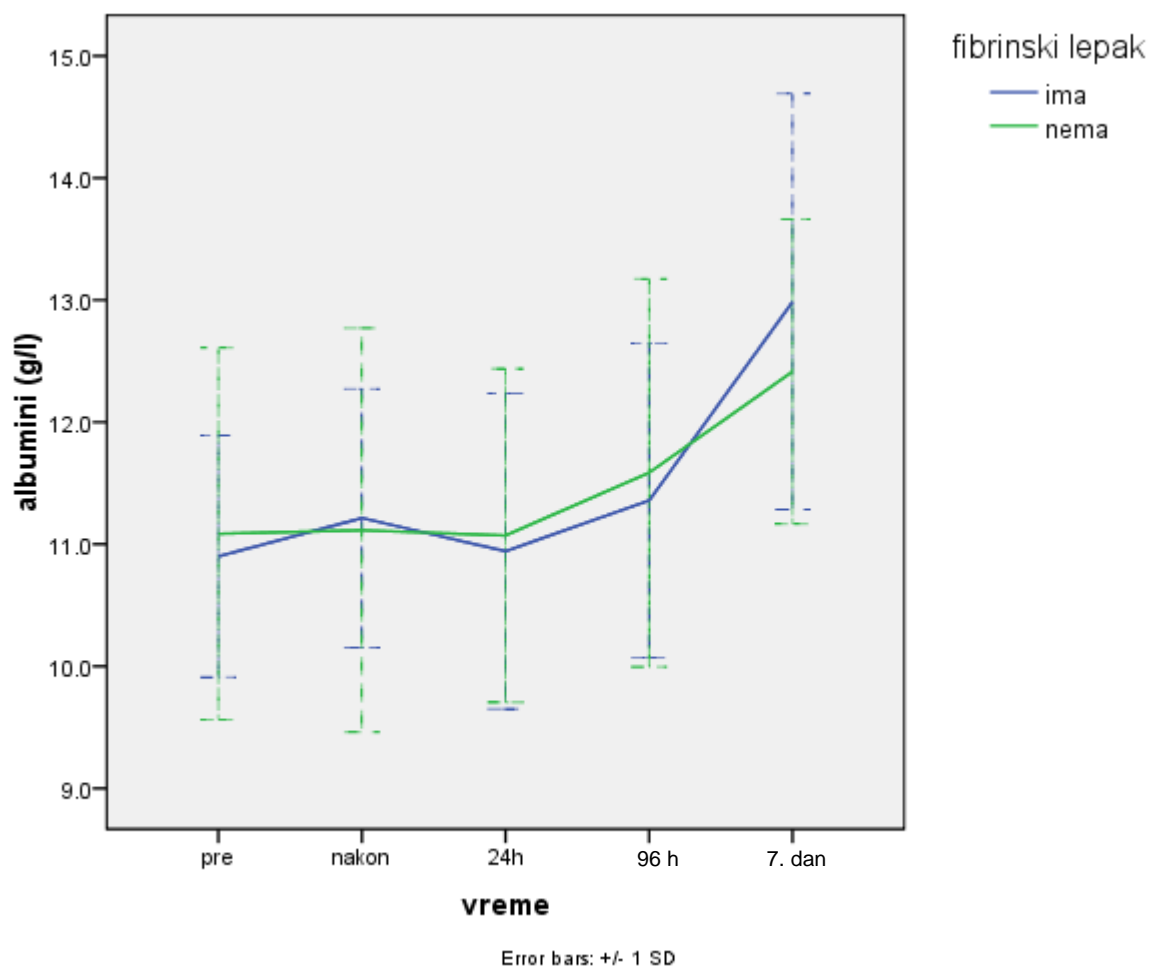
ANOVA za grupu B (FLA) ($F=2,56$; $p > 0,05$)

ANOVA za grupu A ($F=0,6$; $p > 0,05$)

Grafikon 5. Promene vrednosti serumskih proteina tokom perioda praćenja u grupama sa i bez FLA

Praćenjem promena vrednosti serumskih proteina u grupi B (FLA) ($F=2,56$; $p > 0,05$), kao i u grupi A bez FLA ($F=0,6$; $p > 0,05$), ne uočavamo statistički signifikantne promene vrednosti kreatinina.

Razlika u analiziranom parametru uočava se sedmog dana nakon ranjavanja kada je vrednost u grupi A iznosila 67,24 sa standarnom devijacijom od 3,47 i bila statistički signifikantno niža od vrednosti u grupi B kod koje je analizirani parametar iznosio 71,31 sa SD od 5,18 (Grafikon 5).

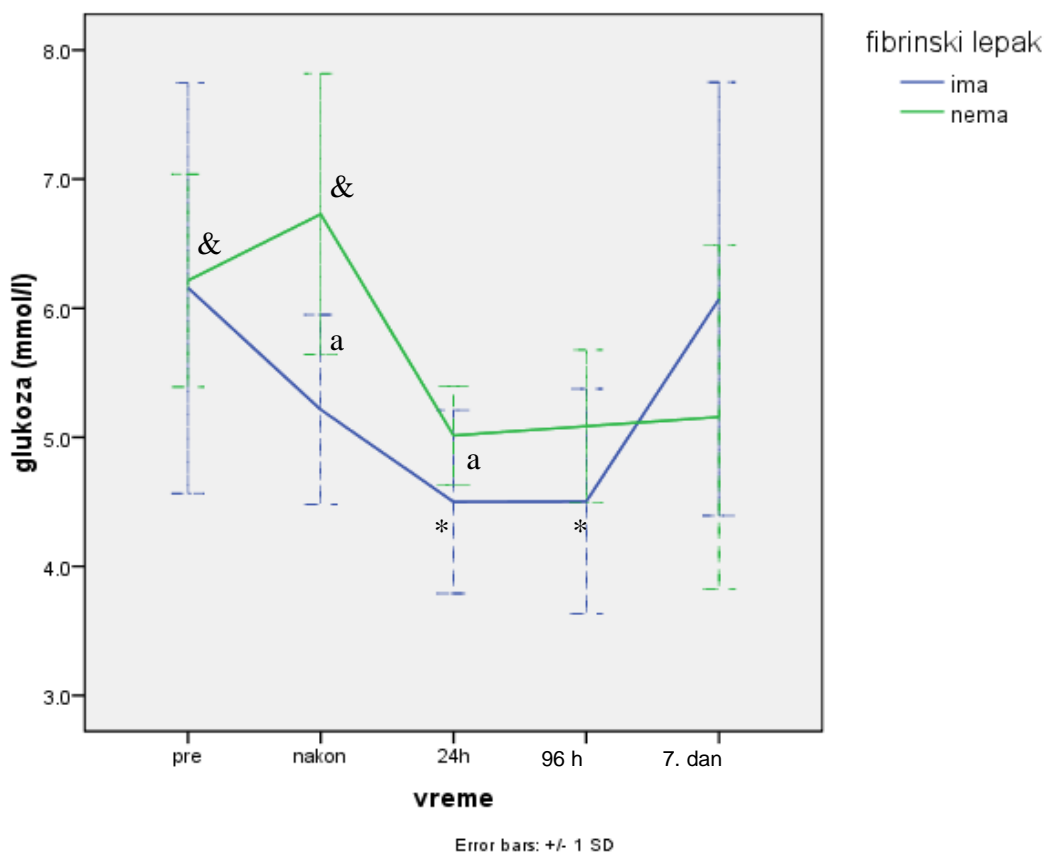


ANOVA za grupu B (FLA) ($F=2.67$; $p>0,05$)

ANOVA za grupu A ($F=0.9$; $p>0,05$)

Grafikon 6. Promene vrednosti serumskih albumina tokom perioda praćenja u grupama sa i bez FLA

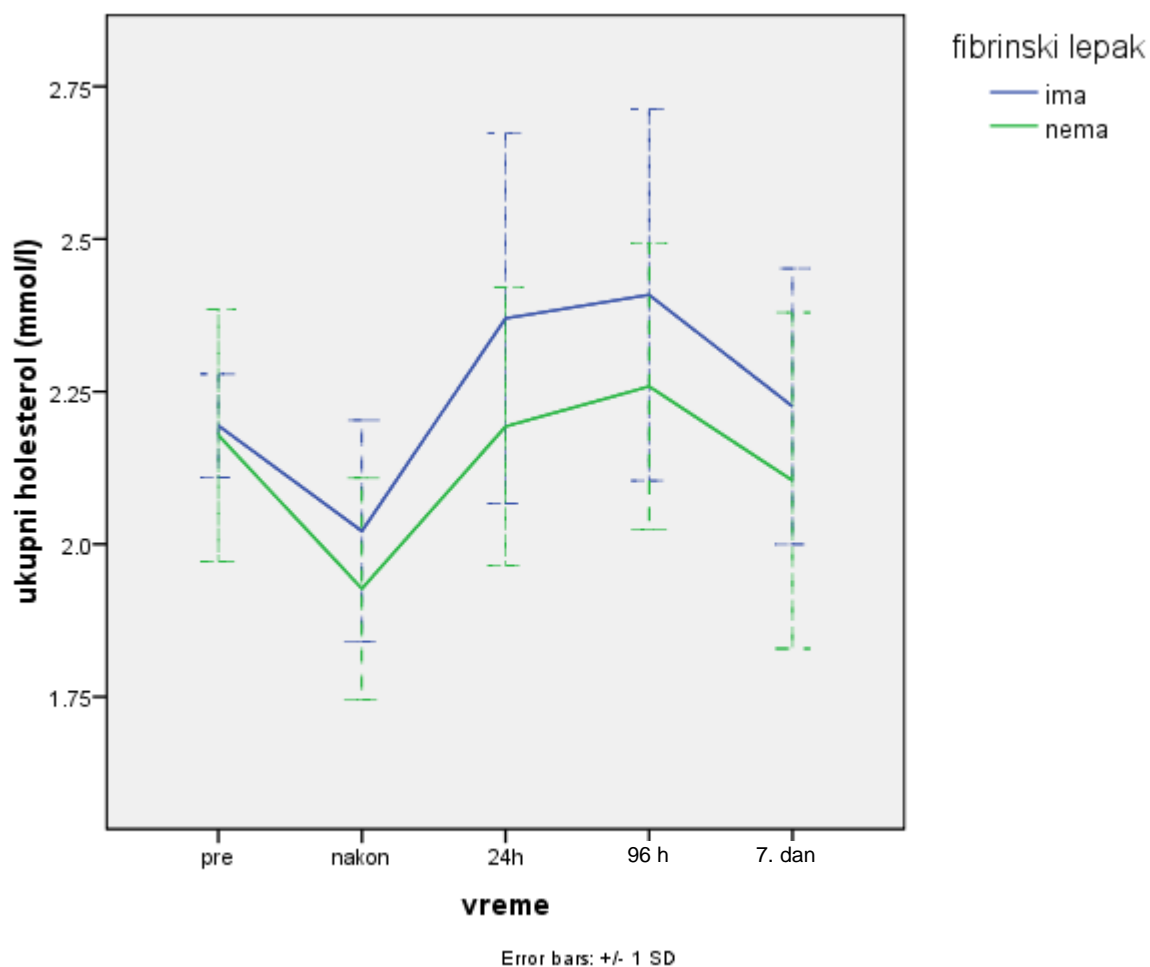
Praćenjem promena vrednosti serumskih albumina u grupi B (FLA) ($F=2.67$; $p>0,05$) kao i u grupi A bez FLA ($F=0.9$; $p>0,05$), ne uočavamo statistički signifikantne promene. Značajnih razlika nije bilo ni između merenog parametra između grupa u istim fazama merenja (Grafikon 6).



Student t test: ^ap<0.05 između grupa sa i bez fibrinskog lepka
 ANOVA za grupu B (FLA) (F=2,72; p<0,05), Post Hoc analiza *p<0,05 vs 24 h i 96 h
 ANOVA za grupu A (F=4,4; p<0,01), Post Hoc analiza &p<0,05 vs. 24h, 96 h i 7. dana
 Grafikon 7. Promene vrednosti glukoze tokom perioda praćenja u grupama sa i bez FLA

Na grafiku 7 prikazana su vrednosti glukoze tokom vremena. Poređenjem srednjih vrednosti uočavamo da je došlo do statistički signifikantnih promena vrednosti tokom vremena, kako u grupi B (FLA) (F=2,72; p<0,05) tako i u grupi A bez FLA (F=4,4; p<0,01). Post hoc analizom smo utvrdili da se vrednost glukoze u grupi B (FLA) nakon sedmog dana i pre ranjavanja statistički signifikantno razlikovala od vrednosti u svim ostalim merenjima sem pre ranjavanja (p<0.05). U grupi A došlo je do skoka glukoze nakon ranjavanja i do značajnog smanjenja 24 h, 96 h i 7. dana nakon ranjavanja.

Između grupe A i grupe životinja B kod kojih je primenjen FLA, uočava se statistička značajna razlika nakon gađanja i sedmog dana posle ranjavanja.



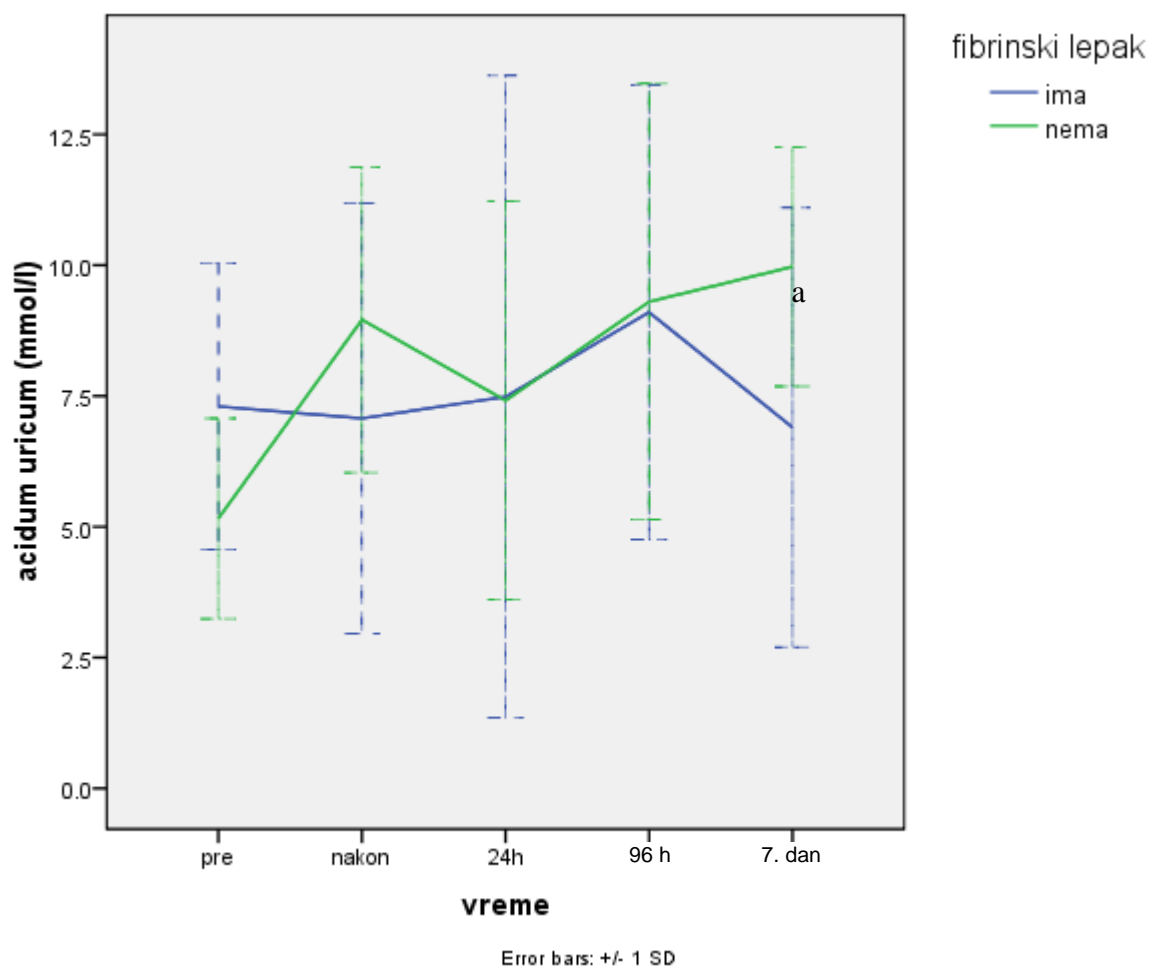
ANOVA za grupu B (FLA) ($F=2,58$; $p>0,05$)

ANOVA za grupu A ($F=1,8$; $p>0,05$)

Grafikon 8. Promene vrednosti holesterola tokom perioda praćenja u grupama sa i bez FLA

Praćenjem promena vrednosti holesterola u grupi B (FLA) ($F=2,58$; $p>0,05$) kao i u grupi A ($F=1,8$; $p>0,05$), ne uočavamo statistički signifikantne promene.

Značajnih razlika nije bilo ni između merenog parametra među grupama A i B u istim fazama merenja.



Student t test: ^a $p < 0.05$ između grupa sa i bez FLA

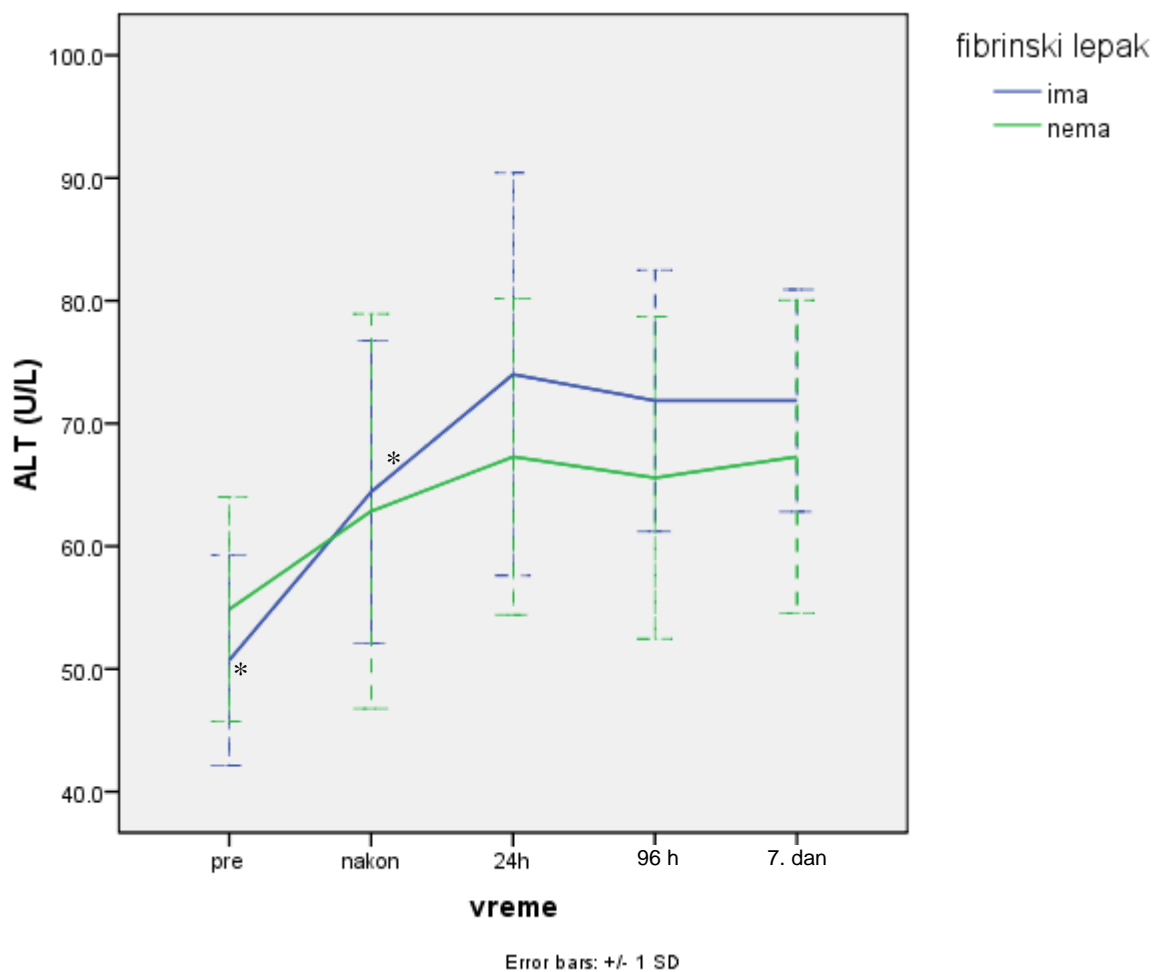
ANOVA za grupu B (FLA) ($F=0,23$; $p > 0,05$)

ANOVA za grupu A ($F=2,24$; $p > 0,05$)

Grafikon 9. Promene vrednosti acidum uricum tokom perioda praćenja u grupama sa i bez FLA

Praćenjem promena vrednosti acidum uricuma u grupi B (FLA) ($F=0,23$; $p > 0,05$), kao i u grupi A ($F=2,24$; $p > 0,05$), ne uočavamo statistički signifikantne promene.

Statistički značajnih razlika je bilo kod merenog parametra između grupa sedmog dana merenja (Grafikon 9).



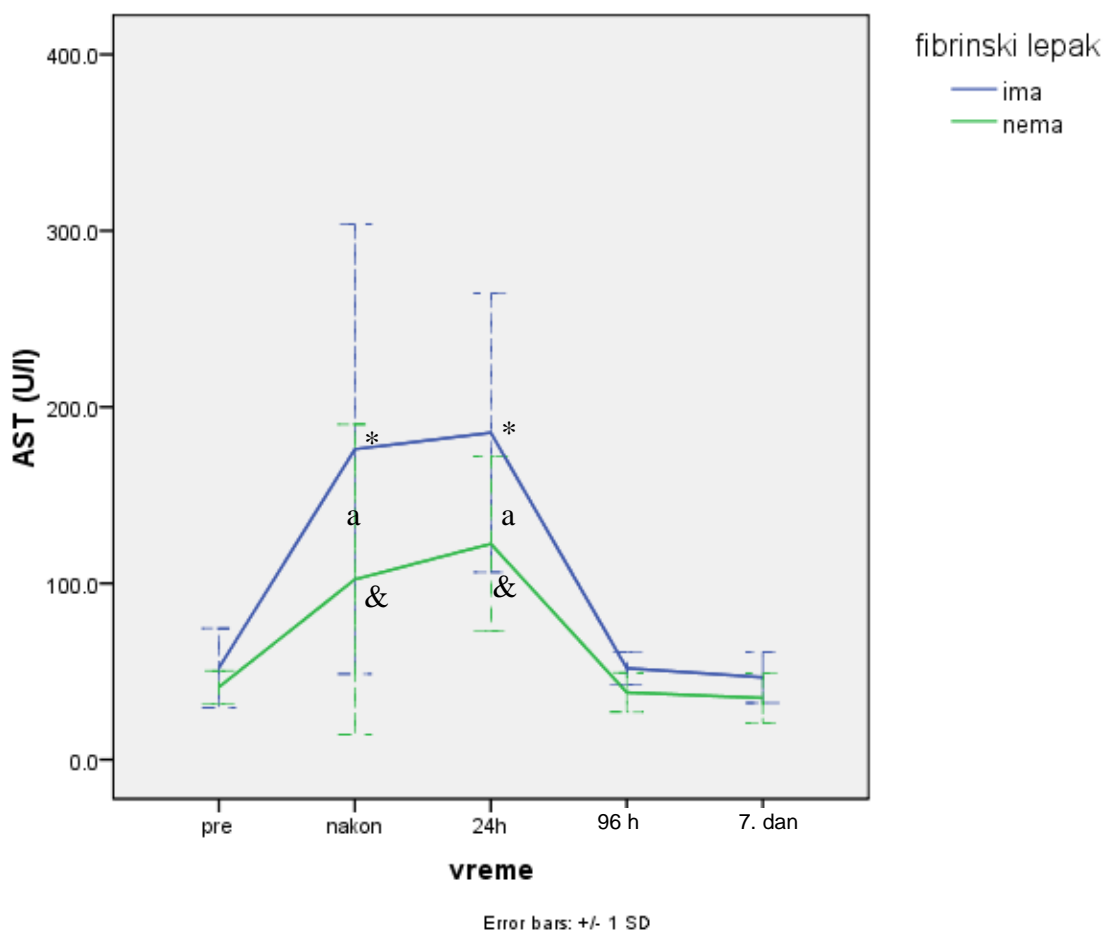
ANOVA za grupu B (FLA) ($F=3.9$; $p<0.01$), Post Hoc analiza $*p<0.05$ vs 24 h, 96 h i 7. dana.
ANOVA za grupu A ($F=0.9$; $p>0.05$)

Grafikon 10. Promene vrednosti ALT tokom perioda praćenja u grupama sa i bez FLA

Na grafiku 10 prikazane su vrednosti ALT tokom vremena. Poređenjem srednjih vrednosti uočavamo da je došlo do statistički signifikantnih promena vrednosti tokom vremena i to samo u grupi B (FLA) ($F=3.9$; $p<0.01$), dok u grupi A nema značajne razlike ($F=0.9$; $p>0.05$).

Iz tabela se vidi porast vrednosti ALT u obe grupe uzoraka krvi do 24 časa posle ranjavanja. Minimalni pad vrednosti ALT uočava se kod obe grupe četvrtog i sedmog dana, ali još uvek iznad vrednosti pre ranjavanja ($p<0.05$).

U grupi životinja B kod kojih je primenjen FLA porast nivoa ALT nakon 24 časa je statistički značajan ($p<0.05$).



Student t test: ^ap<0.05 između grupa sa i bez FLA

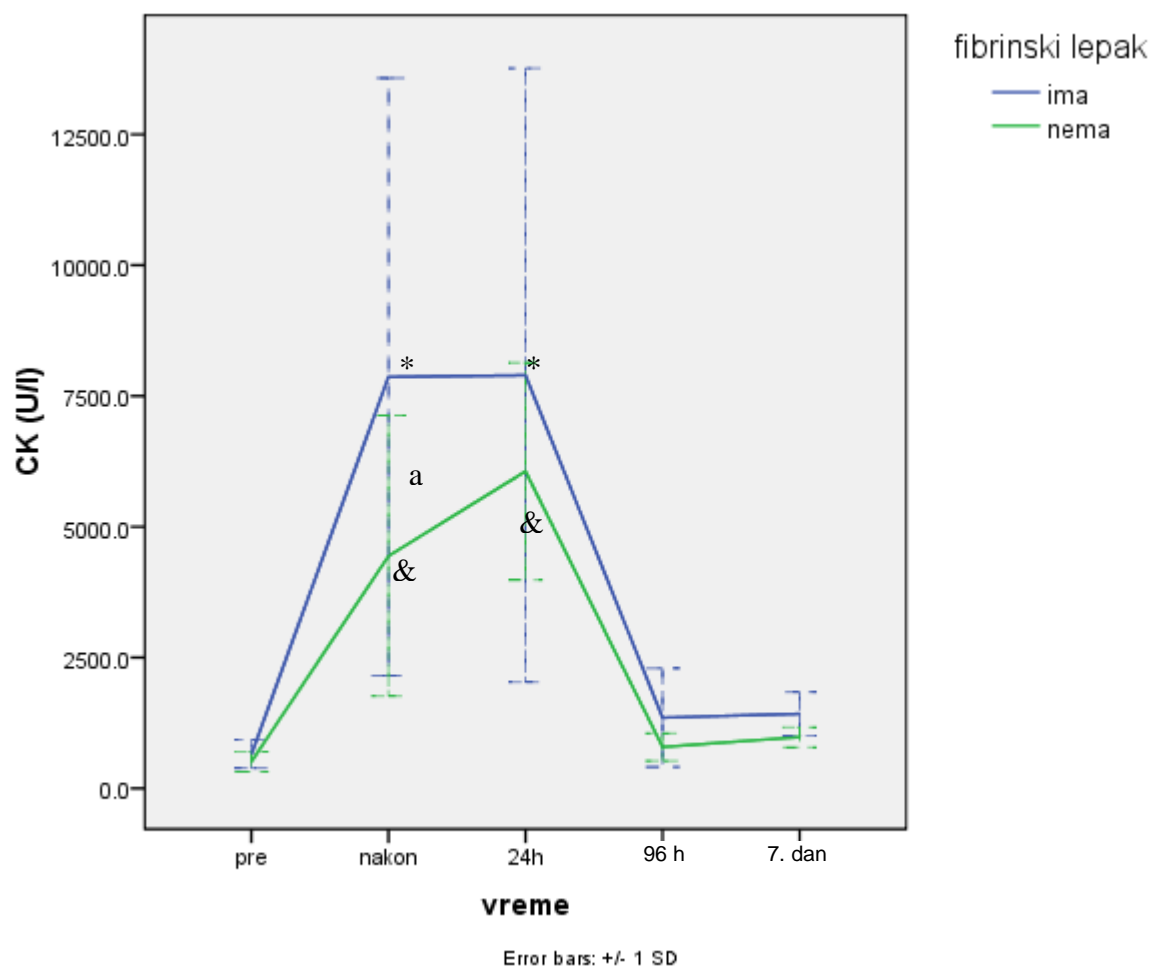
ANOVA za grupu B (FLA) (F=6.57; p<0.01), Post Hoc analiza *p<0.05 vs pre, 24 h i 96 h.

ANOVA za grupu A (F=4.8; p<0.01), Post Hoc analiza &p<0.05 vs pre, 24 h i 96 h.

Grafikon 11. Promene vrednosti AST tokom perioda praćenja u grupama sa i bez FLA

Analizom varijanse utvrdili smo da postoji statistički signifikantna promena vrednosti AST tokom vremena, kako kod grupe životinja B (FLA) (F=6.57; p<0.01), tako i kod onih kod kojih FLA nije korišćen (F=4.8; p<0.01).

U obe grupe je došlo do značajnog porast nivoa AST nakon ranjavanja i 24 časa nakon hirurške obrade a zatim se taj nivo vraća na prvobitne vrednosti (Grafikon 11).



Student t test: ^ap<0.05 između grupa sa i bez FLA

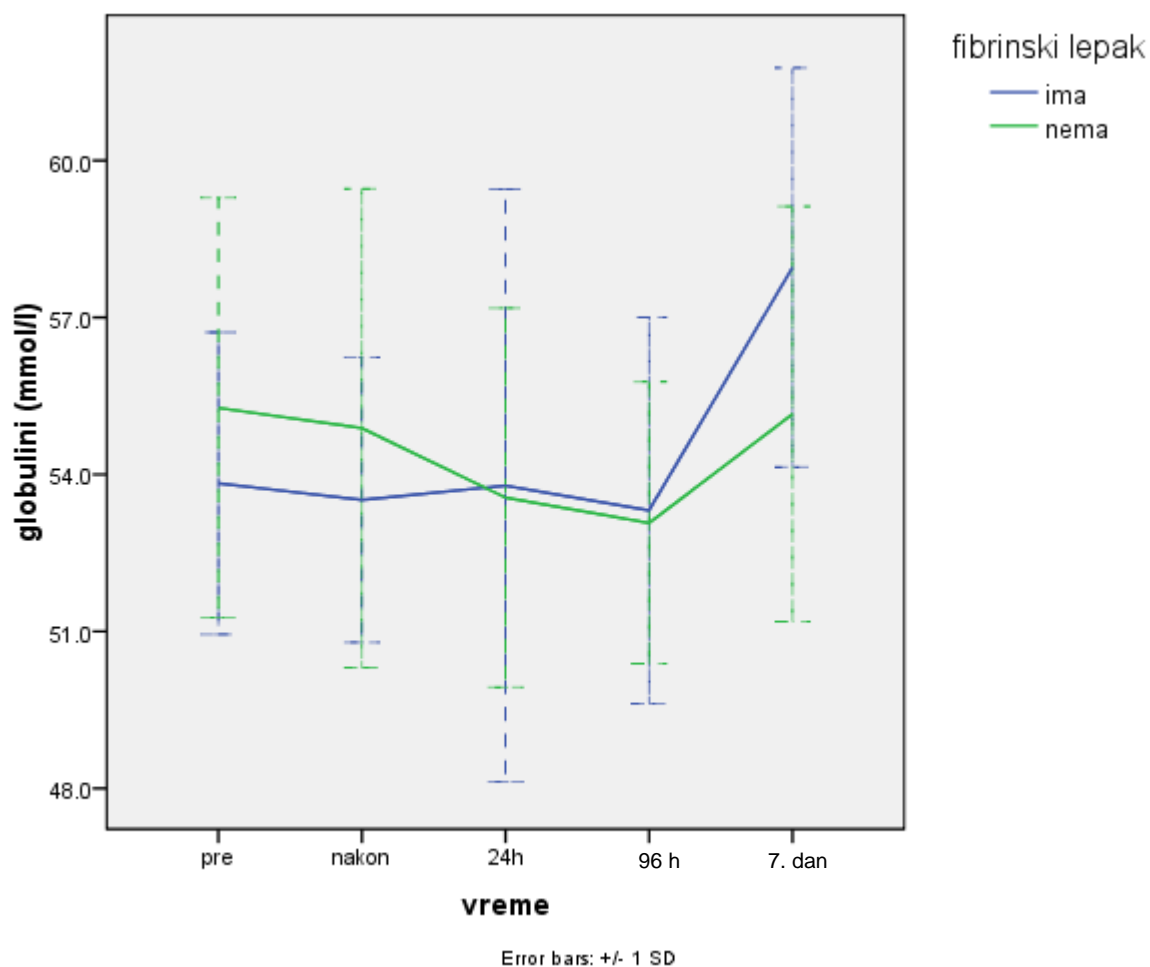
ANOVA za grupu B (FLA) (F=6.01; p<0.01), Post Hoc analiza *p<0.05 vs pre, 24 h i 96 h.

ANOVA za grupu A (F=16.4; p<0.01), Post Hoc analiza &p<0.05 vs pre, 24 h i 96 h.

Grafikon 12. Promene vrednosti CK tokom perioda praćenja u grupama sa i bez FLA

Do značajnih promena CK u toku vremena došlo je u obe grupe: ANOVA za grupu B (FLA) (F=6.01; p<0.01), ANOVA za grupu A (F=16.4; p<0.01).

Vrednost CK raste u obe ispitivane grupe prvih 24 časa. Nakon 96 časova, kao i sedmog dana vrednosti su u padu, blizu granice normale. Nešto veća vrednost CK u grupi sa FLA, neposredno nakon gađanja, ukazuje na obimniju destrukciju skeletnih mišića (p<0,05).



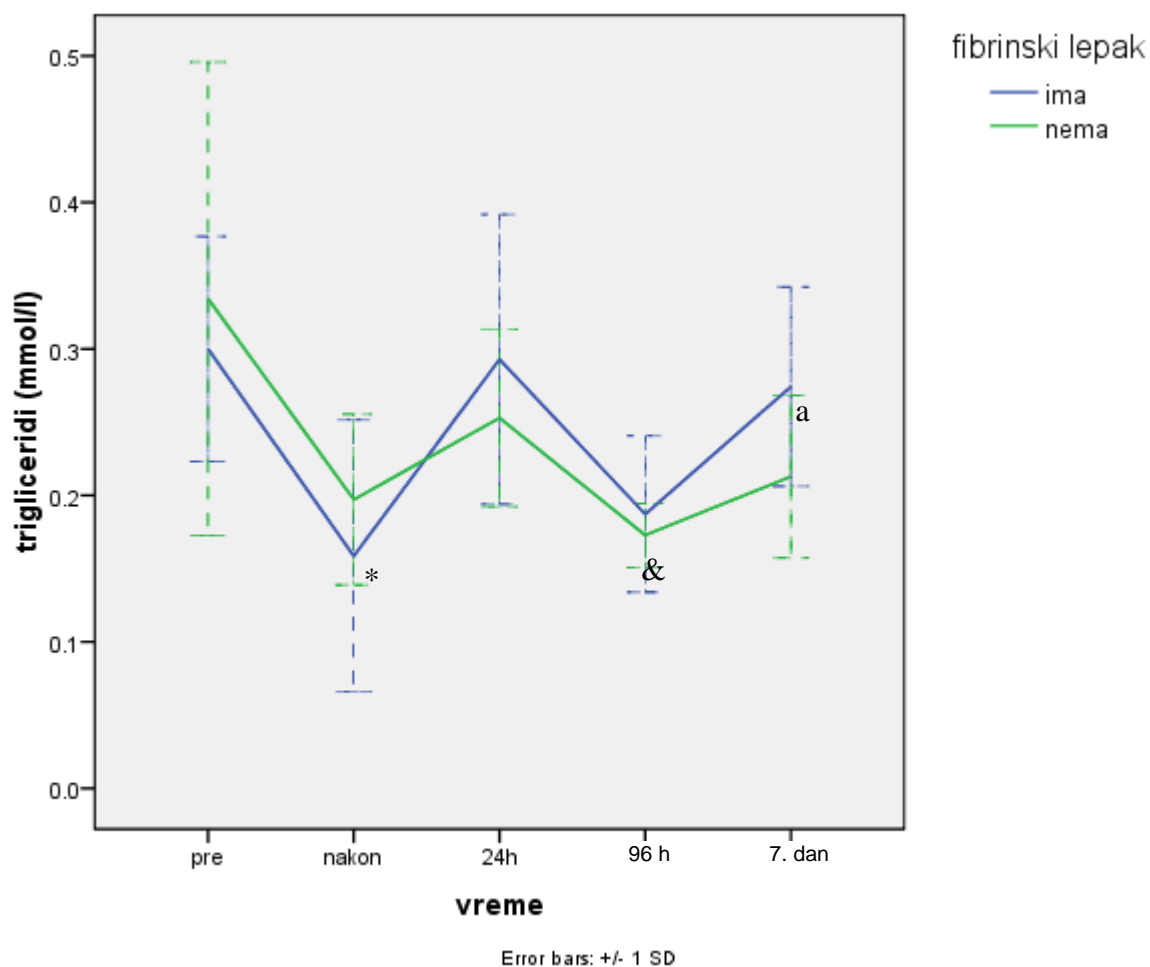
ANOVA za grupu B (FLA) ($F=1,5$; $p>0,05$)

ANOVA za grupu A ($F=0,4$; $p>0,05$)

Grafikon 13. Promene vrednosti globulina tokom perioda praćenja u grupama sa i bez FLA

Praćenjem promena vrednosti globulina u grupi B (FLA) ($F=1,5$; $p>0,05$) kao i u grupi A ($F=0,4$; $p>0,05$), ne uočavamo statistički signifikantne promene.

Statistički značajnih razlika nije bilo ni između merenog parametra ni među grupama u istim fazama merenja.



Student t test: ^a $p < 0.05$ između grupa sa i bez FLA

ANOVA za grupu B (FLA) ($F=3,9$; $p < 0,01$), Post Hoc analiza $*p < 0,05$ vs ostala merenja

ANOVA za grupu A ($F=3,2$; $p < 0,05$), Post Hoc analiza $&p < 0,05$ vs pre

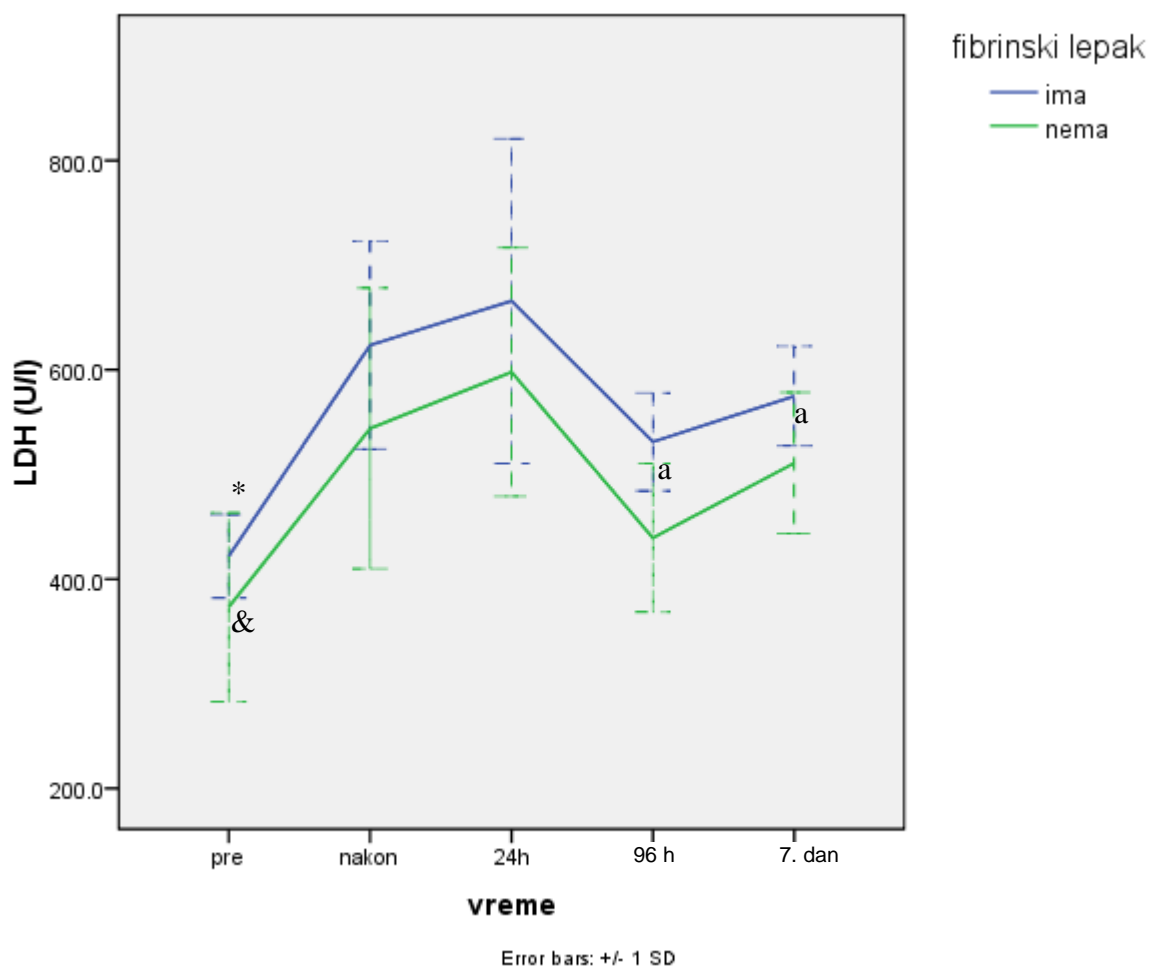
Grafikon 14. Promene vrednosti triglicerida tokom perioda praćenja u grupama sa i bez FLA

Do značajnih promena vrednosti triglicerida u toku vremena došlo je u obe grupe:

ANOVA za grupu B (FLA) ($F=3,9$; $p < 0,01$), ANOVA za grupu A ($F=3,2$; $p < 0,05$).

Do statistički značajnog pada vrednosti triglicerida došlo je nakon ranjavanja, kao i 96 časova kasnije, dok je u ostalim merenjima (24 časa i sedmog dana nakon ranjavanja) uočen porast vrednosti ovog parametra.

Statistički značajna razlika između grupa uočena je sedmog dana nakon ranjavanja ($p < 0,05$).



Student t test: ^ap<0.05 između grupa sa i bez FLA

ANOVA za grupu B (FLA) (F=6,6; p<0,01), Post Hoc analiza *p<0,05 vs ostala merenja

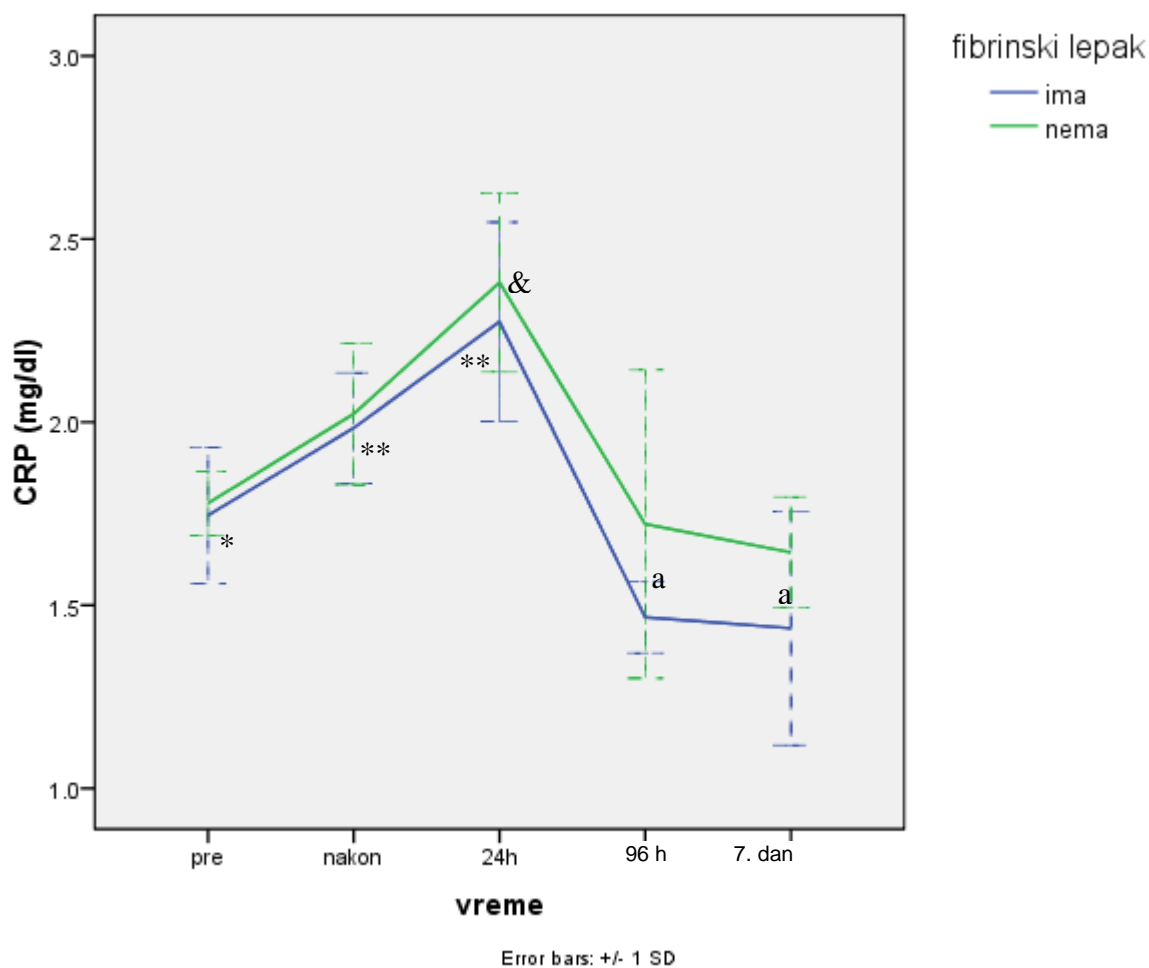
ANOVA za grupu A (F=4,6; p<0,05), Post Hoc analiza &p<0,05 vs ostala merenja

Grafikon 15. Promene vrednosti LDH tokom perioda praćenja u grupama sa i bez FLA

Vrednosti LDH su se menjale tokom vremena u obe grupe: ANOVA za grupu B (FLA) (F=6,6; p<0,01), ANOVA za grupu A (F=4,6; p<0,05).

U svim merenjima u obe grupe vrednosti LDH su bile više u odnosu na početno merenje. Do 24. časa se beleži rast ovog parametra a nakon toga njegov pad (p<0,05).

Vrednost LDH je bila statistički signifikantno viša u grupi B (FLA) 96 časova i sedmog dana nakon merenja. U ostalim merenjima statistički nije bilo razlike.



Student t test: ^ap<0,05 između grupa sa i bez FLA

ANOVA za grupu B (FLA) (F=15,5; p<0,01), Post Hoc analiza *p<0,05 vs ostala merenja, **p<0,05 vs pre 96 h i 7. dana

ANOVA za grupu A (F=8,7; p<0,01), Post Hoc analiza &p<0,05 vs pre, 96 h i 7. dana.

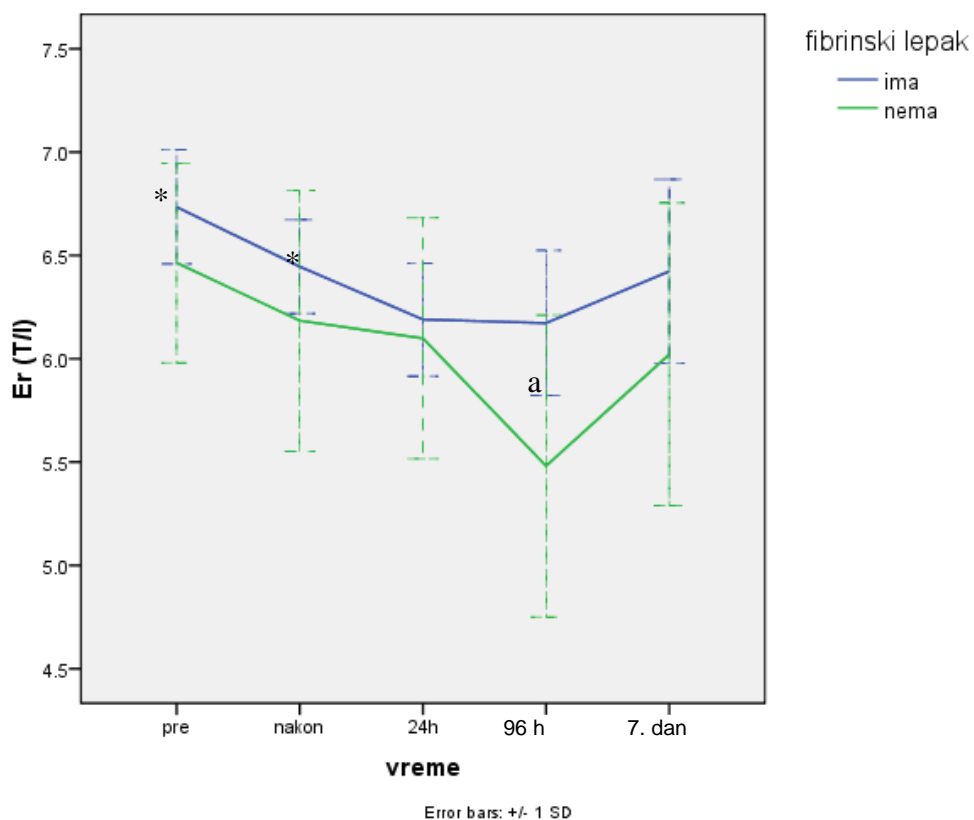
Grafikon 16. Promene vrednosti CRP tokom perioda praćenja u grupama sa i bez FLA

Vrednosti CRP menjale su se tokom vremena: ANOVA za grupu B (FLA) (F=15,5; p<0,01), ANOVA za grupu A (F=8,7; p<0,01).

U obe grupe je došlo do značajnog povećanja vrednosti CRP nakon ranjavanja i 24 časa posle, sa maksimalnim porastom u 24. satu, a zatim do značajnog smanjenja nakon 96 časova i sedmog dana od ranjavanja, kada su zabeležene najniže vrednosti CRP-a.

Značajno više vrednosti CRP-a zabeležene su u grupi A 96 sati i sedmog dana nakon ranjavanja (p<0,05), dok se vrednosti u ostalim merenjima nisu značajno razlikovale.

V 4. 2. Hematološki rezultati



Student t test: ^ap<0,05 između grupa sa i bez FLA

ANOVA za grupu B (FLA) (F=2,99; p<0,05), Post Hoc analiza *p<0,05 vs 24 h i 96 h

ANOVA za grupu A (F=1,8; p>0,05)

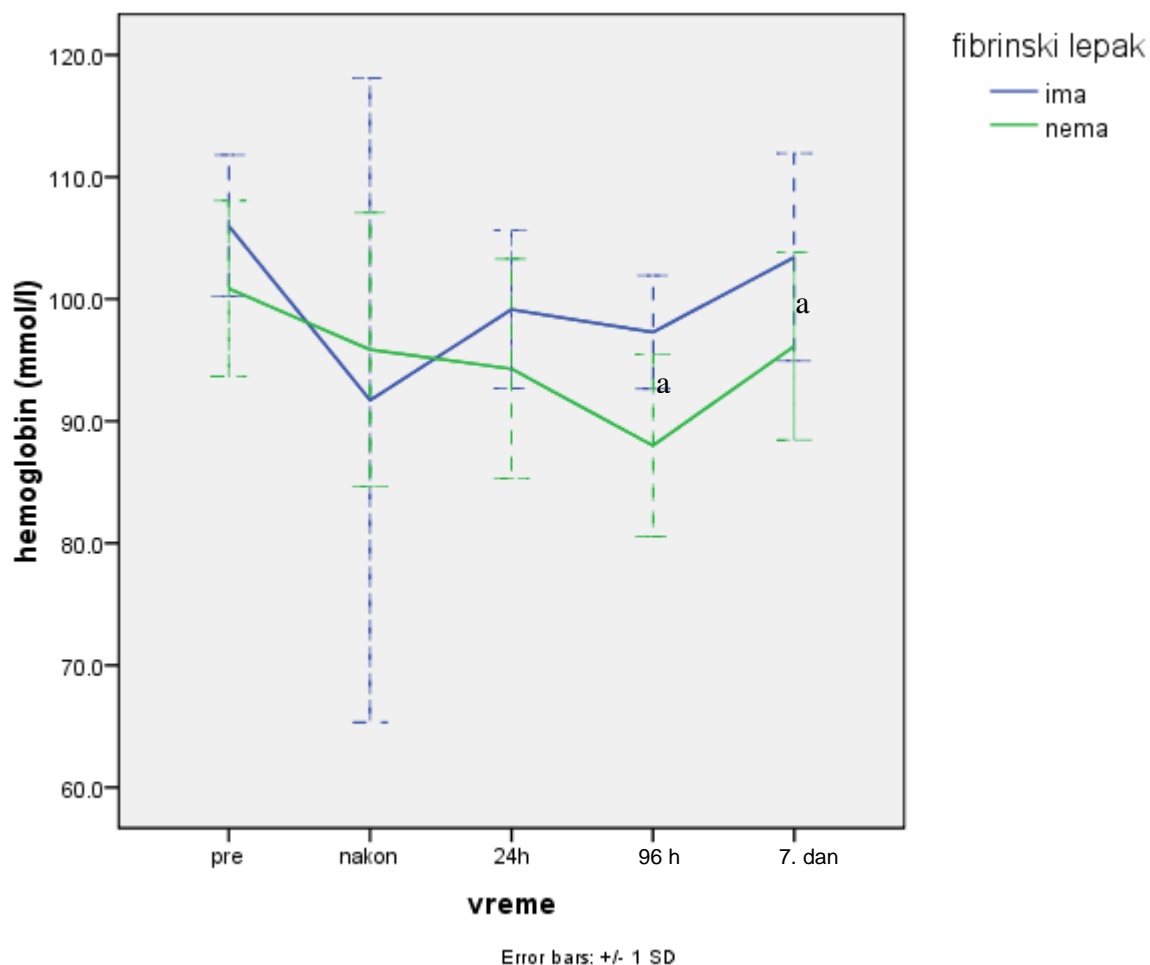
Grafikon 17. Promene broja eritrocita tokom perioda praćenja u grupama sa i bez FLA

Broj eritrocita se statistički signifikantno menjao tokom praćenja u grupi B (FLA) (F=2,99; p<0,05), dok nije bilo značajne razlike u grupi A (F=1,8; p>0,05).

Tokom perioda praćenja zapažen je pad u broju eritrocita 24 časa nakon ranjavanja u obe posmatrane grupe životinja.

Analizom uzoraka krvi 96 časova posle ranjavanja primetna je razlika u broju eritrocita između grupe životinja B kod kojih je primenjen FLA i grupe A kod koje nije primenjen FLA.

Sedmog dana posle ranjavanja primetan je porast broja eritrocita u obe posmatrane grupe i približavanje vrednostima pre ranjavanja.



Student t test: ^ap<0,05 između grupa sa i bez FLA

ANOVA za grupu B (FLA) (F=1,06; p>0,05)

ANOVA za grupu A (F=1,7; p>0,05)

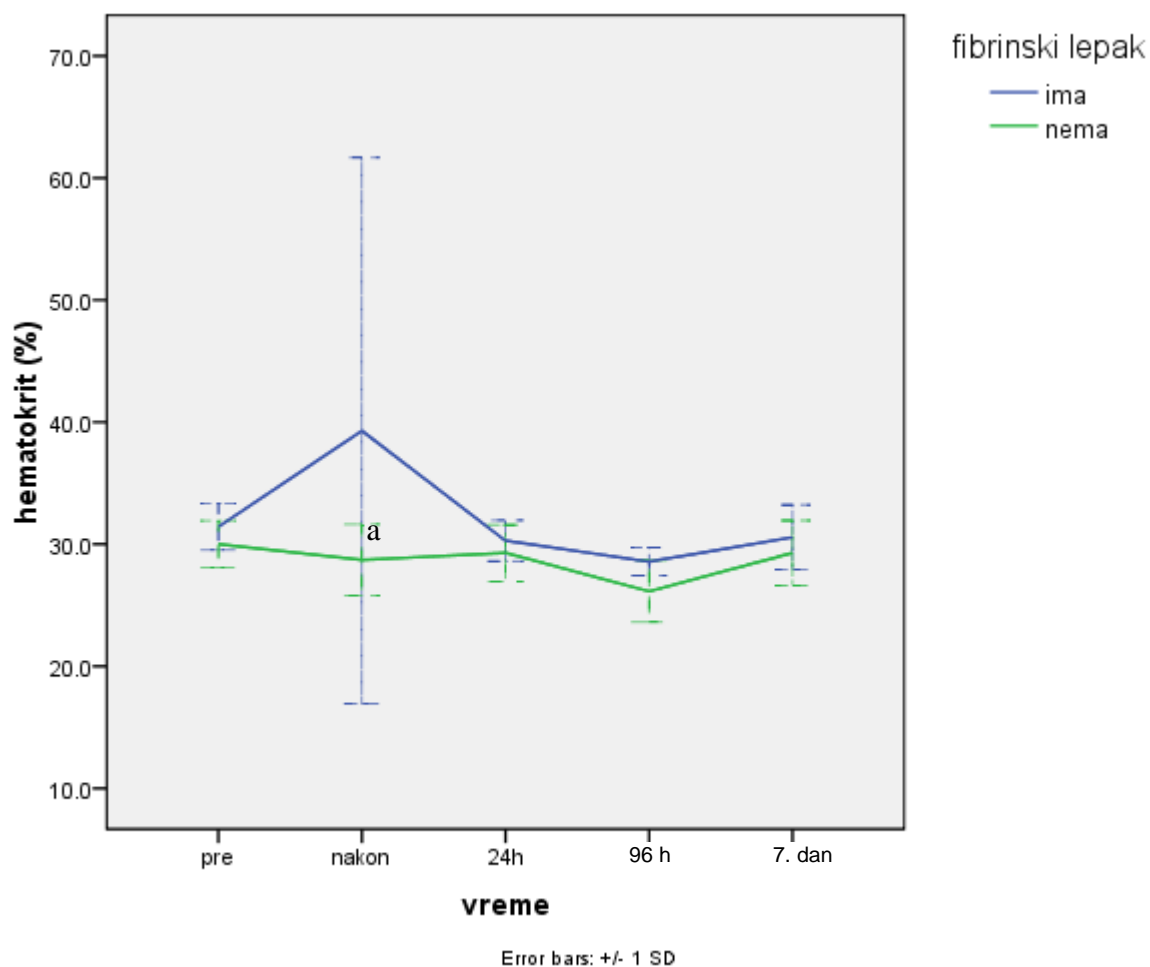
Grafikon 18. Promene vrednosti hemoglobina tokom perioda praćenja u grupama sa i bez FLA

Praćenjem promena vrednosti hemoglobina u grupi B (FLA) (F=1,06; p>0,05) kao i u grupi A (F=1,7; p>0,05), ne uočavamo statistički signifikantne promene.

Značajno više vrednosti hemoglobina bile su u grupi B (FLA) u odnosu na ove u grupi A bez FLA 96 časova i sedmog dana nakon ranjavanja životinja.

Analizom uzoraka krvi 96 časova posle ranjavanja u grupi B sa FLA nema značajnog pada hemoglobina, a u grupi A vrednost hemoglobina se i dalje smanjuje.

Sedmog dana posle ranjavanja raste vrednost hemoglobina u obe posmatrane grupe i približava se vrednostima pre ranjavanja.



Student t test: ^ap<0,05 između grupa sa i bez FLA

ANOVA za grupu B (FLA) (F=1,01; p>0,05)

ANOVA za grupu A (F=2,15; p>0,05)

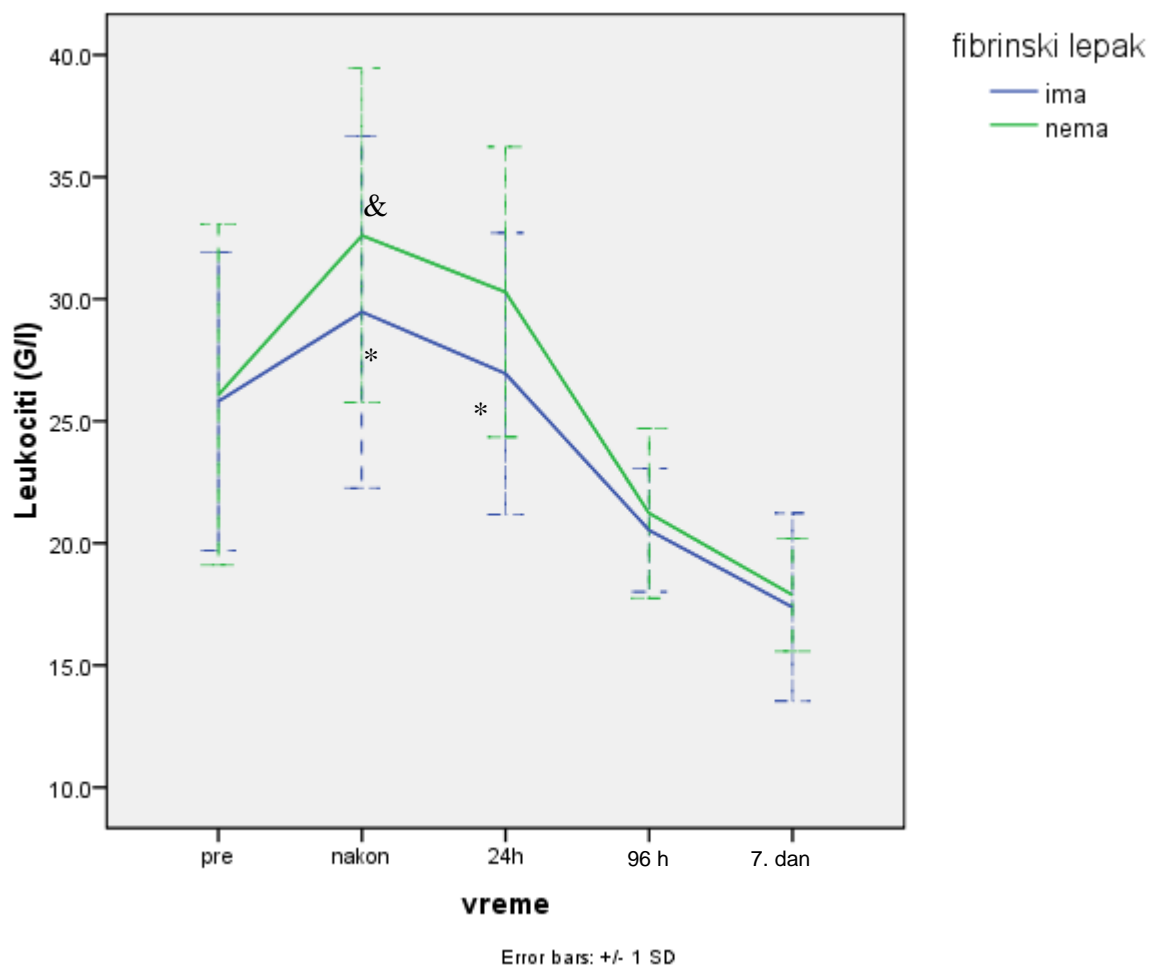
Grafikon 19. Promene vrednosti hematokrita tokom perioda praćenja u grupama sa i bez FLA

Praćenjem promena vrednosti hematokrita u grupi B (FLA) (F=1,01; p>0,05) kao i u grupi A (F=2,15; p>0,05), ne uočavamo statistički signifikantne promene.

Značajno više vrednosti hematokrita bile su u grupi B (FLA) u odnosu na ove u grupi A bez FLA nakon ranjavanja životinja.

Tokom perioda praćenja zapaženo je kontinuirano minimalno smanjenje vrednosti hematokrita do 24 časa nakon ranjavanja u obe posmatrane grupe životinja.

Kod grupe A kod koje nije primenjen FLA, uočava se i dalje blagi pad hematokrita do 96 časova. Sedmog dana posle ranjavanja uočava se porast vrednosti hematokrita u obe posmatrane grupe.



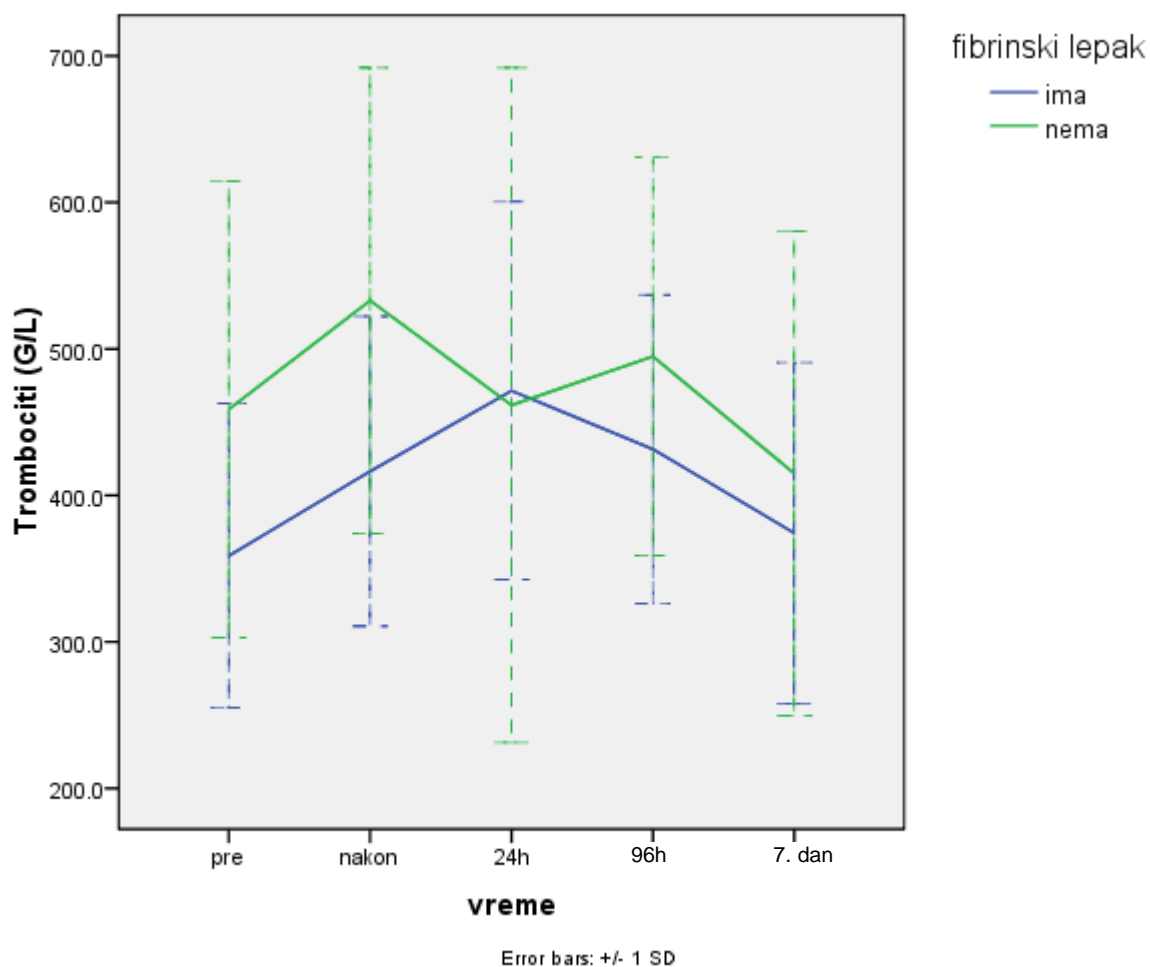
ANOVA za grupu B (FLA) ($F=5,1$; $p<0,01$), Post Hoc analiza $*p<0,05$ vs 96 h i 7. dana.
 ANOVA za grupu A ($F=7,5$; $p<0,01$), Post Hoc analiza $\&p<0,05$ vs pre, 96 h i 7. dan.
 Grafikon 20. Promene vrednosti broja leukocita tokom perioda praćenja u grupama sa i bez primene FLA

Značajne promene u vrednostima broja leukocita zabeležene su u obe grupe: ANOVA za grupu B (FLA) ($F=5,1$; $p<0,01$); ANOVA za grupu A ($F=7,5$; $p<0,01$).

Neposredno nakon ranjavanja kod svih životinja uočava se porast broja leukocita. 24 časa nakon hirurške obrade vrednost broja leukocita je u padu u obe posmatrane grupe, ali je još uvek iznad vrednosti pre ranjavanja svinja.

Pad broja leukocita ispod vrednosti pre ranjavanja, uočava se u obe grupe u uzorcima krvi četvrtog i sedmog dana.

Ne uočava se statistički značajna razlika između posmatranih grupa.



ANOVA za grupu B (FLA) ($F=0,9$; $p>0,05$)

ANOVA za grupu A ($F=0,3$; $p>0,05$)

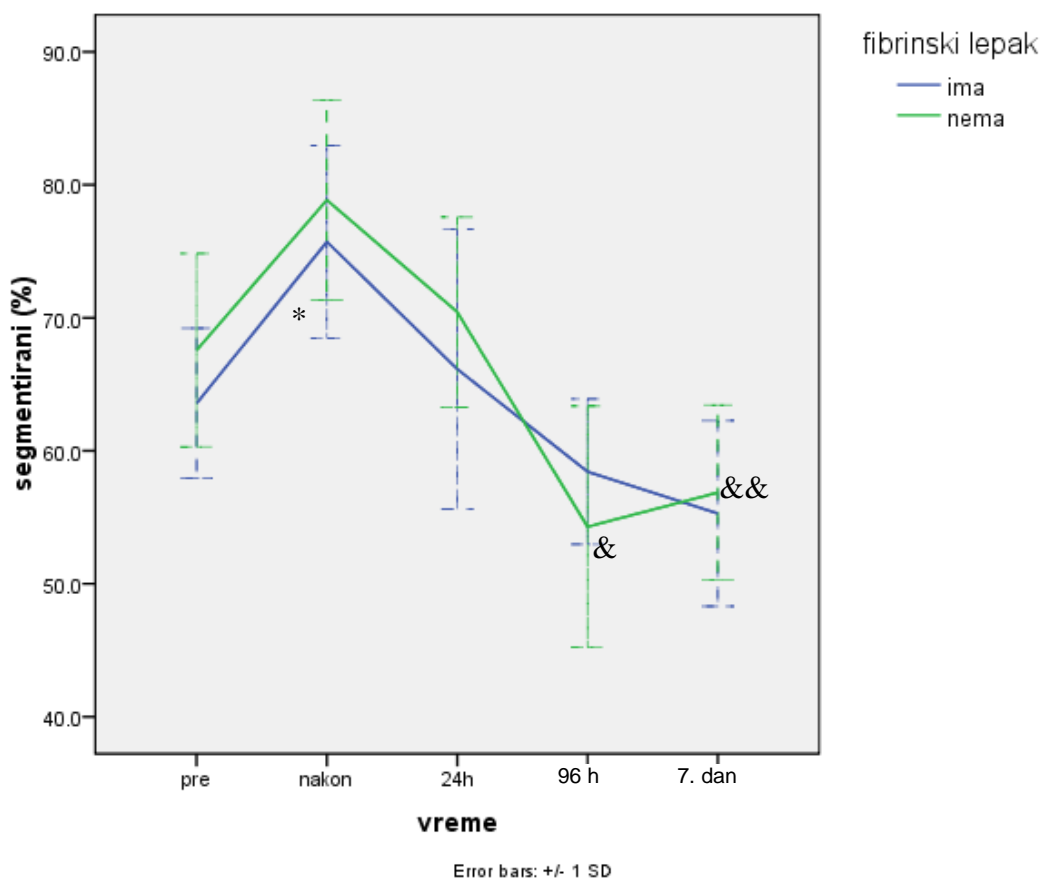
Grafikon 21. Promene vrednosti broja trombocita tokom perioda praćenja u grupama sa i bez primene FLA

Praćenjem promena broja trombocita u grupi B (FLA) ($F=0,9$; $p>0,05$) kao i u grupi A ($F=0,3$; $p>0,05$), ne uočavamo statistički signifikantne promene.

Broj trombocita kod svih eksperimentalnih životinja je u blagom porastu neposredno nakon ranjavanja.

U grupi B gde je primenjen FLA nakon 24 časa uočava se postepeno smanjivanje broja trombocita, ali je sedmog postoperativnog dana, ta vrednost još uvek veća u odnosu na vrednosti pre ranjavanja.

U grupi A gde nije primenjen FLA, vrednost trombocita opada od četvrtog dana, a sedmog dana je ispod vrednosti pre ranjavanja.



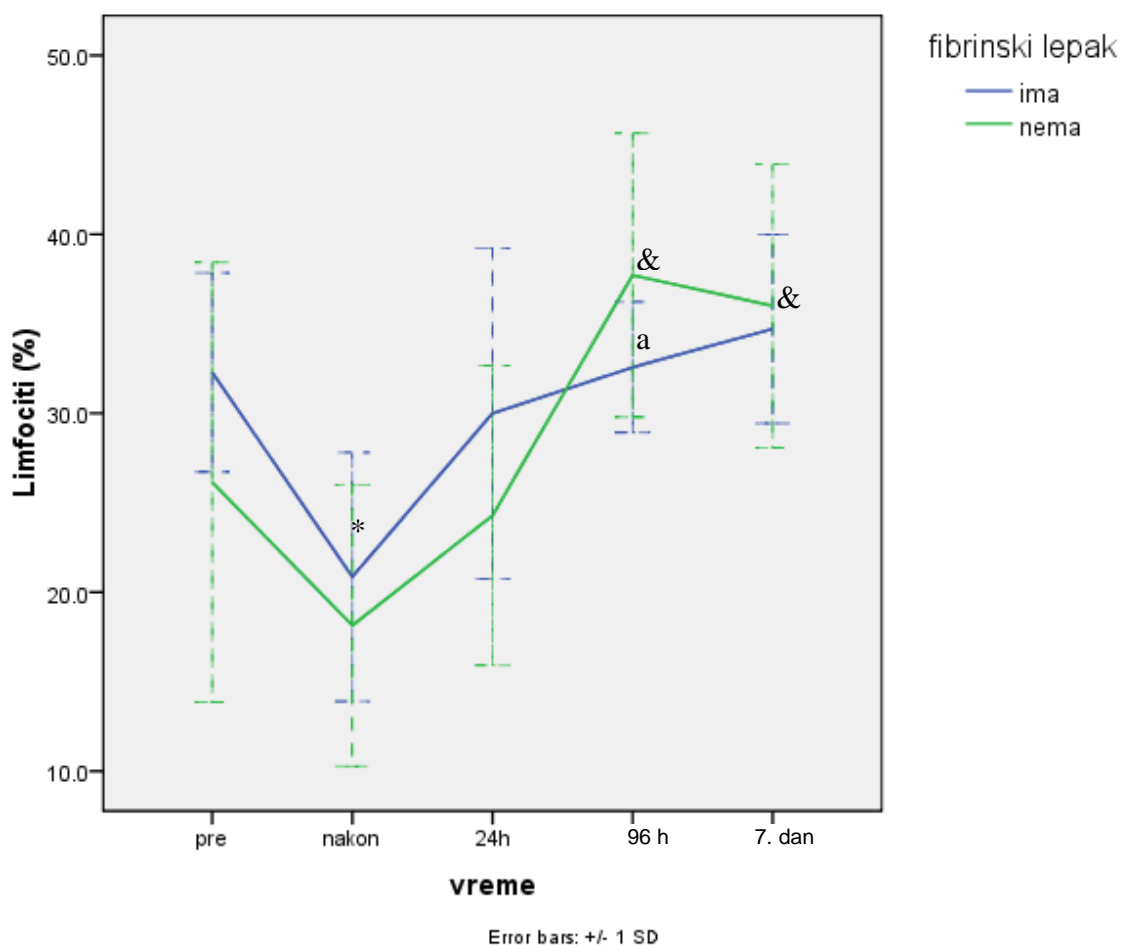
ANOVA za grupu B (FLA) ($F=6,8$; $p<0,01$), Post Hoc analiza $*p<0,05$ vs 96 h i 7. dana
 ANOVA za grupu A ($F=10,6$; $p<0,01$), Post Hoc analiza $\&p<0,05$ vs pre, nakon i 24 h,
 $\&\&p<0,05$ vs nakon i 24 h

Grafikon 22. Promene broja granulocita tokom perioda praćenja u grupama sa i bez FLA

Analizom varijanse uočava se značajna promena broja granulocita u toku vremena:
 ANOVA za grupu B (FLA) ($F=6,8$; $p<0,01$); ANOVA za grupu A ($F=10,6$; $p<0,01$).

Neposredno nakon ranjavanja kod svih životinja uočava se porast broja granulocita. 24 časa nakon hirurške obrade vrednost broja granulocita je u padu u obe posmatrane grupe, ali je još uvek iznad vrednosti pre ranjavanja. Pad broja granulocita ispod vrednosti pre ranjavanja, uočava se u obe grupe u uzorcima krvi četvrtog i sedmog dana.

U grupi A od četvrtog do sedmog dana je prisutan blag porast broja granulocita. Ne uočava se statistički značajna razlika između posmatranih grupa.



Student t test: ^a $p < 0,05$ između grupa sa i bez FLA

ANOVA za grupu B (FLA) ($F=4,2$; $p < 0,01$), Post Hoc analiza $*p < 0,05$ vs pre, 96 h i 7. dana.

ANOVA za grupu A ($F=4,9$; $p < 0,01$), Post Hoc analiza $&p < 0,05$ vs pre, nakon i 24 h.

Grafikon 23. Promene broja limfocita tokom perioda praćenja u grupama sa i bez FLA

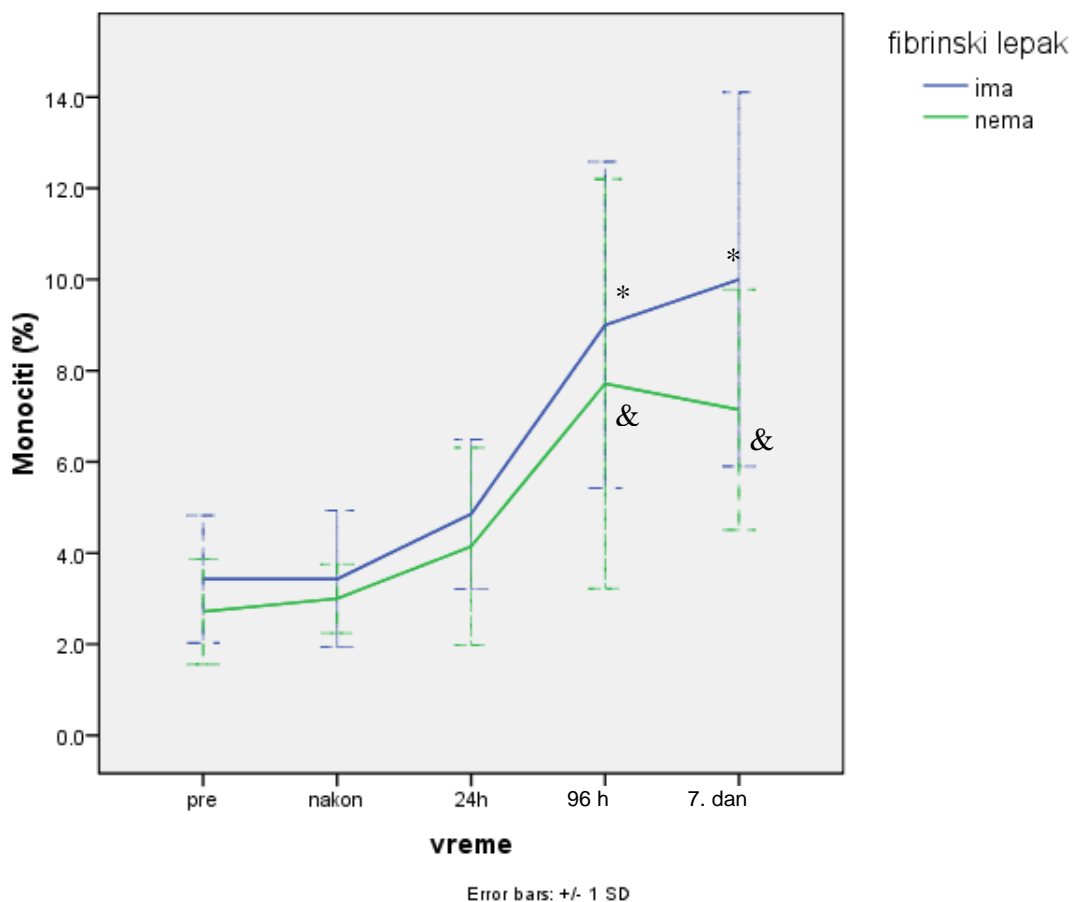
Promene broja limfocita tokom perioda praćenja pokazuju značajne promene u obe grupe: ANOVA za grupu B (FLA) ($F=4,2$; $p < 0,01$); ANOVA za grupu A ($F=4,9$; $p < 0,01$).

Neposredno nakon ranjavanja kod svih životinja uočava se pad broja limfocita. 24 časa nakon hirurške obrade vrednost broja limfocita je u porastu u obe posmatrane grupe, ali ne još uvek iznad vrednosti pre ranjavanja svinja.

Porast broja limfocita iznad vrednosti pre ranjavanja, uočava se u obe grupe u uzorcima krvi četvrtog i sedmog dana.

U grupi A bez FLA od četvrtog do sedmog dana je prisutan blag pad broja limfocita.

Ne uočava se statistički značajna razlika između posmatranih grupa.



ANOVA za grupu B (FLA) ($F=8,07$; $p<0,01$), Post Hoc analiza $*p<0,05$ vs pre, nakon i 24 h
 ANOVA za grupu A ($F=4,8$; $p<0,01$), Post Hoc analiza $&p<0,05$ vs pre i nakon ranjavanja
 Grafikon 24. Promene broja monocita tokom perioda praćenja u grupama sa i bez FLA

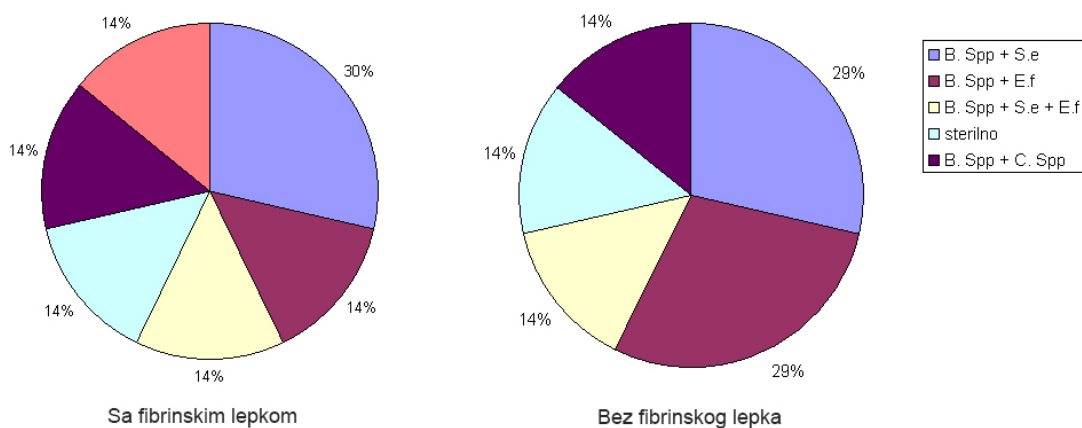
Promene broja monocita tokom perioda praćenja pokazuju značajne promene u toku vremena.

Porast broja monocita iznad vrednosti pre ranjavanja, uočava se u obe grupe u svim posmatranim uzorcima krvi. Najizrazitiji porast vrednosti je između 24 i 96 časova u obe posmatrane grupe.

U grupi A bez FLA od četvrtog do sedmog dana je prisutan blag pad broja monocita. Ne uočava se statistički značajna razlika između posmatranih grupa.

V 5. BAKTERIOLOŠKI NALAZI

V 5. 1. Zastupljenost bakteriološkog nalaza prvog dana od povređivanja

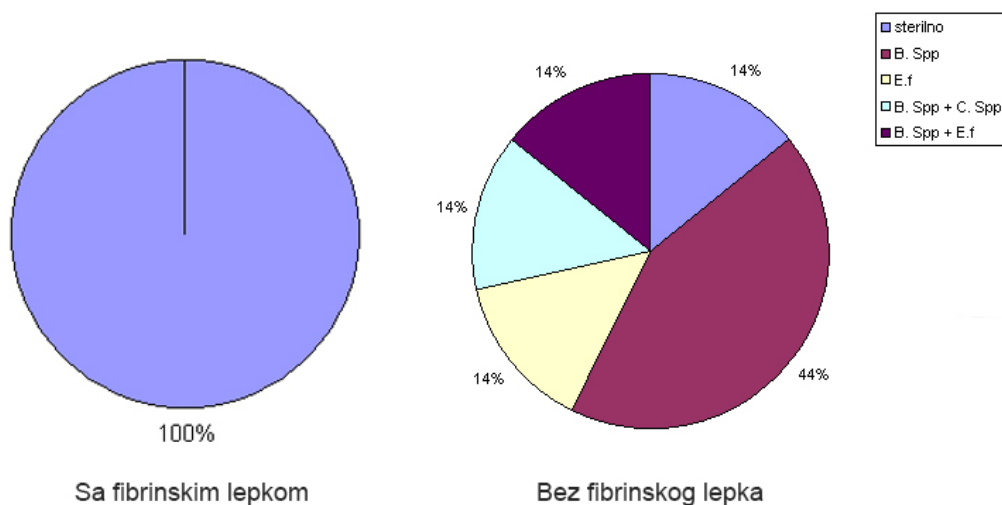


Grafikon 25. GRUPA B (FLA) i GRUPA A

Legenda: B. spp-Bacillus species, S. e-staphylococcus epidermidis, E. f-Enterococcus faecalis, C. spp-Citrobacter species

Poređenjem učestalosti kontaminacije bakterijama prvog dana od povređivanja ne uočava se statistički signifikantna razlika u učestalosti ($\chi^2_{MH}=0,9$; $p>0,05$).

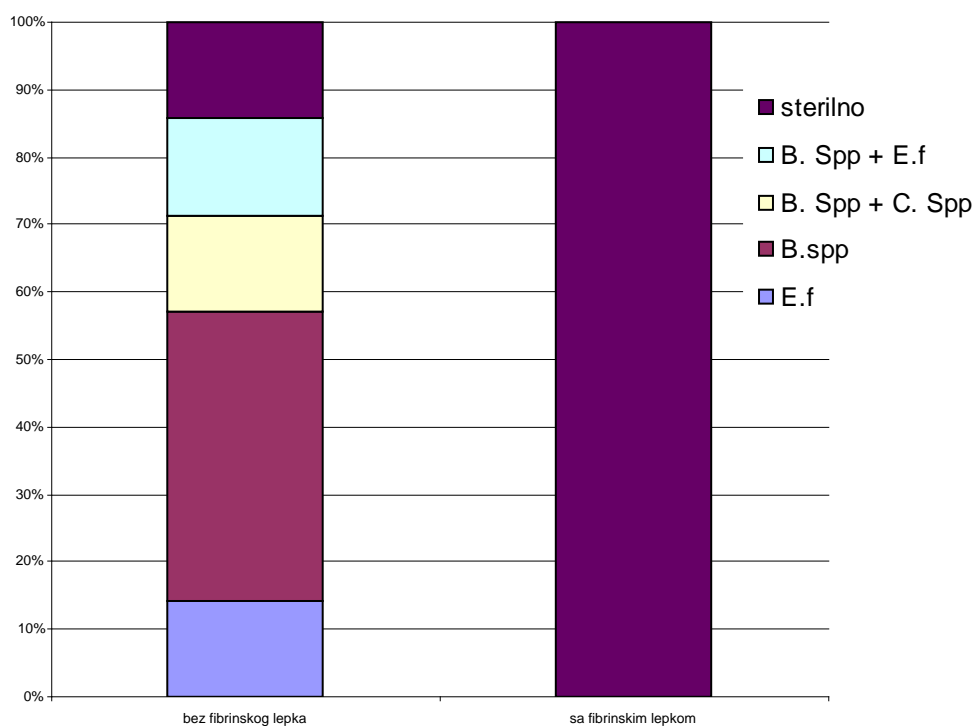
V 5. 2. Zastupljenost bakteriološkog nalaza tokom revizije rane (RR)



Grafikon 26. GRUPA B (FLA) i GRUPA A

Poređenje učestalosti bakteriološkom kontaminacijom u II uzimanju od povređivanja uočavamo da je u grupi B gde je primenjen FLA uopšte nije bilo, dok je u grupi A nije bilo u 14% slučajeva što predstavlja značajnu razliku ($\chi^2_{MH}=7,2$; $p<0,01$).

V 5. 3. Zastupljenost bakteriološkog nalaza nakon 96 časova



Grafikon 27. GRUPA A i GRUPA B (FLA)

Poređenje učestalosti bakteriološkom kontaminacijom i u III uzimanju od povređivanja uočavamo da je u grupi B (FLA) uopšte nije bilo dok je u grupi A nije bilo u 14% slučajeva što predstavlja značajnu razliku ($\chi^2_{MH}=7,2$; $p<0,01$).

V 6. MSCT ANALIZA



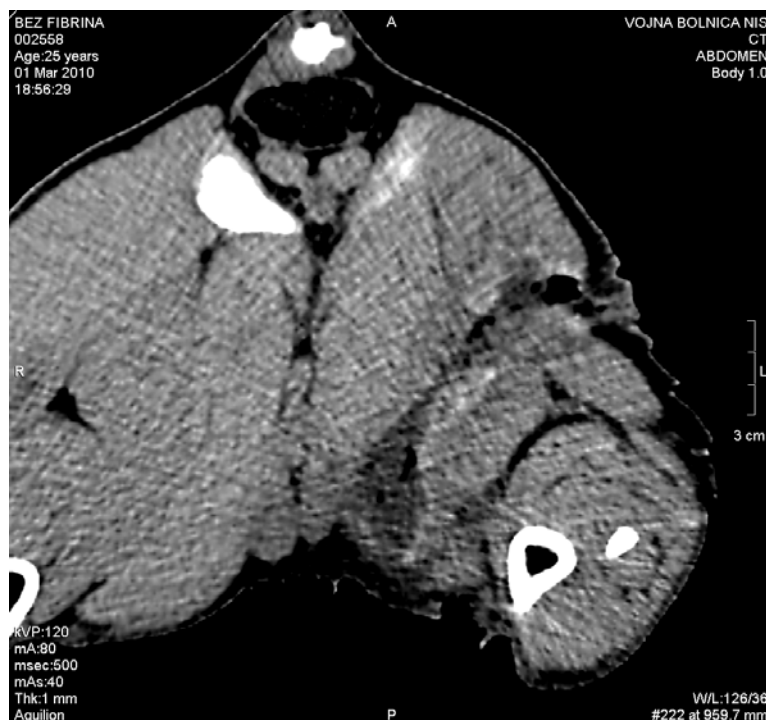
Slika 40. Ulazna rana sedmog dana od PHO

Slika 41. Izlazna rana sedmog dana od PHO



Slika 42. (šifra 225-FLA)

Nepravilan strelni kanal, delom ispunjen FLA, a delom vazduhom i malom količinom krvi uz zid kanala. Prisutan je edem okolnog tkiva, bez znakova infekcije (Slika 42).



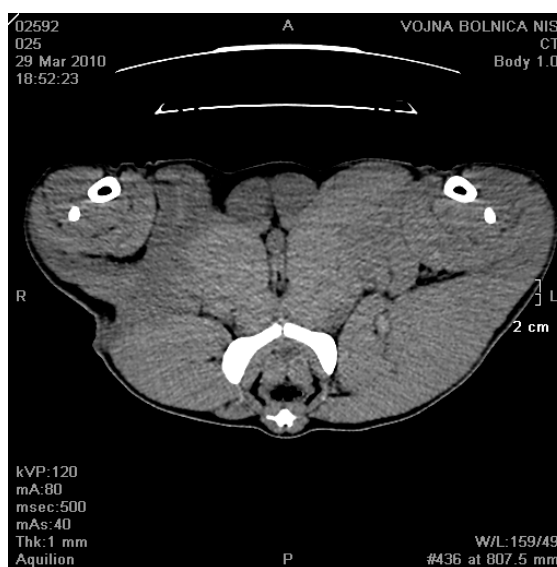
Slika 43. (šifra 2558-bez FLA)

Nepравilan strelni kanal ispunjen vazduhom, a u donjem delu manjom količinom seroznog fluida. Edem okolnog tkiva, bez znakova infekcije.

MSCT pregled načinjen sedmog dana od PHO u obe eksperimentalne grupe prikazuje definitivni strelni kanal i okolno mišićno tkivo (slika 42 i 43). Duž strelnih kanala evidentira se prisustvo vazduha i minimalna količina serozne tečnosti. U mišićnom tkivu oko kanala evidentira se zona komocije. U analiziranim snimcima nema znakova krvarenja, nekroze ili inflamacije.



Slika 44. (šifra 2558-bez FLA) MSCT četvrte nedelje od PHO



Slika 45. (šifra 2592-FLA) MSCT četvrte nedelje od PHO

Kontrolni MSCT pregledi četiri nedelje nakon PHO ukazuju na proces normalnog zarastanja rane kod svih eksperimentalnih životinja (slika 44 i 45). Strelni kanali su u potpunosti obliterated. Nema slobodnog gasa, znakova nekroze, krvarenja ili inflamacije. Evidentira se samo zona reparacije mekog tkiva duž strelnog kanala.

VI DISKUSIJA

U modernim ratovima i civilnoj praksi više od 70% svih povreda nanetih vatrenim oružjem čine povrede ekstremiteta. Od toga su mekotkivne povrede zastupljene sa 60%^{55, 61}. Zbog navedenih činjenica tema ovog eksperimentalnog rada su povrede mekih tkiva ekstremiteta.

Ove povrede najčešće spadaju u drugi red hitnosti. To podrazumeva da se hirurška intervencija može odložiti za izvestan period vremena, uz adekvatnu terapiju, bez bojazni od razvoja štetnih posledica zbog tog odlaganja^{107, 108}.

Karakteristike ratnih povreda ekstremiteta su da imaju visok morbiditet, a nizak mortalitet. Njihova masovnost predstavlja problem u etapnom sistemu zbrinjavanje po nivoima⁵⁹. Masivno povređivanje i teški uslovi za hirurški rad, iznova nameću pitanje pristupa njihovom lečenju i skraćivanju vremena neophodnog za bolnički tretman^{18, 108}.

Danas se sve više suočavamo sa povredama nanetim automatskim naoružanjem u terorističkim i kriminalnim aktivnostima. Automatska puška M70AB2 nalazi se u naoružanju Vojske Srbije. Nalazi se u naoružanju zemalja bivše Jugoslavije, Iraku (pod nazivom Tabuk), Albaniji i Kambodži, a koristi se u Avganistanu, Angoli, Kipru, Kongu, Jordanu, Liberiji, Libiji, Maliju, Mozambiku, Nikaragvi, Palestini, Somaliji, Siriji... Zbog upotrebe u Zalivskom ratu, ratu u bivšoj Jugoslaviji, Kosovu, ratu u Avganistanu, Iraku, kao i civilnom ratu u Libiji i Siriji efekti ove automatske puške i dalje zaslužuju naučno istraživanje¹⁰⁹.

Uneti neku novinu u jasno definisane principe obrade strelne rane: eksploracija, debridment, ekscizija ireverzibilno oštećenih tkiva i odloženo primarno zatvaranje, predstavlja veliki izazov za svakog istraživača.

U publikacijama Crvenog krsta i publikacijama udruženja traumatologa ukazuje se na oprez, ali i podstiču nova istraživanja^{16, 110, 111}. Najoptimalnija rešenja postižu se kvalitetnim eksperimentalnim i kliničkim istraživanjem patogenetskih mehanizama oštećenja izazvanih oružjem. Prednosti bioloških modela (eksperimenti na svinjama), za izučavanje povezanosti nastanka bioloških efekata i balističkih osobina projektila danas su ograničene zakonskom regulativom^{112, 113}. Možda je to razlog zašto u dostupnoj literaturi nema više novijih radova o eksperimentalnom praćenju procesa ozdravljenja strelne rane od momenta nanošenja pa do potpunog zarastanja. Napredak predstavljaju redovno ažurirani vodiči za prevenciju infekcije kod ratnih povreda, uputstva za definitivno hirurško zbrinjavanje traume i uvođenje principa *damage control surgery* proizašlih uglavnom na osnovu iskustava iz poslednjih ratnih sukoba širom sveta^{18, 55, 111}.

U dostupnoj literaturi nema radova sa eksperimentalnom primenom FLA u procesu reparacije strelne rane. U radovima iz ratne hirurgije nalazimo primenu FL kao hemostatika kod povreda nanetih vatrenim oružjem^{24-28, 102-106}. Dostupni su i radovi u kojima se eksperimentalno testiraju efekti FL sa različitim vrstama antibiotika^{20-23, 88-96}.

U našem eksperimentu ranjavanje puškom M70AB2 sa udaljenosti od 5 metara osiguralo je precizno povređivanje samo mekih tkiva butine. Udarne (ulazne) brzine na toj distanci ostaje blizu praga velikih početnih brzina¹¹⁴.

Životinje telesne mase 32-39 kg korišćene u ovom eksperimentu pružaju mogućnost dobijanja strelnih kanala dužine 100-180 mm kroz gluteofemoralni predeo. Dužina strelnog kanala preko 100 mm dovodi do znatne devitalizacije tkiva. To se jasno uočava iz našeg istraživanja, merenjem količine ekscidiranih mišića. Izmerena masa devitalizovanog tkiva raste sa dužinom strelnog kanala. Količina ekscidiranih devitalizovanih mišića u odnosu na 1 mm dužine strelnog kanala (m/l) u našem eksperimentu prosečno iznosi 0.5155 g.

Odstupanja su prisutna u Tabeli 1 pod rednim brojem 6, 10 i 14. Na približno jednakim dužinama strelnih kanala, razlike u razornom efektu pojedinih zrna su posledica različitih balističkih osobina ³⁶.

U našem eksperimentu izdvajamo dve činjenice:

1. kod zrna sa ravnim dnom, kao što je M67, efekat vakuma rezultira usporavanjem projektila i ranom destabilizacijom. Posmatrano kroz terminalnu balistiku ovakva zrna imaju tendenciju da se prevrću u tkivu ⁴⁸.
2. istraživanja Facklera pokazuju da su odstupanja prilikom destabilizacije projektila plus ili minus 25% pravilo koje se može primeniti za sva zrna ³⁶.

PHO rane izazvane projektilom M67 iz puške M70AB2 pokazala se potpuno efikasna kao i u eksperimentima Todorica ¹⁷ i Fackler-a ³⁶.

Putokaz za uspešnu PHO predstavljao je klinički izgled rane. Naime, veliki zvezdoliki zjapeći izlazni otvori rana, kao i dužina strelnih kanala preko 100 mm, ukazuju na razornost projektila ³⁶. Takve rane tokom PHO zahtevaju posebnu pažnju zbog široke zone devitalizacije tkiva. Potpuna eksploracija rane neophodna je 24 časa kasnije, za vreme revizije rane ¹⁷.

Granica ireverzibilnih cirkulatornih poremećaja postaje jasna tek nakon više časova od povređivanja. To je idealna granica u toku PHO za uklanjanje nekrotičnog tkiva. Eksperimentalno su švedski istraživači pokazali da su znaci devitalizacije, posle šest časova, uočljiviji nego posle jednog časa od povrede. Između šestog i dvanaestog časa nema bitnijih razlika u pogledu raširenosti ireverzibilnih promena ^{115, 116}. Patološke promene su posle 24 časa izraženije u odnosu na promene nakon 12 časova. Ipak nema povećanja zone devitalizacije u odnosu na 12 časova posle povrede, što je potvrđeno klinički i patohistološki u našoj studiji ³⁹. Posle ovog perioda dopunska nekroza može se razviti samo kao posledica

poremećene cirkulacije ili razvoja infekcije ¹¹⁴.

U međunarodno reprezentativnim časopisima i udžbenicima, jasno je definisano da devitalizovano tkivo, važno za pojavu infekcije i komplikacija u procesu zarastanja rane, treba odstraniti tokom PHO i dodatno na reviziji rane ^{13-18, 111}. U našem eksperimentu, efikasan debridman, neophodan je preduslov za primenu FLA i primarno odloženo zatvaranje rane 24 časa kasnije.

Dva su bitna razloga za neadekvatno obrađenu ranu:

1. projektili velike početne brzine stvaraju široku zonu devitalizacije tkiva, što otežava intraoperativnu procenu vitalnosti i
2. nedovoljno iskustvo hirurga u lečenju strelne rane ¹⁷.

Klinički manifestna infekcija, u ovom eksperimentu, nije registrovana kod svih 14 životinja. To nam potvrđuje da je PHO dobro izvedena, odnosno da se klinička procena stanja rane pokazala pouzdanom. Mestimično izolovana polja nekroze, u našoj eksperimentalnoj studiji, dubine do 2 mm između kojih su široka područja normalnog tkiva, nisu dovodila do komplikacija u rani, a na to ukazuju i Todorčić i Fackler u njihovim istraživanjima ^{17, 36}.

Eksperimentalni radovi i klinička praksa su pokazali da preventivna primena antibiotika može sprečiti infekciju, smanjiti količinu devitalizovanog tkiva i lokalne metaboličke poremećaje, te ograničiti lokalnu destrukciju tkiva kod penetrantnih strelnih rana mekih tkiva ^{18, 51}.

Ceftriakson kao cefalosporin III generacije najviše je korišćen antibiotik u profilaksi i lečenju hirurških infekcija. Njegov spektar dejstva omogućava efikasno delovanje protiv bakterija koje kontaminiraju ranu. Umnožavanje anaerobne bakterije *Clostridium difficile* je značajno veće od kada se koriste cefalosporini treće generacije. U profilaksi strelnih rana najčešće preporučuje upotreba cefalosporina prve generacije (cefazolin) ^{18, 117, 118}.

Kod svih 14 životinja primenili smo jednom dnevno IM 1 g ceftriaksona, a ne cefazolin, koji se preporučuje u vodičima za prevenciju infekcije ratnih rana i kod koga je dnevna aplikacija na svakih 6-8 časova^{18, 20, 51}.

U našem eksperimentu održali smo antibiotsku pokrivenost sve do sedmog dana kada je uzet poslednji isečak mišića za patohistološku obradu, kao što to preporučuju Cross i Finkelstein za prevenciju infekcije i saniranje povreda nastalih vatrenim oružjem^{119, 120}.

Klindamicin kao makrolid ispoljava pretežno bakteriostatsko dejstvo, ali prema nekim bakterijama i u većim koncentracijama ima i baktericidno delovanje. Ispoljava efekte prema Gram pozitivnim kokama i mnogim anaerobima, pa se može koristiti u kombinaciji sa cefalosporinima u lokalnoj aplikaciji^{18, 20, 102, 120}.

Kvalitativna bakteriološka analiza svih 14 eksperimentalnih životinja pre hirurške obrade ukazuje da bakterije iz strelnog kanala uglavnom potiču sa površine kože.

U grupi B su primenjeni IM 1 g ceftriaksona i lokalno FL sa 1 g ceftriaksona i 600 mg klindamicina duž celog strelnog kanala od ulaznog do izlaznog otvora. Mikrobiološkim analizama brisa rane utvrdili smo potpuni izostanak lokalnog razvoja mikroorganizama. Slične rezultate sa primenom FLA kao lokalne protektivne metode kod izvođenja anastomoza na kolonu objavio je Stanojković²⁰.

Osobina fibrinskog lepka kao nosača (matriksa) imala je veliki značaj u postizanju visokih koncentracija antibiotika duž strelnog kanala i u njihovom postepenom otpuštanju narednih nekoliko dana. Redl je 1983. godine objavio rezultate istraživanja sa zaključkom da otpuštanje antibiotika iz fibrinskog ugrušaka zavisi od koncentracionog gradijenta između ugruška i njegove okoline. Pod uslovima iz ovog istraživanja, oko 85% antibiotika sadržanog u FL otpušteno je u roku od 72 sata¹²¹. Greko je 1991. godine objavio da je isporučena količina antibiotika iz FL dovoljna da se održi minimalna inhibitorna

koncentracija u kulturi do četvrtog dana ¹²². Iste godine Kram je objavio rezultate in vitro istraživanja po kojima dolazi do kontinuiranog širenja antibiotika iz FL do sedmog dana i redukcije bakterijskog razvoja ¹²³. Tompson i Davis su 1997. godine objavili rezultate in vitro istraživanja sedamnaest različitih vrsta antibiotika koje su dodali jednoj od komponenti fibrinskog lepka. Cefotaksim, mezlocilin, gentamicin, neomicin i polimiksin B, kada se dodaju FL smanjuju stopu rasta bakterija u odnosu na druge, ispitivane antibiotike ¹²⁴. 2008. godine Stanojević i Stanojković su objavili efekte FL sa ceftriaksonom i klindamicinom u produkciji kolagena i poboljšanju zarastanja anastomoze kao i sprečavanju pojave infekcije anastomoze na debelom crevu ²⁰.

Načelno, rane ne smeju biti zatvorene pre nego što postanu čiste odnosno dok u rani postoji kontaminacija bakterijama. Vreme kada treba zatvoriti ranu je ključno za konačni ishod lečenja. POŠ-om zatvaramo ranu u trenutku kada inflamatorna prelazi u proliferativnu fazu zarastanja rana. Ovo se dešava između trećeg i šestog dana nakon povrede ¹²⁵. Tada neutrofile i makrofage koji odstranjuju nekrotični materijal i učestvuju u procesu fagocitoze, zamenjuju fibroblasti odgovorni za sintezu kolagena ^{68-71, 75-84}. U smernicama za prevenciju infekcije kod ratnih povreda, preporučuje se, zatvaranje mekotkivne rane ekstremiteta između 3-5 dana ¹⁸. U priručniku Crvenog krsta i prema principima jedinstvene ratno-hirurške doktrine ostaje i dalje preporuka da se POŠ uradi između 4-7 dana ^{2, 3, 16}. U novijim radovima Peterson-a i Van Den Baar-a postavlja se iznova pitanje koliko je kod traumatskih rana vreme zatvaranja presudni faktor u nastanku infekcije ^{126, 127}. U našem eksperimentu primenom FLA, nakon obrade strelne rane i njenog definitivnog zatvaranja 24 časa kasnije izostaje razvoj infekcije.

Hopkinson je u eksperimentu na svinjama 1962. godine izučavao efekte projektila velike početne brzine i njihov eksplozivni efekat na okolna tkiva. Objavio je rezultate

ranjavanja zrnom, u različitim vremenskim intervalima sve do šest meseci. U infiltrativnoj fazi zarastanja uočava se porast broja neutrofila prvih 24 časa. Potom se broj neutrofila smanjuje do trećeg dana kada počinje da raste broj makrofaga. Sedmog dana mlado granulaciono tkivo je širine 1-1,5 mm ispunjeno kolagenim vlaknima, a nekrotična mišićna vlakna se zamenjuju fibroznim tkivom¹²⁸. Mi smo dobili iste rezultate što je potvrđeno svetlosnom i skening elektronskom mikroskopijom.

Svetlosnu i elektronmikroskopiju uzoraka mišića strelne rane kod kojih je primenjen FLA nismo komparirali sa tuđim nalazima jer ih nismo našli u dostupnoj literaturi. Na osnovu naših rezultata, eksperimentalne životinje koje su tretirane sa FLA, ranije počinju lokalno stvarati mladi kolagen u odnosu na životinje koje nisu tretirane sa FLA. Broj inflamatornih ćelija kod životinja tretiranih sa FLA znatno je manji u odnosu na strelnu ranu kod standardne procedure. Ni u jednom ni u drugom slučaju nismo registrovali značajno prisustvo neutrofilnih leukocita. Taj podatak ukazuje da nema elemenata za postojanje bakterijskog inflamatornog procesa u rani koji bi kompromitovao cilj našeg rada.

Kod svinje ispoljavanje opšte reakcije organizma na povredu nastaje nakon gubitka krvi koji prelazi 10% ukupnog volumena. Smrtni ishodi (10% smrtnost računata na 7 dana) se javljaju nakon gubitka 20% ukupnog volumena krvi i neki autori smatraju da je iskrvarenje ove težine najpogodnije i dovoljno da se ispolji većina znakova opšte reakcije organizma¹²⁹.

U ovom eksperimentu kod svih životinja, neposredno nakon ranjavanja, primećeno je minimalno spoljašnje krvarenje iz rane, verovatno zbog brze i efikasno izvedene tamponade strelnog kanala. Fackler je opisao izgled strelne rane izazvane puškom M70AB2 dužine do 11 cm sa zvezdolikom izlaznom ranom koja zbog stvaranja privremene šupljine dovodi do istezanja kože preko njene tačke pucanja. On opisuje da ovakve rane krvare malo iz

presečenih ili pocepanih malih i srednjih krvnih sudova. Privremena šupljina stimuliše glatke mišiće u zidovima krvnih sudova na skupljanje i formiranje ugruška na otvorenim krajevima ograničavajući gubitak krvi ³⁶.

U našem eksperimentu nismo direktno meriti količinu izgubljene krvi, već smo pratili broj ER, vrednosti hemoglobina, hematokrita i serumskog gvožđa. Svi posmatrani parametri pokazuju pad vrednosti u obe grupe prvih 24 časa, što je u skladu sa literaturnim podacima ¹³⁰. Analizom uzoraka krvi 96 časova posle ranjavanja u grupi B nema značajnijeg gubitka krvi, a u grupi A vrednosti ER, hemoglobina, hematokrita i serumskog gvožđa se i dalje smanjuju, pri čemu je registrovan pad broja Er 10% od početnih vrednosti. Ovi rezultati ukazuju na značajan podatak da primena FLA nakon PHO i nakon RR 24 časa kasnije, smanjuje gubitak cirkulišućeg volumena krvi. Zbog toga je umanjena mogućnost ispoljavanja opšte reakcije organizma na povredu.

Neposredno nakon ranjavanja kod svih životinja uočava se porast ukupnog broja leukocita i porast procenta granulocita u leukocitarnoj formuli. Te vrednosti, 24 časa nakon hirurške obrade, su u padu u obe posmatrane grupe, ali još uvek iznad vrednosti pre ranjavanja svinja što je u skladu sa literaturnim podacima ^{17, 18, 130}. Pad broja LE i Gr ispod vrednosti pre ranjavanja uočava se u obe grupe u uzorcima krvi četvrtog i sedmog dana. Taj rezultat ukazuje da nakon PHO u ranama iz eksperimentalne grupe B zatvorenim tokom RR, izostaje razvoj lokalnih inflamatornih procesa.

Neposredno nakon ranjavanja uočen je pad broja Ly kod svih životinja. Vrednosti Ly i Mo 24 časa nakon hirurške obrade rastu u obe posmatrane grupe u svim uzorcima krvi.

U skladu sa literarnim podacima povećanje ukupnog broja leukocita praćeno porastom broja neutrofilnih granulocita, a smanjenjem broja limfocita, prolazna je pojava u raznim stresnim reakcijama (povreda, krvarenje, akutna infekcija). Održavanje leukocitoze i

neutrofilije ukazuju na produženo krvarenje i razvoj zapaljenskih i gnojnih procesa. Porast broja limfocita u krvi ukazuje na početak faze oporavka ¹³⁰.

Umereni porast broja TR kod svih eksperimentalnih životinja je u skladu sa literaturom pošto se trombocitoza javlja kod traume i posle akutnog krvarenja ¹³⁰.

Srednja vrednost koncentracija glukoze u našem eksperimentu ukazuje na porast glikemije neposredno nakon ranjavanja. U ostalim uzorcima vrednost glikemije je u referentnim vrednostima. Iz literature je poznato da inicijalni stimulus za hiperglikemiju predstavlja adrenalin, dok je hipovolemija snažan podsticaj za sekreciju kateholamina. Posttraumatska hiperglikemija nastaje kao posledica sa jedne strane pojačane razgradnje glikogena u mišićima i jetri, a sa druge strane ubrzane glikoneogeneze. Za njeno održavanje od značaja je činjenica da je u ranoj fazi posle traume koncentracija insulina niska i normalizuje se tek posle reanimacije, a koncentracije glukagona, glukokortikoida i kateholamina su znatno povišene i normalizuju se tek sa zarastanjem rane ^{72, 131, 132}. U našem eksperimentu postoperativno vrednosti glikemije se vraćaju na referentne vrednosti nakon 24 časa, što ukazuje na pravovremenu i efikasnu PHO.

U ranoj fazi nakon povređivanja (prvih 6 časova) organizam pretežno koristi masti kao izvor energije. Slobodne masne kiseline opštim krvotokom dospevaju do jetre gde se pretvaraju u ketonska tela koja služe kao izvor energije u svim tkivima uključujući i mozak ^{72, 132}. To objašnjava, pad vrednosti holesterola u krvi kod svih životinja, neposredno nakon ranjavanja, kao i oscilacije u vrednostima triglicerida.

Proučavanja posttraumatskog metabolizma pokazala su da različite vrste trauma izazivaju slične promene u metabolizmu proteina i aminokiselina. Promene se ogledaju u povećanoj sintezi jednih, a katabolisanju drugih proteina i aminokiselina. Ove promene zavise od vremena proteklog posle nanošenja traume, a delimično i od težine povrede. U dostupnoj

literaturi, uglavnom se navodi da je prisutan pad koncentracije ukupnih proteina na račun pada albumina što je potvrđeno i našim eksperimentom ⁷².

Još je 1919. godine ustanovljeno da nakon faze šoka dolazi do povećanog izlučivanja azota. Ovo je naročito izraženo četvrtog dana posle zadobijanja povrede i kvantitativno prevazilazi promene koje se očekuju kod lokalne razgradnje. Cuthberstone je 1932. godine pretpostavio da je u pitanju opšta reakcija organizma na povredu ¹³³. U našem eksperimentu je vrednost izmerene uree signifikantno niža u uzorku krvi 96 časova nakon povrede u odnosu na vrednosti pre ranjavanja. Sedmog dana vrednost uree u krvi je u obe ispitivane grupe normalizovana.

Vrednosti ispitivanog kreatinina su se u uzorcima nakon PHO održavale u referentnim granicama što ukazuje da izostaje naknadno oštećenje mišića.

Za rani posttraumatski period karakterističan je porast sinteze grupe serumskih proteina koji se nazivaju proteini akutne faze ^{72, 132}. Mi smo pratili vrednosti C-reaktivnog proteina (CRP). On je prvi otkriveni protein akutne faze. Njegova sinteza je regulisana citokinima tipa IL-1 ¹³⁴. CRP je normalno prisutan u niskoj koncentraciji u serumu, da bi se ova vrednost u toku akutno-faznog odgovora znatno povećala. Nivo CRP-a je visok proporcionalno težini povrede ⁶⁷. Maksimalne vrednosti se dostižu nakon 48 časova posle povređivanja, a ako se dostignu kasnije, to ukazuje na pojavu komplikacija ⁶⁶. U našem eksperimentu vrednosti CRP su se u uzorcima krvi četvrtog i sedmog dana normalizovale.

Povišeni nivo enzima kreatininfosfokinaze (CK) u serumu ukazuje na postojanje nekrobioze mišićnog tkiva kao posledicu primarne mehaničke povrede ili infekcije ^{51, 135-137}. Vrednost CK značajno raste u obe ispitivane grupe prvih 24 časa nakon nanošenja strelnih povreda. Neposredno nakon gađanja srednja vrednost CK nešto je veća u eksperimentalnoj grupi kod koje je primenjenim FLA. To pokazuje da je FLA primenjen kod rana sa

obimnijom destrukcijom mekih tkiva. Nakon 96 časova i sedmog dana od povrede, vrednosti CK su u padu, blizu granice normale. Pad vrednosti CK ukazuje na dobro urađenu eksciziju devitalizovanih mišića u sklopu PHO, kao i na odsustvo infekcije.

P sadrže enzime aspartat aminotransferazu (AST), alanin aminotransferazu (ALT) i laktat dehidrogenazu (LDH), koji

. U literaturi se opisuje da posle signifikantnog porasta ovih enzima nakon nanošenja povreda dolazi do normalizacije njihovih vrednosti u periodu od četvrtog do sedmog dana^{138, 139}. U našem eksperimentu potvrđeni su slični rezultati.

VII ZAKLJUČCI

U eksperimentalnoj studiji na osnovu dobijenih rezultata došli smo do sledećih zaključaka:

1. standardna tehnika PHO rana nanetih automatskom puškom M70AB2, tokom RR, pokazala se potpuno efikasna kod svih eksperimentalnih životinja.
2. posmatrani laboratorijski parametri (LE, Gr, TR, ALT, AST, LDH, CRP i CK) nakon početnog skoka izazvanih traumom normalizuju vrednosti od 4-7 dana što ukazuje na izostanak naknadne pojava nekroze ili infekcije u obe posmatrane grupe.
3. lokalni hemostatski efekat primene FL potvrđen je kontinuiranim porastom vrednosti ER, hematokrita, hemoglobina i serumskog gvožđa već 24 časa od PHO, za razliku od standardne metode gde je prisutan pad vrednosti pomenutih parametara do četvrtog dana.
4. klinički, histološki i laboratorijski nisu nađeni manifestni znaci infekcije, jer je sistemska i lokalna primena antibiotika onemogućila razvoj mikroorganizama, umanjila lokalne metaboličke poremećaje i ograničila lokalno oštećenje tkiva.
5. dodatak ceftriaksona i klindamicina FL obezbeđuje kontinuirano otpuštanje antibiotika 72-96 časova što se poklapa sa momentom kada u procesu zarastanja rane inflamatorna faza prelazi u proliferativnu. U grupi tretiranoj FLA nakon uzimanja brisa rane nije registrovan in vitro signifikantni porast bakterijskih kolonija za razliku od grupe koja je tretirana standardnom tehnikom.

6. primena metode obrade strelne rane sa FLA ubrzava lokalno stvaranje mladog kolagena i onemogućava bakterijsku infekciju što je utvrđeno svetlosnom i elektronskom mikroskopijom.
7. mekotkivne prostrelne rane sa dugačkim strelnim kanalima izazvane automatskom puškom M70AB2, koje se nakon primarne hirurške obrade tretiraju fibrinskim lepkom sa antibioticima (ceftriakson i klindamicin), mogu se zatvoriti već nakon 24 časa primarno odloženim šavom bez rizika od razvoja komplikacija. To je komparativna prednost u odnosu na standardnu proceduru gde se zatvaranje rane vrši između 4-7 dana.

Rezultati ove eksperimentalne studije otvaraju mogućnosti za buduća istraživanja:

1. da li se nakon adekvatne PHO i primene FLA strelna rana mekih tkiva izazvana automatskom puškom M70AB2 može primarno zatvoriti bez rizika od razvoja komplikacija?
2. da li je metodu sa primenom FLA moguće primeniti i na prostrelne rane mekih tkiva nanetih drugim automatskim oružjem čiji projektili imaju veliku početnu brzinu?
3. da li se i pod kakvim ograničenjima metoda sa primenom FLA može primeniti i na rane od eksplozivnih oružja?
4. da li je moguća uspešna primena metode FLA kod prostrelnih rana sa povredom kosti u cilju prevencije razvoja infekcije i posledičnog osteomijelitisa?
5. da li primena metode FLA umanjuje rizik od razvoja traumatskog šoka?

VIII LITERATURA

1. Stanojević V. Istorija medicine. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1964.
2. Todorčić M. Rane od projektila vatrenog oružja. U: Dragović M, Todorčić M. Urgentna i ratna hirurgija. Beograd: Velarta; 1998: 57-66.
3. Višnjčić M. Mehanizam ranjavanja kod ratnih rana. U: Ratna hirurgija. Niš: Niški kulturni centar; 2000: 17-26.
4. Manring MM, Hawk A, Calhoun J, Andersen RC. Treatment of war wounds: a historical review. Clin Orthop Relat Res 2009; 467(8): 2168–91.
5. Friedrich PL. Antiseptic treatment of fresh wounds. Arch Klin Chir 1898; 57: 288-310.
6. Nikoliš G, Breclj B Dimković D, Gušić B, Kralj I, Lavrić B, Oberšlik K, Papo I. Ratna hirurgija I. Beograd: SU JNA; 1953: 6-17.
7. Surgery. Volume XI. In: The Medical Department of the United States Army in the World War. Washington DC: Government Printing Office; 1927.
8. Bowyer GW, Rossiter ND. Management of gunshot wounds of the limbs. J Bone Joint Surg Br 1997; 79(6): 1031-6.
9. Danić R. Ratne povrede – opšta patologija i terapija. Beograd: Vojno-Sanitetski Glasnik; 1939.
10. Pavlović M, Antić Č, Ćirić S, Đenić N, Vitas R, Popović-Filipović S. Vojna Bolnica u Nišu - monografija. Beograd: Vojnoizdavački zavod, 2010: 25-26.
11. Đenić N, Ćirić S, Popović-Filipović S. On 130th Anniversary of Military Hospital in the town of Niš: January, 1878-January, 2008. Vojnosanit Pregl 2008; 65(1): 69-80.

12. Milanović M. Dr. Mihailo Petrović In: Eminent Serbian Physicians. Beograd: Toronto: Vojna štamparija, 2005: 652.
13. Giannou C, Baldan M. Mechanisms of injury during armed conflict. In: War Surgery. Geneva: ICRC, 2009: 53-78.
14. Bowen ET, Whelan JT. Missile-caused wounds, Chapter II. In: Emergency War Surgery NATO Handbook, 3rd U.S. revision. United States Department of Defense. 2004: 1-13
15. Musalatov HA, Eliseev AT, Brovkin SV, Kostin VA. Soft tissue wounds In: Musalatov HA. Surgery of disasters. Moscow: Meditsina; 1998: 237-57.
16. Dufour D, Kromann Jensen S, Owen-Smith M, Salmela J, Stening GF, Zettenstrom B. In: Surgery for victims of war. Geneva: 3rd ed. ICRC, 1998: 31-62.
17. Todorčić M. Primarna hirurška obrada rana mekih tkiva izazvanih zrnima savremenih vojničkih pušaka u eksperimentu na životinjama. Vojnosanit Pregl 1985; 42(2): 83-7.
18. Hospenthal DR, Murray CK, Andersen RC, Bell RB, Calhoun JH, Cancio LC, et al. Guidelines for the prevention of infections associated with combat-related injuries: 2011 update: endorsed by the Infectious Diseases Society of America and the Surgical Infection Society. J Trauma 2011; 71(2 Suppl 2): 210-34.
19. Balint B, Cernak I, Petakov M, Bugarski D, Malicevic Z, Mandic-Radic S, Taseski J. The use of single-donor fibrin glue prepared by recycled cryoprecipitation in experimental liver surgery. Haematologia (Budap) 2002; 32(2): 135-45.
20. Stanojković Z, Stanojević G, Stojanović M, Milić D, Živić S. Determination of fibrin glue with antibiotics on collagen production in colon anastomosis. Vojnosanit Pregl 2008; 65(9): 681-7.

21. Tredwell S, Jackson JK, Hamilton D, Lee V, Burt HM. Use of fibrin sealants for the localized, controlled release of cefazolin. *Can J Surg* 2006; 49(5): 347-52.
22. Spotnitz WD. Commercial fibrin sealants in surgical care. *Am J Surg* 2001; 182 (2 Suppl): 8-14.
23. Thompson DF, Davis TW. The addition of antibiotics to fibrin glue. *South Med J* 1997; 90 (7): 681-4.
24. Jackson MR. New and potential uses of fibrin sealants as an adjunct to surgical hemostasis. *Am J Surg* 2001; 182 (2 Suppl): 36-9.
25. Alam HB, Burris D, DaCorta JA, Rhee P. Hemorrhage control in the battlefield: role of new hemostatic agents. *Mil Med* 2005; 170(1): 63-9.
26. Jackson MR. „Fibrin sealants in surgical practice: an overview.” *Am J Surg* 2001; (2 Suppl): 1-7.
27. Mankad PS and Codispoti M. „The role of fibrin sealants in hemostasis. □ *Am J Surg* 2001; (2 Suppl): 21-28.
28. Morikawa T, „Tissue sealing.” *Am J Surg* 2001; (2 Suppl): 29-35.
29. Heard BJ. *Handbook of Firearms and Ballistics. Examining and Interpreting Forensic Evidence. Second Edition.* John Wiley&Sons; 2008; 1-42: 333-40.
30. Janković S. *Spoljna balistika.* Beograd: Vojnoizdavački zavod, 1977.
31. French RW, Callender RG. Ballistic characteristics of wounding agents. In: Coates JB, Brayer JC. *Wound ballistics.* Washington, D.C: Office of the surgeon general, Department of the Army 1962; update 2009; 2: 91-141.
32. Matheson JM. Missile wounds since the Second World War. *J R Army Med Corps* 1968; 114: 11-23.
33. Hopkinson WA, Marshall TK. Firearm injuries. *Br J Surg* 1967; 54: 344-53.

34. Jussila J. Wound ballistics simulation. The Second Department of Surgery, University of Helsinki, Finland. Academic dissertation, 2005.
35. Rybeck B, Janson B. Absorption of missile energy in soft tissue. *Acta Chir Scand* 1976; 142(3): 201-7.
36. Facler ML. Wounding patterns of military rifle bullets. *Int Def Rev* 1989: 59-64.
37. Berlin R, Gelin LE, Janson B, Lewis DH, Rybeck B, Sandegard J, et al. Local effects of assault rifle bullets in live tissues. *Acta Chir Scand Suppl* 1976; 459: 1-76.
38. Berlin R, Janson B, Rybeck B, Sandegård J, Seeman T. Local effects of assault rifle bullets in live tissues. Part II. Further studies in live tissues and relations to some simulant media. *Acta Chir Scand Suppl* 1977; 477: 5-48.
39. Wang ZG, Qian CW, Zhan DC, Shi TZ, Tang CG. Pathological changes of gunshot wounds at various intervals after wounding. *Acta Chir Scand Suppl* 1982; 508: 197-210.
40. Marković N. Lovačko oružje i municija. Cetinje: IVPE, 2011: 204-5
41. Coupland R.M. *Wound Ballistics: Basics and applications*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011.
42. *Vojna enciklopedija*. II izdanje; tom 7. Beograd: Vojnoizdavački zavod, 1974: 548-52.
43. Rich N. Vietnam missile wounds evaluated in 750 patients. *Milit Med* 1968; 133: 9-22.
44. Sellier K. Effectiveness of small calibre ammunition. *Acta Chir Scand Suppl* 1979; 489: 13-26.
45. Sprague O, Griffiths H. *The AK-47: The World's Favourite Killing Machine*. Control Arms Briefing Note 2006.
46. Đujić I. *Pravilo pušaka i puškomitraljeza 7,62 mm*. Split: Vojna štamparija, 1984.

47. Hollerman JJ, Fackler ML, Coldwell DM, Menachem YB. Gunshot wounds: bullets, ballistics and mechanisms of injury. *Am J Roentgenol* 1990; 155: 685-90.
48. Hueskee EE. *Practical Analysis and Reconstruction of Shooting incidents*. USA: CRC press, Taylor & Francis Group, 2006: 276-8.
49. Košutić M. Infekcija ratne rane. U: Dragović M, Todorčić M. *Urgentna i ratna hirurgija*. Beograd: Velarta, 1998: 813-21.
50. Thoresby FP, Darlow HM. The mechanism of primary infection of bullet wounds. *Br J Surg* 1967; 54: 359-61.
51. Tian HM, Huang MJ, Liu YQ, Wang ZG. Primary bacterial contamination of wound track. *Acta Chir Scand Suppl* 1982; 508: 265-9.
52. Edlich RF, Rodeheaver GT, Thacker JG, Lin KY, Drake DB, Mason SS, et al. Revolutionary advances in the management of traumatic wounds in the emergency department during the last 40 years: part I. *J Emerg Med* 2010; 38(1): 40-50.
53. Orłowski T, Piecuch T, Domaniecki J, Badowsky A. Mechanisms of development of shot wounds caused by missiles of different initial velocity. *Acta Chir Scand Suppl* 1982; 508: 123-7.
54. Dougherty PJ, Najibi S, Silverton C, Vaidya R. Gunshot wounds: epidemiology, wound ballistics, and soft-tissue treatment. *Instr Course Lect* 2009; 58: 131-9.
55. Taylor N, Ingari J, Baechler M, Levin LS. *Extremity War Injuries and Damage Control Orthopaedic Surgery*. ASSH Annual Meeting, Boston, MA, 2010.
56. Mazurek MT, Ficke JR. The scope of wounds encountered in casualties from the global war on terrorism: from the battlefield to the tertiary treatment facility. *J Am Acad Orthop Surg* 2006; 14(10 Spec No.): 18-23.

-
57. Mellor SG, Cooper GJ, Bowyer GW. Efficacy of delayed administration of benzylpenicillin in the control of infection in penetrating soft-tissue injuries in war. *J Trauma* 1996; 40 (3 Suppl.): 128-34.
58. Nikolic D, Draskovic V, Vulovic R, Mladenovic M. Missile injuries of the knee joint. *Injury* 2000; 31(5): 317-24.
59. Nikolić D. Ratne povrede ekstremiteta. *Vojnosanit Pregl* 2004; 61(5): 547-56.
60. Giannou C, Baldan M. Infections in War Wounds. In: *War Surgery*. Geneva: International Committee of the Red Cross, 2009: 253-67.
61. Jovanović Z, Popović Z. Ratne povrede ekstremiteta. U: Dragović M, Todorčić M. *Urgentna i ratna hirurgija*. Beograd: Velarta, 1998: 792-803.
62. Bartlett CS, Helfet DL, Hausman MR, Strauss E. Ballistics and gunshot wounds: effects on musculoskeletal tissues. *J Am Acad Orthop Surg* 2000; 8(1): 21-36.
63. Coupland RM. The Red Cross classification of war wounds: the E.X.C.F.V.M. scoring system. *World J Surg* 1992; 16: 910-7.
64. Giannou C, Baldan M. Red Cross wound score and classification system. In: *War surgery*. Geneva: ICRC, 2009: 83-91.
65. Jevtić M. Merenje težine povreda – savremena shvatanja. U: Dragović M, Todorčić M. *Urgentna i ratna hirurgija*. Beograd: Velarta, 1998: 863-7.
66. Radaković S, Šurbatović M, Pavlica M, Stanković N. C-reactive protein as an indicator of the severity of war injuries. *Acta Chir Iugosl* 2003; 50(4): 91-7.
67. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340(6): 448-54.
68. Petrović S. Reparacija tkiva. U: *Opšta patologija*, Katić V, Kutlešić Č, Stojanović D. Prosveta Niš, 1997: 123-51.

-
69. Kumar V, Abbas AA, Fausto N. Tissue renewal and repair: regeneration, healing, and fibrosis. In: Robbins and Cotran's Pathologic Basis of Disease. 7th edition. Philadelphia: Elsevier, 2005: 87-118.
70. Jumaat M, Yussof S, Effat O, Dinker R P, Suneet S. Cellular events and biomarkers of wound healing. *Indian J Plast Surg* 2012; 45(2): 220-8.
71. Dragović M. Rane. U: Dragović M, Todorčić M. Urgentna i ratna hirurgija. Beograd: Velarta, 1998: 23-29.
72. Savić J, Vujnov S, Žunić G, Pantelić D. Post-traumatic energy metabolism. Theoretical considerations and therapeutic implications. *Vojnosanit Pregl* 1982; 39(4): 246-51.
73. James WP. Sir David Cuthbertson Lecture. Protein and energy metabolism after trauma: old concepts and new developments. *Acta Chir Scand Suppl* 1981; 507: 1-20.
74. Cray C, Zaias J, Altman NH. Acute phase response in animals: a review. *Comp Med*. 2009; 59(6): 517-26.
75. Cohen IK, Diegelmann RE, Crossland MC. Wound care and wound healing. In Schwartz SI, et al, editors. *Principles of Surgery*. (6th edition) New York: McGraw-Hill, 1994: 279-303.
76. Buchanan EP, Lorenz HP. Wound healing, including fetal skin healing. In: Bahman G, Eriksson E, Persing JA, editors. *Plastic Surgery: Indications and Practice*. Elsevier; 2009. 9-26.
77. Chin GC, Diegelmann RF, Schultz GS. Cellular and molecular regulation of wound healing. In: Falabella AF, Kirsner RS, editors. *Wound Healing*. Boca Raton: Taylor & Francis Group 2005; 17-37.
78. Antoniades HN, Scher CD, Stiles CD. Purification of human platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1979; 76: 1809-13.

-
79. LeBlanc S, Arabzadeh A, Benlolo S, Breton V, Turbide C, Beauchemin N, et al. CEACAM1 deficiency delays important wound healing processes. *Wound Repair Regen* 2011; 19: 745-52.
80. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: An overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci* 2004; 9: 283-9.
81. Li J, Kirsner RS. Extracellular matrix and wound healing. In: Falabella AF, Kirsner RS, editors. *Wound Healing*. Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2005. 39-48.
82. Duncan MR, Frazier KS, Abramson S, Williams S, Klapper H, Huang X, et al. Connective tissue growth factor mediates transforming growth factor beta-induced collagen synthesis: Down-regulation by cAMP. *FASEB J* 1999; 13: 1774-86.
83. Montesinos MC, Desai A, Chen JF, Yee H, Schwarzschild MA, Fink JS, et al. Adenosine promotes wound healing and mediates angiogenesis in response to tissue injury via occupancy of A(2A) receptors. *Am J Pathol* 2002; 160: 2009-18.
84. Schultz GS, Wysocki A. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound Repair Regen* 2009; 17: 153-62.
85. Balint B, Černak I, Balint L, Taseski J, Stanković N, Savić V et al. Use of fibrin glue prepared from recycled cryoprecipitate in experimental liver surgery. *Vojnosanit Pregl* 1998; 55(5): 501-7.
86. Basu S, Marini CP, Bauman FG, Shirazian D, Damiani P, Robertazzi R, et al. Comparative study of biological glues: cryoprecipitate glue, two-component fibrin sealant, and "French" glue. *Ann Thorac Surg* 1995; 60(5): 1255-62.
87. Brennan M. Fibrin glue. *Blood Rev* 1991; 5(4): 240-4.
88. Ulatowski L, Meier M, Goymann V, Thümler P. Effect of a fibrin-antibiotic compound in bone and soft tissue infections. *Fortschr Med* 1981; 99(22): 864-8.

-
89. Goudarzi YM. Clinical experiences with a fibrin-nebacetin-spongy bone seal in the treatment of chronic bone infections and as local prophylaxis of infection in uninfected bones. *Aktuelle Traumatol* 1983; 13(5): 205-9.
90. Reece TB, Maxey TS, Kron IL. A prospectus on tissue adhesives. *Am J Surg* 2001; 182: 40-44.
91. Redl H, Schlag G, Stanek G, et al. In vitro properties of mixtures of fibrin seal and antibiotics. *Biomaterials* 1983; 4: 29-32.
92. Woolverton CJ, Fulton JA, Salstrom S, Hayslip J, Haller NA, Wildrout ML, et al. Tetracycline delivery from fibrin controls peritoneal infection without measurable systemic antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 861-7.
93. Marone P, Monzillo V, Segù C. Antibiotic-impregnated fibrin glue in ocular surgery: in vitro antibacterial activity. *Ophthalmologica* 1999; 213: 12-5.
94. Kram HB, Bansal M, Timberlake O. Antibacterial effects of fibrin glue-antibiotic mixtures. *J Surg Res* 1991; 50: 175-8.
95. Park MS, Kim YB. Sustained release of antibiotic from a fibrin-gelatin-antibiotic mixture. *Laryngoscope* 1997; 107: 1378-81.
96. Fujimoto K, Yamamura K, Osada T, et al. Subcutaneous tissue distribution of vancomycin from a fibrin glue/Dacron graft carrier. *J Biomed Mater Res* 1997; 36: 564-7.
97. Bergel S. Über wirkungen des fibrins. *Dtsch Med Wochenschr* 1909; 35: 633-65.
98. Grey EG. Fibrin as a hemostatic in cerebral surgery. *Surg Gynecol Obstet* 1915; 21: 452-4.
99. Harvey SC. The use of fibrin papers and forms in surgery. *Boston Med Surg J* 1916; 174:658-9.

-
100. Cronkite EP, Lozner EL, Deaver JM. Use of thrombin and fibrinogen in skin grafting. *JAMA* 1944; 124: 976-8.
101. Tedrick RT, Warner ED. Fibrin fixation of skin transplants. *Surgery* 1944; 15: 90-3.
102. Kheirabadi BS, Pusateri AE, Sondeen JL, Delgado AV, Modrow HE, Hess JR, et al. Development of Hemostatic Dressings for Use in Military Operations. In: Symposium on "Combat Casualty Care in Ground Based Tactical Situations: Trauma Technology and Emergency Medical Procedures", held in St. Pete Beach, USA, 16-18 August 2004.
103. Larson MJ, Bowersox JC, Lim RC, Hess JR. Efficacy of a fibrin hemostatic bandage in controlling hemorrhage from experimental arterial injuries. *Arch Surg* 1995; 130: 420-2.
104. Hermans J, McDonagh J. Fibrin structure and interactions. *Semin Thromb Hemostas* 1982; 8: 11-24.
105. Hantgan RR, Francis CW, Marder VJ. Fibrinogen structure and physiology. In: Coman RW, Hirsh J, Marder VJ, editors. *Hemostasis and Thrombosis: Basic principles and clinical practice*, third edition. Philadelphia: Lippincott Co., 1994: 277-300.
106. Holcomb J, MacPhee M, Hetz S, Harris R, Pusateri A, Hess J. Efficacy of a dry fibrin sealant dressing for hemorrhage control after ballistic injury. *Arch Surg* 1998; 133: 32-5.
107. McCoy CE, Chakravarthy B, Lotfipour S. Guidelines for field triage of injured patients. *Western J Emerg Med.* 2013; 14(1): 69-76.
108. Todorčić M. Ratna organizacija zbrinjavanja velikog broja povređenih. U: Dragović M, Todorčić M. *Urgentna i ratna hirurgija*. Beograd Velarta 1998: 76-85.
109. Zastava M70-Wikipedia; Serbia by Zastava Arms company. Available from: En. [Wikipedia.org/wiki/Zastava_M70](https://en.wikipedia.org/wiki/Zastava_M70).

-
110. Gray R. War wounds: Basic surgical management. Geneva: ICRC 1994: 24-31.
111. Boffard KD. Extremity trauma. In: Manual of Definitive Surgical Trauma Care. Hodder Arnold 3th edition London; IATSI, 2011: 154-62.
112. Douglas WR. Of pigs and men and research: A review of applications and analogies of the pig, *sus scrofa*, in human medical research. *Space Life Sciences* 1972; 3: 226-34.
113. Schantz B. Aspects on the choice of experimental animals when reproducing missile trauma. *Acta Chir Scand Suppl.* 1979; 489: 121-30.
114. Čakić J, Dimitrijević J, Simović M, Nanusević O, Đurđević D, Milovanović S. The effect of gammaphos on the course and outcome of surgical treatment in combined radiation injuries in pigs . *Vojnosanit Pregl* 1994; 51(3): 179-91.
115. Dahlgren B, Berlin R. The extent of muscle tissue damage following missile trauma, one, six and twelve hours after the infliction of trauma, studied by the current method of debridment. *Acta Chir Scand* 1979; 489: 137-53.
116. Rokert H, Berlin R. Cell damage at different distances from wound channels caused by spherical missiles with high velocity 1, 12, hours after injury *Acta Chir Scand* 1979; 489: 151-62.
117. Zadik PM, Moore AP. Antimicrobial associations of an outbreak of diarrhoea due to *Clostridium difficile*. *J Hosp Infect* 1998; 39: 189-93.
118. Janković S, Ilić M, Jovanović Z. Antibiotic profilaxis of surgical site infections. *Med Čas (Krag)* 2006; 1-2: 68-76.
119. Cross WW, Swiontkowski MF. Treatment principles in the management of open fractures. *Indian J Orthop* 2008; 42(4): 377-86.
120. Finkelstein R. Prevention of Infection and Antibiotic Use in the Management of Armed Conflict Injuries to the Extremities In: Lerner A. *Armed Conflict Injuries to the extremities: A treatment manual*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011: 163-72

121. Redl H, Schlag G, Stanek G, Hirschl A, and Seelick T. In vitro properties of mixtures of fibrin seal and antibiotics. *Biomaterial* 1983; 4: 29-32.
122. Greco F, Depalma L, Spagnolo N, Rossi A, Specchia N, Gigante A. Fibrin antibiotic mixtures: an in vitro study assessing the possibility of using a biological carrier for local drug delivery. *J Biomed Mat Res* 1991; 25: 39-51.
123. Kram HB, Bansul M, Timberlake O, and Sholmaker WC. Antibacterial effects of fibrin glue and glue-antibiotics mixtures. *J Surg Res* 1991; 50: 175-8.
124. Thompson DF, and Davis TW. The addition of antibiotics to fibrin glue. *South Med J* 1997; 90: 681-4.
125. Dufour D. Delayed primary closure. In: Dufour D, Jensen KS, Owen-Smith M, Salmela J, Stening GF, Zettenstrom B. *Surgery for victims of war*. 3rd ed. Geneva: International Committee of the Red Cross, 1998: 39-40.
126. Peterson AS. The „Golden Period“ for Wound Repair. *J Lanc Gen Hosp* 2010; 5: 134-5
127. Baar VD. Is time to closure a factor in the occurrence of infection in traumatic wounds? A prospective cohort study in a Dutch level 1 trauma centre *Emerg Med J* 2010; 27(7): 540-43.
128. Hopkinson AW, Wats JC. *Studies in Experimental Missile Injuries of Skeletal Muscle*. Royal Army Medical College, Millbank, London, 1963; 56: 461-8.
129. Savić J, Todorčić M, Pantelić D. Opšta reakcija organizma nakon ranjavanja svinje sfernim projektilom velike početne brzine. *Vojnosanit Pregl* 1982; 39(4): 267-9.
130. Rusov Č. Promena broja ćelija periferne krvi. U: *Osnovi hematologije životinja*. Beograd: Naučna knjiga Beograd; 1984: 64-7.
131. Porte D, Robertson RP. Control of insulin by catecholamines, stress and the sympathetic nervous system. *Fed Proc* 1973; 32: 1792-6.

-
132. Boffard KD. Physiology and metabolism. In: Manual of definitive surgical trauma care. Hodder Arnold 3th edition. London; IATSI, 2011: 15-36.
133. Cuthbertson D. Metabolic changes. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)* 1970; 4: 44-6.
134. Stahl WM. Acute phase response to tissue injury. *Crit Care Med* 1987; 15(6): 545-50.
135. Janssen GME, Kuipers H, Willems GM, Does JMM, Janssen MPE, Geurten P. Plasma activity of muscle enzymes: quantification of skeletal muscle damage and relationship with metabolic variables. *Int J Sports Med* 1989; 10: 160-8.
136. Clarkson PM, Kearns AK, Rouzier P, Rubin R, Thompson PD. Serum creatine kinase levels and renal function measures in exertional muscle damage. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38: 623-7.
137. Matsumoto T, Moseley R, Henry J. Serum creatine phosphokinase in soft tissue injuries. *Arch Surg* 1969; 99: 535-6.
138. Terpilowski J, Criddle L. Rhabdomyolysis following gunshot wound and one trauma center's protocol and guidelines. *J Emerg Nurs* 2004; 30: 36-41.
139. Weifeng H, Yong F, Da L, Donghui Z, Lihong Z, Qing X, et al. The change of organ function after firearm wound combined radiation wound in rabbit in hypothermia temperature environment. *Clin J Med Officers* 2009; 5.

BIOGRAFIJA

Denić dr Nebojša rođen je 15. avgusta 1963. godine u Sinju. Osnovnu školu završio je u Splitu, a 1982. godine Srednju medicinsku školu u Nišu. Tokom 1982/83. godine odslužio je redovni vojni rok u sanitetskoj službi. Studije medicine na MF Univerziteta u Nišu započeo 1983/84. godine i diplomirao 1989. godine sa prosečnom ocenom 9,03. Upravnik je ambulante i načelnik saniteta brigade u Pirotu u periodu od 1991-94. godine. Specijalizaciju iz Opšte hirurgije završio je na Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu 1998. godine.

2007. godine upisao je doktorske studije kliničke medicine na MF u Nišu.

Kandidat je profesionalno vojno lice, pukovnik, specijalista opšte hirurgije, stalno zapošljen na hirurškom odeljenju Vojne bolnice u Nišu. Kao lekar opšte prakse, a potom i kao ratni hirurg stekao je vojnomedicinsko iskustvo u sukobima na prostoru bivše Jugoslavije. Učesnik je brojnih kongresa lekara i usavršavanja u zemlji i inostranstvu. Iz traumatologije završio je taktički i trauma trening kurs za međunarodne operacije, liderski kurs za vanredne situacije i kurs konačnog hirurškog tretmana povrede. Autor je i koautor više naučnih, stručnih radova i drugih publikacija. U okviru kontinuirane medicinske edukacije organizator je seminara o hemoroidalnoj bolesti. U okviru stručnog usavršavanja učesnik je međunarodnih sanitetskih vežbi MEDCEUR i NATO vežbe „Cold Response“. U misiji UN MINURCAT u Čadu bio je komandant srpskog samostalnog kontigenta, a u štabu misije EUTM-Somalija u Ugandi bio je načelnik saniteta.

2008. godine izabran je na MF u Nišu u zvanje asistenta u naučnoj oblasti Hirurgija–opšta hirurgija. Kandidat je 2014. godine položio subspecijalistički ispit iz oblasti Traumatologija na MF u Nišu.

Govori engleski jezik. Oženjen je, otac dvoje dece.

IZJAVE AUTORA:

Прилог 1.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

ZATVARANJE STRELNE RANE PRIMENOM FIBRINSKOG
LEPKA SA ANTIBIOTIKOM - EKSPERIMENTALNA STUDIJA

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација, ни у целини, ни у деловима, није била предложена за добијање било које дипломе, према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

У Нишу, 18. 03. 2014.Аутор дисертације: NEBOJŠA S. ĐENIĆ

Потпис докторанда:

Đenić Nebojša



Прилог 2.

ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Име и презиме аутора: NEBOJŠA S. ĐENIĆ

Студијски програм: DAS - KLINIČKA MEDICINA

Наслов рада: ZATVARANJE STRELNE RANE PRIMEKOM FIBRINSKOG LEPKA SA ANTIBIOTIKOM - eksperimentalna studija

Ментор: PROF. DR. MILAN VIŠNJIĆ

Изјављујем да је штампана верзија моје докторске дисертације истоветна електронској верзији, коју сам предао/ла за уношење у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, 18.03.2014.

Аутор дисертације: NEBOJŠA S. ĐENIĆ

Потпис докторанда:

Đenić Nebojša



Прилог 3.

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да, у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

ZATVARANJE STRELNE RANE PRIMENOM FIBRINSKOG LEPKA SA ANTIBIOTIKOM - EKSPERIMENTALNA STUDIJA

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство – некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да подвучете само једну од шест понуђених лиценци; кратак опис лиценци је у наставку текста).

У Нишу, 18.03.2014.

Аутор дисертације: NEBOJŠA S. ĐENIĆ

Потпис докторанда:

Đenić Nebojša