

Factoren die een rol spelen bij de vertraagde wondgenezing - deel 1

Oorspronkelijke titel: Co - factors in impaired wound healing

Stotts N.A., Wipke-Tevis D. Ostomy/ wound management, 1996, Vol. 42, no.2, 44-56.

Vertaling en bewerking: H.W.Chr. Hofland*

Genezing van chronische wonden is een ingewikkeld biologisch proces, waarbij interactie van meerdere factoren plaats vindt. Een slechte wondgenezing manifesteert zich als een vertraging van het genezingsproces, het oplopen van complicaties zoals infecties of abnormale biochemische reacties op aspecten die te maken hebben met de genezing. Dit artikel beschrijft de factoren die een belangrijke rol kunnen spelen bij vertraagde of slechte genezing van chronische wonden. (Tabel 1) In deel 1 worden leeftijd, onvoldoende zuurstofvoorziening en ondervoeding belicht. In deel 2 worden de rol van bacteriën, overmatige druk, psychosociale factoren, onderliggende ziekten en schadelijke neveneffecten van een behandeling bij bepaalde ziekten beschreven. Het onderkennen van deze factoren stelt de behandelaar in staat om patiënten die veel risico lopen op een vertraagde wondgenezing te herkennen en actief te behandelen, zodat de verstoring en vertraging van het genezingsproces tot een minimum wordt beperkt.

Leeftijd

Leeftijd wordt vaak in verband gebracht met een vertraagd genezingsproces, misschien omdat er duidelijke verschillen zijn in het genezingsproces bij de foetus, het kind, de volwassene en de oudere. Bij de foetus treedt er genezing op zonder een ontstekingsreactie. Bij het kind genezen wonden sneller dan bij de volwassene. Vanaf de volwassen leeftijd treden er veranderingen op in de celstructuur bij de wondgenezing. Zo is er sprake van een vermindering van de dichtheid van het collageen, er zijn minder fibroblasten, de elastinevezels vallen uiteen en het aantal mestcellen neemt af.¹

Ouder worden is daarom lange tijd beschouwd als een factor voor een vertraagd genezingsproces. Echter, wanneer ouderen geen onderliggende ziekten hebben, is de snelheid van het genezen slechts iets lager of gewoon normaal. Opgemerkt dient te worden dat de re-epithelisatie wél vertraagd is.^{1,2}

Omdat veel ouderen last hebben van chronische wonden die in verband worden gebracht met vertraagde genezing door bijvoorbeeld vasculaire aandoeningen en diabetes mellitus, wordt leeftijd nog altijd als een belangrijke factor gezien.

Momenteel vindt klinisch onderzoek plaats om de effecten van leeftijd op wondgenezing te onderzoeken.^{1,3} Deze onderzoeken kunnen ons op termijn helpen te bepalen of leeftijd

inderdaad een factor is bij vertraagde wondgenezing. Bovendien kan bepaald worden of de verschillen die bij het genezingsproces zijn waargenomen alleen voorkomen op cellulair niveau en wat de effecten zijn voor de wondgenezing nu en op lange termijn.

Onvoldoende zuurstof voorziening

Een verminderde oxygenatie en perfusie houden dikwijls verband met vertraagde genezing. Gebrek aan moleculaire zuurstof resulteert in vertraagde aanmaak van collageen en bij minder dan 20 mm Hg druk in het weefsel, stopt de aanmaak van collageen. Afbraak van collageen gaat wel gewoon door en het kan gebeuren dat door hypoxie wonden zelfs verslechteren.⁴ Hypoxie vermindert ook de fagocytose. Neutrofielen of macrofagen verbruiken zuurstof wanneer zij het vreemde materiaal en de micro-organismen verteren. Gebrek aan zuurstof vertraagt de activiteit van leucocyten en kan leiden tot overmatige groei van micro-organismen.⁵ Teneinde te begrijpen welke rol een slechte zuurstofvoorziening speelt bij vertraagde wondgenezing, is het belangrijk om het verschil te begrijpen tussen **hypoxie** en **hypoxemie**, welk verband ze houden met ondervulling (hypovolemie) en de rol die ieder van deze factoren speelt bij een vertraagd genezingsproces. Maar eerst is het belangrijk te weten hoe het zuurstoftransport in zijn werk gaat.

Zuurstof wordt via het bloed getransporteerd, opgelost in plasma en gebonden aan hemoglobine in de rode bloedlichaampjes. De zuurstof die het weefsel nodig heeft voor het genezingsproces van wonden is opgelost in het plasma en vormt slechts een klein gedeelte van de zuurstof in het bloed. Het grootste deel van de zuurstof wordt, gebonden aan hemoglobine, in het bloed getransporteerd. Teneinde de hoeveelheid zuurstof in het bloed te bepalen wordt er gebruik gemaakt van een Ästrup of arteriële bloedgasbepaling. De hoeveelheid zuurstof die de hemoglobine bij zich draagt wordt bepaald door de hemoglobine saturatie.

In het weefsel is alleen opgeloste zuurstof aanwezig. Het meten van de zuurstof in het weefsel kan verricht worden via oxymetrie, maar dit vindt eigenlijk alleen plaats in een research laboratoria. **Hypoxemie** treedt op als de hoeveelheid opgeloste zuurstof in het bloed vermindert.

Aangezien bijna al het zuurstof wordt vervoerd door het hemoglobine, is theoretisch gezien anemie een belangrijke factor bij verminderde zuurstofvoorziening in het weefsel en vertraagde wondgenezing. Dit wordt echter niet ondersteund door onderzoeksresultaten. Onderzoek laat zien dat de zuurstofspanning niet afneemt als patiënten anemisch zijn, zolang er maar voldoende circulerend volume is.⁸ Recent onderzoek heeft deze eerdere bevindingen bevestigd en heeft aangetoond dat de hoeveelheid hydroxyproline, een belangrijk onderdeel van het collageen, niet is verminderd bij patiënten met anemie.^{9,10} Deze resultaten wijzen erop dat anemie geen factor is bij vertraagde wondgenezing mits er maar genoeg circulerend volume is.

Roken kan ook hypoxemie veroorzaken. De combinatie van nicotine, koolmonoxyde en waterstofcyanide wordt beschouwd als de veroorzaker van effecten die schade veroorzaken.¹¹ Nicotine is een in potentie vaatvernauwende stof, het verhoogt het vastkleven van trombocyten aan de vaatwand en vergroot de kans op trombose en ischemie. Koolmonoxyde bindt zich aan hemoglobine, waardoor het aantal beschikbare zuurstofdragers afneemt. Hierdoor neemt de saturatie van zuurstof af. Waterstofcyanide remt de enzym-systemen die noodzakelijk zijn voor oxydatie, metabolisme en het transport van zuurstof via de cellen.

Hypoxie, verminderd zuurstofgehalte in het weefsel, is nauw verbonden met vertraagde genezing. Hypoxie veroorzaakt, in het weefsel, verstoring van collageenaanmaak, activi-

teit van leukocyten, deling en migratie van epitheelcellen.¹² Ofschoon slechts een kleine hoeveelheid zuurstof nodig is voor de verschillende processen van de wondgenezing, is het mogelijk dat de wond niet geneest of geïnfecteerd raakt als er sprake is van hypoxie.¹³

Recente onderzoeken benadrukken het feit dat hypoxie ook een positief aandeel heeft in het genezingsproces. Hypoxie is nodig voor de vorming van fibroblasten, macrofagen maar ook voor het vrijkomen van diverse groeifactoren zoals bijvoorbeeld TGF- beta, endotheline -1 en andere groeifactoren. Echter, het blijft essentieel dat we onderkennen dat er voldoende zuurstof nodig is om tot volledige genezing te komen.¹²

Bij hypovolemie, onvoldoende intravasaal circulerend volume, is er sprake van onvoldoende bloedcirculatie om zuurstof en voedingsstoffen naar het weefsel te transporteren. Als dit te lang duurt, wordt de aanmaak van collageen en de leukocytenactiviteit verminderd. Wanneer er duidelijke klinische aanwijzingen zijn die duiden op hypovolemie, volgt behandeling. Het wordt lastiger wanneer er sprake is van subklinische hypovolemie. Dit houdt in dat er per definitie géén duidelijke aanwijzingen of symptomen zijn die wijzen op hypovolemie. Momenteel is de enige bruikbare methode om subklinische hypovolemie te bepalen het meten van subcutane weefseloxygenatie met behulp van oxymetrie. Subklinische hypovolemie is aangetoond bij chirurgische patiënten. Tijdens een onderzoek waarbij de resultaten werden bestudeerd van het verhogen van toegediende zuurstof bij subcutane weefsels en zuurstofgehalte van wonden, ontdekten Chang e.a. dat een deel van hun patiënten weefsel hypoxie had, zelfs bij toenemende concentraties zuurstof in de lucht.¹⁴

Hypoxie verdween wanneer er een grote hoeveelheid vocht werd toegediend. De onderzoekers concludeerden dat subklinische hypovolemie aanwezig was bij deze groep patiënten. Het is van belang op te merken dat er géén symptomen waren die duiden op hypovolemie. Vervolgonderzoeken toonden aan dat het lage zuurstofgehalte in het weefsel van de patiënten vlak na de operatie genormaliseerd werd met een grote hoeveelheid vocht.^{8,9,15} Bij chronische wonden is subklinische hypovolemie nog niet vastgesteld. Echter, het kan wel optreden in verschillende situaties, bijvoorbeeld bij het gebruik van een diureticum, nierdialyse of bloedverlies.

Het toedienen van vocht bij hypovolemie heeft ook iatrogene bijwerkingen. Heughen, Ninikoski en Hunt hebben aangetoond dat het

toedienen van grote hoeveelheden fysiologisch zout aan ratten resulteerde in een afname van oxygenatie, veroorzaakt door een overvulling. De rat kreeg net zoveel vocht toegediend dat te vergelijken is met één extra liter vocht bij een mens.¹⁶ Met andere woorden, als de perfusie verbeterd dient te worden, dan moet er wel voor gezorgd worden dat het intravasculair volume wordt vergroot zonder daarbij een overvulling te creëren.

Ondervoeding

Een tekort aan eiwitten en calorieën dat zich manifesteert in een gewichtsverlies van 20%, vertraagt de verhoging van de treksterkte bij wondgenezing.^{17,18} Gewoonlijk worden afwijkingen bij wondgenezing toegeschreven aan tekort aan eiwitten en calorieën in plaats van aan het ontbreken van één enkele voedingsstof.¹⁹

Onderzoeken genereren gegevens over hoe een tekort van bepaalde voedingsstoffen het genezingsproces kan beïnvloeden. Een tekort aan eiwitten resulteert in een verminderde aanmaak van fibroblasten, een verminderde synthese van proteoglycan en collageen en een verstoorde opbouw van het collageen.^{16,17,20}

Wanneer er sprake is van onvoldoende opname van koolhydraten, vindt er afbraak plaats van de lichaamseiwitten. De eiwitten stoppen dan met "herstellen" en gaan zorgen voor de aanmaak van glucose voor onderhoud van de cellen. Dit is vooral belangrijk te weten bij de bestrijding van een infectie. Leucocyten hebben namelijk glucose nodig voor fagocytose.

Een tekort aan vetten komen we alleen tegen bij langdurige uithongering of bij ernstige hypercatabole toestand; ook kunnen er dan tekorten ontstaan aan de vet oplosbare vitaminen A,D,E, en K.

Een tekort aan vitamine-A kan resulteren in onvoldoende afweerreactie op infecties, terwijl een teveel aan vitamine A juist kan resulteren in een buitensporige afweerreactie; beide reacties vertragen de genezing. Een tekort aan thiamine (B1) heeft een verminderde collageenaanmaak tot gevolg, terwijl een tekort aan pantotheenzuur (B5) resulteert in een vermindering van fibroblasten en treksterkte. Onvoldoende vitamine C kan ertoe leiden dat collageen afbraak gaat overheersen zodat de collageenaanmaak van nieuwe wonden wordt vertraagd en oude wonden weer opengaan. Wanneer vitamine E wordt toegediend in doses hoger dan de aanbevolen 100 IU per dag, vertraagt dit de genezing en fibrose.⁴

De spore-elementen zoals zink, ijzer, koper en

mangaan zijn nodig in kleine hoeveelheden voor de aanmaak van collageen. Men heeft veel onderzoek gedaan naar zink en de resultaten geven aan, hoewel niet overtuigend, dat zinktekorten het genezingsproces vertragen en dat een overmaat aan zink in deze gevallen de het genezingsproces weer herstelt.^{23,24}

Zinktekorten komen voor bij oudere mensen, mensen met verhoogd metabolisme en bij langdurige diarree. Een tekort aan ijzer is vooral een probleem bij kinderen en kan leiden tot een verminderde collageen aanmaak.⁴

De meeste onderzoeken over voeding en chronische wonden gaan over drukulcera. Als men al deze artikelen nakijkt merkt men dat onderzoek nog geen causaal verband heeft aangetoond tussen voedingspatroon en het krijgen van of de genezing van een druk ulcus. Hier is het belangrijk om het verschil te begrijpen tussen het laten zien van een verband en het aantonen van een oorzaak/gevolg relatie. Een verband houdt in dat twee gebeurtenissen tegelijk plaats vinden en daardoor met elkaar in verband staan. Maar een oorzaak/gevolg relatie of oorzakelijk verband houdt in dat een mogelijk klinisch onderzoek heeft aangetoond dat "A" leidt tot "B". Er zijn in de literatuur veel onderzoeken te vinden die het verband aangeven tussen tekort aan voedingsstoffen en de ontwikkeling van en ulcus.

Hoewel er goede klinische onderzoeken bestaan, gebaseerd op operatiepatiënten met acute wonden, die een oorzakelijk verband aantonen tussen het aanvullen van bepaalde voedingsstoffen en genezing, zijn er maar weinig gegevens bekend over dit verband bij patiënten met chronische wonden.^{27,28} Van normale voeding, oraal toegediend of via een maagsonde, is het niet aangetoond dat dit het genezingsproces versneld. Diverse relevante onderzoeken hebben aangetoond dat een eiwitrijk dieet essentieel is voor patiënten met een ulcus.

Bergstrom en Braden tonen aan dat er een correlatie is tussen de ontwikkeling van ulcus en een verminderde voedselinname, in het bijzonder van eiwitten.²⁹ Breslow e.a. benadrukt het belang van eiwitrijke voeding bij de genezing van patiënten met een ulcus; echter, omdat de onderzoeksmethoden tekortkomingen vertonen, is voorzichtigheid geboden bij de interpretatie van deze onderzoeksresultaten.³⁰

Er zijn weinig gegevens beschikbaar over voedingspatronen en voedselinname bij patiënten met vasculaire ulcera. In een review artikel van Burton over de behandeling van chronische wonden aan de lagere extremiteiten wordt niet

gesproken over voedingsstatus.³¹ Pecoraro e.a. beschouwen voeding niet als een belangrijke factor in hun stappenplan dat gaat over amputatie.³² Falanga, echter, merkt op dat voeding waarschijnlijk wél een rol speelt bij de pathogenese van chronische wonden (decubitus, veneuze en diabetische wonden); details worden niet nader toegelicht.³³ In eerdere werk van Wipke-Tevis en Stotts wordt deze bewering echter wel bevestigd doordat ze bij een deel van de patiënten met een vasculair ulcus, voedings deficienties aantreffen.³⁴ Verder onderzoek is nodig om deze bevindingen te bevestigen.

In deel 1 van dit artikel werden een aantal factoren besproken die mogelijk gevolgen 'kunnen hebben op vertraagde wondgenezing bij chronische wonden. In de volgende WCS-nieuwsbrief wordt een vervolg gegeven aan deze factoren en hun rol bij vertraagde wondgenezing.

* Drs. Helma Hofland is werkzaam als IC- en kinder verpleegkundige in het Brandwondencentrum Rotterdam. Zij is tevens lid van de adviescommissie Brandwonden van het WCS.

Vertaling met medewerking van Nursing.

Leeftijd	Foetus Kind Volwassene Oudere
Onvoldoende zuurstofvoorziening	Hypoxemie Hypoxie Anemie Hypovolemie
Ondervoeding	Eiwitten Calorieën Vitaminen Mineralen
Rol van bacteriën	Contaminatie Infectie
Overmatige druk	Druk Schuifkrachten Wrijfkrachten
Psycho-sociale factoren	Stress Pijn Lawaai
Onderliggende ziekten	Perifere vaatziekten Diabetes Mellitus Uremie Verminderde weerstand
Schadelijke neveneffecten	Bestraling Chemotherapie Medicatie zoals Steroden en NSAID's Lokale anesthesie

Tabel 1: Factoren bij vertraagde wondgenezing