

Integran käyttö Helsingin yliopistollisen sairaalan plastiikkakirurgian yksikössä 2015-2020

Patricia Böstman

Lääketieteen kandidaatti

Plastiikkakirurgian yksikkö

31.03.2022 Tutkielma

patricia.bostman@helsinki.fi

Ohjaaja: Andrew Lindford

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

Tiivistelmä

Tiedekunta: Lääketieteellinen tiedekunta

Koulutusohjelma: Lääketieteen koulutusohjelma

Tekijä: Patricia Böstman

Työn nimi: Integra käyttö Helsingin yliopistollisen sairaalan plastiikkakirurgian yksikössä 2015-2020

Työn laji: Syventävä tutkielma

Kuukausi ja vuosi: 03/2022

Sivumäärä: 29

Avainsanat: Integra artificial skin, Wound healing, Re-epithelialization, Burns, Skin neoplasms

Ohjaaja tai ohjaajat: Andrew Lindford

Tiivistelmä:

Integra (Integra LifeSciences, Plainsboro, New Jersey, USA) on kahdesta kerroksesta koostuva soluton keinoiho. Integra kehitettiin alun perin palovammapotilaita varten, joilla oli laajat, syvät vauriot eikä riittävästi tervettä ihoa jäljellä omaihonsiirrettä varten. Nykypäivänä Integraa käytetään pehmytkudoksen rekonstruktiossa trauman jälkeen, syövän poiston yhteydessä ja arpien revisioon kaikilla anatomisilla alueilla.

Tutkimukseen kerättiin retrospektiivisesti tietoa potilasasiakirjamerkinnoista Uranus-potilastietojärjestelmästä. Aineiston potilaat saivat Integra-tekoihonsiirteen Helsingin yliopistollisen sairaalan plastiikkakirurgian yksikössä vuosina 2015-2020 joko palovamman tai kasvojen tai päänalueen tyvisolu- tai okasolusyövän takia.

Tutkimuksessa huomioitiin potilaan ikä, sukupuoli ja perussairaudet. Lisäksi kerättiin tietoa leikkausindikaatiosta, anatomisesta alueesta, leikatun alueen koosta, haavapohjasta ekskision jälkeen, haavan suojauksesta leikkauksen jälkeen, antibioottien käytöstä ja lopputuloksesta.

Potilaita oli yhteensä 63, joista palovammapotilaita oli 25 ja ihosyöpäpotilaita 38. Leikattuja alueita, joille asetettiin Integra oli yhteensä 76. Peitetyistä alueista 47 parantui todistetusti, joista 44 sai autograffin ja 3 epitelisoitui spontaanisti. Palovammapotilaiden ja ihosyöpäpotilaiden parantumisen keston välillä ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa. Potilaan sukupuolella, iällä tai perussairauksilla ei ollut yhteyttä parantumisaajan kanssa. Kirjallisuudessa Integra tavallisin komplikaatio on infektio. Tässä tutkimuksessa kaikista Integralla peitetyistä alueista 14,5% infektoitui. Infektioille itsenäisesti altistavia tekijöitä ei todettu. Infektio korreloi tilastollisesti merkittävästi pidentyneen toipumisaajan kanssa.

Integra käyttö on perusteltua tapauksissa, jossa omaihonsiirre ei ole mahdollinen, potilaan iästä, sukupuolesta ja perussairauksista riippumatta. Integra on toimiva ratkaisu sekä palovamma- että ihosyöpäpotilailta, haavan sijainnista, syvyydestä tai pinta-alasta riippumatta.

Sammandrag

Fakultet: Medicinska fakulteten

Utbildningsprogram: Utbildningsprogrammet för medicin

Författare: Patricia Böstman

Arbetets titel: Användning av Integra i Helsingfors universitetssjukhus plastikkirurgiska enhet 2015–2020

Arbetets art: Fördjupande studie

Månad och år: 03/2022

Sidantal: 29

Nyckelord: Integra artificial skin, Wound healing, Re-epithelialization, Burns, Skin neoplasms

Handledare: Andrew Lindford

Sammandrag:

Integra (Integra LifeSciences, Plainsboro, New Jersey, USA) är en acellulär konstgjord hud som består av två lager. Integra utvecklades ursprungligen med tanke på brännskadepatienter med så stora och djupa skador att de inte hade tillräckligt med frisk hud kvar för ett autogent hudtransplantat. Nuförtiden används Integra i rekonstruktion av mjukvävnader efter trauma, i samband med borttagning av cancer och till revision av ärrvävnad på alla anatomiska områden.

Till studien samlades det retrospektivt data från patientjournalerna i patientdatasystemet Uranus. Patienterna fick Integra konstgjort hudtransplantat i Helsingfors universitetssjukhus plastikkirurgiska enhet under åren 2015–2020 antingen för att vårda brännskador eller ansiktets eller hjässans basalcells- eller skivepitelcancer.

I forskningen beaktades patientens ålder, kön och grundsjukdomar. Dessutom samlades det information om operationsindikationen, skadans anatomiska läge, det opererade områdets storlek, sårbottnens egenskaper efter excision, hur såret skyddades efter operationen, användning av antibiotika och om slutresultatet.

Patienterna var sammanlagt 63 stycken, varav 25 var brännskadepatienter och 38 hudcancerpatienter. Sammanlagt 76 stycken områden täcktes med Integra. Av de opererade områdena läkte bevisligen 47 stycken, av vilka 44 fick ett autogent hudtransplantat och 3 genomgick epitelisering spontant. Skillnaden i läkningstiderna mellan brännskade- och hudcancerpatienterna var inte statistiskt signifikant. Patienternas ålder, kön eller grundsjukdomar påverkade inte läkningstiden. Inom litteraturen är Integras vanligaste komplikation infektion. I den här studien infekterades 14,5% av alla Integra områden. Faktorer som självständigt skulle ha utsatt för infektion hittades inte. Infektion korrelerade statistiskt signifikant med en förlängd läkningstid.

Användning av Integra är befogat i patientfall, där användning av autogent hudtransplantat inte är möjligt, oberoende av patientens ålder, kön och grundsjukdomar. Integra är en fungerande lösning både för brännskade- och hudcancerpatienter, oberoende av sårets anatomiska läge, djuphet eller storlek.

Sisällysluettelo

1. Johdanto	1
2. Kirjallisuuskatsaus	2
2.1 Integran toimintamekanismi, asettaminen ja hoito	2
2.2 Integran hyödyt ja haitat	4
2.3 Tekoihojen tutkimus ja tavoitteet tulevaisuudessa	6
2.4 Tekoihot palovammojen hoidossa	7
2.5 Tekoihot ihosyöpien hoidossa	9
3. Tutkimuksen tavoitteet	11
4. Aineisto ja menetelmät	12
5. Tulokset	15
5.1 Yleiskatsaus	15
5.2 Haavan ominaisuudet	16
5.3 Parantuminen	18
5.4 Infektio	19
6. Pohdinta	20
6.1 Parantuminen	20
6.2 Infektio	21
6.3 Johtopäätökset	22
Lähdeluettelo	23

1. Johdanto

Autologinen ihonsiirre on haavan peittoon ihanteellisin mahdollinen menetelmä.

Ihonsiirteet voidaan jakaa kokoihonsiirteisiin, jotka koostuvat sekä epidermiksestä että dermiksestä ja osaihonsiirteisiin, joissa käytetään vain osaa dermiksestä.

Ihosiirteen käyttöä rajoittavia tekijöitä kuitenkin on useita, esimerkiksi suuriin haavoihin tarvittavien ihonsiirrealueiden puute, siirrännäisalueen kipu, odottamaton arpikudoksen muodostus, joka voi vaihdella pienistä arvista ongelmalliseen hypertrofiseen arpeutumiseen ja keloidin muodostukseen sekä huono tarttuminen ja siirrännäisen menettäminen, erityisesti avaskulaarisissa haavapohjissa missä luu tai jänne on näkyvissä.

Haavan suojaamiseen, esimerkiksi vaikeassa palovammassa, voidaan käyttää tekoiohoa. Ihanteellisen tekoioon tulisi olla edullinen, heti käytettävissä, pitkään varastoitavissa, ei antigeeninen, kestävä ja taipuisa, estää nesteen menettämistä, suojata bakteereilta, muotoutua epäsäännöllisiin pintoihin, kasvaa lasten mukana, olla asennettavissa yhdellä kertaa ja aiheuttaa minimaalista arpeutumista. Täydellistä pysyvää keinoiohoa ei kuitenkaan ole olemassa.

Palovammahaavojen hoidossa tapahtui läpimurto Yannasin ja Burken kehittäessä tekoioho Integran (Integra LifeSciences Corporation, Plainsboro, NJ, USA). Integra koostuu kahdesta kerroksesta. Dermaalinen kerros sisältää glykosaminoglykaaneja ja ulompi epidermaalinen kerros muodostuu silikonista. Ulompi silikonikerros poistetaan noin kolmen viikon jälkeen ja korvataan ohuella ihonsiirteellä. Palovammojen lisäksi Integralle on monia muita kliinisiä käyttöaiheita.

Tässä tutkielmassa tarkastellaan Integran käyttöä Helsingin plastiikkakirurgian yksikössä vuosina 2015-2020. Potilasaineistoon kerättiin retrospektiivisesti sekä palovamma- että ihosyöpäpotilaita, joiden hoidossa on käytetty Integraa. Näiden potilasryhmien hoitotuloksia verrattiin toisiinsa. Kirjallisuuskatsauksessa syvennyttään Integran kliiniseen käyttöön ja hoidossa tehtyihin havaintoihin.

2. Kirjallisuuskatsaus

Integra (Integra Dermal Regeneration Template, Integra LifeSciences, Plainsboro, New Jersey, USA) on kahdesta kerroksesta koostuva soluton keinoiho. Integra DRT kehitettiin yhteistyössä Massachusetts General Hospitalin, Boston Shriners Burn Centerin, ja Massachusetts Institute of Technologyn kanssa 1970-luvulla. Integran käyttöä kuvasi ensin Burke et co vuonna 1981 (1,2). Integran ohut ulompi polysiloksaanikerros toimii synteettisenä epidermiksenä. Sisempi huokoinen kerros koostuu ristiin asetetusta naudan jännekollageenista ja haikalasta peräisin olevasta kondroitin-6-sulfaatista, jotka sallivat fibroblastien migraation uuden epidermiksen, neodermiksen, muodostamiseksi (3). Integra kehitettiin alun perin palovammapotilaita varten, joilla oli laajat, syvät vauriot eikä riittävästi tervettä ihoa jäljellä autologista ihonsiirrettä varten (1). Ajan myötä Integralle on löytynyt myös muuta kliinistä käyttöä alkuperäisen palovammaindikaation lisäksi. Integraa käytetään pehmytkudoksen rekonstruktiossa trauman jälkeen, syövän poiston yhteydessä ja arprien revisioon kaikilla anatomisilla alueilla (2,3).

2.1 Integran toimintamekanismi, asettaminen ja hoito

Soluttomat dermaaliset tekoihot jäljitteleväti ihmisen ihon ekstrasellulaarista matriksia (extracellular matrix, ECM), tarjoten kehikon ihmisen omien ihosolujen migraatiolle ja proliferaatiolle (4). Samalla Integran läpäisemätön silikonikerros suojaa haavaa ja estää nesteen menettämistä (1). Dermaalisessa regeneraatiossa on huomattu neljä eriytyvää vaihetta: absorptio, fibroblastien migraatio, neovaskularisaatio sekä remodelaatio ja kypsyminen. Absorptio tapahtuu minuuteissa asetuksen jälkeen. Alkuperäinen matriksi turpoo haavan eksudaatissa olevasta fibriinistä. Noin viikon kohdalla asennuksesta fibroblastit aloittavat vaelluksen matriksiin. Kolmannella viikolla myofibroblastit aloittavat kollageenin tuoton. Neljännen viikon kohdalla valtaosa DRT:n kollageenista on korvautunut ihmisen omalla kollageenilla. Tässä vaiheessa neodermis on potilaan dermistä paksumpaa, mutta kypsymisen myötä neodermis ohenee ja pehmenee. (1,2)

Integran tavallisin muoto on 1,3mm paksuinen levy (1). Ennen asennusta haavapohjasta poistetaan kaikki kuollut kudos. Tätä vaihetta kutsutaan ekskisioksi. Haavapohjan tulee olla puhdas kontaminaatiosta ja infektiosta, riittävällä verenkierrolla ja hemostaasilla, sekä tasaisella pohjalla, jotta koko haavapohja peittyy tasaisesti Integra matriksilla. Puhdistuksen jälkeen saadaan vuotavainen haavapohja, minkä jälkeen hemostaasi voidaan saada aikaiseksi käyttämällä adrenaliinia, trombiinia tai bipolaaripolttoa. Haavapohjaksi kelpaavat lihaskalvo, rasva, verinahka, lihas ja luu, kunhan muut vaatimukset täyttyvät (1). Integra-levy asetetaan haavalle aloittaen reunasta. Asetuksen jälkeen Integra kiinnitetään joko hakasilla tai ompelein. Jos alueen peittoon tarvitaan useampi kuin yksi levy, kiinnitetään levyt erikseen, ja asetetaan niin, että ne liitoskohdalla ovat 2-3 mm päällekkäin (1).

Haavan oikeanlainen peittely on tärkeää täyden kontaktin varmistamiseksi Integra-matriksin ja haavapohjan välillä. Tämä voidaan varmistaa tupolla, alipaineimulla tai sitomalla. Hopeaa sisältäviä haavanpeittotuotteita voidaan hyödyntää niiden antimikrobiaalisten vaikutusten takia (1). Alipaineimu on tavallinen tapa peittää Integra. Se auttaa Integran kiinnittymistä, samalla vähentäen turvotusta ja parantaen verisuonitusta. Se voi olla avuksi vaikeilla anatomisilla alueilla, kuten kainalossa tai haaravälissä (1).

Tavallinen aikainen komplikaatio on serooman tai hematooman muodostus. Tässä tapauksessa hematooma tulee tyhjentää neulalla punktoimalla. Jos punktio ei onnistu, Integra leikataan auki ja hematooma poistetaan varovaisesti kauhomalla. Vuoto rauhoitetaan ja matriksi painetaan takaisin. Jos nestettä kertyy matriksin alle ensimmäisen viiden päivän aikana, punktoidaan se neulalla, jotta vältetään infektiolta ja granulaatiokudoksen muodostumiselta (1). Asetusvaiheessa Integra voidaan meshata, eli leikata verkkomaiseksi, nestekertymien muodostumisen ehkäisemiseksi (5). Meshatun Integran peitossa pitää kuitenkin varoa alipaineimun käyttöä, sillä se lisää granulaatiokudoksen kasvun riskiä (5).

Integran menettäminen infektion johdosta on tavallista. Kirjallisuudessa esiintyvyys vaihtelee 13-20% tasolla (5). Tätä voidaan ennaltaehkäistä haavapohjan tarkalla

puhdistamisella sekä hematooman ja nestekertymien punktiolla. Paikallisilla infektoituneilla alueilla märkäinen erite aspiroidaan ja hoidetaan antibiooteilla, lisäksi alue puhdistetaan päivittäin. Eritteestä saadut viljelyt ohjaavat antibiootin valintaa. Jos toimista huolimatta Integra irtoaa pohjastaan, joudutaan se poistamaan. Uutta Integraa ei aseteta ennen kuin infektio on saatu varmasti hoidetuksi (1).

Jos komplikaatioita ei ilmene neodermis on neljän viikon jälkeen täysin vaskularisoitunut. Tätä voi kliinisesti arvioida siirteen väriä seuraamalla. Väri muuttuu vaaleanpunaisesta vaaleankeltaiseksi ja lopulta persikanväriseksi. Tietyissä tutkimuksissa verisuonitus on todettu valmiiksi jo kahden viikon kohdalla, mutta näissä tutkimuksissa potilasmateriaali koostui akuuteista palovammapotilaista ja aikainen vaskularisaatio voi olla seurausta palovammasta johtuvasta lisääntyneestä metaboliasta ja systeemisestä tulehdusreaktiosta (1).

Neodermiksen muodostuttua hermopäätteitä tai elastisia säikeitä ei vielä ole. Täyden verisuonittumisen jälkeen neodermis on valmis ihonsiirrettä varten (1,3). Hakaset tai ompeleet poistetaan, ja silikoni erotetaan tylpällä instrumentilla aloittaen reunasta. Jos silikonia erottaessa ilmenee vastusta, on todennäköistä, että neodermis ei ole vielä tarpeeksi muodostunut ja tilannetta tulee arvioida uudelleen viikon kuluttua (1). Silikonin poiston jälkeen neodermis valmistellaan siirrettä varten. Liiallinen granulaatiokudos poistetaan hellävaraisesti. Vuotoa voidaan kontrolloida adrenaliinilla kostutetuilla liinoilla. Osaihonsiirre (split-thickness skin graft, STSG) voidaan ottaa tavalliseen tapaan, mutta Integra mahdollistaa myös poikkeuksellisen ohuen siirteen, jopa 0,1524 mm, käytön. Jos siirre on tavallista STSG:tä ohuempi, pitää sen asettamisessa olla varovainen. Siirre voidaan liuottaa paikoilleen suolaliuoksen avulla. STSG kiinnitetään, ja peitellään tavalliseen tapaan (1,3).

2.2 Integran hyödyt ja haitat

Potilailla, joilla on laajat palovammat, yli 50% kehon pinta-alasta on puute siirrännäisihosta välitöntä autograftia varten (6). Tällöin vaihtoehtona on käyttää väliaikaista allograftia tai pysyvää tekoiohoa. Sellulaarisiin matrikseihin verrattuna

soluttomilla matrikseilla on etuna matalampi tulehdusriski ja pienempi riski aiheuttaa immunologinen vaste (7). Sellulaariset tekoihot sisältävät joko eläin- tai ihmisperäisiä soluja. Allogeenisten solujen käyttö voi altistaa immunologiselle reaktiolle ja hylkimisreaktiolle (4). Autografeihin verrattuna soluttomilla matrikseilla on kuitenkin korkeampi infektioriski (2).

Integran tavallisin komplikaatio on infektio (8). Kirjallisuudessa infektioiden esiintyvyys vaihtelee 13-20% tasolla (5). Useimmiten infektiot ovat pinnallisia, assosioituvat huonoon tarttumiseen ja ovat hoidettavissa antibioottien sekä alipaineimuhoidon avulla (8). Tavallisimmat infektioiden aiheuttajat ovat *Staphylococcus spp* ja *Pseudomonas Aeruginosa* (6). Systemaattisessa arviossa Gonzalez et co tekemässä kirjallisuuskatsauksessa korkein infektioriski Integraa käytettäessä oli palovammapotilailla (8). Infektioiden ennaltaehkäisy on tärkeää, sekä pre-operatiivisesti, leikkauksen aikana, että post-operatiivisesti. Antibioottiprofylaksia ja hopeatuotteet haavan peittäessä madaltavat infektioriskiä. Riippuen indikaatiosta matala/kohtalainen infektioriski on kuitenkin suhteessa Integran käytöstä saataviin hyötyihin (8).

Yksi suurimmista yksittäisistä Integran käyttöä rajoittavista tekijöistä on sen kalleus. (2,9) Integran kustannuksia on verrattu ihokielekeleikkauksiin Francescon et co suorittamassa tutkimuksessa (2). Retrospektiivisessä tutkimuksessa vertailtiin 35 potilasta, joilla vuosien 2004 ja 2010 välillä leikattiin neoplastinen tai traumaattinen päänahan leesio. Potilaista 17 sai Integra-siirteen ja 18 hoidettiin ihokielekkein. Kaikilla potilailla oli haavapohjana luu ilman periostia. Potilaat jaettiin ryhmiin kokonaistilanteen mukaan. Jos potilas ei sopinut kielekepotilaaksi, joko yleistilan tai ihon huonon kunnon takia, sai hän Integran. Potilailla ei käytetty alipaineimua päänahan hyvän verenkierron vuoksi (2). Tutkimuksessa ei tullut esiin merkityksellistä eroa ryhmien välillä, kun otettiin huomioon sukupuoli, ikä, diabetes, alueen koko ja leikkauksien määrä. Molemmat ryhmät paranivat hyvin, merkittävää eroa ei ollut vaadituissa hoitopäivissä tai kustannuksissa. Potilailla, joilla vamma-alue oli yli 100 cm², Integra-hoito oli ihokielekkeitä keskimäärin edullisempi (2). Integra-ryhmässä sairaalapäiviä oli vähemmän, mutta toisaalta uusintaleikkaus vaadittiin aina (10). Merkittävää eroa sairaalapäivissä ei ryhmien välillä ilmennyt. Sairaalamaksuissa ei ollut eroa, mutta leikkausmaksut olivat korkeampia

Integra ryhmässä ja avohoitomaksut kielekeryhmässä. (2). Tutkimuksen potilasmäärä oli vähäinen ja alueen koot vaihtelivat suuresti, minkä takia myös potilaskohtaiset kustannukset vaihtelivat suuresti.

Hughes et co tekemän kirjallisuuskatsauksen mukaan Integran yhdistäminen fibriiniliimaan ja post-operatiiviseen alipaineimuhoidon lisäksi tarttumista 78% prosentista 98% prosenttiin (7). Myös hoitoaika ihosiirteestä Integran asetuksen jälkeen lyheni 24 päivästä 10 päivään, mikä lyhensi sairaalapäiviä ja paransi kustannustehokkuutta. Integra-levyn asettaminen on helppoa, mikä lyhentää leikkausaikaa. Se vähentää sairaalapäiviä ja uusintaleikkauksien tarvetta (2).

Integraa voi käyttää anatomisilla alueilla, joilla tavanomainen ihonsiirre ei olisi suositeltavaa (2). Joillakin kehon alueilla, kuten käsissä tai kasvoissa, omaihonsiirteen käytölle esteenä on riittämätön lopputulos. Suuri osa palovammoista on käsien alueella, jolloin pinta-alaltaan pienikin vamma voi johtaa huomattavasti alentuneeseen toimintakykyyn. Käden alueen syviin palovammoihin, joissa jänteet ovat paljaana ei voi tavallisesti asettaa omaihonsiirrettä huonon tarttumisen ja kiinnikkeiden muodostumisen takia. DRT:t mahdollistavat nopean sulun ja paranemisen, samalla vähentäen myöhästyneen rekonstruktion tarvetta (6). Phillips et co tutkimuksessa DRT hoidetuilla potilailla oli vähäisempi riski kehittää arpikontraktuuria verrattuna potilaisiin, joita hoidettiin autografteilla. (6)

Kontraindikaatio Integran käytölle hoidossa on potilaan tunnettu sensitiivisyys naudan kollageenille tai kondroitiini-materiaaleille. (7)

2.3 Tekoihojen tutkimus ja tavoitteet tulevaisuudessa

Tutkimus ihanteellisen tekoihon muodostamiseksi jatkuu. Yksi iso tavoite on löytää ihanteellinen jäykkyys DRT-matriksille. Mekaaninen stimulus vaikuttaa solujen kasvuun, jäykempi ECM johtaa haavan parantumiseen fibroosilla, mikä aiheuttaa paksumman arven. Tämä on tavallinen lopputulos kroonisen haavan parantumisessa (4). Eri tekoihojen käyttö johtaa erilaiseen ihoon ja erilaisiin arpimuodostuksiin. Ihanteellinen

tuote olisi riittävän jäykkä ja kestävä mahdollistaakseen klinisen käytön, mutta samalla mahdollisimman pehmeä ja taipuisa minimoidakseen arpeutumista (4).

Tekoihon käytön jälkeinen iho eroaa sekä toiminnallisesti että esteettisesti ihmisen omasta ihosta. Kokoihon syvyisissä haavoissa ihonsiirteillä hoidetut alueet eivät saavuta apuelinrakenteita, kuten karvatuppea tai hikirauhasia. Tämän seurauksena tekoihon avulla hoidetulla iholla voi olla huomattavasti vähentynyt tai jopa puuttuva karvoitus tai hien erityys. (4,10). Vaikka näiden rakenteiden tarve ei ole välttämätön, voi hiustupen läsnäolo nopeuttaa re-epitelisaatiota ja nopeuttaa kokonaisvaltaista parantumista (4).

Tekoihon käyttö johtaa merkittävästi eriväriseen ihoon, mikä huonontaa esteettistä lopputulosta ja voi johtaa psykologiseen rasitukseen. Sellulaarisissa tekoihoissa käytetään lähinnä kahta solulinjaa, fibroblasteja ja keratinosyyttejä, Tällä hetkellä markkinoilla ei ole tekoihoa, jossa olisi mukana melanosyyttejä, ihon pigmenttiä tuottavia soluja. Eläinkokeissa melanosyyttien käyttö tekoihonsiirteissä kuitenkin muuttaa siirteen parantumisen jälkeistä väriä (4).

Myös kasvutekijöiden käyttö tekoihoissa on vielä tutkimusvaiheessa. Kasvutekijät ovat tärkeässä osassa ihon luontaisessa parantumisessa, mutta kaupallisissa tuotteissa niitä ei vielä ole saatavilla (4).

2.4 Tekoihot palovammojen hoidossa

Integra kehitettiin alun perin palovammapotilaita varten, joilla oli laajat, syvät vauriot eikä riittävästi tervettä ihoa jäljellä autograftia varten (1). Vuosien varrella Integran ja muiden tekoihojen käytöstä palovammojen hoidossa on kerääntynyt runsaasti näyttöä (3).

Akuutin palovamman hoitoon kuuluu nopea haavan ekskisio ja riittävä peitto jotta voidaan säädellä kehon hypermetabolista ja fysiologista reaktiota sekä vähentää bakteeri-infektion riskiä (6). Osaihon syvyiset palovammat voivat parantua spontaanisti, kun taas koko ihon läpäisevät vammat vaativat ihosiirteen parantuaakseen (9). DRT:t

ovat tehokkaita laajojen palovammojen hoidossa, ja ovat lisäksi tehokkaita estämään arpeutumista ja arpikontraktuurien muodostumista (10).

Palovamman hoito vaihtelee sen syntymekanismien ja vakavuuden mukaan. Palovamma voi aiheutua kitkasta, kylmästä, kuumasta, säteilystä, kemikaaleista tai sähköstä. Tavallisimpia ovat kuitenkin kuumista nesteistä tai liekeistä peräisin olevasta kuumuudesta aiheutuvat vammat (11). Pinnalliset osaihон syvyiset palovammat (2. asteen) ovat kivuliaita, erittävät, vaativat peittelyn ja haavahoidon, saattavat arpeutua mutta eivät vaadi leikkausta parantuakseen. Syvät osaihон syvyiset palovammat (2.asteen) eivät ole yhtä kivuliaita kipureseptorien osittaisen tuhoutumisen takia, ovat kuivia, vaativat leikkauksen ja tulevat arpeutumaan. Koko ihon läpäisevä (3.asteen) palovamma ulottuu koko dermiksen läpi ja vaatii suojauksen infektiolta ja, ellei ole hyvin pieni, leikkaushoitoa (11). 4.asteen palovamma ylettyy vielä syvemmälle, kuten lihakseen tai luuhun ja johtaa useimmiten palaneen osan menetykseen (11). Vaikeissa palovammoissa tulehduksellinen vaste voi paradoksaalisesti johtaa kataboliseen tilaan ja hidastaa parantumista, tätä kutsutaan hypermetaboliseksi vasteeksi. Tämä tila assosioituu lisääntyneeseen monielinräiriöön, infektiin ja jopa kuolemaan (11).

Ikääntyneiden potilaiden palovammojen hoito on haastavaa huonontuneen haavan parantumisen, immunologisen vasteen, ikään liittyvien perussairauksien, vähentyneen tunnon ja liikkumisen takia (12). Ikääntyvässä epidermiksessä on vähentynyt keratinosyyttien uusiutumistahti, korkeampi pH ja vähentynyt veden määrä orvaskedessä. Korkeampi pH johtaa vähentyneeseen lipidikonsentraatioon, joka vuorollaan johtaa muutoksiin ihon läpäisevyydessä. Muutokset tekevät ihosta atrofisen, ryppyisen ja huonommin kestävä, mikä altistaa vammoille (12). Verisuonitus huonontuu, mikä tekee ihosta vähemmän elastisen ja hauraan.

Pinnalliset palovammat paranevat normaalisti 7-21 päivän kuluessa ilman toiminnallista haittaa tai hypertrofista arpeutumista. Vanhusten kohdalla palovamman normaalit parantumisen vaiheet ovat pidentyneitä. Vanhuksilla on kroonisesti matala-asteinen inflammatorinen tila jopa ilman infektiota tai sairautta, jolloin tulehdukselliset sytokiinitasot ovat jopa nelinkertaisia nuorempaan populaatioon verrattuna (12). Tämän

takia inflammatorinen vaste palovammaan on huonontunut, kasvattaen riskiä komplikaatioille. Muutokset ikääntyvän potilaan ihossa altistavat syvemmillä palovammoille (12). Vanhusten palovammojen ennusteessa hauraus vaikuttaa suuresti. Vanhuksilla akuutin faasin vaste palovammoihin johtaa vähentyneeseen elinperfuusioon ja hapetukseen. Lisäksi vanhukset ovat alttiita infektioille, mielialaongelmille ja aliravitsemukselle, jotka kaikki johtavat lisääntyneeseen kuolleisuuteen verrattaessa nuorempiin palovammapotilaisiin (11).

2.5 Tekoihot ihosyöpien hoidossa

Tuumoripoiston yhteydessä asetetut autografit ovat alttiita arpikontraktuurien muodostumiselle, jättävät usein kudospuutoksia ja ovat vähemmän tukevia ja luotettavia laajojen paljaiden luualueiden peitossa (5). Autografit ovat erityisen epäluotettavia sädehoidettujen alueiden peitossa (13). Sädetyt vahingoittaa solujen mikroympäristöä, mikä johtaa inflammaatioon, protrombiiniseen tilaan, vähentyneeseen verisuonitukseen ja fibroosiin. Nämä tekijät huonontavat haavan paranemista (14).

Tavallisesti laajojen haavojen peitossa käytetään STSG-ihonsiirteitä, mikä vaatii onnistuakseen hyvin verisuonittuneen haavapohjan, kuten periostin, joka päänahan tuumoreiden hoidossa usein on poistettu (13). Autografitien riittämättömän tarttumisen takia päänahan laajojen ihopuutoksien peitossa suositaan kielekkeitä. Vapaiden kielekkeiden käyttöä tuumorialueen peitossa rajoittaa kuitenkin potilaan ikä, perussairaudet, toimenpiteen kesto ja potilaan sopivuus yleisanestesiaalle (5).

DRT:t ovat sopivia suurten kokoihin syvyisten vammojen peittoon syövän poiston jälkeen (13). DRT on sopiva rekonstruktiovaihtoehto potilaille, joilla on perussairauksia ja aggressiivisia tuumoreita. DRT:n käyttö mahdollistaa kallonluun pikaisen peittämisen lyhyellä leikkausajalla, jolloin välttyään turhalta viiveeltä. Onkologinen seuraaminen ei hankaloidu ja syövän uusiutuminen huomataan ajoissa (13). Potilailla, joilla on paikallisesti levinnyt syöpä, systeemisiä sairauksia tai aiempi historia uusiutuvan päänahan tuumorin kanssa on riski peittää uusiutuva tuumori kielekkeen alle (15). Integra

mahdollistaa paksumman ja kestävämmän suojan kuin ihonsiirre kallon luulle, ja mahdollistaa tuumorin uusiutumisen huomaamisen aikaisemmin kuin kielekerekonstruktiossa, pienentäen riskiä haudata mahdollinen residuaalituumori (15).

Vanhuksilla ihokielekkeiden käytöllä on korkeampi komplikaatioiden riski, esim. kielekkeen nekrotisoitumisessa (16). Felcht et al tutkimuksessa todettiin Integran olevan hyvä keino hoitaa pään ja kaulanalueen ihosyöpiä vanhuksilla. Integran käyttöä tulee kuitenkin varoa, jos leikkauksen jälkeinen sädehoito tulee ajankohtaiseksi (16). Kirjallisuudessa on tapauksia, jossa Integraa on käytetty sädehoidetuilla potilailla onnistuneesti, 50%-100% tarttumisella päänahan haavoissa. Sädehoito kuitenkin viivästyttää parantumista ja saattaa johtaa huonontuneeseen tarttumiseen (14).

Integra- rekonstruktiossa laajoihin kokoihin syvyisiin päänahan vammoihin liittyy matala kuolleisuus. Toimenpide voidaan suorittaa sedaatioissa ja paikallisanestesialla päiväkirurgisesti, jolloin vältetään yleisanestesian riskeiltä ja säästetään hoitokustannuksissa (17). Tutkimuksessa Richardson et co tarkastelivat retrospektiivisesti potilaita, jotka olivat saaneet päänahan tuumorin poiston jälkeen Integran. Kaikilla potilailla todettiin vähintään 95% tarttuminen (17). Haittapuolena Integra vaatii toisen vaiheen leikkauksen ja STSG ihonsiirteen. Toisen vaiheen leikkaus lisää anestesiakomplikaatioiden riskiä. STSG vaatii siirrealueen, ja johtaa usein siirrealueen kivuliaisuuteen (17). Integran käyttö päänahan hoidossa voi johtaa esteettisesti tyydyttämättömään tulokseen, sillä Integralla peitetty alue ei saavuta hiuskasvua. Jos potilas toivoo kosmeettisesti tyydyttävää tulosta, tulee haavanpeitossa käyttää paikalliskielekettä viereisestä hiuskasvualueesta (17).

3. Tutkimuksen tavoitteet

Tutkimuksen tavoitteena on tarkastella Integra DRT:n käyttöä Helsingin yliopistollisen sairaalan plastiikkakirurgisessa yksikössä. Tutkimuksessa halutaan selvittää, onko potilaiden iällä, sukupuolella tai perussairauksilla yhteyttä hoidon onnistumiseen. Lisäksi tarkastellaan leikkausindikaatiota, leikatun alueen kokoa, hoidon kulkua ja tämän vaikutusta lopputulokseen. Tuloksia verrataan eri potilasryhmien välillä ja kirjallisuudessa esiintyvien tulosten kanssa.

4. Aineisto ja menetelmät

Tutkimukseen kerättiin retrospektiivisesti tietoa potilasasiakirjamerkinnöistä Uranus-potilastietojärjestelmästä. Aineiston potilaat saivat Integra-tekoihonsiirteen Helsingin yliopistollisen sairaalan plastiikkakirurgian yksikössä vuosina 2015-2020 joko palovamman tai kasvojen tai päänalueen tyvisolu- tai okasolusyövän takia. Leikkaukset suoritettiin aluksi Töölön sairaalassa ja myöhemmin vuosina toiminta siirtyi Jorvin sairaalaan.

Potilaat haettiin aineistoon diagnoosikoodien perusteella. Tutkimukseen sisällytettiin ICD-10-koodit T31.0-T31.9 (X prosenttia kehon pinnasta käsittävä palovamma), T20.2/3 (Pään tai kaulan toisen/kolmannen asteen palovamma), T21.2/3 (Vartalon toisen/kolmannen asteen palovamma), T22.2/3 (Hartiaseudun, olkavarren tai kyynärvarren alueen toisen/kolmannen asteen palovamma), T23.2/3 (Ranteen tai käden alueen toisen/kolmannen asteen palovamma), T24.2/3 (Lonkan tai alaraajan toisen/kolmannen asteen palovamma), T25.2/3 (Nilkan tai jalkaterän toisen/kolmannen asteen palovamma) C44.31 (Muun tai määrittämättömän kasvonosan ihosyöpä tyvisolusyöpä), C44.32 (Muun tai määrittämättömän kasvonosan ihosyöpä okasolusyöpä), C44.41 (Päälaen, kaulan tai niskan tyvisolusyöpä) ja C44.42 (Päälaen, kaulan tai niskan alueen okasolusyöpä).

Tutkimuksessa huomioitiin potilaan ikä, laskettuna Integran asetusleikkauksen yhteydessä, sukupuoli ja perussairaudet. Perussairauksiin laskettiin sekä somaattiset että psykiatriset sairaudet. Lisäksi kerättiin tietoa leikkausindikaatiosta, anatomisesta alueesta, leikatun alueen koosta, haavapohjasta ekskision jälkeen, haavan suojauksesta leikkauksen jälkeen, antibioottien käytöstä ja lopputuloksesta. Tulosta arvioitiin varhaisessa vaiheessa, noin yksi viikko Integran asennuksen jälkeen sekä myöhäisvaiheessa silikonikerroksen poiston ja ihonsiirteen jälkeen. Parantumista mitattiin laskemalla viikot Integran asetusleikkauksesta päivään, jolloin potilastietojärjestelmässä kirjattiin ihoalueen lopullinen parantuminen.

Potilaita oli yhteensä 63, joista palovammapotilaita oli 25 ja ihosyöpäpotilaita 38. Leikattuja alueita, joille asetettiin Integra oli yhteensä 76. Palovammapotilaista kolme sai

Integran kahdelle eri alueelle, ja yksi sai neljälle eri alueelle. Ihosyöpäpotilaista kuusi sai Integran kahdesti. Kaikkien ihosyöpäpotilaiden kohdalla oli kyse samasta alueesta, kaksi potilasta sai uuden Integran ensimmäisen levyn huonon tarttumisen takia, neljä potilasta leikattiin uudelleen ihosyövän poiston yhteydessä otetuista liian kapeista marginaaleista johtuen, ja haava peitettiin uudella Integralla.

Taulukko 1. Potilasaineisto

	Kaikki potilaat	Palovamma- potilaat	Ihosyöpä- potilaat
Kaikki potilaat, (%)	63 (100,0)	25 (39,6)	38 (60,3)
Naiset, (%)	30 (47,6)	9 (36,0)	21 (55,3)
Miehet, (%)	33 (52,4)	16 (64,0)	17 (44,7)
Keski-ikä vuosina, (nuorin- vanhin)	62,3 (13–92)	53,7 (13–83)	68,5 (27-92)
Perussairaita, (%)	49 (77,8)	19 (73,1)	31 (81,6)
Perusterveitä, (%)	14 (22,2)	7 (26,9)	7 (18,4)
Leikatut Integra-alueet, (%)	76 (100,0)	32 (42,1)	44 (57,9)

Palovammapotilasryhmässä tutkimus jäi seitsemän potilaan kohdalla kesken. Aikaisen vaiheen arvion kohdalla, noin yksi viikko Integran asetusleikkauksen jälkeen kaksi potilasta siirtyi jatkohoitoon kotipaikkakunnalleen, joten heidän tietojaan ei ole käytettävissä. Yhden potilaan kohdalla päädyttiin reisiamputaatioon vaikeiden vammojen takia, jolloin myös asetettu Integra menetettiin. Myöhäisvaiheen arviossa viiden potilaan tulokset puuttuvat. Kaksi potilasta menehtyi ennen ihonsiirteen saamista vakaviin vammoihinsa. Kolme potilasta siirtyi jatkohoitoon kotipaikkakunnalleen ihonsiirreleikkauksen jälkeen, eikä heidän tietojaan ole käytettävissä. Yhdelle siirtyneistä potilaista oli asetettu neljälle eri alueelle Integra.

Ihosityöpöpotilasryhmässä tutkimus jäi kahden potilaan kohdalla kesken. Yksi potilaista menehtyi hoidon aikana huonon yleistilansa johdosta. Yksi potilaista siirtyi ihonsiirreleikkauksen jälkeen jatkohoitoon kotipaikkakunnalleen, eikä hänen tietojaan ole käytettävissä.

Taulukko 2. Potilaat ICD-10-koodeittain

ICD-10-koodit	Leikatut alueet	Prosentteissa %
T31.0	5	6,6
T31.1	3	3,9
T31.2	2	2,6
T31.3	2	2,6
T31.4	2	2,6
T31.5	1	1,3
T31.6	5	6,6
T31.8	2	2,6
T31.9	1	1,3
T22.3	1	1,3
T23.3	1	1,3
T24.2	1	1,3
T24.3	3	3,9
C44.31	29	38,2
C44.32	12	15,8
C44.41	2	2,6
C44.42	1	1,3
Tiedot puuttuvat	3	3,9
Yhteensä	76	100,0

5. Tulokset

5.1 Yleiskatsaus

Palovammaryhmän ja ihosyöpäryhmän potilasaineiston välillä oli tilastollisesti merkittäviä eroja. Palovammaryhmässä potilaat olivat keskimäärin nuorempia kuin ihosyöpäryhmässä, $t(61) = -3,25$, $p = 0,006$. Ryhmien välisellä sukupuolijakaumalla tai perussairauksien esiintyvyydellä ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa. Ikäero vaikeuttaa tulosten tulkintaa, koska ihon vammojen parantuminen on tunnetusti hitaampaa iäkkäämmässä väestössä. Tämän johdosta ryhmien välisiä eroja hoitotuloksissa ei voi suoraan verrata.

Ihosyöpäpotilaiden kohdalla tarkasteltiin vain päänalueen syöpiä. Leikatuista alueista 40 sijaitsi kasvojen ja kaulan alueella ja 4 päänahassa. Palovammapotilasryhmässä leikkausalueista 16 oli alaraajassa, 12 yläraajassa, 2 vartalon alueella ja 2 päänahassa.

Palovammaryhmässä peitetyt alueet olivat ihosyöpäryhmään verrattuna keskimäärin isompia. Alueiden kokoa verrattiin asteikolla pieni ($< 5 \times 5 \text{cm}$), iso ($> 5 \times 5 \text{cm}$) ja hyvin iso ($> 20 \times 20 \text{cm}$). Tämä tarkoittaa, että ryhmien sisällä esiintyy suurta vaihtelua, mikä hankaloittaa tulosten tulkintaa. Esimerkiksi pinta-alaltaan 5cm^2 ja 20cm^2 olevat haavat lajitellaan molemmat samaan ryhmään, vaikka niiden välillä onkin huomattava ero. Palovammapotilailla 32 peitetystä alueesta 11 (34%) oli pieniä, 20 (55,6%) isoja ja 1 (2,8%) hyvin iso. Ihosyöpäpotilailla 44 peitetystä alueesta 36 (81,8%) oli pieniä ja 8 (18,1%) isoja. Hyvin isoja leikkausalueita ihosyöpäpotilasryhmässä ei ollut ollenkaan.

76 asetetusta Integrasta 47 parantui todistetusti, joista 44 sai autograftin ja 3 epitelisoitui spontaanisti. Palovammaryhmässä 32 asetetusta Integrasta 17 parantui lopullisesti autograftin jälkeen. Yhteensä 11 aluetta jäi tutkimuksesta pois, koska potilas siirtyi toiselle paikkakunnalle, potilas menehtyi tai leikattu raaja jouduttiin amputoimaan. Kaksi Integra aluetta menetettiin infektion takia ja yksi riittämättömän kiinnittymisen takia. Lisäksi yhden palovammapotilaan kohdalla Integra epitelisoitui spontaanisti, eikä toisen vaiheen leikkauksessa tarvinnut ihonsiirrettä. Toisen vaiheen leikkaus, jossa Integran ulompi silikonikalvo poistettiin ja autografti asetettiin, suoritettiin keskimäärin 4,72 (SD +/- 2,30) viikon päästä, laskettuna Integran asetusleikkauksesta. Lopullinen

parantuminen kesti keskimäärin 8,94 viikkoa (SD +/- 4,00), laskettuna Integran asetusleikkauksesta.

Ihosityöpäryhmässä 44 asetetusta Integrasta 27 parantui lopullisesti. 10 asetettua Integraa poistettiin uusintaleikkauksessa johtuen alkuperäisen syöpäleikkauksen liian kapeista marginaaleista. Näille potilaille asetettiin uusintaleikkauksessa uusi Integra. Yksi potilaista siirtyi toiselle paikkakunnalle. 4 Integraa menetettiin infektion takia, näistä yksi potilas myös menehtyi hoidon aikana huonontuneen yleistilan seurauksena. Lisäksi kahden ihosityöpäpotilaan kohdalla Integra epitelisoitui spontaanisti, eikä siten saanut ihonsiirrettä toisen vaiheen leikkauksen yhteydessä. Toisen vaiheen leikkaus tapahtui keskimäärin 5,32 (SD +/- 3,43) viikon päästä, laskettuna Integran asetusleikkauksesta. Lopullinen parantuminen kesti keskimäärin 12,81 viikkoa (SD +/- 10,34), laskettuna Integran asetusleikkauksesta. Ihosityöpäpotilaista 3 sai leikkaushoidon lisäksi sädehoitoa joko Integran asetusleikkausta edeltävästi tai tämän jälkeen. Näillä kolmella potilaalla lopullinen parantumisaika oli huomattavasti muihin potilaisiin verrattuna pidempi. Jos sädehoidetut potilaat jätetään tiedoista pois, on keskimääräinen parantumisen kesto ihosityöpäpotilailla 12,81 viikon sijasta 9,71 (SD +/- 3,00) viikkoa. Palovammapotilaiden ja ihosityöpäpotilaiden parantumisen keston välillä ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa, $t(42)= 1,47$, $p= 0,74$.

Kummassakaan ryhmässä potilaan sukupuoli, iällä tai perussairauksilla lineaarisella regressiomallilla tarkasteltuna ei ollut merkittävää yhteyttä parantumisaikaan. Palovammaryhmässä $p=0,16$ ja ihosityöpäryhmässä $p=0,59$.

5.2 Haavan ominaisuudet

Palovammapotilaiden ja ihosityöpäpotilaiden välillä oli eroja haavapohjassa ja haavan peittelyssä. Ekskision jälkeen haavapohja oli palovammaryhmässä 10 (31,3%) joko rasva tai lihas, ihosityöpäryhmässä 11 (25,0%). Palovammaryhmässä 7 (21,9%) haavapohjana oli jänne. Ihosityöpäryhmässä ei ollut yhtään paljasta jännettä, johtuen anatomisesta alueesta, ihosityöpäryhmässä tarkasteltiin ainoastaan pään ja kaulan alueen haavoja. Palovammaryhmässä 40,6% haavoista ekskidoitiin syvimmälle mahdolliselle tasolle, eli vuotavaan luuhun. Vastaavasti ihosityöpäryhmässä syvin mahdollinen taso oli

anatomisesta alueesta riippuen joko vuotava luu tai perikondrium, yhteensä 50,0%. Ihosyöpäryhmässä suurempi osuus haavoista ekskidoitiin luuhun tai perikondriumiin asti kuin palovammaryhmässä.

Taulukko 3. Haavapohja

Haavapohja ekskision jälkeen	Palovammapotilaat	Ihosyöpäpotilaat
Subkutaanirasva	5 (15,6%)	1(2,3%)
Lihäs	5(15,6%)	10(22,7%)
Jänne parantendonilla	1(3,2%)	0
Jänne ilman paratendonia	6(18,8%)	0
Luu periostilla	1(3,2%)	5(11,4%)
Luu ilman periostia	1(3,2%)	6(13,6%)
Vuotava luu	13(40,6%)	8(18,2%)
Perikondrium	0	14(31,8%)

Myös leikkauksenjälkeinen haavan peittely erosi ryhmien välillä. Palovammaryhmässä alipaineimu oli tavallisin peittomuoto, 65,6%. Ihosyöpäryhmässä alipaineimua ei käytetty ollenkaan. Ihosyöpäryhmässä tavallisimmat peittomuodot olivat rasvataitos (Jelonet) 47,7% ja hopeapohjaiset haavatuotteet 43,2%. Paikallisantiseptia (Betadine) käytettiin palovammaryhmässä yhden potilaan kohdalla ja ihosyöpäpotilasryhmässä 4 potilaalle.

Taulukko 4. Integran peittely

Integran peittely	Palovammapotilaat	Ihosyöpäpotilaat
Rasvataitos	5 (15,6%)	21 (47,7%)
Hopeapohjainen tuote	5 (15,6%)	19 (43,2%)
Paikallisantisepti	1 (3,1%)	4 (9,1%)
Alipaineimu	21 (65,6%)	0

5.3 Parantuminen

Aikaisen vaiheen arvioissa, noin yksi viikko Integran asetuksen jälkeen palovamma- ja ihosyöpäryhmien välillä ei ilmennyt merkittävää eroa. Palovammaryhmässä 23 (71,9%) oli parantunut hyvin, eli Integra tarttunut > 50%, joista 15 potilaalla Integra oli parantunut ihanteellisesti 100% verisuonituksella. Ihosyöpäryhmässä 26 (59,1%) oli tarttunut hyvin, joista 20 oli parantunut ihanteellisesti. Palovammaryhmässä 3 (9,4%) potilaan kohdalla Integran tarttuminen epäonnistui (tarttuminen < 50%). Kaikilla kolmella potilaalla oli haavapohjana vuotava luu, ja haavat peitettiin alipaineimulla. Kahden potilaan kohdalla peitetty alue oli alaraaja, kolmannen kohdalla päänahka. Toinen alaraajan ihonsiirteen potilas sai yhteensä neljä Integraa, näistä muut alueet (päänahka, vartalo ja yläraaja) parantuivat ihanteellisesti. Päänahan ihonsiirteen saanut potilas menehtyi myöhemmin hoidon aikana saamiinsa vammoihin, joten vakavat vammat ja huono yleistila voi selittää Integran tarttumisen epäonnistumista. Ihosyöpäryhmässä epäonnistuneita Integran tarttumisista ei ollut yhtään. Kolmen potilaan kohdalla aikaisen vaiheen arviota ei saatu, kaksi hoitopaikan vaihtumisen takia ja yksi reisiamputaation takia.

Taulukko 5. Aikaisen vaiheen arvio

Tulos 1 viikon kohdalla	Palovammapotilaat	Ihosyöpäpotilaat
Integra hyvin parantunut, 100% verisuonitus	15	20
Integra >50% parantunut	8	6
Integra < 50% parantunut	3	0
Infektio, vaatii antibiootin	1	4
Infektio johtaen Integran menetykseen	2	4
Re-ekskisio pienten marginaalien takia	-	10
Ei mahdollista arvioida	3	0

5.4 Infektio

Kaikista 76 asetetusta Integrasta 11 (14,5%) infektoitui, vastaavasti 65 (85,5%) ei infektoitunut. Palovammapotilaista 3 (9,4%) infektoitui, ihosyöpäpotilaista 8 (18,2%). Palovammaryhmässä kaikki potilaat saivat postoperatiivisesti antibioottiprofylaksian, ihosyöpäryhmässä vastaava luku oli 52%, 23 leikkauksessa potilas sai antibiootteja postoperatiivisesti, 21 ei saanut antibioottiprofylaksiaa.

Tutkimuksessa tarkasteltiin indikaation (palovamma/ihosyöpä), peitetyn alueen koon (pieni/iso), alipaineimun käytön (kyllä/ei), hopeaa sisältävien haavanpeittotuotteiden käytön (kyllä/ei) ja post-operatiivisen antibioottiprofylaksian (kyllä/ei) mahdollista yhteyttä haavan infektoitumiseen hoidon aikana. Tilastollisesti merkittäviä infektiolle itsenäisesti altistavia tekijöitä ei todettu.

Jos tarkastellaan autograaftin jälkeen onnistuneesti parantuneita potilaita molemmista ryhmistä, huomataan infektion korreloivan pidemmän toipumisajan kanssa. Infektiota tarkasteltiin yksittäisenä tekijänä, ottamatta huomioon muita mahdollisesti sekoittavia tekijöitä, kuten indikaatiota tai anatomista aluetta. Infektio määriteltiin potilastietojärjestelmän tekstien perusteella, joko 1=infektio tai 2= ei infektiota. Infektion aiheuttajamikrobia, vakavuutta, hoitoa tai ajankohtaa ei otettu huomioon. Infektio itsenäisenä tekijänä korreloi tilastollisesti merkittävästi pidentyneen toipumisajan kanssa, $r(42) = -0,304$, $p = 0,045$.

6. Pohdinta

6.1 Parantuminen

Palovammaryhmässä toisen vaiheen leikkaus, eli Integran silikonikalvon poisto ja haavan peitto autograftilla suoritettiin keskimäärin 4,72 (SD \pm 2,30) viikon päästä, laskettuna Integran asetusleikkauksesta. Ihosyöpäryhmässä toisen vaiheen leikkaus tapahtui keskimäärin 5,32 (SD \pm 3,43) viikon päästä. Kirjallisuudessa Integran neodermis kuvataan valmiiksi ihonsiirrettä varten noin neljän viikon päästä asennuksesta, mutta potilaiden kesken havaitaan tavallisesti suurta vaihtelua (1). Tässä tutkimuksessa todettu aikaväli Integran asetuksesta toisen vaiheen leikkaukseen on kirjallisuudessa esiintyviin aikaväleihin verrattuna pidempi. Toisaalta tässäkin aineistossa potilaiden välillä oli suurta eroa, ja osa potilaista saikin ihonsiirteen kuvatus neljän viikon kohdalla tai jopa aikaisemmin. Tilastollisesti merkittäviä toisen vaiheen leikkauksen ajankohtaan vaikuttavia tekijöitä ei todettu.

Aineistossa kolme asetettua Integra-aluetta epitelisoitui spontaanisti, eivätkä siten saaneet ihonsiirrettä silikonikalvon poiston yhteydessä. Spontaanista re-epitelisaatiota on kuvattu yksittäistapauksina myös kirjallisuudessa (10). Spontaanin re-epitelisaation onnistumiseksi peitetyn alueen tulee olla pinta-alaltaan riittävän pieni. Tutkimuksen kolmesta spontaanisti re-epitelisoituneesta potilaasta kaksi oli ihosyöpäryhmässä ja yksi palovammaryhmässä. Kaikkien potilaiden haavat olivat kokoluokkaa pieni (<5x5cm), muita yhdistäviä tekijöitä potilaiden perustiedoissa, haavan ominaisuuksissa tai hoidossa ei ollut. Koska haavan koon arviointiin käytettiin jakoa pieni, iso ja hyvin iso, on haavojen vertaaminen hankalaa. Spontaanin re-epitelisaation onnistumiseksi haavan pinta-alan tulee olla huomattavasti pienempi kuin 25 cm², mutta peitettyjen alueiden tarkkaa pinta-alaa ei ole tiedossa. Tämä puute tietojen tilastoinnissa yhdessä pienen potilasmäärän kanssa johtaa siihen, että luotettavia johtopäätöksiä spontaanin re-epitelisaation suhteen tämän tutkimuksen perusteella ei voi tehdä.

Lopullista parantumista arvioitiin laskemalla viikot Integran asetusleikkauksesta päivään, jolloin potilastietojärjestelmässä kirjattiin ihoalueen lopullinen parantuminen. Tämä arviointitapa on epätarkka. Kaikki potilaat olivat tässä vaiheessa avohoidossa ja kontrollikäynnit plastiikkakirurgiselle poliklinikalle sovittiin pitkällä aikavälillä

etukätehen. Tämä johtuen leikattu alue on hyvinkin voinut olla täysin parantunut jo pitemmän aikaa ennen potilastietojärjestelmään kirjattua päivää.

Palovammaryhmässä lopullinen parantuminen kesti keskimäärin 8,94 viikkoa (SD +/- 4,00) ja ihosyöpäryhmässä 12,81 viikkoa (SD +/- 10,34), tilastollisesti merkittävää eroa ryhmien toipumisen välillä ei ollut. Jos ihosyöpäryhmästä poistetaan potilaat, jotka saivat leikatulle alueelle sädehoitoa, parantumisaika lyhenee 9,71 (SD +/- 3,00) viikkoon. Sädehoidetuilla potilailla haavan parantuminen oli muita potilaita selvästi hitaampaa, mikä sopii yhteen kirjallisuudesta saataviin tietoihin (14). Kaikilla sädehoidetuilla potilailla Integra parantui hyvin. Tässä aineistossa sädehoidon saaneita potilaita oli vain kolme, joten merkityksellisiä johtopäätöksiä ei voi tehdä pienen potilasmäärän vuoksi.

Tutkimuksessa arvioitiin potilaiden iän, sukupuolen ja perussairauksien vaikutusta parantumiseen. Tilastollisesti merkittäviä tekijöitä ei todettu. Aineistossa perussairauksiin laskettiin kaikki potilastietojärjestelmässä kirjatut diagnoosit, sekä somaattiset että psykiatriset sairaudet. Jos potilaalla ei ollut kirjattuja sairauksia, laskettiin hänet perusterveeksi. Jos sairauksia oli yksi tai useampi, laskettiin hänet perussairaaksi. Tämä jako hankaloittaa tulosten tulkintaa. Potilaiden perussairauksien merkitystä ei voi luotettavasti arvioida, koska aineistoa analysoidessa potilaiden sairauksia ei eritelty. Esimerkiksi yhdellä potilaalla voi olla tunnetusti haavan parantumista haittaava tauti, esim. diabetes, kun taas toisella potilaalla voi olla tauti, jonka ei pitäisi vaikuttaa parantumiseen, esim. migreeni. Aineistoa tulkitessa nämä potilaat kuuluvat kuitenkin samaan ryhmään, eli perussairaisiin. Jotta perussairauksien vaikutusta lopputulokseen ja hoidon kulkuun voisi luotettavammin arvioida, pitäisi ne analysoida erikseen, sairaus kerrallaan. Tässä tutkimuksessa näin ei kuitenkaan tehty.

6.2 Infektio

Tässä tutkimuksessa infektion esiintyvyys oli 14,5%, mikä sopii yhteen kirjallisuudessa todetun 13-20% esiintyvyyden kanssa (5). Kirjallisuudesta poiketen ihosyöpäryhmässä oli palovammaryhmään verrattuna korkeampi infektoituminen. Palovammapotilaista 3 (9,4%) infektoitui, ihosyöpäpotilaista 8 (18,2%). Kirjallisuudessa palovammapotilailla on todettu korkein riski infektiolle Integran asetuksen jälkeen (8). Tätä poikkeavaa tulosta

voi selittää useampi tekijä. Ensinnäkin kaikille aineiston palovammapotilaille annettiin rutiininomaisesti antibioottiprofylaksia post-operatiivisesti, ihosyöpäpotilaista 52% saivat antibioottiprofylaksiaa harkinnan mukaan. Toiseksi palovammaryhmässä 65,6% potilaista hoidettiin alipaineimulla, mikä tunnetusti ennaltaehkäisee infektioita (8). Ihosyöpäpotilasryhmässä alipaineimuhoitoa ei käytetty lainkaan. Kolmanneksi mahdollisesti selittäväksi tekijäksi muodostuu ryhmien välinen ikäero. Palovammaryhmän keski-ikä oli tilastollisesti merkittävästi ihosyöpäpotilasryhmää alhaisempi. Koska iäkkäämmät ihmiset ovat alttiimpia infektioille (10), voi ikäero selittää ihosyöpäryhmän korkeampaa infektoitumista.

Molempia ryhmiä tarkastellessa infektiota itsenäisesti ennustavia tekijöitä ei todettu. Koska infektion todettiin olevan yhteydessä pidentyneeseen toipumisaikaan, on infektioiden ennaltaehkäisy, eli haavapohjan tarkka puhdistaminen, Integran huolellinen peittäminen ja seuraaminen alkuvaiheessa paras tapa välttää infektoitumista ja siten parantaa toipumista (1).

6.3 Johtopäätökset

Tilastollisesti merkittäviä parantumiseen vaikuttavia tekijöitä, infektiota lukuun ottamatta, ei tutkimuksessa todettu. Palovammaryhmässä Integra tarttui hyvin 71,9% alueista, ihosyöpäryhmässä 59,1% alueista. Koko potilasaineistoa tarkastellessa 46 Integraa 76 asetetusta Integrasta (60,5%) parantui todistetusti. Tähän lukuun eivät sisälly toiselle paikkakunnalle hoitoon siirtyneet potilaat. Lisäksi lukuun vaikuttavat ihosyöpäpotilaat, joiden kohdalla vaadittiin re-ekskisio liian kapeiden marginaalien takia. Todellisuudessa onnistumisprosentti on yli 60%.

Johtopäätöksenä Integran käyttö on perusteltua tapauksissa, jossa omaihonsiirre ei ole mahdollinen, potilaan iästä, sukupuolesta ja perussairauksista riippumatta. Integra on toimiva ratkaisu sekä palovamma- että ihosyöpäpotilaille, haavan sijainnista, syvyydestä tai pinta-alasta riippumatta.

Lähdeluettelo

1. The Basics of Integra Dermal Regeneration Template and its Expanding Clinical Applications, Daniel K. Chang, MD1 Matthew R. Louis, MD2 Alejandro Gimenez, MD1 Edward M. Reece, MD, MBA, *Semin Plast Surg* 2019;33:185–189.
2. The Use of Integra Dermal Regeneration Template Versus Flaps for Reconstruction of Full-Thickness Scalp Defects Involving the Calvaria: A Cost–Benefit Analysis, M. Schiavon, M. Francescon, D. Drigo, G. Salloum, R. Baraziol, J. Tesei, E. Fraccalanza, F. Barbone, Received: 31 March 2016 / Accepted: 13 September 2016, *Aesth Plast Surg*, DOI 10.1007/s00266-016-0703-0
3. Acellular Dermal Regeneration Template for Soft Tissue Reconstruction of the Digits John S. Taras, MD, Anthony Sapienza, MD, Josh B. Roach, DO, John P. Taras, *J Hand Surg* 2010;35A:415–421.
4. Current Status and Future of Skin Substitutes for Chronic Wound Healing, Mathew N. Nicholas, Jensen Yeung, *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2017, Vol. 21(1) 23–30, DOI: 10.1177/1203475416664037
- 5a13. Experience of Integra in cancer reconstructive surgery, R.L. Chalmers a, E. Smock, J.L.C. Geh, *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* (2010) 63, 2081e2090, doi:10.1016/j.bjps.2010.02.025
6. The Use of Dermal Regeneration Templates for Primary Burns Surgery in a UK Regional Burns Centre, Phillips G.S.A., Nizamoglu M., Wakure A., Barnes D., El-Muttardi N., Dziejwski P., *Annals of Burns and Fire Disasters* - vol. XXXIII - n. 3 - September 2020
7. A Review of Cellular and Acellular Matrix Products: Indications, Techniques, and Outcomes, Olivia B. Hughes, BS; Adele Rakosi, MD; Flor Macquhae, MD; Ingrid Herskovitz, MD; Joshua D. Fox, BS; Robert S. Kirsner, MD, PhD

8. Infectious Complications Associated with the Use of Integra: A Systematic Review of the Literature, Santiago R. Gonzalez, MD, MPH, Keith G. Wolter, MD, PhD, James C. Yuen, MD, *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2020;8:e2869; doi:10.1097/GOX.0000000000002869; Published online 15 July 2020.

9. Innovative Indigenous Cost-effective Bilaminar Dermal Regeneration Template

Koliyath Shijina, Ravi K. Chittoria¹, Vinayak Chavan, Abhinav Aggarwal¹, Saurabh Gupta, Chirra L. Reddy, Padmalakshmi B. Mohan, Imran Pathan

Department of Plastic Surgery, ¹Department of Plastic Surgery and Telemedicine, Jawaharlal Institute, 2021 *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery* | Published by Wolters Kluwer – Medknow, DOI: 10.4103/JCAS.JCAS_88_19

10. Template for Skin Regeneration, Ioannis V. Yannas, Ph.D., Dennis P. Orgill, M.D., Ph.D., John F. Burke, M.D., Received for publication April 9, 2010; accepted July 16, 2010. Copyright ©2010 by the American Society of Plastic Surgeons

DOI: 10.1097/PRS.0b013e318200a44d

11. Burn injury, Marc G. Jeschke, Margriet E. van Baar, Mashkoor A. Choudhry, Kevin K. Chung, Nicole S. Gibran and Sarvesh Logsetty, Article in *Nature Reviews Disease Primers* · December 2020, DOI: 10.1038/s41572-020-0145-5

12. Burns in the Elderly: Potential Role of Stem Cells, Margarita Elloso, Ankita Kambli, Ayesha Aijaz, Alex van de Kamp and Mark G. Jeschke, *International Journal of Molecular Sciences*, Received: 3 June 2020; Accepted: 22 June 2020; Published: 29 June 2020

13. Integra dermal regeneration template for full thickness carcinologic scalp defects: Our 6 years' experience retrospective cohort and literature review, G. Romano a, J. Bouaoud, A. Moya-Plana, N. Benmoussa, J.-F. Honart , N. Leymarie, *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 122 (2021) 256–262, <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2020.06.016>

14. Integra dermal regeneration template for neck reconstruction in a previously irradiated patient, N. Skalidi, J. Montgomery, *Clinical Otolaryngology*. 2018;43:972–974., DOI: 10.1111/coa.12926

15. Reconstruction of full thickness scalp defects after tumour excision in elderly patients: Our experience with Integra dermal regeneration template, B. Corradino a, Di Lorenzo S, A.A. Leto Barone, E. Maresi, F. Moschella, *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* (2010) 63, e245ee247, doi:10.1016/j.bjps.2009.05.038
16. Two-Stage Reconstruction of Head and Neck Defects after Tumor Resection with a Dermal Regeneration Template, Moritz Felcht, Wolfgang Koenen, Gunther Sassmann, Sergij Goerd, and Joërg Faulhaber *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, Vol 15, No 5 (September/October), 2011: pp 259–265, DOI 10.2310/7750.2011.10050
17. Reconstruction of Full-Thickness Scalp Defects Using a Dermal Regeneration Template, Matthew A. Richardson, MD; Jessica P. Lange, MD; J. Randall Jordan, MD, *JAMA Facial Plast Surg*. 2016;18(1):62-67. doi:10.1001/jamafacial.2015.1731