

VIJF MILLENNIA WONDZORG EEN LITERATUUR OVERZICHT, DEEL II

C. Moues, (1), F. Heule, (2), R. Legerstee (1,3), SER Hovius (1).

Afdelingen Plastische Chirurgie (1), Dermatologie (2), Erasmus MC, Rotterdam, Professional Education Manager Systagenix Wound Management, Nijmegen, Nederland(3).

Terug te vinden in *Ostomy and wound management* 2009, 55 (3): 16-32 en hoofdstuk 2 van het proefschrift, C.Moues, *Topical Negative Pressure Therapy in Wound care, Effectiveness and guidelines for clinical application*.

ABSTRACT

De eerste wondbehandelingen werden vijf millennia geleden beschreven. Sindsdien zijn verschillende principes van wondverzorging doorgegeven van generatie op generatie. In tegenstelling tot de groeiende diversiteit in algemeen technologische uitvindingen in de afgelopen 100 jaar, is er weinig vooruitgang geboekt in de wondzorg ten opzichte van de oude praktijken. Een overzicht van de literatuur toont aan dat begrippen als lovenswaardige pus ("laudible pus") honderden jaren stand hielden. Bezienswaardigheden, zoals het begrijpen van de principes van steriliteit / antisepsis, fundamentele cellulaire onderzoek, kennis over antibiotica / antimicrobiële middelen, vochtige wondgenezing en de chemische en fysische processen van wondgenezing, hebben geleid tot grote ontwikkelingen in de wondzorg, met hieruit voorkomend evidence based richtlijnen. Wereldwijde inspanningen van verschillende klinische onderzoeksgroepen naar de fundamentele principes van wondgenezing voorspellen een mooie toekomst voor een betere wondzorg. Het is echter essentieel om de historische aspecten van wondbehandeling (zowel de successen als mislukkingen) te kennen om deze vooruitgang voort te zetten.

HEDEN EN TOEKOMST

Onlangs, meer dan een eeuw na de eerste beschrijving van de fundamentele cellulaire wereld, is er enorme vooruitgang geboekt in het verkennen van de cellulaire en moleculaire mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de wondgenezing.

Onderzoek naar chronische wonden benadrukt dat niet één, maar een groot aantal factoren (dat wil zeggen, tekortkomingen in de lokale en systemische groeifactoren, veranderingen in de extracellulaire matrix [ECM], verminderde fibroblastfunctie, verminderde antimicrobiële activiteit van leukocyten, biofilms en de verstoring van macro- en microcirculatie) verantwoordelijk zijn voor het afremmen van genezing in chronische wonden (59,60). Deze bevindingen induceerde bij de farmaceutische industrie de prikkel om producten te ontwikkelen die meer specifiek werkten op een van de bovenstaande tekortkomingen. Als nadeel moet worden vermeld dat dit het therapeutische spectrum van de behandeling vernauwt.

GROEIFACTOREN

In de vroege jaren '80 werd een mogelijk gunstig effect van autologe groeifactoren op de wondgenezing ontdekt, de zogeheten platelet-derived growth factor (PDGF) (61). Verdere ontwikkeling resulteerde in het eerste commercieel verkrijgbare product met recombinant humaan PDGF (rhPDGF) in 1997 (62). US Food and Drug Administration (FDA) keurde het middel goed na de publicatie van een aantal RCT's (63-65), waarin rhPDGF een betere uitkomst gaf dan de behandeling met placebogel / standaard zorg. De FDA attendeert de gebruiker er echter op dat er bewijzen zijn van een verhoogd risico op overlijden door kanker bij patiënten met herhaalde behandelingen. Gebruik blijft verantwoord indien de mogelijke risico's worden afgewogen tegen het

voordeel voor elke individuele patiënt (66).

Gen-therapie, gecombineerd met adenovirale vectoren, is ook getest als een therapeutische modaliteit voor de behandeling van moeilijk te helen wonden (67). Bij nader onderzoek bleken hoge doses van groeifactoren nodig om enig effect te krijgen. Dit heeft geleid tot de aanname dat endogene proteolytische enzymen waarschijnlijk de exogeen aangebrachte groeifactoren weer degraderen.

Dit leidde tot de ontwikkeling van matrix metallo (MMP)-modulerende producten die proteolytische enzymen verminderen door entrapment en mechanisch afremmen van hun activiteit. Hoewel deze moderne categorieën niet kunnen worden gezien als een wondermiddel, zijn er zeer positieve resultaten met rhPDGF in combinatie met een ECM-modulerend product bereikt bij diabetische neuropathische ulcera (68) en bij veneuze beenulcera (69). Er moet echter worden opgemerkt dat de werkzaamheid van deze behandelingen werd gemeten door gespecialiseerd personeel tijdens optimale wondverzorging en onder streng gecontroleerde omstandigheden. Deze voorwaarden zijn vaak niet ideaal wanneer gebruikt in de routine praktijk.

TISSUE ENGINEERING / HUIDSUBSTITUTEN

De term Tissue engineering werd bedacht op een nationale wetenschappelijke bijeenkomst in 1987 (70). Huidsubstituten kunnen worden gecategoriseerd in drie groepen: tijdelijk, semipermanent en perma-

ment. Tijdelijke huidsubstituten worden aangebracht op ofwel een gedeeltelijke of volledige dikte wond en blijven totdat de wond genezen is, waarna deze worden verwijderd. Semipermanent materiaal hecht zich aan een wond en moet chirurgisch worden verwijderd om daarna te worden vervangen door autologe huid. Permanente huidsubstituten hebben een epidermale of dermale component en zijn ontworpen om autologe huidtransplantaten te vervangen. Ze kunnen worden gecategoriseerd als acellulaire en synthetische tweelagige constructie, op basis van collageencomposieten en cultuur-afgeleid weefsel. In 1998 werd het eerste huidsubstituut, bestaande uit een dubbellaagige constructie van neonatale voorhuidfibroblasten, keratinocyten, en rundercollageen (70,71) goedgekeurd door de FDA. In onderzoek werd aangetoond dat de genezing van veneuze ulcera, diabetes (72) en arteriële insufficiëntie wonden (73) verbeterde in vergelijking tot de lokale wondbehandeling bestaande uit gaas met een zoutoplossing. Er is nog geen vergelijkend onderzoek gedaan om het effect op de genezing te vergelijken tussen huidsubstituten en autologe huidtransplantatie.

WONDBED VOORBEREIDING

In 2000 ontstond een hernieuwde belangstelling voor wonddebridement waarvoor de term "wound bed preparation" werd bedacht op een bijeenkomst van de European Tissue Repair Society (76). Wondbed voorbereiding leidt tot een verlengde debridementfase gecombineerd met de correctie van het biologische micro-milieu (77). Er zijn meerdere mogelijkheden om een debridement te bewerkstelligen van natte gazen en maden tot verbanden welke autolyse bevorderen (zie tabel 1). Er moet echter als eerste een chirurgisch debridement worden overwogen (78). Het ontbreken van de hiervoor geschikte instrumenten en de angst voor het verwijderen van gezond weefsel zijn de belangrijkste redenen dat men zich wendt tot alternatieve methoden voor chirurgisch debridement. Tevens is de gedachte dat

scherp debridement alleen kan worden uitgevoerd door speciaal opgeleide artsen of verpleegkundigen (van wie er maar weinig zijn). Het initiële debridement van een chronische wond versnelt tijdelijk de genezing van de wond, maar wordt vervolgens gevolgd door een arrest (79). Verklaringen voor deze negatieve spiraal kan worden gevonden in de fenotypisch abnormale fibroblasten die lijken te bestaan in chronische wonden (80), alsmede degeneratief wondvocht dat de proliferatie van cellen vertraagd en bacteriologische biofilms die zich vormen. Om te genezen zal een herhaalde verwijdering van schadelijke factoren moeten plaatsvinden (na aanpakken en corrigeren van de onderliggende pathologie) voordat geavanceerde wondproducten worden ingezet.

BIOFYSISCHE STIMULATIE

Nieuwe technologieën zijn bedacht om weefselherstel te bevorderen door middel van biofysische stimulatie zoals wordt gecreëerd met negatieve druk therapie, hyperbare zuurstof (HBO) en elektromagnetische therapie (81-83).

NEGATIEVE DRUKTHERAPIE

Drainage van wonden is reeds een lang gevestigde chirurgische handeling die geïnitieerd is na de invoering van de redonse drain (84). In de jaren '80 verschenen de eerste artikelen in de Russische literatuur over behandeling van wonden met zuigdrainage (85). Een negatieve druk (-75 mmHg tot -80 mmHg) werd gebruikt in combinatie met een agressief debridement om de bacteriologische lading te verminderen in etterende wonden (86). In 1989 bespraken Chariker et al. (87) hun ervaring met lokale negatieve druk (TNP) in zeven patiënten met cutane fistels. Een vochtige gaas werd geplaatst over het wondoppervlak en een platte drain werd geplaatst over het gaas en deze werd bedekt met een bio-occlusief verband. De slang werd aangesloten op een standaard ziekenhuis zuigdrainage bron met een constante druk tussen de -60 mmHg tot -80 mmHg. Deze methode werd bekend als de Chariker-Jeter techniek. In de vroege jaren '90,

werd redondrainage gecombineerd met schuimdressings (88-90). In 1993, werd de eerste commerciële negatieve druktherapie op de markt gebracht (VAC Therapy System, KCI, San Antonio, TX), ingevoerd door Argenta en Morykwas. De werkzaamheid werd gevalideerd in verschillende diermodellen met een standaard drukinstelling van -125 mmHg druk (82, 83). Een lange reeks leveranciers van negatieve druksystemen volgden na jaren van exclusief patenthouderschap door KCI. Experimentele studies en gerandomiseerde prospectieve studies beschrijven een verbeterde vorming van granulatiweefsel (91) en een betere wondbed voorbereiding (92), afname van wondoppervlak (81, 91), toename van de celdeling, mogelijk veroorzaakt door de toegenomen celspanning (93), daling van het lokale en interstitiële weefseloedeem en verhoogde perfusie van het (peri-) wondgebied (94), en een significante modulatie van bacteriële soorten (81). Tijdens de derde internationale bijeenkomst van de Wound Healing Societies (WUWHS) is een consensusdocument gepresenteerd voor het gebruik van negatieve druktherapie (95). Dit document is opgesteld door een werkgroep van deskundigen en bevat aanbevelingen op basis van verschillende grote retrospectieve studies, cohortstudies en zeven gerandomiseerde prospectieve studies.

POSITIEVE DRUKTHERAPIE

De omgeving van de wond kan ook worden veranderd door positieve druk (hyperbare zuurstof therapie, HBO). Wonden met een verhoogde zuurstofspanning zouden van een behandeling met HBO kunnen profiteren. Er wordt echter nog altijd gedebatteerd over de mate van bewijslast om gebruik van HBO in grotere populaties te ondersteunen (96, 97). Verder onderzoek is nodig naar het precieze werkingsmechanisme achter deze behandeling. (98, 99) (zie tabel 1).

ANDERE AANVULLENDE THERAPIËN

Nadat was aangetoond dat er een transcutaan spanningsverschil

Tabel 1. Topicale producten en het gesuggereerde werkingsmechanisme

Groep	Actie	Mogelijke werkingsmechanisme	Producten
Antiseptica	Het doden of remmen van de groei van diverse micro-organismen op externe oppervlakten van het lichaam	<p>Cell destructie</p> <p>Vormen van zuur milieu</p>	<p>Planten (i.e. <i>Pistacia terebinthus</i>), hydroxy peroxide, alcohol, iodine, mercurium, zilver, chloorhexidine, sodium hypochlorite</p> <p>Slow release antiseptics: Iodine compounds, silver-releasing compounds, silver sulfadiazine</p> <p>Wijn, azijn, azijnzuur, carboxyzuur</p>
Antimicrobia	Inhibitie van bacteriële repopulatie	<p>onbekend mechanisme</p> <p>Zuurrijk milieu</p> <p>Alkalisch milieu</p> <p>Osmolytisch effect</p> <p>Remming of verstoring van bacteriële synthese</p> <p>Drainage van toxine</p> <p>Stimulatie van de immuun reactie</p> <p>Verwezenlijking van zuurstofarm milieu</p> <p>Verwezenlijking van zuurstofrijk milieu</p> <p>Spijvertering en opname</p>	<p>Mirre, wierook, groenten, installaties, Actuele De actuele,</p> <p>Suiker honing</p> <p>Maden</p> <p>honing Suiker</p> <p>antibiotica</p> <p>negatieve druktherapie (TNP)</p> <p>Honing</p> <p>Topicale negatieve druktherapie (TNP)</p> <p>Semi-occlusieveverbanden</p> <p>Hyperbare zuurstof</p> <p>Maden</p> <p>Nat gaas, ultrasound-assisted debridement, whirlpool, irrigation or pulsed lavage</p> <p>Sodium hypochloriet, hydroxy peroxide</p> <p>Honing, papaine, maden, collagenase</p> <p>Hydrogels, hydrocolloids, honing</p>
Debridement	Verwijderen van dood materiaal	Mechanisch	
Wondsluiting	Wondsluiting mogelijk maken	<p>Vochtig milieu met inductie van angiogenesis, stimulatie van fibroblast en stimuleren van re-epithelialisatie</p>	<p>Semi-occlusieveverbanden, occlusieveverbanden, alginaten, collageen, honing, silver-releasing compounds, TNP, hyperbare zuurstof</p>

bestaat tussen het huidoppervlak en de diepere huidlagen (100) heeft men getracht apparaten te ontwikke-

len die de wondgenezing kunnen stimuleren door manipulatie met stroom. Directe stroom, lage fre-

quente gepulseerde stroom, hoog voltage gepulseerde stroom, bio-elektrische stimulatie (101), en

Tabel 2. Recente Evidence based richtlijnen	
Richtlijn	Bron
AAWC Conceptual Framework of Quality Systems for Wound Care, AAWC Content-Validated Venous Ulcer Guideline	www.o-wm.com/article/6393
The Association for the Advancement of Wound Care: Summary algorithm for venous ulcer care with annotations of available evidence.	www.guidelines.gov
The Wound Ostomy and Continence Nurses Association: Guideline for management of wounds in patients with lower-extremity venous disease.	www.guidelines.gov
The Wound Ostomy and Continence Nurses Association: Guideline for prevention and management of pressure ulcers	www.guidelines.gov
Paralyzed Veterans of America: Pressure ulcer prevention and treatment following spinal cord injury	www.guidelines.gov
Best Practice Statement: Care for the Older Person's Skin Minimising Trauma and Pain in Wound Management Compression Hosiery	www.wounds-uk.com
Wound Healing Society Prevention Guideline 1. Guidelines for the prevention of venous ulcers 2. Guidelines for the prevention of pressure ulcers 3. Guidelines for the prevention of diabetic ulcers 4. Guidelines for the prevention of lower extremity arterial ulcers	<i>Wound repair regen 2008,</i> 16(2) Page 147-150 Page 151-168 Page 169-174 Page 175-188
Wound Healing Society Clinical Treatment Guidelines 1. Guidelines for the treatment of venous ulcers 2. Guidelines for treatment of pressure ulcers 3. Guidelines for the treatment of diabetic ulcers 4. Guidelines for the treatment of arterial insufficiency ulcers	<i>Wound repair regen 2006,</i> 14 (2) Page 649-662 Page 663-679 Page 680-692 Page 693-670
Registered Nurses of Ontario : Risk Assessment and Prevention of Pressure Ulcers	www.rnao.org/bestpractices
Pressure Ulcer Prevention: National Guideline Clearinghouse (NGC) Guideline Synthesis	www.guideline.gov
Nursing Standard of Practice Protocol: Pressure Ulcer Prevention & Skin Tear Prevention	www.consulgerirn.org/topics
SOLUTIONS® wound care algorithm	www.guidelines.gov

gepulste elektromagnetische velden (102) zijn gebruikt met wisselende maten van succes. Andere apparaten die nog onder evaluatie zijn zijn infrarode warmtelampen, laser fotostimulatie, lichttherapie, echografie

(103) en intermitterende pneumatische compressie.

CONCLUSIE

In de laatste twee decennia hebben we een beter begrip ontwikkeld van

de biologie achter wondgenezing. Technologische verbeteringen hebben geleid tot tal van verbeteringen in de wondzorg. Echter, het grootste deel van de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg blijft handelen

volgens de eeuwenoude praktijken, ondanks dat nieuw onderzoek heeft aangetoond dat dit misschien niet de beste behandeling is voor de patiënt. De keuze die men maakt voor een bepaalde wondbehandeling hangt grotendeels af van "expert opinion" en gevoel en niet van wetenschappelijk bewijs. Na de intrede van de term evidence-based praktijkvoering is dit uitgedroefd tot het nieuwe paradigma, en is het aantal internationale richtlijnen voor de beoordeling en behandeling van wonden langzaam toegenomen. Verscheidene onderzoeksgroepen hebben op basis van de beschikbare literatuur en eigen bevindingen een reeks richtlijnen gecompileerd. Niet alle richtlijnen zijn gevalideerd en niet elk ziekenhuis volgt hetzelfde protocol. Van belang blijft dat elke patiënt eerst grondig moet worden geëvalueerd en dat behandelingsplannen moeten worden geïndividualiseerd.

LITERATUUR (VERVOLG VAN DEEL I)

59. Falanga V, Grinnell F, Gilchrist B, Maddox YT, Moshell A. **Workshop on the pathogenesis of chronic wounds.** *J Invest Dermatol.* 1994; 102(1):125-7.
60. Bakker K, Schaper NC. **New developments in the treatment of diabetic foot ulcers.** *Ned Tijdschr Geneesk.* 2000; 144(9):409-12.
61. Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, Austin LL, Butler EL. **Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF).** *Ann Surg.* 1986; 204(3):322-30.
62. Robson MC, Phillips LG, Thomason A, Robson LE, Pierce GF. **Platelet-derived growth factor BB for the treatment of chronic pressure ulcers.** *Lancet.* 1992; 339(8784):23-25.
63. Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. **Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study.** *Diabetes Care.* 1998; 21(5):822-27.
64. Steed DL. **Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers.** Diabetic Ulcer Study Group. *J Vasc Surg.* 1995; 21(1):71-8; discussion 79-81.
65. Smiell JM. **Clinical safety of becaplermin (rhPDGF-BB) gel.** *Becaplermin Studies Group.* *Am J Surg.* 1998; 176(2A suppl): 68S-73S.
66. US Food and Drug Administration. rhPDGF. Available at: www.fda.gov/cder/drug. Accessed February 21, 2009.
67. Badiavas E, Mehta PP, Falanga V. **Retrovirally mediated gene transfer in a skin equivalent model of chronic wounds.** *J Dermatol Sci.* 1996; 13(1):56-62.
68. Robson MC, Cooper DM, Aslam R, et al. **Guidelines for the treatment of venous ulcers.** *Wound Repair Regen.* 2006; 14(6):649-62.
69. Vin F, Teot L, Meaume S. **The healing properties of Promogran in venous leg ulcers.** *J Wound Care.* 2002; 11(9):335-41.
70. Eaglstein WH, Falanga V. **Tissue engineering for skin: an update.** *J Am Acad Dermatol.* 1998; 39(6):1007-10.
71. Eaglstein WH, Falanga V. **Tissue engineering and the development of Apligraf a human skin equivalent.** *Adv Wound Care.* 1998; 11(4 suppl):1-8.
72. Steed DL, Attinger C, Colaizzi T, et al. **Guidelines for the treatment of diabetic ulcers.** *Wound Repair Regen.* 2006; 14(6):680-692.
73. Blakytyn R, Jude EB, Martin Gibson J, Boulton AJ, Ferguson MW. **Lack of insulin-like growth factor 1 (IGF1) in the basal keratinocyte layer of diabetic skin and diabetic foot ulcers.** *J Pathol.* 2000; 190(5):589-94.
74. Cherry GW, Harding K, Ryan TJ. **Wound Bed Preparation.** International Congress and Symposium Series 250. London, UK: Roy Soc Med Press Ltd; 2001.
75. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al. **Wound bed preparation: a systematic approach to wound management.** *Wound Repair Regen.* 2003; 11(1 suppl):S1-S28.
76. Attinger CE, Bulan EJ. **Debridement. The key initial first step in wound healing.** *Foot Ankle Clin.* 2001; 6(4):627-60.
77. Moues CM, van den Bemd GJCM, Hovius SER. **Debridement of chronic wounds temporarily induces an acute-like environment that stimulates fibroblasts.** *Wound Repair Regen.* 2004; 11(5):A30.
78. Cook H, Davies KJ, Harding KG, Thomas DW. **Defective extracellular matrix reorganization by chronic wound fibroblasts is associated with alterations in TIMP-1, TIMP-2, and MMP-2 activity.** *J Invest Dermatol.* 2000; 115(2):225-33.
79. Moues CM, Vos MC, van den Bemd GJ, Stijnen T, Hovius SE. **Bacterial load in relation to vacuum-assisted closure wound therapy: a prospective randomized trial.** *Wound Repair Regen.* 2004; 12(1):11-7.
80. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. **Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation.** *Ann Plast Surg.* 1997; 38 (6):553-62.
81. Argenta LC, Morykwas MJ. **Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience.** *Ann Plast Surg.* 1997; 38(6):563-76; discussion 577.
82. Redon H. **Closing of large wounds by suppression.** *Presse Med.* 1955; 63(49):1034.
83. Kostichenok BM, Kolker, II, Karlov VA, Ignatenko SN, Muzykant LI. **Vacuum treatment in the surgical management of suppurative wounds.** *Vestn Khir Im I I Grek.* 1986; 137(9):18-21.
84. Usupov Y, Yepifanov M. **Active wound drainage.** *Vestnik Khirurgii.* 1987; 4:42-5.
85. Chariker M, Jeter K, Tintle T. **Effective management of incisional and cutaneous fistulae with closed suction wound drainage.** *Contemp Surg.* 1989; 34:59-63.
86. Fleischmann W, Lang E, Russ M. **Treatment of infection by vacuum sealing.** *Unfallchirurg.* 1997; 100 (4):301-4.
87. Fleischmann W, Russ M, Westhauser A, Stampehl M. **Vacuum sealing as carrier system for controlled local drug administration in wound infection.** *Unfallchirurg.* 1998; 101(8):649-54.
88. Fleischmann W, Strecker W, Bombelli M, Kinzl L. **Vacuum sealing as treatment of soft tissue damage in open fractures.** *Unfallchirurg.* 1993; 96(9):488-92.
89. Armstrong DG, Lavery LA. **Negative**

- pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multi-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 66(9498):1704–10.
92. Vuerstaek JD, Vainas T, Wuite J, Nelemans P, Neumann HAM, Veraart JC. **State-of-the-art treatment of chronic leg ulcers: a randomized controlled trial comparing vacuum-assisted closure (V.A.C.) with modern wound dressings.** *J Vasc Surg*. 2006; 44(5):1029–37; discussion 1038.
93. Saxena V, Hwang CW, Huang S, Eichbaum Q, Ingber D, Orgill DP. **Vacuum-assisted closure: microdeformations of wounds and cell proliferation.** *Plast Reconstr Surg*. 2004; 114(5):1086–96; discussion 1097–98.
94. Timmers MS, Le Cessie S, Banwell P, Jukema GN. **The effects of varying degrees of pressure delivered by negative-pressure wound therapy on skin perfusion.** *Ann Plast Surg*. 2005; 55(6): 665–71.
95. **Vacuum assisted closure: recommendations for use. A consensus document.** *Int Wound J* 2008; 5 Suppl 4: iii-19.
96. Berendt AR. **Counterpoint: hyperbaric oxygen for diabetic foot wounds is not effective.** *Clin Infect Dis*. 2006; 43(2):193–8.
97. Barnes RC. **Point: hyperbaric oxygen is beneficial for diabetic foot wounds.** *Clin Infect Dis*. 2006; 43(2):188–92.
98. Sheridan RL, Shank ES. **Hyperbaric oxygen treatment: a brief overview of a controversial topic.** *J Trauma*. 1999; 47(2): 426–35.
99. Roeckl-Wiedmann I, Bennett M, Kranke P. **Systematic review of hyperbaric oxygen in the management of chronic wounds.** *Br J Surg*. 2005; 92(1):24–32.
100. Weiss DS, Kirsner R, Eaglstein WH. **Electrical stimulation and wound healing.** *Arch Dermatol*. 1990;16(2): 222–5.
101. Hampton S, King L. **Healing an intractable wound using bio-electrical stimulation therapy.** *Br J Nurs*. 2005; 14(15): S30–S32.
102. Gordon GA. **Designed electromagnetic pulsed therapy: clinical applications.** *J Cell Physiol*. 2007; 212(3): 579–82.
103. Ennis WJ, Meneses P, Borhani M. **Push-pull theory: using mechano-transduction to achieve tissue perfusion and wound healing in complex cases.** *Gynecol Oncol*. 2008; 111(2 suppl): S81–S86.