

MARCO FRACCALVIERI

LE TERAPIE DELLA DEISCENZA DELL'INCISIONE CHIRURGICA



EDIZIONI MINERVA MEDICA

ISBN: 978-88-7711-832-5

© 2015 – EDIZIONI MINERVA MEDICA S.p.A. – Corso Bramante 83/85 – 10126 Torino
Sito Internet: www.minervamedica.it / *e-mail:* minervamedica@minervamedica.it

I diritti di traduzione, memorizzazione elettronica, riproduzione e adattamento totale o parziale, con qualsiasi mezzo (compresi microfilm e copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi.

*“Se comprendere è impossibile,
conoscere è necessario.”*
Primo Levi, 1919-1987

*Ai miei Genitori,
ai miei Nonni,
alla "Famiglia"..
che mi sostiene, supporta e sprona
in ogni momento della mia vita*

PRESENTAZIONE

Di solito, le presentazioni di un libro non vengono quasi mai lette, forse perché non sono considerate parte integrante di un libro, bensì una sorta di procedura dalla quale non si può prescindere. In realtà, la presentazione dovrebbe essere la parte più importante di un volume, poiché dà la chiave di lettura per comprenderlo meglio. Scrivere un libro infatti è come intraprendere un lungo cammino in un sentiero per lo più sconosciuto: si sa dove si vuole arrivare, ma non si sa esattamente come ci si arriverà. Mano a mano che si intraprende il cammino, si scoprono cose nuove, si fanno scelte differenti, si percorrono strade nuove fino ad allora sconosciute e alla fine si raggiunge la meta finale.

Conosco Marco Fracalvieri da quasi 30 anni: l'ho conosciuto come specializzando prima, poi come giovane collega, infine come uno dei miei Aiuti. E ho conosciuto anche il lato umano, la passione e la professionalità che mette quando intraprende un progetto. Sfogliando e soffermandomi su alcune parti di questo volume, avendo anche vissuto in prima persona le trasformazioni che esso ha subito durante i mesi della sua costruzione, ho compreso come Marco abbia intrapreso questo cammino ben conscio di dove volesse arrivare, ma abbia spesso cambiato percorsi e mezzi, dunque variato e arricchito i contenuti, per meglio far comprendere la destinazione finale.

In questo scenario, il presente volume costituisce un manuale dettagliato per la gestione e il trattamento delle deiscenze della ferita chirurgica. Vengono esaminati tutti gli aspetti di tale complicità: la classificazione, l'epidemiologia, i costi, la gestione medica, chirurgica e la sempre più importante fase preventiva. Notevole sforzo è stato fatto dagli autori nel creare degli algoritmi decisionali per il trattamento ricostruttivo di tali complicanze a seconda dei vari distretti corporei interessati. È inoltre motivo di orgoglio il fatto che la maggior parte dell'iconografia clinica provenga da casi trattati e operati presso la struttura Universitaria da me diretta.

Un volume del genere mancava nello scenario della letteratura medica, per esaustività della trattazione, per specificità dei contenuti e per ricchezza dell'iconografia e dei riferimenti bibliografici.

Il testo è rivolto non solo ai chirurghi plastici, ma soprattutto ai colleghi specialisti delle varie branche chirurgiche, con cui spesso fianco a fianco collaboriamo per risolvere al meglio le complicanze legate alla ferita chirurgica.

Complimenti vivissimi a Marco Fracalvieri e agli autori per il volume, che merita un'ampia diffusione.

STEFANO BRUSCHI
*Professore Ordinario di Chirurgia Plastica,
Direttore Scuola di Specializzazione in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica,
Direttore SC Chirurgia Plastica U, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino*

PRESENTAZIONE

Sono lieto di introdurre, con una breve presentazione, il presente volume sulla terapia delle deiscenze delle ferite, a mio avviso un tema attuale, sempre più importante e meritevole di riflessione, aggiornamento e approfondimento.

Certo il tema non è nuovo ed è presente da sempre in chirurgia, inoltre il chirurgo plastico per definizione ha il compito di cimentarsi con lesioni che non guariscono spontaneamente e anzi tendono ad aggravarsi e a peggiorare nel tempo. Negli ultimi anni tuttavia una serie di concause hanno aumentato questa patologia e, anche in presenza di nuovi presidi terapeutici, ne hanno reso più difficile il trattamento.

Infezioni sempre meno controllabili, pazienti sempre più anziani o portatori di patologie croniche, possibilità di trattare con successo malattie fino a pochi anni or sono fatali, sono solo alcune delle ragioni che hanno provocato la "epidemia" di deiscenze cui in certi casi ci troviamo di fronte.

Come sempre il modo migliore per curare un male è comprenderne le cause, conoscerne i possibili rimedi e sapere come applicarli. Da queste premesse il Dott. Fracalvieri ha costruito questo testo che si sofferma nella parte iniziale sugli aspetti eziopatogenetici ed epidemiologici senza trascurare le implicazioni economiche e sociali, e passa poi ad approfondire gli aspetti generali e particolari della terapia. Sono anche via via illustrati gli aspetti e le implicazioni particolari delle lesioni nelle varie sedi e vengono fornite utili indicazioni per il trattamento.

In definitiva, mi sembra che lo sforzo di affrontare questo tema abbia prodotto frutti importanti e mi sento di consigliare la lettura e lo studio di questo libro non solo ai colleghi più giovani che si avvicinano alla chirurgia, ma anche ai meno giovani e agli anziani che non potranno che trarre profitto da questo aggiornamento su un tema spesso di difficile soluzione anche in mani molto esperte.

I migliori auguri che l'autore e l'editore possano avere un riscontro positivo dalla loro iniziativa e che l'opera abbia la diffusione che merita.

NICOLÒ SCUDERI

Professore Ordinario di Chirurgia Plastica, Direttore della scuola di Specializzazione in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica, Responsabile dell'Unità Operativa Complessa di Chirurgia Plastica Ricostruttiva Azienda Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma

PRESENTAZIONE

Appoggio e sostengo pienamente questo volume senza esitazioni. Ho preso la decisione finale di scrivere questa presentazione dopo aver avuto l'opportunità di leggere attentamente l'intero testo e valutare l'approccio alla deiscenza della ferita del Dottor Fracalvieri e dei suoi coautori. Sono infatti molto soddisfatto e colpito dal loro lavoro e ritengo che aiuterà in modo molto significativo molti pazienti che si sottopongono a procedure chirurgiche. Posso prevedere facilmente che questi chirurghi e altri clinici che leggeranno questo testo diventeranno molto più esperti su come evitare la deiscenza, pianificarne persino in anticipo la gestione e curarla in modo ottimale e nel contesto anatomico e clinico appropriato.

Ammetto che mi sono lasciato incuriosire velocemente dalla focalizzazione unica e approfondita di questo libro di testo sulla deiscenza della ferita, una complicazione dell'intervento chirurgico che alcuni clinici possono considerare banale nella maggior parte dei casi, o in alcune situazioni cliniche difficili, da prevedere e persino inevitabile. Forse ci si potrebbe spingere oltre con queste affermazioni. Si potrebbe persino dire che, con la procedura vera e propria molto più importante nell'immediato nella mente del chirurgo, un certo grado di deiscenza potrebbe essere considerato un fastidio relativo che sicuramente sarà trattato con facilità durante il periodo postoperatorio. Tuttavia questa percezione non risulta radicata come prova. I dati indicano che il problema della deiscenza della ferita si profila come estremamente grande e assume un'importanza e un valore immensi dal punto di vista socio-economico.

Nella mia carriera quasi totalmente focalizzata sulla guarigione delle ferite sono rimasto spesso sorpreso dalla discrepanza tra l'eccezionale lavoro chirurgico e le problematiche del periodo postoperatorio. Queste due fasi dell'intervento chirurgico possono letteralmente diventare due mondi differenti, uno (la procedura chirurgica in sé) è certamente molto più impegnativa e, diciamo, eccitante per mettere alla prova le competenze e abilità tecniche del chirurgo. Il periodo postoperatorio, d'altra parte, forse è un mondo che può non risultare così eccitante, dipende molto da comorbidità e variabili imprevedibili e spesso diventa una sfida che non era stata considerata. Nel mondo della guarigione delle ferite la deiscenza può essere spesso un ulteriore pensiero, e uno con cui molti altrimenti grandi chirurghi non si sentono totalmente a loro agio. In un certo senso, la deiscenza può ben essere una complicazione che sfugge quotidianamente alla nostra diretta attenzione e della quale non si discute quasi mai appieno con il paziente prima di prendere in considerazione e programmare la procedura. Mi sento a mio agio nel fare questa affermazione poiché ho avuto la possibilità di analizzare moduli di consenso informato tipici di procedure chirurgiche minori o maggiori. Invariabilmente, il modulo di consenso affronta la complicazione dell'infezione della ferita, ma non parla quasi mai della deiscenza. Se è menzionata, se ne discute come di una complicazione marginale. Il punto è che solitamente la deiscenza non è per niente irrilevante e in alcune circostanze sfortunate, spesso porta a ulteriori procedure, ripetute visite all'ospedale o al servizio di degenza, e può ben diventare una causa principale di morbidità.

I miei commenti appena discussi sulla deiscenza evidenziano la necessità di questo libro di testo, e mi congratulo ancora una volta con gli Autori per questo servizio molto importante alla comunità chirurgica. Ugualmente importante, tuttavia, è il modo in cui il testo si focalizza sul problema della deiscenza nei minimi dettagli con una profonda conoscenza e ovvia esperienza. Sono stato piacevolmente sorpreso da

come esso affronta la deiscenza della ferita in differenti aree anatomiche e in scenari clinici comuni e insoliti. Questo approccio mostra che il Dottor Fracalvieri è desideroso di dimostrarci e renderci consapevoli che la deiscenza è veramente specifica di un sito, tra le altre variabili cliniche che interessano la chiusura della ferita senza complicazioni. I casi clinici e le illustrazioni aggiungono a questa consapevolezza e portano letteralmente il lettore nel letto d'ospedale, dove ci si confronta con situazioni impegnative comuni e non. È certamente risaputo che nessun paziente è uguale agli altri; è opportuno che l'eminente chirurgo lo ricordi sempre. Infatti, il numero di variabili che svolgono un ruolo fondamentale nella deiscenza della ferita è piuttosto variegato ed eccezionale. Possiamo facilmente pensare agli effetti nocivi del fumo, dell'immunosoppressione e delle comorbidità mediche, particolarmente nella vecchiaia. Tuttavia, ci sono anche questioni tecniche innate che vengono apprese durante il tirocinio e dopo molti anni di pratica chirurgica. Rimango spesso sorpreso da come spesso si insegnano agli studenti e ai tirocinanti un approccio estremamente generico rispetto alla chiusura della ferita, quando in realtà la scelta delle suture e degli strumenti, il posizionamento della sutura e la tensione in aree anatomiche differenti, la distanza tra le suture e in differenti circostanze, la medicazione delle ferite, tutto incide sulla probabilità che si verifichi la deiscenza. Se si aggiungono a queste caratteristiche le variabili coinvolte nel progettare lembi, innesti, altri tipi di ripristino di tessuto e le modalità con cui sono eseguite queste procedure, ci ritroveremo in un mondo piuttosto incredibile di variabili che richiedono una pianificazione chirurgica adeguata e, come dimostra questo volume, una vera conoscenza su come gestire la deiscenza e le sue conseguenze.

A proposito di conseguenze, un problema fondamentale della deiscenza è che ora ci confrontiamo con una ferita chirurgica che, tecnicamente, non è più una ferita acuta. Non sto dicendo che tutte le ferite deiscanti diventino ferite croniche, ma certamente il periodo postoperatorio è segnato da una fase subacuta che richiede tempo, attenzione e un insieme di capacità che non tutti possono aver pienamente acquisito. Viene in mente la preparazione del letto della ferita poiché dobbiamo ottimizzare le condizioni che porteranno alla guarigione epidermica e alla guarigione completa del derma e dei tessuti sottocutanei. Il libro di testo discute molto attentamente i problemi posti dalla contaminazione, colonizzazione e infezione della ferita. È necessario rimuovere il tessuto necrotico e l'essudato; possono essere richiesti lo sbrigliamento in vari modi e la pressione negativa.

In sintesi, sono lusingato dalle preziose informazioni e know-how descritti. Il tirocinante in chirurgia e il giovane chirurgo avranno un vantaggio nel gestire questa complicazione. Il chirurgo più esperto avrà benefici confrontando annotazioni ed esperienze e diventerà più consapevole dei progressi avvenuti nella gestione delle ferite che non guariscono nel modo opportuno. A mio avviso, pensare alla deiscenza mentre si esegue una procedura chirurgica può veramente aiutare ad evitare questa complicazione. Il chirurgo inevitabilmente rifletterà con maggior attenzione sulla scelta della procedura stessa, il ripristino del tessuto, la preparazione del sito della ferita e sulle suture e il modo in cui sono posizionate. Dobbiamo congratularci con il Dottor Fracalvieri e con i suoi colleghi per il grande servizio reso alla comunità chirurgica e infine, naturalmente, a coloro ai quali ci dedichiamo: i pazienti.

VINCENT FALANGA, MD, FACP
The Barbara A. Gilchrist Clinical Professor
Vice Presidente per la Ricerca e Direttore del programma
Professore e Ricercatore di Biochimica
Boston University School of Medicine
Boston, MA

INDICAZIONI PER LA LETTURA

M. FRACCALVIERI

Questo volume nasce dall'esigenza di conoscere e porre in risalto l'impatto che la deiscenza dell'incisione chirurgica ha nel campo della sanità e le differenti procedure utili alla sua risoluzione e prevenzione.

In occasione di un intervento chirurgico, sia esso in superficie che in profondità, l'incisione dei piani cutanei rappresenta sempre il primo tempo operatorio. Nella maggior parte delle chirurgie specialistiche, penso alla cardiocirurgia, alla neurochirurgia, alla chirurgia generale, alla chirurgia vascolare, agli impianti protesici ortopedici ecc., il chirurgo arriva alla sutura dei piani cutanei dopo ore di "delicato e stressante" maneggiamento di strutture vitali, nel vero senso della parola. Per cui è normale che, a volte, il momento della sutura dei piani più superficiali venga vissuto con un senso di rilassamento e un alleggerimento della tensione chirurgica. Purtroppo però la mancata guarigione della sutura degli strati cutanei, può realmente mettere a rischio a volte l'intero intervento chirurgico o addirittura la vita del paziente stesso.

Capita spesso poi che un paziente chirurgico, appena dimesso, venga di nuovo riammesso in ospedale per uno scompenso cardiaco, inteso come diagnosi all'ingresso, legato principalmente a una deiscenza della ferita dell'intervento chirurgico pregresso. Una volta risolto il problema cardiologico, il paziente prolunga però il suo ricovero, in quanto la ferita chirurgica risulta essere ancora in fase di guarigione.

Il termine "terapia" deriva dal greco *θεραπεία* (therapeia) e, secondo la definizione del Vocabolario italiano Treccani, è: "... studio e attuazione concreta dei mezzi e dei metodi per combattere le malattie...". Essendo la mancata chiusura di una ferita un problema complesso, ecco che le procedure

che assumono un significato di cura devono essere plurime. Il termine "terapie" sta proprio a indicare le varie procedure che hanno lo scopo di portare alla guarigione, in questo caso una ferita chirurgica aperta. Mano a mano, dopo una parte introduttiva, che vuole fare il punto sui criteri classificativi, l'incidenza e i costi che una tale patologia comporta, la prima forma di terapia presa in considerazione è quella *medica*. In tale ambito vengono incluse le procedure farmacologiche e le metodiche più comuni in uso in ambito vulnologico, sia nel senso delle medicazioni "avanzate" che dei presidi, sottolineando soprattutto l'importanza che ha raggiunto nel tempo la terapia a pressione negativa. Viene inoltre esposto il fabbisogno infermieristico, costruito sulla base della complessità assistenziale che tale patologia comporta. La sezione della terapia *chirurgica* spazia attraverso le metodiche rico-

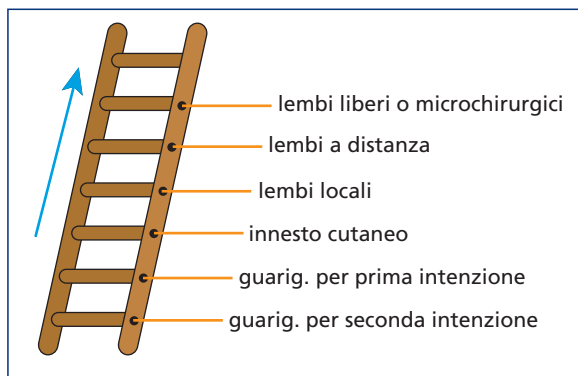


Figura 1 La scaletta ricostruttiva. Il significato è quello di procedere per gradi nella gestione di una ferita, dal trattamento meno invasivo (il primo piolo della scala) a quelli più invasivi, mano a mano che si sale. La scelta ricostruttiva più idonea è condizionata dalla tipologia di tessuto esposto (tessuti nobili o non), dalle condizioni dei tessuti circostanti e dalle condizioni generali del paziente.

struttive che il chirurgo plastico applica, nelle principali aree anatomiche interessate da una deiscenza chirurgica. Facendo riferimento alla “scaletta ricostruttiva” (Fig. 1) che ogni chirurgo plastico deve conoscere e saper applicare, si è cercato di creare un algoritmo ricostruttivo per le principali aree anatomiche, interessate, dopo intervento specialistico, da una deiscenza dell'incisione chirurgica.

La sezione sulla terapia *preventiva* vuole mettere in risalto i diversi fattori di rischio che le singole chirurgie specialistiche hanno e la funzione profilattica che può assumere la gestione postoperatoria della ferita chirurgica, attraverso la terapia a pressione negativa. Esistono poi delle norme di buon senso, che devono essere sempre perseguite, quali quella di *non lasciare degli “spazi morti”* nelle suture

dei piani chirurgici, di *non creare eccessiva tensione* dei margini della ferita, di usare *l'elettrocoagulatore* per incidere i tessuti non nella forma di effetto coagulazione, ma di taglio e di *evitare, se possibile, le suture continue a carico del tessuto adiposo*. Molte volte la somma di questi eventi per fortuna non esita nella complicazione della ferita chirurgica, ma in pazienti con presenza di fattori di rischio (diabete scompensato, obesità, età avanzata ecc.) il margine di errore risulta minore, con conseguente ritardo di guarigione dell'incisione.

L'obiettivo di questo volume è quello di fornire uno strumento utile, pratico, di facile lettura e consultazione per meglio comprendere le varie metodiche di trattamento e di prevenzione della deiscenza dell'incisione chirurgica.

AUTORI

PAOLO BARBADORO

Dipartimento Unità Complesse, 1° Clinica Ortopedica e Traumatologica, Istituto Ortopedico Rizzoli, Università degli Studi di Bologna

CARLO ALBERTO BENECH

Dipartimento di Neuroscienze, Divisione di Neurochirurgia, Ospedale CTO, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

FRANCO BENECH

Dipartimento di Neuroscienze, Divisione di Neurochirurgia, Ospedale CTO, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Università degli Studi di Torino

ANDREA BLASIO

UO Cardiocirurgia IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

PAOLO BOGETTI

SC Chirurgia Plastica U, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Università degli Studi di Torino

ELISA BOLLETTA

Dipartimento di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva, Università Politecnica delle Marche, AOU Ospedali Riuniti di Ancona

CESARE BRANDI

SC Chirurgia Plastica U, AOU Senese, Università degli Studi di Siena

ROBERTO CALAMITA

Dipartimento di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva, Università Politecnica delle Marche, AOU Ospedali Riuniti di Ancona

SILVESTRO CANONICO

UOC di Chirurgia Generale e Geriatrica, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento, Seconda Università degli Studi di Napoli SUN, Napoli

PAOLA CAPRA

Dipartimento Unità Complesse, 1° Clinica Ortopedica e Traumatologica, Istituto Ortopedico Rizzoli - Università degli Studi di Bologna

GIOVANNINO CICCONE

SSCVD Epidemiologia Clinica e Valutativa AOU Città della Salute e della Scienza di Torino e CPO -Piemonte

RENATO CODA

SC Anatomia Patologica, Ospedale Gradenigo, Università degli Studi di Torino

SILVIA CORCIONE

Dipartimento di Scienze Mediche, Malattie Infettive, Università degli Studi di Torino

MICHELE D'AMATO

Dipartimento Unità Complesse, 1° Clinica Ortopedica e Traumatologica, Università degli Studi di Bologna, Istituto Ortopedico Rizzoli

FRANCESCO G. DE ROSA

Dipartimento di Scienze Mediche, Malattie Infettive, Università degli Studi di Torino

MARCELLO DEL ZOTTI

UOC Chirurgia Plastica Ricostruttiva e Centro Ustioni, AOU Consorziale Policlinico di Bari

PAOLO DESTEFANIS

Clinica Urologica, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Università degli Studi di Torino

GIOVANNI DI BENEDETTO

Dipartimento di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva, Università Politecnica delle Marche, AOU Ospedali Riuniti di Ancona

ANDREA ENSINI

Dipartimento Unità Complesse, 1° Clinica Ortopedica e Traumatologica, Istituto Ortopedico Rizzoli, Università degli Studi di Bologna

MAURIZIO FADDA

SC Dietetica e Nutrizione Clinica, Città della Salute e della Scienza di Torino

ALBERTO FERRANDO

SC Programmazione e Controllo, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

MARCO FIORUZZI

UO Chirurgia Vascolare Policlinico San Marco, Gruppo Ospedaliero San Donato, Bergamo

PIETRO FORESTIERI

DAI di Endocrinologia, Gastroenterologia e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

ORNELLA FORMA

Servizio di Vulnologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

MARCO FRACCALVIERI

SC Chirurgia Plastica U, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Università degli Studi di Torino

BRUNO FREA

Clinica Urologica, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Università degli Studi di Torino

ROSALBA GALLETTI

SC Dietetica e Nutrizione Clinica, Città della Salute e della Scienza di Torino

SILVIA GERMANO

SC Chirurgia Plastica U, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Università degli Studi di Torino

ANDREA GIACOMINI

UO Cardiochirurgia IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

SANDRO GIANNINI

Dipartimento Unità Complesse, 1° Clinica Ortopedica e Traumatologica, Istituto Ortopedico Rizzoli, Università degli Studi di Bologna

ALESSANDRO GRECO

Centro Specialistico Ulcere Cutanee ASL, Frosinone

ARIOLA HASANI

DAI di Endocrinologia, Gastroenterologia e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

GIULIANO IZZO

DAI di Endocrinologia, Gastroenterologia e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

CLAUDIO LIGRESTI

Chirurgia Plastica Casa di Cura S. Anna di Asti ICLAS - Istituto Clinico Ligure di Alta Specializzazione GVM, Rapallo

DIEGO MASTRONICOLA

Centro Specialistico Ulcere Cutanee ASL, Frosinone

ANGELA MONDA

DAI di Endocrinologia, Gastroenterologia e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

UMBERTO MOROZZO

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Università degli Studi di Torino

FRANCESCA MOSELLA

DAI di Endocrinologia, Gastroenterologia e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

MANLIO OTTONELLO

Chirurgia Plastica Riabilitativa, Dipartimento di Riabilitazione Unità Spinale Unipolare, Ospedale Santa Corona Pietra Ligure

NICOLE PAGANI

Dipartimento di Scienze Mediche, Malattie Infettive, Università degli Studi di Torino

BATTISTINO PAGGI

Infermiere Esperto in Wound Care

GIANLUCA PELLINO

UOC di Chirurgia Generale e Geriatrica, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento, Seconda Università degli Studi di Napoli SUN, Napoli

ROSA PEREZ

Dipartimento di Neuroscienze, Divisione di Neurochirurgia, Ospedale CTO, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

SALVATORE PIAZZA

SC Chirurgia Vascolare AO Ordine Mauriziano, Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino

MARINA PIERANGELI

Dipartimento di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva, Università Politecnica delle Marche, AOU Ospedali Riuniti di Ancona

ERIND RUKA

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Università degli Studi di Torino

AGATA RUSSO

Ufficio Controllo Qualità Progetti, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

MARCO SALOMONE

Scuola di Specializzazione in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Università degli Studi di Torino

ALESSANDRO SCALISE

Dipartimento di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva, Università Politecnica delle Marche, AOU Ospedali Riuniti di Ancona

CATERINA TARTAGLIONE

Dipartimento di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva, Università Politecnica delle Marche, AOU Ospedali Riuniti di Ancona

INTRODUZIONE

M. Fraccalvieri

- 1 FISIOPATOLOGIA DELLA GUARIGIONE DELL'INCISIONE CHIRURGICA 3**
R. Coda
- 2 CLASSIFICAZIONE DELLA DEISCENZA DELLA FERITA CHIRURGICA
E DELLE INFEZIONI DEL SITO CHIRURGICO 9**
S. Piazza
- 3 EPIDEMIOLOGIA DELLA DEISCENZA DELL'INCISIONE CHIRURGICA 17**
G. Ciccone
- 4 COSTI DELLA GESTIONE DELLA DEISCENZA DELL'INCISIONE CHIRURGICA 25**
A. Ferrando

TERAPIA MEDICA

M. Fraccalvieri

- 5 TERAPIA ANTIBIOTICA 31**
F.G. De Rosa, S. Corcione, N. Pagani
- 6 TERAPIA NUTRIZIONALE 37**
R. Galletti, M. Fadda
- 7 TERAPIA TOPICA E I PRESIDI 41**
 - 7-I – Preparazione del letto di ferita 41**
B. Paggi, M. Fraccalvieri
 - 7-II – Medicazioni avanzate 52**
A. Greco, D. Mastronicola
 - 7-III – Terapia topica a pressione negativa stanziale/portatile e monouso 55**
C. Brandi, E. Ruka, M. Fraccalvieri
- 8 DIAGNOSI INFERMIERISTICA E PIANO ASSISTENZIALE STANDARD 67**
A. Russo
- 9 UNA PIATTAFORMA PER NPWT 73**
O. Forma

TERAPIA CHIRURGICA RICOSTRUTTIVA

M. Fraccalvieri

| | | |
|-----------|--|------------|
| 10 | REGIONE STERNALE | 81 |
| | A. Scalise, R. Calamita, C. Tartaglione, E. Bolletta, M. Pierangeli, G. Di Benedetto | |
| 11 | REGIONE MAMMARIA | 99 |
| | P. Bogetti, S. Germano | |
| 12 | REGIONE ADDOMINALE | 111 |
| | C. Ligresti | |
| 13 | REGIONE DORSO-LOMBARE | 121 |
| | M. Fraccalvieri, U. Morozzo | |
| 14 | REGIONE DEL GINOCCHIO | 131 |
| | M. Ottonello | |
| 15 | REGIONE INGUINALE E DELLA GAMBA | 141 |
| | M. Del Zotti | |

TERAPIA PREVENTIVA

M. Fraccalvieri

| | | |
|-----------|--|------------|
| 16 | CHIRURGIA CARDIACA | 161 |
| | A. Blasio, A. Giacomini | |
| 17 | CHIRURGIA DELLA MAMMELLA | 167 |
| | M. Fraccalvieri, M. Salomone | |
| 18 | CHIRURGIA BARIATRICA | 175 |
| | F. Mosella, A. Monda, G. Izzo, A. Hasani, P. Forestieri | |
| 19 | CHIRURGIA DEL COLON-RETTO | 185 |
| | S. Canonico, G. Pellino | |
| 20 | CHIRURGIA UROLOGICA | 189 |
| | B. Frea, P. Destefanis | |
| 21 | CHIRURGIA DELLA COLONNA VERTEBRALE | 203 |
| | F. Benech, C.A. Benech, R. Perez | |
| 22 | CHIRURGIA ORTOPEDICA PROTESICA DEL GINOCCHIO | 207 |
| | S. Giannini, A. Ensini, P. Barbadoro, M. d'Amato, P. Capra | |
| 23 | CHIRURGIA VASCOLARE | 215 |
| | M. Fioruzzi | |

INTRODUZIONE

M. Fraccalvieri

- 1** **Fisiopatologia della guarigione dell'incisione chirurgica**
R. Coda
- 2** **Classificazione della deiscenza della ferita chirurgica e delle infezioni del sito chirurgico**
S. Piazza
- 3** **Epidemiologia della deiscenza dell'incisione chirurgica**
G. Ciccone
- 4** **Costi della gestione della deiscenza dell'incisione chirurgica**
A. Ferrando

La deiscenza di una ferita chirurgica può essere semplicemente definita come il fallimento meccanico della guarigione della ferita stessa. I *primi segni di complicazione* della ferita chirurgica avvengono tra la **3° e la 5° giornata postoperatoria**, quando la maggior parte dei pazienti sono stati già dimessi. I più frequenti sintomi sono rappresentati *dall'infiammazione dell'area perilesionale, dalla comparsa del sieroma e dall'abbondante perdita di siero* dalla ferita stessa. Raramente, il paziente si presenta in questo lasso di tempo con una deiscenza in atto. Com'è altresì raro riscontrare un quadro di cellulite, in una ferita chirurgica non complicata. Il monitoraggio attento della ferita, constatando l'assenza di edema, rossore e calore (quadro tipico dell'infiammazione) dovrebbe essere accompagnato dalla palpazione di quella che viene definita la "*cresta di guarigione*". Questa è rappresentata da un'area di indurimento che dovrebbe riscontrarsi al di sotto della ferita, lungo tutto il suo tragitto, per un'estensione di circa 1 cm, a carico di entrambi i lati della ferita stessa. Se questo indurimento risulta essere **assente tra il 5° e il 9° giorno postoperatorio**, bisognerebbe sospettare un differimento della guarigione della ferita e un *rischio di deiscenza della stessa*. La **deiscenza** vera e propria di solito accade **fra il 4° e il 14° giorno** dopo la chirurgia, con una **media** che si attesta attorno **all'8° giorno**.

FISIOPATOLOGIA DELLA GUARIGIONE DELL'INCISIONE CHIRURGICA

R. CODA

1

La guarigione delle ferite, e dunque anche di quelle chirurgiche, è un processo complesso, che coinvolge un gran numero di fattori umorali (proteine strutturali, fattori di crescita, proteinasi) e molti stipiti cellulari. Ciò che è noto sui meccanismi e sulle interazioni tra gli elementi costitutivi del processo di riparazione, deriva essenzialmente dalla sperimentazione su modelli animali, da culture in vitro e, solo in minima parte, dalla patologia umana. Si tratta quindi di un mosaico di evidenze, ottenute con differenti tecniche sperimentali, che permette, nel suo insieme, di ricostruire un percorso organico, di cui si ignorano ancora, in parte, i tempi e la misura, nonché i meccanismi che trasformano il processo fisiologico in una patologia cronica.

Per ordinare la congerie di processi cellulari e biochimici coinvolti nel processo riparativo sono state distinte delle fasi, in numero che varia da tre a cinque, a seconda che gli autori prendano in considerazione o meno il processo coagulativo e distinguano la contrazione dal rimodellamento del connettivo. La divisione in fasi ha un'utilità di tipo classificativo e descrittivo, in quanto, pur appartenendo a un processo sequenziale, i diversi aspetti della riparazione presentano ampie sovrapposizioni temporali¹⁻³.

Fasi della riparazione

1. **Emostasi.** Avviene immediatamente dopo la lesione. Il danno tissutale innesca la cascata coagulativa, portando all'attivazione delle piastrine e alla costituzione di un coagulo, il quale, assieme a una intensa e temporanea vasocostrizione della durata di pochi minuti, limita l'emorragia. Nel coagulo sono intrappolate le piastrine che, oltre a essere un elemento essenziale della co-
2. **Infiammazione.** L'attivazione del complemento per la via classica e la via alterna produce, attraverso i frammenti C3a e C5a, la chemiotassi e l'aggregazione di un gran numero di granulociti neutrofili, presenti nei tessuti lesi a partire dalle 24 ore. Contribuiscono inoltre al richiamo di polimorfonucleati i frammenti di matrice extracellulare, il TGF- β ⁴ e, in alcuni casi, i prodotti batterici. I granulociti fagocitano batteri e materiale biologico estraneo e degranulano,

rilasciando radicali liberi, enzimi lisosomiali (proteasi, collagenasi, elastasi), citochine e fattori di crescita. La fase di attività dei polimorfonucleati cessa dopo alcuni giorni, con la morte cellulare e la fagocitosi dei detriti da parte dei macrofagi. Contemporaneamente all'arrivo delle prime cellule infiammatorie, gli elementi epiteliali basali dell'epidermide integra, venuta meno l'inibizione da contatto, cominciano a proliferare e migrare lungo il derma, producendo i componenti della loro membrana basale. La cessazione della chemiotassi per i granulociti coincide con l'arrivo nella ferita di monociti circolanti, attratti da citochine, come leucotrina B₄, monocyte chemo-attractant protein 1, PF IV, PDGF, TGF- β e da fattori del complemento. I monociti, nell'ambiente extravascolare, aderiscono alla matrice mediante i recettori per le integrine e vanno incontro a una trasformazione fenotipica, assumendo le caratteristiche di macrofagi. Queste cellule sono un elemento cardine del processo riparativo, perché regolano la produzione di matrice extracellulare da parte dei fibroblasti e la proliferazione di endoteli e di cellule muscolari lisce. Inoltre producono fattori di crescita (PDGF, VEGF, TNF, TGF- β , FGF) e stimolano la risposta infiammatoria. L'assenza o la mancata funzione dei macrofagi impedisce la neovascologenesi e la guarigione della ferita¹.

3. **Proliferazione.** TGF- β e PDGF sono i principali mediatori della chemiotassi verso i fibroblasti provenienti dal connettivo locale e dall'avventizia dei vasi. I fibroblasti sono presenti nella lesione a partire dalla 2°-4° giornata. Qui proliferano e producono glicosaminoglicani della matrice e, più tardi, fibre collagene. La sintesi di queste ultime è stimolata da PDGF, TGF- β , interleuchina-1, TNF (tumor necrosis factor). La migrazione dei fibroblasti presuppone un processo di angiogenesi già presente, per fornire alle cellule ossigeno e metaboliti. La produzione di collagene avviene nel citoplasma dei fibroblasti, con produzione di monomeri che polimerizzano nell'ambiente extracellulare. Esistono almeno diciotto differenti tipi di collagene. I tipi I, III e V, che sono i maggiori componenti del connettivo coinvolto nella guarigione delle ferite, sono fibrillari, a causa dei cross link laterali tra le triplici eliche, le unità elementari del collagene. Altri tipi, come il IV, non sono fibrillari e sono costituenti delle membrane basali. La deposizione di collagene, assieme al

processo infiammatorio e alla neovascologenesi, produce il tessuto cosiddetto "di granulazione" a causa del suo aspetto macroscopico finemente granulare, roseo, e soffice. A livello microscopico si evidenzia come un connettivo ancora povero di fibrille e ricco di sostanza fondamentale, popolato da un gran numero di cellule infiammatorie, da fibroblasti e da una cospicua rete di capillari neoformati, dilatati e congesti. Lo sviluppo di un tessuto di granulazione è condizionato dalla presenza di VEGF e dalla attività dei recettori per le integrine sulla superficie delle cellule endoteliali. In questa fase predomina la neovascologenesi indotta da diversi fattori di crescita, dall'ipossia e da elevati livelli di acido lattico. Il meccanismo sembra essere mediato dalla stimolazione dei macrofagi, degli endoteli e delle cellule epiteliali, indirizzati a produrre VEGF e BFGF (basic fibroblast growth factor)⁵. L'angiogenesi procede attraverso la proteolisi della membrana basale dei vasi perilesionali, la migrazione e la proliferazione delle cellule endoteliali e la loro organizzazione in capillari. In questi vasi neoformati la permeabilità è elevata, a causa della carenza di giunzioni tra le cellule endoteliali. Di conseguenza, i tessuti circostanti sono edematosi, fragili e sede di piccoli stravasi emorragici. Gli enzimi proteolitici favoriscono l'angiogenesi degradando la fibrina e il collagene immaturo e permettendo ai capillari neoformati di penetrare in tutta l'area lesionale, colonizzandola¹.

4. **Riepitelizzazione.** Fin dalle prime ore dall'instaurarsi della lesione, l'attività mitotica nello strato basale dell'epidermide integra aumenta considerevolmente e le cellule, perse le connessioni reciproche desmosomiali e quelle, emidesmosomiali con la membrana basale, migrano, muovendo mediante lamellopodii, sulla matrice temporanea, fino a incontrare altre cellule e a ripristinare l'inibizione da contatto. Producono allora una membrana basale e proliferano ulteriormente con differenziazione, ricostituendo un epitelio pluristratificato. La proliferazione epiteliale è mediata da fattori di crescita quali KGF (keratinocyte growth factor), EGF (epidermal growth factor), BFGF e TGF- β ^{1,6}.

5. **Rimodellamento.** A partire dalla costituzione del tessuto di granulazione, la matrice extracellulare è prodotta e degradata, in un processo continuo e bilanciato, che rimodella lo stroma neoformato, fino a raggiungere una situazione statica

dopo circa venti giorni. Gli agenti del rimodellamento sono le metalloproteasi. Si tratta di zinco-proteine, distinte in collagenasi, che scindono il collagene tipo I, II e III; gelatinasi, che degradano la fibronectina e il collagene non fibrillare della matrice; stromolisine, che catabolizzano i proteoglicani, la laminina e la fibronectina. Le proteinasi sono prodotte da cheratinociti, endoteli, macrofagi e fibroblasti, per clivaggio di precursori inattivi da parte di altri enzimi proteolitici, quali la plasmina, contenuta nei granulociti neutrofili. A loro volta, le metalloproteasi sono inibite da fattori prodotti dalle cellule mesenchimali. In modelli sperimentali, l'inibizione delle metalloproteasi ritarda la guarigione delle lesioni croniche. L'equilibrio proteasi/antiproteasi è essenziale di fatto per la guarigione fisiologica. Il collagene è infatti continuamente prodotto e continuamente degradato dalle metalloproteasi, fino a raggiungere una situazione di equilibrio tra sintesi e catabolismo. Il rimodellamento del collagene non è solo un processo quantitativo, ma permette il progressivo passaggio da collagene di tipo III a un collagene I, fino a raggiungere il rapporto tipo I/ tipo III di 4/1, come nella cute normale. L'attività catabolica nel tessuto di granulazione esita inoltre in una distruzione dei capillari neoformati, che procede di pari passo con la maturazione dei vasi, fino a costituire un connettivo denso e popolato da pochi vasi di normale struttura istologica. Un ulteriore passo del rimodellamento consiste nella retrazione del tessuto cicatriziale operato da fibroblasti che, sotto l'effetto del TGF- β , assumono il fenotipo di miofibroblasti, caratterizzato dal contenuto di α -actina SM e aderiscono reciprocamente e con la matrice extracellulare, per formare una impalcatura rigida. Si discute se i miofibroblasti siano i soli responsabili della retrazione cicatriziale. Alcuni studi evidenzerebbero una retrazione precedente l'attivazione dei miofibroblasti, ma al momento non si hanno evidenze sperimentali che, in vivo, la matrice extracellulare possa avere una contrazione spontanea⁷. Un'ulteriore evoluzione della riparazione cicatriziale consiste nella modificazione dell'orientamento delle fibre collagene che, passano da una disposizione iniziale casuale a un riorientamento secondo linee di resistenza alla trazione^{1,8}.

Il meccanismo fisiologico della guarigione delle ferite è costante, ma i tempi e l'entità del processo

patogenetico variano considerevolmente a seconda del tipo di lesione. È perciò opportuno distinguere la riparazione dei tessuti per prima intenzione da quella in seconda intenzione.

RIPARAZIONE PER PRIMA INTENZIONE

Avviene quando i margini della lesione vengono a contatto entro le prime 24 ore, come per i tagli lineari e le incisioni chirurgiche suture. In questo caso, la perdita di sostanza a carico dell'epidermide e del connettivo sottostante è minima e la proliferazione epiteliale è prevalente rispetto alla neoangiogenesi e alla fibrosi. Ripristinato il contatto tra le cellule dell'epidermide, la lesione evolve rapidamente verso la guarigione con scarsa fibrosi e retrazione assente o minima². Un certo grado di fibrosi è comunque inevitabile poiché è presente, senza eccezioni, ogni volta che la membrana basale dell'epidermide sia interrotta. Nel caso di *deiscenze di suture* o di lesioni intenzionalmente lasciate aperte per prevenire le infezioni, le cellule del processo infiammatorio, polimorfonucleati e macrofagi, eliminano i contaminanti e i tessuti necrotici nel volgere di 3-4 giorni. Se i margini della ferita sono allora riavvicinati, la produzione di collagene non risulta alterata e la riparazione procede come nel caso della chiusura immediata².

RIPARAZIONE PER SECONDA INTENZIONE

Avviene quando la perdita di sostanza è ampia e non può essere ricoperta immediatamente dalla rigenerazione delle cellule epiteliali, che deve essere preceduta dalla costituzione di un tessuto di granulazione. Questo stroma neoformato costituisce il substrato su cui i gettoni epiteliali, provenienti dall'epidermide integra dei bordi, possono muovere fino a ricoprire completamente la lesione. L'attività fibroblastica, in questo caso, è rilevante e la retrazione della ferita cospicua: la guarigione è dilazionata e risulta nella formazione di un tessuto cicatriziale, con possibili fenomeni di retrazione².

Nel caso di ampie lesioni superficiali, come abrasioni, ustioni o asportazione di gettoni di cute per trapianto, la perdita di sostanza interessa solo l'epidermide e il derma papillare. Gli annessi cutanei presenti nel derma reticolare provvedono, con la replicazione cellulare, a ricoprire lo stroma e permettono una completa guarigione^{2,9}.

PATOLOGIA DEL PROCESSO DI RIPARAZIONE

Gli esiti patologici del processo riparativo sono essenzialmente l'*eccesso di connettivizzazione* e la cronicizzazione della perdita di sostanza.

Un'eccessiva deposizione di fibre collagene, fibronectina e proteoglicani, oppure il loro insufficiente catabolismo, producono un tessuto di granulazione esuberante, che esita in una cicatrice ipertrofica o in un cheloide. Questi ultimi sono caratterizzati dalla estensione nella cute sana, dalla mancanza di una regressione spontanea, dalla sensibilità agli ormoni sessuali e dalla refrattarietà ai trattamenti convenzionali. Dal punto di vista istologico, mostrano, rispetto al tessuto cicatriziale, un maggiore disordine strutturale nella disposizione delle fibre collagene¹.

Lo studio della riparazione dei tessuti fetali ha dato un valido contributo per chiarire la patogenesi di questi esiti patologici, che spesso si prolungano ed evolvono molto tempo dopo la ripitelizzazione della ferita. Le lesioni dei tessuti fetali mostrano una scarsa tendenza alla cicatrizzazione e alla formazione di tessuto di granulazione e non contengono TGF- β_1 , abbondante nell'adulto⁹. Si pensa che la famiglia dei fattori di crescita TGF sia responsabile della eccessiva cicatrizzazione, di cui sarebbero, in particolare responsabili le isoforme TGF- β_1 e TGF- β_2 , mentre l'isoforma TGF- β_3 avrebbe una funzione antagonista, per competizione con le prime due¹⁰. Un altro elemento regolatore della cicatrizzazione è costituito dall'interferon che sembra ridurre la sclerosi inibendo la proliferazione dei fibroblasti e riducendo la sintesi di mRNA per il collagene I e III^{11,12}.

La guarigione delle ferite è influenzata sia da fattori intrinseci, sia da fattori estrinseci. La persistenza di detriti, di tessuti necrotici, di coaguli, di materiale estraneo, come punti di sutura o di contaminazione batterica possono costituire un ostacolo locale alla produzione del tessuto di granulazione¹ e determinare la *cronicizzazione* di una ferita. Inoltre, l'ipossia acuta provocata da un danno vascolare esteso, o da occlusione di vasi causata da suture, o l'ischemia cronica per patologie preesistenti, come pressione, arteriosclerosi, insufficienza venosa, crioglobulinemia, anemie gravi, falcemia, vasculiti o diabete è uno dei principali fattori estrinseci di cronicizzazione delle ulcere. Altre condizioni sistemiche che ostacolano la guarigione sono le ca-

renze nutrizionali (vitamina C, zinco, aminoacidi con gruppi sulfidrilici), il diabete, le terapie con glucocorticoidi, gli agenti fisici, come radiazioni, calore, perfrigerazione, l'ittero, l'insufficienza renale, le malattie cardiorespiratorie, la sepsi, le neoplasie (linfomi e leucemie, metastasi, tumori cutanei). Si suppone, ma non esistono sicure evidenze, che l'età avanzata corredi con una peggiore guarigione. Il diabete è una importante causa di ulcere croniche con diversi meccanismi di azione: elevati livelli plasmatici di glicemia diminuiscono la chemiotassi e la fagocitosi dei granulociti neutrofili e i tessuti ricchi di glicidi sono l'ambiente propizio per la crescita batterica. I glucocorticoidi hanno un effetto anti-infiammatorio e deprimono la deposizione di collagene da parte dei fibroblasti. Nell'ambito dei fattori intrinseci, la produzione eccessiva di tessuto di granulazione, che protrude sui margini della ferita, impedisce la ripitelizzazione. Un eccesso di collagene embrionale di tipo III favorisce l'esito con cicatrici ipertrofiche e cheloidi. Un eccesso di infiammazione può causare un ulteriore danno sui tessuti in formazione e sui bordi e sul fondo della soluzione di continuo¹.

Dato il grande numero e la disparità di elementi facenti parte della rete causale delle lesioni croniche, l'attenzione della ricerca scientifica si deve necessariamente focalizzare sui meccanismi intrinseci, su cui convergono i diversi momenti eziopatogenetici.

Esistono numerose prove che il meccanismo centrale nella cronicizzazione delle ferite è la rottura dell'equilibrio, sia quantitativo, sia temporale, tra la produzione e la distruzione dei fattori umorali e cellulari presenti nelle fasi della guarigione. In particolare, sono coinvolti i fattori di crescita, che, nelle lesioni croniche risultano ipoespressi o inibiti, o comunque inefficienti. In altri casi, si osserva una loro persistenza, oltre i limiti fisiologici, di modo che gli elementi positivi del processo riparativo quali, ad esempio, l'angiogenesi, protratti troppo a lungo, impediscono l'evoluzione fisiologica della ferita². Un altro elemento importante è la funzione delle metalloproteasi, che garantiscono il rimodellamento del collagene e la eliminazione dei capillari in eccesso. Un deficit funzionale di questi enzimi impedisce la maturazione del tessuto di granulazione, ma la persistenza di livelli elevati di metalloproteasi o la loro non tempestiva inibizione comporta un danno tissutale^{1, 10, 12}.

È evidente che nei processi riparativi non esisto-

no fattori positivi o negativi, ma un delicato equilibrio di elementi strettamente interdipendenti, facenti parte di un meccanismo integrato, probabilmente molto più ampio e complesso di quanto non sia oggi noto. Il rapido sviluppo delle conoscenze utili alla terapia delle lesioni croniche passa attraverso la completa identificazione di tutti i fattori di questa rete causale, ogni nodo della quale può rappresentare lo spunto per nuove, efficaci terapie.

BIBLIOGRAFIA

1. Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *Am J Surg* 1998;176(2A Suppl):26S-38S.
2. Enoch S, Leaper DJ. Basic science of wound healing. *Surgery* 2005;23:37-42.
3. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:12S-34S.
4. Johnson KE, Wilgus TA. FOXO1, TGF- β regulation and wound healing. *Int J Mol Sci* 2014;15:16257-69.
5. Darby IA, Laverdet B, Bonté F, Desmoulière A. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Regulation of Cutaneous Wound Repair. *Adv Wound Care* 2014;3:647-61.
6. Hameedaldeen A, Liu J, Batres A, Graves GS, Graves DT. The Role of TGF β Signaling in Wound Epithelialization. *Adv Wound Care* 2014;3:482-91.
7. Tredget EE, Nedelec B, Scott PG, Ghahary A. Hypertrophic scars, keloids, and contractures. *Surg Clin North Am* 1997;77:701-30.
8. Madden JW, Peacock EE Jr. Studies on the biology of collagen in wound healing. I. Rate of collagen synthesis and deposition in cutaneous wounds of the rat. *Surgery* 1968;64:288-94.
9. Martin P. Wound healing - aiming for perfect skin regeneration. *Science* 1997;276:75-81.
10. Greenhalgh DG. The role of growth factors in wound healing. *J Trauma* 1996;41:1:159-67.
11. Berman B, Duncan MR. Short-term keloid treatment in vivo with human interferon alpha 2b results in selective and persistent normalization of keloidal fibroblast collagen, glycosaminoglycan, and collagenase production in vitro. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:694-702.
12. Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: part II. Role in normal and chronic wound healing. *Am J Surg* 1993;166:74-81.