

Maceratie van de huid en wond

DRS. Jan Vandeputte Zaakvoerder CNCI bvba jan.vandeputte@pandora.be

Inleiding

Maceratie van de omliggende huid, veroorzaakt door langdurige blootstelling aan vocht kan de heling van wonden compliceren. Vooral chronische wonden maken het meest kans om met maceratie in contact te komen. Maceratie (komt van het Latijnse woord *maceratio* wat natmaken, verzachten betekent) ¹wordt gedefinieerd als het verweken en kapotgaan van de huid door een langdurige blootstelling aan vocht. Het werd oorspronkelijk (voor het eerst) beschreven door Charcot in 1877. ²

Het treedt op rond zowel acute als chronische wonden en kan de verdere heling ernstig verstoren. Vrij veel verpleegkundigen en artsen smeren allerlei zalven en pasta's rond de wonden om maceratie te vermijden, de vraag is of dat wel de juiste benadering is.

Men kan het probleem op diverse wijzen benaderen, maar misschien moeten we eerste enkele kritische vragen stellen.

- Wat met verbanden die een verhoogde exsudaat productie met zich mee brengen doordat ze extra gaan zuigen op de wond? Dergelijke verbanden zorgen voor een hogere flow aan wondvocht en dus ook voor een verhoogde kans op maceratie. Wanneer dergelijke verbanden ook in staat zijn om het te veel aan wondvocht weg te halen van de wond (bijvoorbeeld door het op te slaan in een soort reservoir weg van de wond), dan is er geen probleem.

- Is het continue wegnemen van het exsudaat van de wond een goede zaak?

Exsudaat bestaat in vele soorten en het lijkt erop dat het weghalen van het exsudaat meer voordelen heeft dan nadelen.

- Is maceratie iets nieuws, of betreft het eerder een recent fenomeen dat samengaat met het gebruik van occlusieve verbanden? Het afsluiten van wonden gedurende enkele dagen zoals dat dient te gebeuren bij Hydrocolloïden, heeft ondermeer als gevolg dat er een diep dermaal oedeem kan ontstaan. Daarnaast houden deze occlusieve verbanden het wondvocht langdurig in contact met de wond, maar ook met de omliggende huid.

- Is maceratie niet aan de etiologie van de wond gebonden? Sommige wonden en zelfs bepaalde lokaties geven meer wondvocht af dan andere. Bij bijvoorbeeld veneuze ulcera kan het oedeem van het omliggende weefsel via de reeds geïrriteerde huid de oorzaak zijn van de maceratie en niet het vocht uit de wond.

- Kan de wond zelf macereren? Welk is het effect van vocht dat gedurende een lange tijd met de wond zelf in contact komt, of is er alleen een zichtbaar effect op de omliggende huid?

Anders gezegd, wanneer een occlusief verband te lang ter plaatse blijft, komt het epitheel dan terug open? Diep dermaal oedeem leidt dan weer tot overgranulatie en op zich tot stop in de epithelialisatie.

Op al deze vragen wordt gepoogd om een antwoord te formuleren

Blijkbaar moet er toch een "gepast" evenwicht zijn qua vocht !!! Zie tabel 1 & 2

Tabel 1. Mogelijke parameters die maceratie bepalen.

1. soort exsudaat?
2. barrière functie van de huid?
3. verband?
4. duur?
5. negatief effect op de omliggende huid dus ook negatief effect op de wond zelf?

Tabel 2 Enkele theorieën

1. Langdurig contact met vocht -> wondverbanden
2. Agressief wondvocht -> chronische wonde
3. Specifieke pathologie -> oedeem bij veneuze ulcera
4. Incontinentie, krabben, kleefmateriaal, ...
5. Combinatie van één of meerdere van de bovenstaande factoren

A. Gezonde wonden ?

Een goede definitie van een gezonde wonde is moeilijk te vinden omdat men zich meestal richt op ziekte of op wat er verkeerd gaat. Momenteel is “wondbed voorbereiding” actueel. Door het verwijderen van necrotisch materiaal en bacteriën wordt het helingsklimaat geoptimaliseerd. Hoe een gezonde wond er dan precies moet uitzien is niet echt duidelijk.³

Weten waar je naar toe werkt, en wat het doel is, is belangrijk, zo weet je wanneer je het doel bereikt hebt.

Cocke en anderen⁴ stellen dat gezond granulatieweefsel een fijne korrelige rode oppervlakte moet hebben en er satijnachtig moet uitzien. Deze definitie is redelijk, maar niet universeel correct. Harding e .a.⁵ bieden een beter begrijpbare definitie aan voor een gezonde wond. “ een gezonde wond is noch ontstoken, noch inert in zijn voorkomen en is niet pijnlijk of gevoelig bij het aanraken, geeft niet te veel wondvocht af en bloedt niet bij een lichte druk”. Een dergelijke wond moet ook genezen zonder onderbreking en in een goed te voorspellen tijdsinterval. Deze definitie bevat veel subjectieve elementen, maar heeft een aanvaardbaar beeld van wat een gezonde wond is. Wondheling is echter een zeer complexe materie en er zijn veel verschillen in de wijze waarop weefsel reageert op verwonding.

**inwerking van vocht zijn normale
barrière structuur en functie verliest.**

Hoe groot ook de variatie moge zijn in het uitzicht van wonden, toch is het niet moeilijk om het eens te zijn dat extra beschadiging of pijn door de verzorging vermeden moet worden.

B. Oorzaken van maceratie

Maceratie wordt veroorzaakt door grote hoeveelheden waterige vloeistof op de huid of wondoppervlak voor een langdurige periode. Het vocht kan geproduceerd worden door de wond zelf (exsudaat), door urinaire incontinentie of door veelvuldig zweten.

Veelvuldige blootstelling (contact) aan vocht veroorzaakt huidbeschadiging en leidt tot een slechte wondheling. Er bestaat een sterke relatie tussen ernstige huidverweking, ongeacht de oorsprong, en het ontstaan van decubitus^{6 7}

Cochran⁸ verklaarde dat de huid droog en zuiver moet zijn om maceratie te voorkomen. Daarnaast zal de huid sneller beschadigd raken bij axiale en schuifkrachten.

B. 1. Samenstelling van het wondvocht

Transudaat en exsudaat zijn bloedserum derivaten⁹ Transudaat (een ultrafiltraat van bloed) bevat weinig eiwitten. Wanneer er transudaat aanwezig is, dan is er een niet inflammatoire bron van vocht. Meestal gaat het om een verhoogde hydrostatische druk die de oncotische druk in de weefsels (bloedbaan) overschrijdt.

Exsudaat bevat veel eiwitten. Exsudaat bevat inflammatoire cellen zoals leukocyten en daarnaast fibrinogeen en fibrine die varieert in voorkomen en samenstelling al naar gelang de etiologie en de conditie van de wond. Het uitzicht van wondvocht is meestal een bleke wat gele waterige vloeistof. Bij een infectie kan de kleur veranderen en wordt het meestal wat stroperig. (voor diverse soorten exsudaat zie tabel 3)

TABEL 3. Verschillende soorten exsudaat

- Sereus: heldere, waterige consistentie; kan een teken zijn van een beginnende infectie omdat sommige bacteriën fibrolysinen produceren die fibrine propen maken en plasma coaguleren. Sommige stammen van *S aureus*, bèta haemolytische groep A Streptokokken, *B fragilis* produceren fibrolysinen en *P. aeruginosa* produceert een niet specifiek enzym dat fibrine afbreekt.
- Fibrineus; vlokkig, bevat fibrine draden
- Purulent; Pyogene organismen en andere inflammatoire cellen
- Hemo – purulent; bevat neutrofielen, dode of bijna dode bacteriën en inflammatoire cellen. Een infectie is duidelijk aanwezig en de daarbij behorende schade aan de capillairen uit de dermis gaan bloed lekken.
- Bloederig: De capillairen zijn zo fragiel dat ze spontaan stuk gaan met een bloedende wond als gevolg. Bloed maakt de hoofdcomponent uit van dit wondvocht

Exsudaat hoeft zeker niet slecht te zijn, gezien het voorziet in de noodzakelijke nutriënten voor de epitheelcellen, het faciliteert de influx van witte bloedcellen en zorgt voor de vochtige omgeving die het best het fysiologische milieu benaderd.

De normale respons op verwonding is inflammatie, wat leidt tot een lokaal oedeem. Histamine vrijgelaten uit beschadigde cellen veroorzaakt lekken in de capillairen (plasma lekken). Deze ophoping van vocht in het weefsel maakt het lokaal oedeem uit.

Dit vocht komt naar buiten aan het wondoppervlak als een helder sereus vocht. Later kan dit vocht iets viskeuzer worden door de aanwezigheid van leukocyten en andere componenten zoals albumine, macrofagen en cellulaire afval. Ondanks de weinig voorhanden zijnde kennis over wondexsudaat beschrijft Thomas¹⁰ enkele factoren die de productie beïnvloeden.

Tabel 4 Factoren die de exsudaat productie beïnvloeden.

- * Biochemische veranderingen met een effect op de capillaire permeabiliteit
= Histamine en vasoactieve amines verhogen de vasculaire permeabiliteit en extravasatie tijdens de ontstekingsfase.
- * Geslacht: Uit niet echt ondersteunde observaties zouden mannen meer exsudaat produceren dan vrouwen¹⁰
- * Hydrostatische druk: houding¹¹ en veneuze hypertensie¹²
- * Temperatuur; geassocieerd met capillaire dilatatie
- * Soort verband en topicale behandeling: hygrosopische verbanden
- * Wonddiepte en uitgebreidheid: Hoe dieper de wonde, hoe hoger de exsudaat productie. In brandwonden blijft de exsudaat productie min of meer constant in relatie met de oppervlakte¹³
- * Wondinfectie: sommige bacteriën induceren een verhoogde vasculaire permeabiliteit. Algemeen wordt aangenomen dat een plotse toename van exsudaat toe te schrijven is aan een reactie op infectie.¹⁴
- * Wond type : exsudaat productie kan variëren volgens het type wond en het stadium waarin het zich bevindt.

B.1.1. Acute wonden exsudaat

Uit onderzoek is aangetoond dat de samenstelling van het wondvocht van acute wonden verschilt van chronische wonden.

In wondvocht (WV) van acute wonden zitten metalloproteinasen (MMP's), maar ze zijn inactief omdat ze zich nog in het pro-enzym stadium bevinden. Chronische wonden blijken een grotere variëteit en hogere concentraties aan MMP's te hebben¹⁵. Bij WV van acute wonden vindt men geen alfa 1- antitrypsine enzymen, waar in WV van chronische wonden deze wel aanwezig zijn. In acute wonden zijn de polymorfonucleaire cellen (PMN) en is het gehalte aan elastase normaal, waar in chronische wonden de hoeveelheid PMN's en elastase hoog is en de fibronectine continue wordt afgebroken.¹⁶

B.1.2. Exsudaat van chronische wonden

Er zijn veel kwalitatieve verschillen gevonden in het wondvocht van acute en chronische wonden.^{15 16 17 18 19 20 21}

Wondvocht van chronische wonden is hoofdzakelijk bloedserum waaruit de plaatjes en de erythrocyten verwijderd zijn, maar waar extra witte bloedcellen in aanwezig zijn.¹⁰

Deze witte bloedcellen dienen als bron van proteases, voornamelijk MMP's. Deze MMP's breken per definitie eiwitten af en kunnen dus ook gezond weefsel afbreken.²⁰ Deze laatste vaststelling heeft er toe geleid dat wondvocht van chronische wonden gezien wordt als een agressief "wonden veroorzakend vocht" op zich.²¹

MMP's en plasminogeen activatoren zijn endogene extracellulaire matrix afbrekende enzymen gevonden in exsudaat. Hun doel is om fibrine en dood weefsel uit de wonde op te ruimen.^{15 22 23}

In de normale gezonde situatie worden MMP's gereguleerd door natuurlijk voorkomende remmers (inhibitoren) beter gekend als de TIMP's (Metalloproteinasen inhibitoren)²⁴

Dit aspect van de chronische wondpathologie heeft geleid tot een beter begrip van hoe exsudaat direct kan leiden tot een groter wordende wonde door het enzymatisch afbreken van gezond

weefsel (omliggende huid). Deze kennis heeft geresulteerd in therapieën die kunnen toegepast worden in de behandeling van chronische wonden.²⁵

B.2. Water, huid permeabiliteit barrière

We hebben reeds gezegd dat maceratie niet steeds te wijten is aan het exsudaat, maar dat water, urine en stoelgang ook dit effect kunnen veroorzaken. Het effect van vocht dat steeds door de huid wordt afgegeven is reeds aangetoond bij brandwonden van de hand, die behandeld werden met occlusieve handschoenen. Dit vocht is het transepidermale vocht dat via de huid wordt afgegeven in normale omstandigheden.

Het lichaamsvocht wordt zoveel als mogelijk binnen het lichaam gehouden door een dunne laag cellen in de epidermis nl. de spinocellulaire laag (stratum spinosum).

Het aanbrengen van een occlusief verband op een wonde zorgt o.a. dat het verlies aan vocht via transepidermale wijze wordt ingeperkt. De verhoogde capillariteit in en rond een wonde zorgt dan voor een verhoogde toevoer van vocht die soms resulteert in een lokaal diep dermaal oedeem. Wanneer het occlusief verband te lang gebruikt wordt ziet men soms een gezwollen, uitstulpend blinkend granulatieweefsel. (zie foto 4)

Dit wordt ook wel overgranulatie genoemd en leidt o.a. tot een sterk vertraagde epithelialisatie omdat de epitheelcellen moeilijk grip krijgen op het gladde oppervlak en tevens bij iedere verbandwissel van de wond gestript worden.

Dit is echter geen betoog tegen occlusieve verbanden, immers de meeste moderne verbanden zijn niet volledig occlusief en hebben voldoende capaciteit om vocht te absorberen weg van de wonde. Ook de normale evaporatie in relatief kleine hoeveelheden hoeft geen probleem te vormen. Wanneer er echter zweet of transudaat boven op het exsudaat komt, kan dit wel tot een 'teveel' en dus tot maceratie leiden.

Andere verbanden hebben dan weer een toplaag (meestal een polyurethaan film) die in staat is om vrij veel vocht te evaporeren uit de absorberende tussenlaag.²⁶

C. Maceratie rond de wond

Wanneer de huid rond de wonde wordt blootgesteld aan vocht, zal de hoornlaag opzwellen en op een bepaald punt, wanneer deze verzadigd is, worden de onderliggende epitheelcellen op hun beurt blootgesteld aan de overmaat aan vocht. Zie foto 1 & 2.



Foto 1 Langdurig contact met vocht geeft soms de eerste tekenen van maceratie

Foto 2. De keuze van het verband kan de vorming van een witte ring voorkomen

Uiteindelijk leidt dat tot een beschadiging van de omliggende huid.

Maceratie zal het gemakkelijkst optreden in chronische wonden waar door de lange behandelingsduur de kans op een verkeerd verbandgebruik sterk gaat toenemen.

In een helende wond ziet men soms een roze rand van nieuw epitheel dat soms wat wit is. Dit wordt soms als maceratie aanzien, terwijl dit gewoon nieuw gevormd epitheel is.²⁷ zie foto 1 & 7 Bij bedlegerige incontinentie patiënten kan de inwerking van urine de kans op maceratie drastisch gaan verhogen. Zie foto 3 en 4



Foto 3 Echte maceratie van wondomgeving
Door inwerking van urine in combinatie
Te hard klevende verbanden.

Foto 4. Ernstige maceratie van wondomgeving
door agressief wondvocht.

Maceratie gaat samen met een toename in de wondoppervlakte en meer pijn. Tevens zal de verzorgingsduur sterk gaan toenemen. Algemeen wordt de kostprijs hoger en neemt het comfort voor de patiënt af.



Foto 5 Venus ulcus die er droog uit ziet
wanneer het behandeld werd met een
schuimverband (=niet occlusief).

Foto 6. Overgranulatie of oedeem van het
granulatiweefsel door behandeling
Met een occlusief verband.

Bij sommige wonden ziet men een witte rand van opgezwollen eelt, ook dit is nog geen maceratie, maar duidt wel op een verhoogde aanwezigheid van vocht rond de wond.

Het volstaat dan dikwijls om te zorgen voor een iets drogere wondomgeving (ander verband, frequenter vervangen,...) om het proces in enkele uren of dagen om te keren.

Het komt er dus steeds op aan om de wond geregeld te inspecteren en eventuele symptomen of veranderingen correct te interpreteren.



Foto 7. Witte ring rond wond.

Bolton e.a.²⁸ meldt verder dat maceratie niet altijd de oorzaak hoeft te zijn, maar soms gewoon te maken heeft met de pathofysiologie van de wonde. In een veneus ulcus heeft dat veel te maken met de veneuze hypertensie deze resulteert in oedeem waarbij de verhoogde exsudaat productie gemakkelijk leidt tot een maceratie.

Daarbij leidt het onderliggend oedeem gemakkelijk tot een beschadiging van de omliggende huid wat uiteindelijk de huid nog ontvankelijker maakt voor maceratie.

Dit laatste is een duidelijk bewijs dat overhydratatie van de hoornlaag de barrière functie van de huid ernstig verstoord.

D. Maceratie van het wondbed

Maceratie van het wondbed treedt geregeld op, maar in de literatuur is er niet echt een goede definitie te vinden die een klinische identificatie mogelijk maakt. Men kan algemeen aannemen dat maceratie van de wond zelf niet zo goed met het blote oog te zien is als maceratie van de omliggende huid.

In een varkensonderzoek gingen we na hoe een wondbedmaceratie zich zou kunnen voordoen. Wonden werden continue behandeld met een hydrocolloid (occlusief, de wond afsluitend). Waar de wonden aanvankelijk goed heelden, en zelfs volledig epithelialiseerden, gingen de wonden terug open omdat het occlusief verband de wond te vochtig houdt en daardoor een diep dermaal oedeem ontstond. Zie foto 8 & 9.



Foto 8. Intacte epidermis



Foto 9. epidermis die terug opengaat bij doorbehandelen met occlusief verband

Een verhoogde hoeveelheid wondvocht vormt ook een voedingsbodem voor micro-organismen en kan dus leiden tot infectie.²⁹ Het risico is vooral verhoogd bij wonden die niet goed behandeld worden.

Er is echter weinig bewijs dat niet occlusieve verzadigde verbanden (die de bacteriën van buitenaf niet tegenhouden) meer kans op een infectie zouden geven.

E. Klinische implicaties

Wanneer een wonde achteruitgaat, zoals bij een infectie, dan zal de wondvochtproductie stijgen (voorkomen/samenstelling /hoeveelheid). Kledij en linnen kan bevuild geraken, er kan een verandering in de geur waargenomen worden en het verband zal frequenter moeten vervangen worden.

Wanneer een wond met veel tot zeer veel wondvocht niet met een goed verband wordt verzorgd, dan stijgt de kans op maceratie. Chronische wonden zoals veneuze ulcera en diabetesvoet wonden moeten dan ook behandeld worden met verbanden die de exsudaatproductie aankunnen. Een frequentere verbandwissel kan ook al veel leed voorkomen. De maceratie is meestal aanwezig onder de vorm van een wit zacht gebied rond de wond. Dit gebied is duidelijk (te) lang in contact is geweest met het wondvocht. Deze witte verweekte laag is nog duidelijker merkbaar bij de aanwezigheid van eelt of callus, typisch bij plantaire ulcera.

In chronische wonden is meestal of dood of ongezond weefsel terug te vinden dat meestal beladen is met micro-organismen. Wanneer dit niet goed wordt aangepakt kan dit leiden tot een kritische kolonisatie en uiteindelijk tot een infectie. Deze zorgt er dan voor dat de wond blijft steken in de ontstekingsreactie. Dit gaat dan gepaard met de afscheiding van meer wondvocht en kan op den duur ook de epidermis rond de wond aantasten of kan verhinderen dat een nieuwe epidermis zich vormt op het wondoppervlak.

Om al deze elementen in een praktisch werkbaar model onder te brengen kan men gebruik maken van het 'TIME' acroniem T= Tissue of weefsel, I = infectie, M = moisture of vocht en E = epidermis.

Tissue en infectie

Naast de onderliggende pathologie moet de wondbehandeling vooral bestaan uit een zo snel mogelijke verwijdering van het dode of zieke weefsel. Dit moet niet gezien worden als een éénmalige verwijdering van necrose, maar alle fibrine en verdroogd wondvocht moet continue worden verwijderd. De bestrijding van micro-organismen in de wond is ook niet een éénmalig gebeuren, maar moet ook grondig en continue geschieden. Immers micro-organismen vormen in de wond soms biofilms (glycocalix) waardoor ze zich goed kunnen beschermen tegen antiseptica. De wijze van ontsmetten en de keuze van het middel zijn hier erg belangrijk. Recent op de markt gebrachte wondverbanden zoals zilver en honingverbanden zorgen voor een continue onderdrukking van de micro-organismen in de wond.

De kans op maceratie daalt hierdoor aanzienlijk omdat de ontstekingsreactie minder wordt en daardoor de vochtproductie aanzienlijk afneemt. Daarnaast zal de wondhelingsstijd ingekort worden.

Moisture (vocht)

Het verzorgen van een vochtig wondhelingsklimaat is een delicate taak en hierbij is de keuze van het verbandmiddel cruciaal. Zie Tabel 5 voor de mogelijke methodes van debrideren.

De keuze van het wondverband moet dus telkens opnieuw geëvalueerd worden, immers wonden kunnen al naar gelang het stadium waarin ze zich bevinden meer of minder wondvocht produceren. In chronische wonden kan men veel enzymen terugvinden die weefsel afbreken. Dit

zijn de hoger vermeldde metalloproteinasen (MMP's). Sommige verbanden binden deze MMP's vooraleer ze schade in de wond kunnen aanbrengen. Andere verbanden zijn speciaal ontworpen om het wondvocht te binden of af te voeren weg van de wond en wondomgeving.

Epidermis

Wondvocht kan erg agressief zijn en daarom moet men bij de verbandkeuze zorgen dat het wondvocht netjes wordt weggezogen van de wond en niet te lang in contact komt met de wondomgeving. Maceratie van de omliggende huid, veroorzaakt door langdurige blootstelling aan vocht, kan de heling van wonden compliceren. Vooral chronische wonden maken het meest kans om met maceratie in contact te komen.

Het volstaat dan dikwijls om te zorgen voor een iets drogere wondomgeving (ander verband, frequenter vervangen,...) om het proces in enkele uren of dagen om te keren.

Wanneer de omliggende huid reeds beschadigd is door de te hoge kleefkracht van de gebruikte verbanden, dan moet men op zoek gaan naar verbanden die atraumatisch kunnen verwijderd worden, om verder beschadiging te voorkomen.

Het komt er dus op aan om de wond geregeld te inspecteren en eventuele symptomen of veranderingen correct te interpreteren.

Tabel 5. Methoden van debrideren en enkele eigenschappen

Methode van debrideren

Eigenschap	Autolytisch	Chirurgisch	Enzymatisch	Mechanisch	osmotisch
Snelheid	4	1	2	3	2
Selectiviteit	3	2	1	4	3
Pijn	1	4	2	3	2
Exsudaat	3	1	4	2	3
infectie	4	1	3	2	1
kost	1	4	2	3	1
Totaal	16	13	15	17	12

Tabel 5. Karakteristieken van de diverse methodes van debrideren. Hoe lager het punten aantal hoe interessanter.

Conclusie

Maceratie waarbij de volledige omliggende huid stuk is komt niet zo vaak voor, maar als het zich voordoet, dan zijn de gevolgen meestal vrij ernstig. Wanneer er een witte rand zichtbaar wordt rond de wond, dan is dit nog geen maceratie, maar slechts een vroeg teken dat de wond veel wondvocht produceert en dat dit vocht in contact komt met de omliggende huid.

De preventie bestaat vooral uit een goede wondzorg. Maceratie is meestal een teken van een verkeerde verbandkeuze of een onderliggende pathologie die men soms ook via goede wondzorg kan corrigeren of opvangen.

Een ding staat vast, het systematisch smeren van pasta's en zalven is een ritueel dat weinig bijdraagt tot het voorkomen van maceratie.

Referenties

-
- ¹ Anderson, K.N. (Ed) *Mosby's Medical Nursing and Allied Health Dictionary*. St. Louis, Mosby-Year Book Inc, 1998.
- ² Charcot, J.M. *On Diseases of the Nervous System*. Translated by Sigerson, G. new Sydenham Society 1877; 63: 126.
- ³ Falanga, V. Wound bed preparation for optimal use of advanced therapeutic products. www.bu.edu/woundbiotech/woundcare/Woundbedprep.html ;2000 accessed 24 april 2002.
- ⁴ Cocks, W.M., White, R.R., Lynch, D.J., Verheyden, C.N. *Wound Care*. New York: Churchill Livingstone, 1984.
- ⁵ Harding, K.G., Hughes, L.E., Marks, J. *A guide to the practical management of granulating wounds*. Cardiff: Department of Surgery, University of Wales, College of Medecine/Dow Corning Valbonne Cedex. 1986.
- ⁶ Jordan, M.M., Clark, M. *Report on Incidence of Pressure Sore in the Patient Community of the Greater Glasgow Health Board Area*. Glasgow: University of Strathclyde, 21 January 1977.
- ⁷ Thyagarajan, C., Silver, J.R. Aetiology of pressure sores in patients with spinal cord injury. *BMJ* 1984; 289: 1487 – 1490.
- ⁸ Cochrane, G. The Severely Disabled. In: Bader, D.L. (Ed) *Pressure Sores – Clinical Practice and Scientific Approach*. London: Macmillan, 1990.
- ⁹ Price, S.A., Wilson, L.M. *Pathophysiology*. 4th Edition. St Louis, Mo: Mosby, 1992.
- ¹⁰ Thomas, S. 1997. Exudate – Who Needs it? Proceedings Joint Meeting, European Wound Management Association and European Tissue Repair Society. *Management of Wound Exudate* London: Churchill Communications, 1997.
- ¹¹ Dale, J. 1995. The anatomy and physiology of the circulation of the leg. In (Eds) Callum, M. Roe, B. *Leg Ulcers Nursing Management*. London: Scutair Press, 1995.
- ¹² Dale J. 1995. The aetiology of leg ulceration. In (eds.) Callum, M., Roe, B. *Leg Ulcers Nursing Management*. London: Scutair Press, 1995.
- ¹³ Lamke, L. Nilsson, G.E., Reithner, H.L. The evaporative water loss from burns and water permeability of grafts and artificial membranes used in the treatment of burns. *Burns* 1997; 3: 159-165.
- ¹⁴ Gilchrist, B. Wound infection. In: (Eds.) Miller, M., Glover, D. *Wound Management Theory and Practice* London: Emap Healthcare, 1999.
- ¹⁵ Wysocki, A.B. Wound fluids and the pathogenesis of chronic wounds. *JWOCN* 1996; 23: 283-290.
- ¹⁶ Rao, C. N. Ladin, D.A., Liu, Y.Y. et al. Alpha1-Antitrypsin is degraded and non-functional in chronic wounds but intact and functional in acute wounds: the inhibitor protects fibronectin from degradation by chronic wound fluid enzymes. *J Investig Dermatol* 1995; 105: 4, 572-578.
- ¹⁷ Chen, W.Y., Rogers, A.A., Lydon, M.J. Characterisation of biologic properties of wound fluid collected during early stages of wound healing. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 5, 559-564.
- ¹⁸ Trengove, N.J., Stacey, M.C., McAuley, S. et al. Analysis of acute chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen* 1999; 7:6, 442-452.
- ¹⁹ Bucan, I., Andrews, J.K., Lang, S.M. et al. Clinical and laboratory investigations of the composition and properties of human skin wound exudate under semi-permeable dressings. *Burns* 1980; 7: 326-334.
- ²⁰ Trengove, N., Langton, S.R., Stacey, M.C. Biochemical analysis of wound fluid from non-healing and healing chronic leg ulcers. *Wound Rep Regen* 1996; 4:234-239.
- ²¹ Chen, J *Aquacel hydrofibre dressing: the next step in wound dressing technology*. Monograph. London: ConvaTec, 1998.
- ²² Rogers, A. Burnett, S.R., Moore, J.C. et al. Involvement of proteolytic enzymes – plasminogen activators – in the Pathophysiology of pressure ulcers. *Wound Repair Regen* 1995; 3: 3, 273-283.
- ²³ Ravanti, L., Matti-Kahari, V. Matrix metalloproteinases in wound repair (Review). *Int J Mol Med* 2000; 6: 391-407.
- ²⁴ Brew, K., Dinakarpadian, D., Nagasa, H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. *Biochim et biophys Acta* 2000; 1477:267-283.
- ²⁵ Cullen, B, Smith, R., McCulloch, E. et al. The mechanism of action of Promogran, a proteinase modulating matrix. *Wound Repair Regen* 2002; 10: 1, 16-25.
- ²⁶ Schultze, H.J., Lane, C., Charles, H. et al. Evaluating a superabsorbent hydropolymer dressing for exuding venous leg ulcers. *J Wound Care* 2001; 10: 1, 511-520.
- ²⁷ Nelson, A. Is Exudate a Clinical Problem. In: (eds.) Cherry, G., Harding, K. *Proceedings , Joint Meeting, European Wound Management Association and European Tissue Repair Society. Management of wound Exudate*. London: Churchill Communications Europe, 1997.
- ²⁸ Bolton, L.L., Monte, K., Pirone L.A. Moisture and healing : beyond the jargon. *Ost Wound Man* 2000; 46: 1A (Suppl), 51S-62S.
- ²⁹ Armstrong, S.H., Ruckley C.V. Use of a fibrous dressing in exuding leg ulcers. *J Wound Care* 1997; 6: 7, 322-324.