

Prepreke u cijeljenju rane

DUBRAVKO HULJEV

Klinička bolnica „Sveti Duh“. Klinika za kirurgiju, Centar za plastičnu i rekonstruktivnu kirurgiju, Zagreb, Hrvatska

Cijeljenje rane je kompleksan proces koji obuhvaća cijeli niz kemijskih i fizioloških događaja na staničnoj i molekularnoj razini i prolazi kroz četiri faze koje su neoštro međusobno odijeljene. Postoji mnogo čimbenika koji mogu utjecati na cijeljenje rane i svojim djelovanjem usporiti ili u cijelosti prekinuti proces cijeljenja. Ishemija tkiva u okolini rane, koja je posljedica spazma arterija ili aterosklerotičnih promjena u njima, lako može dovesti do usporenja ili čak prekida procesa cijeljenja rane. Infekcija rane i upotreba kortikosteroida su značajne smetnje cijeljenja. Ostali čimbenici koji mogu utjecati na tijek cijeljenja rane su neodgovarajuća prehrana s posljedičnim pomanjkanjem energije ili bjelancevina te nekih vitamina, duljina trajanja rane, stanje dna rane, lokalizacija rane. Samo poznavanjem patofiziologije cijeljenja rane, te razumijevanjem svih čimbenika koji mogu utjecati na odgođeno cijeljenje rane možemo adekvatno prevenirati i liječiti kronične rane.

KLJUČNE RIJEČI: cijeljenje rane, odgođeno cijeljenje rane, čimbenici rizika

ADRESA ZA DOPISIVANJE: Doc. dr. sc. Dubravko Huljev, prim., dr. med.
Centar za plastičnu kirurgiju
Klinička bolnica „Sveti Duh“
Sveti Duh 64, Zagreb
E-pošta: dhuljev@huzr.hr

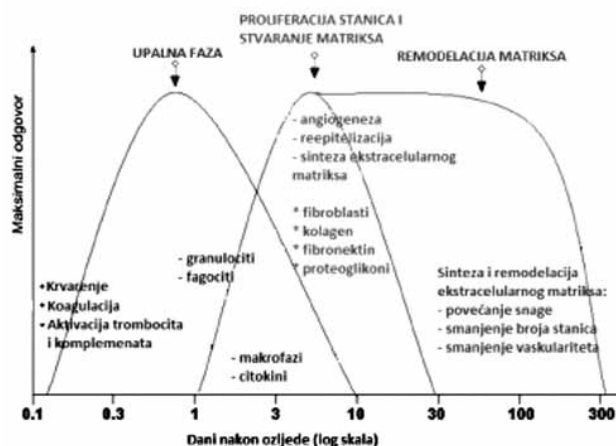
UVOD

Cijeljenje rane je normalan odgovor organizma na ozljedu i započinje neposredno nakon prekida integriteta kože. Cilj tog procesa je nadomjestiti oštećeno tkivo vitalnim tkivom te ponovno dovesti do restauracije i kontinuiteta kože (1). Taj se proces sastoji se od različitih, suptilno balansiranih procesa. Svaka faza cijeljenja pokreće se i prekida stimulatorima i inhibitorima, koji nastaju prirodnim putem u samom organizmu. Ti stimulatori i inhibitori poznati su kao faktori rasta, citokini i matriks metaloproteinaze (2). Uredno cijeljenje slijedi logičan obrazac, međutim, kod mnogih osoba na taj proces utječu mnogobrojni čimbenici, kao što su npr. infekcija, krvna perfuzija ili sistemska bolest (3). Ti i ostali čimbenici, od kojih mnogi nisu još u potpunosti razjašnjeni, utječu na prirodni tijek cijeljenja rane.

Postignut je veliki napredak u razumijevanju procesa cijeljenja rana i danas je poznato koje se stanice i kojim slijedom pojavljuju u rani, a poznati su i faktori rasta i njihova uloga (4). Međutim, još uvijek nisu razjašnjene mnoge nejasnoće u procesu cijeljenja različitih rana, kao i prepreke u cijeljenju rana.

FAZE CIJELJENJA RANE

Dobro poznavanje faza u procesu cijeljenja rane je preduvjet za adekvatno liječenje i pravilno savjetovanje bolesnika. Cijeljenje rane započinje praktički u istom trenutku kada i nastaje ozljeda. Postoji nekoliko faza cijeljenja, odnosno događanja, a to su hemostaza, upalna (inflamatorna) faza, proliferativna faza i faza remodelacije (sl. 1) (5).



Sl. 1. Faze cijeljenja rane

Hemostaza

Nakon ozljeđivanja pokreće se intrinzična i ekstrinzična koagulacijska kaskada i koja je rezultat triju odvojenih procesa – kontrakcije krvnih žila, stvaranja trombocitnog čepa i koagulacije. Za pokretanje tih događanja potrebni su mnogi čimbenici kao što su faktor XII, faktor IX, Von Willebrandov faktor i drugi. Odsustvo ili poremećaj tih faktora prekinut će normalan slijed tih događanja (6,7). Oštećene stanične membrane oslobađaju tromboksan A2 i prostaglandin 2-alfa. Oba su vrlo jaki vazokonstriktori koji skraćuju vrijeme krvarenja.

Upalna faza

Upalna faza u rani praktički počinje u trenutku oštećenja tkiva. Dijeli se na ranu i kasnu upalnu fazu.

Rana upalna faza započinje neposredno nakon nastanka rane. Taj se proces opisuje kao serija međusobno povezanih procesa - upala, proliferacija i maturacija, koji se mogu međusobno preklapati i javljati simultano (8). Ugrušak, koji je nastao u hemostatskoj fazi, mora se rastopiti u procesu koji se naziva fibrinoliza. To je potrebno da bi se omogućila lakša migracija stanica i da se prevenira kompletna opstrukcija krvnih žila i daljnje narušavanje perfuzije.

U kasnoj upalnoj fazi alfa granule trombocita, koje sadrže faktore rasta kao što su trombocitni faktor rasta i transformirajući faktor rasta beta, a koje difundiraju iz rane u okolno tkivo, stimuliraju ulazak upalnih stanica (neutrofil i makrofagi) u područje rane (6). Te upalne stanice primarno su involvirane u fagocitozu i debridmanu. Makrofagi imaju iznimno važnu ulogu u cijeljenju rane. Ne samo da su esencijalni za fagocitozu, već su i bogati izvor bioloških staničnih regulatora koji su neophodni za inicijaciju i napredak cijeljenja rane. Opuštaju citokine i faktore rasta u ranu te na taj način stimuliraju fibroblaste, keratinocite i endotelne stanice da obnavljaju oštećene krvne žile (7). Proteinaze, koje oslobađaju neutrofile i makrofagi, odstranjuju oštećeni ekstra celularni matriks (ECM) i oslobađaju dodatne faktore rasta. Kod kroničnih rana koje ne cijele postoji prekomjerna produkcija proteinaze, i smanjena produkcija inhibitora proteinaze, a što je vjerojatno rezultat bakterijskih infekcija ili ponovljenih trauma.

Proliferativna faza

Proliferativna faza sastoji se od nekoliko procesa koji se međusobno preklapaju.

Stvaranje granulacijskog tkiva

Naziv granulacijsko tkivo nastao je zbog ružičaste boje i izgleda poput granula (8). Sastoji se od mezenhimnih

i nemezenhimnih stanica ugrađenih u mekani ECM. Uloga ECM je potpora tkivu i djeluje kao centar za staničnu diferencijaciju i popravak, a sastoji se od velikih netopivih proteina stvorenih od fibroblasta i topivih proteina koje su stvorili keratinociti (9,10). Postoje dva osnovna tipa proteina matriksa: fibrozni proteini – kolagen i elastin i adhezivni proteini – fibronektin i laminin. U najvećem broju od svih matričnih proteina zastupljen je kolagen. Postoje različite vrste kolagena (11). Kolagen tipa 1 i 2 prisutni su u koži, dok se kolagen tipa 3 nalazi u krvnim žilama. Funkcija kolagena je osiguranje strukturnog integriteta i čvrstoće (11-13). Sinteza i razgradnja ECM proteina kritične su faze cijeljenja. Razgradnja proteina regulirana je enzimima zvanim proteaze. Proteaze se mogu podijeliti u tri glavne skupine: serinske proteaze, metaloproteaze i cisteinske proteaze. Kod normalnog cijeljenja rana razgradnja proteina je kontrolirana inhibitorima poput TIMP-1 (2). Kod urednog i uspješnog cijeljenja rane postoji ravnoteža između stvaranja proteaza i njihovih inhibitora.

Angiogeneza

Angiogeneza, odnosno stvaranje novih krvnih žila, javlja se kao odgovor na metaboličko oštećenje u rani. Hipoksija, koja je posljedica ozljede ili neadekvatnog lokalnog krvotoka, je glavni stimulator angiogeneze koja je neophodna da bi se mogla ponovno uspostaviti adekvatna krvna opskrba ozlijeđene regije. Nove krvne žile formiraju se kao kapilare koje se šire iz postojećih malih krvnih žila s rubova rane, te međusobno stvaraju anastomoze formirajući novu kapilarnu mrežu (10,11).

Epitelizacija

Smatra se da je keratinocitni faktor rasta citokin koji upravlja epitelizacijom (14). Cilj te faze cijeljenja je rekonstrukcija zaštitne barijere kože.

Kontrakcija

Rane cijele i procesom kontrakcije koja je važna komponenta tijekom cijeljenja rane, a karakterizirana je fazom proliferacije i regeneracije. Točan mehanizam kontrakcije je nepoznat, međutim pretpostavlja se da su u procesu involvirani fibroblasti i miofibroblasti, čije je obilježje negdje između obilježja fibroblasta i glatkih mišićnih stanica (15). Kontraktilna aktivnost fibroblasta i miofibroblasta dovodi po pomicanja tkiva prema središtu ozljede, pa se time smanjuje veličina rane te tako ima pozitivan učinak na vrijeme cijeljenja rane.

Remodelacija

Remodelacija je konačna faza cijeljenja rane. Ona obuhvaća sintezu i razgradnju kolagena u cilju pojačanja čvrstoće i otpornosti na istezanje, a traje i do dvije godine, pa čak i dulje (16). Granulacijsko tkivo karakterizirano je velikom gustoćom krvnih žila, kapilara i mnoštvom različitih stanica. Zbog toga su metaboličke potrebe rane velike. Kada je završen proces granulacije, proces remodelacije smanjuje količinu krvnih žila i broja stanica, te tako smanjuje metaboličku aktivnost. Postepeno tijekom vremena rana povećava svoju čvrstoću, ali dosegne maksimalno 80 % inicijalne, originalne čvrstoće tkiva (17-19).

POREMEĆAJI U CIJELJENJU RANE

Za razliku od normalnog cijeljenja rana, kod kroničnih rana postoje različiti poremećaji u rani, na staničnoj i molekularnoj razini, koji imaju značajnu ulogu u odgođenom cijeljenju rane. Zastoj u cijeljenju moguć je u bilo kojoj fazi cijeljenja rane, a kod kronične rane se najčešće javlja u upalnoj fazi, zbog slabe prokrvljenosti, slabe nutritivne i oksigenacije, ili zbog drugih čimbenika koji djeluju sinergistički. Takve rane ne zacjeljuju tako dugo dok ne korigiramo ili uklonimo uzrok ili popratnu bolest.

Povećana aktivnost proteaze i smanjena aktivnost njenih inhibitora jedan je od značajnih čimbenika poremećaja cijeljenja kroničnih rana. Kod normalnog tijeka cijeljenja, nastanak i aktivnost proteaze i inhibitora proteaze su usko povezani, a kod kroničnih rana ta je regulacija poremećena. Razine različitih MMP i serumskih proteaza su kod kroničnih rana značajno povećane. Povišeni nivo serumske proteaze razgrađuje fibronektin, esencijalni protein koji sudjeluje u remodeliranju ECM, kao i faktore rasta.

Poremećaji citokina i upalnog odgovora. Sekret rane bogat je proinflammatornim citokinima kao što su TNF- α , interleukin-1 β i TGF- β 1. Razina tih citokina kod kroničnih je rana smanjena. Normalan upalni odgovor, koji se vidi kod akutnih rana, značajno je snižen kod kroničnih rana. Aktivnosti makrofaga, posebno u dijelu koji se odnosi na oslobađanje citokina i faktora rasta kod kroničnih su rana suprimirane.

Promjene karakteristika stanica. Postoje i promjene karakteristika stanica te se kod kroničnih rana opisuju fibroblasti koji su veći i poligonalnog oblika, za razliku od normalnih fibroblasta te pokazuju smanjenu proliferaciju u komparaciji s normalnim fibroblastima. Za stanice u kroničnim ranama karakteristično je da imaju nisku aktivnost mitoze, da postoji poremećaj keratinocita, promijenjen stanični fenotip fibroblasta,

da je smanjen odgovor fibroblasta na faktore rasta te da postoji povećanje broja starih stanica (tablica 1).

Tablica 1.

Promjene karakteristika stanica kod kroničnih rana

Karakteristike stanica kod kroničnih rana
Općenito niska aktivnost mitoze
Poremećaj migracije keratinocita
Promijenjen stanični fenotip fibroblasta
Smanjena proliferacija i migracija fibroblasta
Smanjen odgovor fibroblasta na faktore rasta
Povećanje broja starih stanica

Poremećaj migracije keratinocita. Nedostatak epitelizacije je vjerojatno najvidljivija karakteristika kronične rane. Smatra se da se to događa zbog poremećaja migracije, a ne zbog proliferacije keratinocita. Migracija keratinocita ovisi o brojnim čimbenicima, uključujući osnovni matriks i oslobađanje citokina od strane fibroblasta i makrofaga. Kronične rane općenito pokazuju smanjenu aktivnost mitoze u komparaciji s akutnim ranama. Također, fibroblasti u kroničnim ranama nisu u mogućnosti adekvatno reagirati na faktore rasta kao što su PDGF i TGF.

Promjene ekstracelularnog matriksa također dovode do odgođene reepitelizacije. Može postojati smanjena količina ECM proteina kao što je fibronektin, a također i smanjena produkcija kolagena.

ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA CIJELJENJE RANE

Čimbenike koji utječu na tijek cijeljenja rane možemo u grubo podijeliti u četiri široke skupine:

ČIMBENICI VEZANI ZA BOLESNIKA

Fizički – dijabetes, debljina, pothranjenost, poodmakla dob (naročito su ugroženi bolesnici stariji od 60 godina), periferna vaskularna bolest, malignitet, imunodeficitni status, sepsa i smanjena pokretljivost bolesnika (20,21).

Psihosocijalni – stres, depresija, socijalna izolacija, loš ekonomski status, tolerancija boli, karakter bolesnika, prošla iskustva i psihološki poremećaji (anksioznosti, fobije, depresija, opsesivno-kompulzivni poremećaj i sl.) (22-24).

Odnos prema bolesti – neki bolesnici pokušavaju saznati sve o svojoj bolesti, aktivno sudjeluju u liječenju i pridržavaju se svih preporuka, dok su neki sasvim nezainteresirani, ne shvaćaju ili ne žele shvatiti problem svoje bolesti te vrlo slabo sudjeluju u toku liječenja i

ne pridržavaju se preporuka. Neki se bolesnici toliko prepuste, da postepeno tonu u depresiju (25).

Lijekovi – primjena određenih lijekova, kao što su kortikosteroidi i citostatici također mogu utjecati na tijek cijeljenja kronične rane. Tako npr. kortikosteroidi svojim protuupalnim djelovanjem kože razvoj upale, tako da se upalna faza cijeljenja ne može razviti. Djeluju tako da oslabe odgovor makrofaga koji su najosnovnije stanice u procesu cijeljenja rane.

ČIMBENICI VEZANI ZA RANU

Trajanje, veličina i dubina rane – trajanje kronične rane je indikator potencijalno odgođenog zarastanja rane. Što je rana starija, ima više starih stanica koje su manje potentne, i time se produljuju svi procesi cijeljenja (26). Tri najvažnija čimbenika za predviđanje cijeljenja rane su veličina ($>2 \text{ cm}^2$), trajanje (>2 mjeseca) i dubina (izloženost tetiva, ligamenata, kosti ili zglobova). Bolesnici sa sva tri pozitivna čimbenika imaju samo 22 % šanse za zarastanje unutar 20 tjedana (27,28).

Stanje dna rane – prisustvo devitaliziranog tkiva (nekroze i fibrinsko tkivo) jedan je od ključnih čimbenika u odgođenom cijeljenju rane. Zbog patogenih procesa i reduciranog biomehaničkog i staničnog okruženja, nekrotično tkivo i fibrinske naslage imaju kod kroničnih rana tendenciju kontinuiranog nakupljanja. Akumulacija nekrotičnog tkiva i fibrinskih naslaga omogućuje bakterijsku kolonizaciju i sprječava cijeljenje rane, odnosno prolongira upalni odgovor te mehanički opstruira proces kontrakcije i onemogućuje epitelizaciju (29,30).

Neadekvatna perfuzija – tkiva ne mogu zarasti ako nema adekvatne prokrvljenosti koja osigurava dobru snabdjevenost kisikom i adekvatnu nutriciju (31). *Ishemija* je najčešći razlog zbog kojega rane ne zarastaju. Zarastanje rane je direktno povezano s razinom tkivne oksigenacije (pO_2) i perfuzijskim pritiskom. To se često vidi u oboljelih od dijabetesa, pušača, nakon terapije zračenjem i u bolesnika s paraplegijom. Kod svih je tih bolesnika zajedničko da imaju slabu perfuziju tkiva zbog aterosklerotskih procesa na krvnim žilama ili zbog vazokonstrukcije u sklopu neuropatije i dugotrajnog pritiska na meka tkiva.

Neadekvatna nutricija – kod neadekvatne prehrane može doći do pomanjkanja nekih sastojaka hrane, što dovodi do poremećaja u metabolizmu s posljedičnim zastojem u cijeljenju rane (32).

Upala – kronične rane pokazuju kontinuiranu upalu s destrukcijom matriksa, redukcijom faktora rasta i povećanjem starenja fibroblasta, što smanjuje oporavak tkiva, staničnu proliferaciju i angiogenezu (33,34).

Infekcija – također jedan od bitnih čimbenika u odgođenom cijeljenju rane. Prisustvo bakterija u tkivu kronične rane može biti glavni uzrok zastoja u cijeljenju zbog toga što se stimulira kronična upala i rana ostaje u upalnoj fazi cijeljenja. Osim toga, inficirane rane ne cijele zbog ubrzane razgradnje kolagena i usporavanja epitelizacije. Kontinuirano prisustvo bakterija u rani dovodi do oslobađanja endotoksina i kontinuirane stimulacije imunog odgovora domaćina, u obliku stvaranja proinflatornih medijatora, kao što su IL-1, TNF- α , prostaglandin E2 i tromboksan. Dodatno, pri kroničnoj kolonizaciji rane bakterije stvaraju biofilm koji je rezistentan na obrambene mehanizme domaćina i na antibiotike i prolongira infekciju rane (36,37).

Lokalizacija pojedinih rana na tijelu – npr. blizina anusa povećava mogućnost kontaminacije rane bakterijama iz alimentarnog trakta ili pozicija rane koja otežava postavljanje i fiksiranje obloga.

Prisustvo slobodnih radikala – također dovodi do poremećaja u cijeljenju rane. Slobodni radikali kisika implicirani su u nastanku i perzistiranju venskog ulkusa. Odstranjenje takvih radikala upotrebom antioksidansa ubrzava cijeljenje kod venskih ulkusa.

ISKUSTVO I ZNANJE MEDICINSKOG OSOBLJA

Nedostatak iskustva i znanja dovodi do nepovoljnih rezultata liječenja, što uzrokuje uznemirenost i zabrinutost bolesnika kao i medicinskog osoblja, naročito kada se moraju suočiti s jedne strane s povećanim željama bolesnika i njegove obitelji, a s druge strane zahtjevima i mogućnostima socijalnog osiguranja. Neuspjeh u liječenju kronične rane može dovesti do defanzivnog ponašanja medicinskog osoblja, a osjećaj bespomoćnosti do jedne vrste samoobrane u obliku izbjegavanja liječenja takvih bolesnika, smanjivanja broja kontrolnih pregleda, okrivljavanja samog sebe, pa do ignoriranja problema koje ima bolesnik. To može imati izrazito negativan utjecaj na bolesnika (38).

RESURSI I ČIMBENICI KOJI SU VEZANI UZ TRETMAN

U tu se skupinu ubrajaju uvjeti rada, financijske mogućnosti odgovarajuće ustanove, dostupnost novih materijala, podrška osiguravateljskih kuća itd.

ZAKLJUČAK

Cijeljenje rane je kompleksan proces koji obuhvaća cijeli niz kemijskih i fizioloških događaja na staničnoj i molekularnoj razini i prolazi kroz četiri faze koje su međusobno neoštro odijeljene.

Postoji mnogo procesa i čimbenika koji mogu utjecati na odgođeno cijeljenje rane. Samo prosuđivanjem i razumijevanjem interakcije svih čimbenika koji utječu na cijeljenje rane možemo razviti učinkovitu i adekvatnu strategiju liječenja kronične rane. Kada sagledamo sve ove čimbenike, shvatit ćemo koliko je problem kroničnih rana kompleksan.

Jedini način za dobivanje dobrih rezultata u liječenju kroničnih rana je spajanje upornosti, znanja, suradnje bolesnika i medicinskog osoblja, multidisciplinarni pristup te stalna edukacija medicinskog osoblja koje je uključeno u liječenje kroničnih rana, kao i bolesnika i njegove obitelji.

LITERATURA

1. Walter JB, Talbot JC. Wound Healing. U: Walter & Isreal, eds. General Pathology 7th. Edition, Amazon, 1996.
2. Tarnuzzer RW, Schultz GS. Biochemical analysis of acute and chronic wound environments. *Wound Repair Regen* 1996; 4: 310-25.
3. Hopkinson I. Molecular Components of the Extracellular Matrix. *J Wound Care* 1992; 1: 52-4.
4. Callam MJ, Ruckley CV, Harper DR, Dale JJ. Chronic ulceration of the leg: extent of the problem and provision of care. *BMJ (Clin Res Ed)* 1985; 290: 1855-56.
5. Nelzén O, Bergqvist D, Lindhagen A, Hallbook T. Chronic leg ulcers: an underestimated problem in primary health care among elderly patients. *J Epidemiol Community Health* 1991; 45: 184-87.
6. Clark RA, Lanigan JM, DellaPelle P, Manseau E, Dvorak HF, Colvin RB. Fibronectin and fibrin provide a provisional matrix for epidermal cell migration during wound reepithelialization. *J Invest Dermatol* 1982; 79: 264-69.
7. Grinnell F, Billingham RE, Burgess L. Distribution of fibronectin during wound healing in vivo. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 181-89.
8. Martin P. Wound Healing – Aiming for Perfect Skin Regeneration. *Science* 1997; 276: 75-81.
9. Juhasz I, Murphy GF, Yan HC, Herlyn M, Albelda SM. Regulation of extracellular matrix proteins and integrin cell substratum adhesion receptors on epithelium during cutaneous human wound healing. *Am J Pathol* 1993; 143: 1458-69.
10. Martinez-Hernandez A. Repair, regeneration and fibrosis. U: Rubin E, Farber JL, eds. *Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lipincott, 1994.
11. Whaley K, Burt AD. Inflammation, Healing and Repair U: Mac Sweeney RNM, Whaley K, eds. *Muir's Textbook of Pathology*. 13th Edition. London: Edward Arnold, 1995.
12. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Healing and Repair. U: Robbins Pathology Basis of Disease. 4th Edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989.
13. Grinnell F, Billingham RE, Burgess L. Distribution of fibronectin during wound healing in vivo. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 181-89.
14. Slavin J The Role of Cytokines in Wound Healing. *J Pathol* 1996; 178: 5-10.
15. Germain L, Jean A, Auger FA. Human wound healing fibroblasts have greater contractile properties than dermal fibroblasts. *J Surg Res* 1994; 47: 268-73.
16. Krishnamoorthy L, Morris HL, Harding KG. A dynamic regulator: the role of growth factors in tissue repair. *J Wound Care* 2001; 10: 99-101.
17. Clark RA, Nielsen LD, Welch MP, McPherson JM. Collagen matrices attenuate the collagen-synthetic response of cultured fibroblasts to TGF-beta. *J Cell Sci* 1995; 108: 1251-61.
18. Welch MP, Odland GF, Clark RA. Temporal relationships of F-actin bundle formation, collagen and fibronectin matrix assembly, and fibronectin receptor expression to wound contraction. *J Cell Biol* 1990; 110: 133-45.
19. Levenson SM, Geever EF, Crowley LV, Oates JF, Berard CW, Rosen H. The healing of rat skin wounds. *Ann Surg* 1965; 161: 293-308.
20. Troppmann C, Pierce JL, Gandhi MM. Higher surgical wound complication rates with sirolimus immunosuppression after kidney transplantation: a matched-pair pilot study. *Transplantation* 2003; 76: 426-29.
21. Burns J, Pieper B. HIV/AIDS: impact of healing. *Ostomy Wound Manage* 2000; 46: 30-44.
22. Franks PJ, Bosanquet N, Connolly M. Venous ulcer healing: effect of socioeconomic factors in London. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49: 385-88.
23. Detillion CE, Craft TK, Glasper ER. Social facilitation of wound healing. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 1004-11.
24. Klecolt-Glaser JK, Loving TJ, Stowel JR. Hostile marital interactions, proinflammatory cytokine production, and wound healing. *Arc Gen Psychiatry* 2005; 62: 1377-84.
25. Case DO, Andrews JE, Johnson JD, Allard SL. Avoiding versus seeking: the relationship of information seeking to avoidance, blunting, coping, dissonance, and related concepts. *J Med Libr Assoc* 2005; 93: 353-62.
26. Henderson EA. The potential effect of fibroblast senescence on wound healing and the chronic wound environment. *J Wound Care* 2006; 15: 315-8.
27. Magnolis DJ, Berlin JA, Storm BL. Risk factors associated with the failure of a venous leg ulcer to heal. *Arch Dermatol* 1999; 135: 920-26.
28. Magnolis DJ, Allen-Taylor L, Hoffstad O, Berlin JA. Healing diabetic neuropathic foot ulcers: are we getting better? *Diabet Med* 2005; 22: 172-76.
29. Huljev D, Gajić A, Triller C, Kecelj Leskovec T. Uloga debridementa u liječenju kroničnih rana. *Acta Med Croatica* 2012; 66: 79-84.
30. Huljev D, Gajić A. Debridement. *Acta Med Croatica* 2011; 66: 63-8.
31. Mogford JE, Mustoe TA. Experimental models of wound healing. U: Falanga V, ed. *Cutaneous Wound Healing*. London: Martin Dunitz Ltd, 2001.
32. Banić M, Kardum D, Petričušić L, Urek-Crnčević M, Pleško S, Kujundžić M. Dijabetičko stopala: značenje prehrane bolesnika. *Acta Med Croatica* 2010; 64: 109-12.
33. Medina A, Scott PG, Ghahary A, Tredget EE. Pathophysiology of chronic nonhealing wounds. *J Burn Care Rehabil* 2005; 26: 306-19.
34. Shukia VK, Shukla D, Tiwary SK. Evaluation of pH measurement as a method of wound assessment. *J Wound Care* 2007; 16: 291-94.
35. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 244-69.
36. Ngo Q, Vickery K, Deva AK. Role of bacterial biofilms in chronic wounds. *ANZ J Surg* 2007; 77: A66.

37. Percival SL, Bowler PG, Dolmar J. Antimicrobial activity of silver-containing dressings on wound microorganisms using an in vitro biofilm model. *Int Wound J* 2007; 4: 186-91.

38. Morgan PA, Moffatt CJ. Non-healing leg ulcers and the nurse patient relationship: the nurse's perspective. *Int Wound J* 2008; 34: 123-27.

SUMMARY

OBSTACLES IN WOUND HEALING

D. HULJEV

*Center for Cosmetic and Reconstructive Surgery, University Department of Surgery,
Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia*

Wound healing is a complex process that involves a significant number of chemical and physiological events acting on the cellular and molecular level. Wound healing passes through four stages, which are not distinctly separated one from another. There are many factors that can affect the wound healing process and their activities slow down, or completely interrupt the healing process. Wound around tissue ischemia, which is due to spasm of the arteries or atherosclerotic changes in them, can easily lead to slowing down or even stops the wound healing process. Wound infections and use of corticosteroids are significant barriers to healing. Other factors that can influence the course of wound healing are inadequate nutrition with consequent lack of energy or protein and some vitamins, wound abidance, wound bed status, localization of wound, etc. Only with the knowledge of the wound healing pathophysiology and understanding all the factors that may affect delayed wound healing, we can adequately prevent and treat chronic wounds.

KEY WORDS: wound healing, delayed wound healing, risk factors