

Yara İyileşmesi

Mustafa ŞENOL*

*Yrd.Doç.Dr.inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD, MALATYA

Epidermisi ve en azından papiller dermişi de içine alan, patolojik nedenlerle oluşan madde kaybına ülser denir. Madde kaybı sadece epidermisi ilgilendiriyorsa, eksülserasyon veya erozyon adını alır. Eğer madde kaybı ve doku bütünlüğünün bozulması travmatik nedenlerle meydana gelmişse buna yara, yüzeysel olanına da laserasyon denmektedir (1-7). Biz bu derlemede doku bütünlüğünün bozulmasını yara kelimesi ile ifade edeceğiz.

Canlıların oluşan yaraları tamir edebilme yetenekleri vardır. Yara iyileşmesi, mikroskobik seviyede iyi tanımlanmasına rağmen moleküler seviyede nasıl regüle edildiği henüz tam olarak anlaşılammış oldukça kompleks, biyolojik bir olaydır. Spontan iyileşme hızının maksimum iyileşme hızı olmadığı bilinmektedir. Organizmanın kendini yenileme sırrı anlaşıldıkça spontan iyileşme hızını artırabilme imkanları ortaya çıkmaktadır.

İyileşme olayı, zedelenen dokunun kendi hücreleriyle gerçekleşiyorsa rejenerasyon, bağ dokusu hücreleriyle gerçekleşiyorsa reparasyon denir. Kan ve epidermis hücreleri gibi bazı hücreler belirli periyodlarla kendilerini yenilerler. Bu olaya fizyolojik rejenerasyon denir. Kas ve sinir hücrelerinin rejenerasyon kabiliyeti olmadığı sanılmasına rağmen son çalışmalar sınırlı da olsa rejenerasyonun var olduğunu göstermektedir (8,9).

Bariyer fonksiyonu bozulan derinin bu özelliğini yeniden kazanabilmesi için epiderminin rejenerasyonu ve dermişin onarımı gereklidir. Bir yara, yüzeyi epitelle kaplandığı, madde kaybının sebep olduğu kopukluk giderildiği ve uygun doku direnci geliştiği zaman iyileşmiş sayılır. Yara yüzeyinin kapanması; yaranın kontraksiyonu ve epitelln rejenerasyonu ile, doku bütünlüğünün sağlanması İse yeni sentezlenen kollajen tarafından sağlanır (3,5,6,10).

Derinin normal yapısının oluşma ve korunmasında; ekstrasellüler matriks makromoleküllerinin, sentez, de-

polanma ve yıkım işlemlerinin düzenli bir şekilde devam etmesi önemli rol oynar. Bu işlemlerle görevli hücrelerin, fonksiyonların optimal yerine getirmeleri; doku düzeninin sağlanması, yeni damar oluşumu ve yara iyileşmesi gibi süreçler için gerekli ilk şarttır (10).

Yara tamiratında; çeşitli solubl mediatörler (büyüme faktörleri, vazoaaktif aminler, kemotaktik faktörler, proteazlar...), kanın şekilli elemanları (trombositler, nötrofiller, monositler), ekstrasellüler matriks elemanları (kollajen, elastin, glikozaminoglikanlar, glikoproteinler) ve parankimal hücreler (fibroblastlar, makrofajlar, keratinositler, endotel hücreleri) görev yapmaktadır (10).

Yara iyileşmesi; epidermal yenilenme ve dermal tamir şeklinde ikiye ayrılarak incelenebilir:

A. EPİDERMAL YENİLENME

Epidermal yenilenme esas olarak çoğalan keratinositlerin yara yüzeyine yayılmasıyla oluşur. Yalnızca epidermisi içine alan doku kayıplarında epitelizasyon, hem yara kenarlarından hem de dermişte sağlam kalan deri eklerinden gelişir. Dermişi de içine alan doku kayıplarında ise epitelizasyon sadece yara kenarlarından gelişir (2,3,5,6,10-12).

Bir yaralanmadan sonra ilk olarak pıhtı oluşumu görülür. Oluşan pıhtı hem hemostazı sağlar hem de epidermal ve dermal hücrelerin migrasyon ve proliferasyonuna uyarıcı etki yapar. Trombositlerden; trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), epidermal büyüme faktörü (EGF), transformasyon büyüme faktörü a (TGF-a) ve transformasyon büyüme faktörü-p (TGF-p), yaraya göçen makrofajlar ve nötrofillerden; makrofaj kaynaklı büyüme faktörü (MDGF), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve heparine bağlı epidermal büyüme faktörü (HB-EGF), keratinositlerden ise, keratinosit kaynaklı otokrin faktörü (KAF) gibi protein yapısında büyüme faktörleri salgılanır. Bu faktörler ve pıhtı içindeki fibronektin fibroblastların, keratinositlerin ve endotel hücrelerinin yaraya migrasyonunu stimüle ederler (3,5,6,10, 13-19).

Geliş Tarihi: 26.5.1994

Yazışma Adresi: Dr.Mustafa ŞENOL
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji ABD, MALATYA

Yara hormonları diye isimlendirilen ve epidermal iyileşmeyi stimüle eden bu faktörlerin yanında epibolin, stratum korneum antikorü, kollajen ve fibrin gibi maddeler de yara iyileşmesinde rol oynarlar (3,4,10).

Ayrıca normal dokular tarafından üretilen ve salon (chalon) diye isimlendirilen maddelerin yokluğunda da hücre bölünmesi ve diğer iyileşme oranları artmaktadır (4,10,20).

Bütün bu faktörlerin etkisiyle yara çevresindeki keratinositlerde mitoz artar, bazal hücreler yassılaştır ve hücre eksilen bölgeye doğru keratinositler ilerler. Epitel hücreleri birbirlerinin üzerinden kayarak veya yuvarlanarak yaralı bölgeye doğru hareket ederler (3,10,21).

İlerleyen keratinositlerin en önünde nispeten küçük ve bazaloid yapıda bir sıra hücre bulunur. Migrasyon esnasında epitelial hücreler, altlarında uzanacak bazal membran için gerekli olan komponentleri belli bir düzen içinde sentezlerler. Bazal membran için ilk komponent büllöz pemfigoid antijeni olup ikinci günden itibaren ortamda görülmeye başlar (10). Üçüncü günden itibaren laminin (lamina lusidamn bir komponenti) ve dördüncü günden itibaren de tip IV kollajen (lamina densa) sentezlenmeye başlar (5,10). Yeni oluşan epidermis çoğalarak normal kalınlığına ulaşmaya çalışır. Ancak yeni oluşan epidermis düzdür ve eklerinden yoksundur (3,6,10,21,22).

Epidermal hücreler ancak canlı dokular üzerinde ilerleyebilir. Bu yüzden epitelizasyon, krutun altındaki granülasyon dokusunun üzerinde gelişebilir (3,4,6,10,21-23). Epitelial hücreler, kollajenaz salgılayarak ölü dokuları parçalar ve ilerleyen epidermise yol açarlar (3). Eğer yara nemli tutulur ve çevre ile irtibatı kesilirse epitelizasyon daha hızlı olur (3,4,7,10,12,22-25).

Epidermal onarım için atmosferik oksijenin gerekli olup olmadığı tartışmalıdır. Bazıları, hiperbarik oksijen tedavisinin etkili olduğunu belirtmekte ve uygulanmaktadır (26-28). Bazı çalışmalar ise, kandaki oksijenin epidermal yenilenme için gerekli ve yeterli olduğunu göstermektedir (3,10,12,22-24).

B. DERMAL TAMİR

Derminin tamiri epitel yenilenmesiyle paralel fakat çok daha uzun ve karmaşık bir süreçtir (3,5,6,10). Dermal tamir 3 aşamada gerçekleşir:

1. Hemostatik-enfiyamatuar devre: Yaralanmalarda hemostaz, bir trombosit-fibrin pıhtısının oluşumu ile sağlanır. Pıhtı içerisinde bulunan trombositlerin a granüllerinden; trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve transformasyon büyüme faktörü-p (TGF-p) gibi, protein yapısında büyüme faktörleri salınır, inflamatuar hücreler için potent kemotaktik özelliklere sahip olan bu faktörler iyileşme olayını başlatırlar (29,30,31). Bunu nötrofiller ve makrofajların yaraya göçü izler. Makrofajlar ve nö-

rofillerden makrofaj kaynaklı büyüme faktörü (MDGF), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve heparin bağlı epidermal büyüme faktörü (HB-EGF) gibi büyüme faktörleri salgılanır. Bunlar fibroblastların, epitel ve endotel hücrelerinin yaraya migrasyonunu stimüle ederler (13-16). Pıhtı içindeki fibronektin, keratinosit ve fibroblast migrasyonuna yol açar (3,5,6,10). Ayrıca trombositlerin salgıladığı ikasanoidler, proteazlar ve büyüme faktörleri (PDGF) kemotaktik özellikte maddelerdir. Aynı anda kompleman sistemi de aktive olur. Bu aktivasyon sonucu oluşan anafatoksinler damar permeabilitesini artırır, nötrofil ve monosit migrasyonuna sebep olurlar. Saatler içinde bölgeye gelen nötrofiller bakterileri fagosite edip üç gün içinde kaybolurlar. Bundan sonra sahaya gelen makrofajlar mikroorganizma ve doku artıklarının fagositozunu tamamlarlar (3-6,10,32).

2. Proliferatif devre: Yara sahasına gelen monositler makrofajlara dönüşüp enflamatuar devrenin ortadan kaldırılmasını ve proliferatif devrenin devamını sağlarlar (5,11). Makrofajlar da trombositler gibi büyüme faktörleri salgırlar ki bu maddeler mezankimal hücreler için kemotaktik ve mitojeniktir (3,5,6,10,32). Makrofajların salgıladıkları interlökin-1 ve fibroblast büyüme faktörü, hem fibroblastlar hem endotel hücreleri hem de düz kas hücreleri için mitojeniktir (5,32). Bu dermal hücrelerin sahada yoğunlaşması granülasyon dokusu oluşumuna yol açar. Komplike olmayan yaralarda granülasyon dokusu yaklaşık olarak beşinci günde oluşur (5,6).

Granülasyon dokusu makrofajlardan, fibroblastlardan ve endotel hücrelerinden oldukça zengin bir dokudur. Fibroblastlar önce fibronektin, sonra da tip I ve tip III kollajen sentezler. Makrofajların salgıladığı büyüme faktörü, fibroblastların matriks sentezleme hızını da artırır (3,5,6,10). Granülasyon dokusu içindeki fibroblastların çoğu miyofibroblast tipinde olup içerdikleri filamentler sayesinde yara büzüşmesini sağlarlar (3,5,10).

Granülasyon dokusu içindeki endotelial hücreler yeni damar oluşumunda görev alırlar. Makrofajların salgıladığı fibroblast büyüme faktörü aynı zamanda endotel hücreleri için de büyüme faktördür. Yeni kan damarları yara çevresindeki damarlardan tomurcuklanma şeklinde oluşur. Önceleri içi dolu damar kordonları şeklinde oluşan kan damarlarının lümenleri kısa sürede açılarak yara bölgesinde kan dolaşımı sağlanır (3,10).

3. Matriks oluşumu ve yeniden yapılanma: Erkenden başlayan bu dönem aylar boyunca sürer. Bu süre boyunca granülasyon dokusu olgun skar dokusuna dönüşür. Bu dönemin başlangıcında fibroblastlar bol miktarda fibronektin sentezler ve salgırlar. Fibronektin matriks üzerine yerleşen miyofibroblastlar yaranın büzüşmesini temin eder. Daha sonra fibroblastlar tip I ve III kollajeni ve glikozaminoglikanları (GAG) sentezlerler. Glikozaminoglikanlar; hyalüronik asit, kondroitin, kondroitin 4-sülfat (kondroitin sülfat A), kondroitin 6-sülfat

(kondroitin sülfat C), dermatan sülfat (kondroitin sülfat B), heparin, heparan sülfat (heparitin sülfat), keratan sülfat ve polilaktozamin olarak sıralanabilecek, büyük oranda su tutabilme özelliğine sahip moleküllerdir, Glf-kozaminoglikanlar, bir protein gövdeye bağlanarak proteoglikanları oluştururlar. Başlangıçta hiyalüronik asit yoğunlukta iken zamanla kondroitin 4-sülfat ve dermatan sülfat yoğunluğa geçer (5,10).

Yeniden yapılanma döneminde aylar süren bir, kollajen yapım-yıkım zinciri yer alır. Bu süreç içinde; kollajen değişimi, fibril çekilmesi ve intermoleküler bağlantıların artması gibi çeşitli safhalar yer alır. Granülasyon dokusunda yoğunlukta olan tip III kollajen zamanla esas kollajen tipi olan tip I kollajene dönüşür. Tip I kollajen, kollajenazlar tarafından devamlı yıkılır ve yenileri sentezlenir. Skar dokusu granülasyon dokusuna nispetle hücreden fakir, kollajen lifler bakımından zengin bir dokudur. Skar dokusu yaklaşık bir yıl içinde ulaşabileceği maksimum elastikiyetine kavuşur. Yaranın sağlamlık gücü travmadan sonraki 6. aya kadar artmaya devam eder. Yeniden şekillenme ile deri ve fasya normal gücünün %80'ine ulaşabilirken elastikiyeti, absorpsiyon kapasitesi gibi özellikleri normale dönmeyiz. Neticede oluşan doku nedbe dokusu olup, zayıf ve gevşek yapıdadır (3,5,10).

Yaralarda; genişliğine, uzunluğuna ve derinliğine kontraksiyon gelişerek defekt küçültülür. Kontraksiyon yaralı doku ile normal doku arasında mevcut 1-2 cm genişliğindeki doku bandı tarafından idare edilir. Yara yatağının dehidratasyonuna bağlı olarak 4. günden sonra yaralar daha fazla kontrakte olurlar. Yara kontraksiyonu epitelizasyon tamamlanıncaya kadar devam eder (33-35).

ANORMAL YARA İYİLEŞMESİ

Keloid, yaranın iyileşmesinden sonra oluşan büyük ve sert skar dokusudur (1,6,10). Bu doku orijinal yaranın üzerinde gelişir ve üstündeki epitel etrafa göre daha pigmentedir. Bazı kişilerde küçük yaralanmalarda bile keloid oluşumuna bir yatkınlık vardır. Keloidler daha çok gövde, boyun ve üst ekstremitelerde oluşur, derinin gergin bölgelerinde sık yerleşir. Ayrıca enfeksiyon, yabancı cisim, aşırı travmatik cerrahi teknikler, yaranın fazla hareketli bir bölgede olması da keloid oluşumuna neden olabilir (3,10).

YARA İYİLEŞMESİNİ GECİKTİREN VEYA ENGELLEYEN FAKTÖRLER

A. Lokal Faktörler

1. Uygun olmayan cerrahi teknikler: Yara gerilim altında kapatıldığında, yara mikrosirkülasyonunda bozukluk olur. Bu bakımdan gerilimli kapamak yerine deri greftleri ya da flebler kullanılmalıdır. Yetersiz debridman da yara iyileşmesini geciktirir ve bozar (36).

2. Enfeksiyon: Yaraya bakteriler ya dışarıdan veya kan yolu ile gelirler. Enfeksiyon önlenemez ise

yara iyileşmesi geciktirir. Her kontamine yara enfekte olmaz. Bir gram dokuda (100.000)'den fazla bakteri bulunursa yarada enfeksiyon ihtimali %50'dir. Gramında (100.000)'e kadar bakteri içeren dokuların, bu yoğunlukta organizmaya rağmen iyileşme göstermesi, vücut rezistansının önemini göstermektedir. Enfeksiyona direnci bozan lokal yara faktörleri; yabancı cisimler, ölü ya da iskemik dokular, şiddetli travmatize dokular, aşırı gergin kapanma, radyasyon, hematoma, ölü boşluk ve uygun olmayan sütür materyalleridir. Yara rezistansını bozan sistemik faktörler ise; şok, malnütrisyon, kontrol edilmemiş diyabet, arterioskleroz, ilerlemiş kanser, kemoterapi, steroid kullanımı, uzak enfeksiyon, ilerlemiş yaş ve şişmanlıktır (36,37).

3. **Vasküler bozukluklar ve doku iskemisi:** Genel dolaşım bozukluğu dışında, tıkaçıcı damar hastalıklarında veya venöz staz sonucu gelişen lokal dolaşım bozuklukları da yara iyileşmesini geciktirir.

4. **Topik steroid ve antibiyotikler:** Steroid tedavisinin lokal deri direncini baskılayıcı bir etkisi vardır. Antibiyotikler de bazı organizmalar için üreme ortamı oluşturabilirler.

5. **Artefakt yaraları ve kronik travma:** İyileşmeyi geciktiren faktörlerdendir.

6. **Yabancı cisim reaksiyonu:** Kontamine yaralardaki yabancı cisimlerin temizlenmesi infektif bakteriyel popülasyonun seviyesini dramatik olarak düşürür. Yabancı cisimler; küçük taş, cam parçaları, tahta parçaları, mikroskopik toprak parçalarıdır.

7. **Uyumsuz örtü ve sargılar (kuru sargılar):** Dolaşımı bozarak veya oluşan epitelizasyonu kaldırarak yara iyileşmesini geciktirirler.

8. **Kanser:** Hem tümör kitlesi hem de kemoterapi vücut savunma mekanizmalarını bozar ve bu hastalarda özellikle kontamine yaraların iyileşmesini oldukça zor olmaktadır.

9. **Kronik radyasyon:** Ağır radyasyon almış dokularda lokal iskemik olur. Yara komplikasyonlarına yol açar.

B. Sistemik Faktörler

1. **Malnütrisyon:** (protein, karbonhidrat, eser maddeler, vitaminler)

Proteinler yara iyileşmesinde rol alırlar. Protein eksikliği inflamatuvar fazı uzatır ve fibroplaziyi bozar. Yaranın yeniden şekillenme fazı etkilenir. Yara iyileşmesi için bütün aminoasitler gerekli ise de metionin, sistin, sistein ve arjinin gibi amino asitler hayati önem taşırlar (38).

Karbonhidratlar ve yağlar hücrenin enerji kaynağı olarak yara iyileşmesinde rol alırlar. Ayrıca hücre sentezinde özellikle hücre membranı sentezinde yağların rolü büyüktür. Eksiklikleri yara iyileşmesini olumsuz etkiler.

Yara iyileşmesinde sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, fosfor, çinko ve magnezyumun rolü vardır. Eksiklikleri iyileşmeyi olumsuz etkiler. Kollajen sentezinde bozukluklara sebep olur (39).

A, C, B, E, D gibi vitaminler yara iyileşmesi için gereklidirler. Bunların eksikliğinde yara iyileşmesinde **ciddi** problemler oluşur (40).

2. Dolaşım bozuklukları: Kan dolaşımının iyi olmaması yara sahasına yeterli kan gitmesine mani **olaçağından** yara iyileşmesini geciktirir. Sirkülasyon bozukluğu olmamasına rağmen anemilerde dokulara yeterli **oksijen** ulaşamadığından yara iyileşmesi gecikir (41).

3. Yaş, cins, ırk: Yaş ve cinsin yara iyileşmesinde aşikar bir rolü olmamasına rağmen büyüme çağındaki çocuklarda iyileşme daha hızlı olur. Zencilerde iyileşme esnasında keloid teşekkülü sık görülür.

4. Hormonlar: Yara iyileşmesinde tiroid, sürrenal, hipofiz ve pankreas hormonlarının etkili olduğu ileri sürülmektedir. Diabette, anjiyopatiye bağlı olarak lokal dolaşım bozukluğu, enfeksiyon ve periferik nöropati nedeniyle yara iyileşmesi bozulur (42).

5. Kronik hastalıklar: (karaciğer ve böbrek yetmezliği, hemopoetik hastalıklar, malignansiler, otoimmün hastalıklar, konnektif doku hastalıkları).

6. İlaçlar: (steroidler, aspirin, antikoagülanlar, antineoplastikler, penisilamin, fenilbutazon).

YARA VE ÜLSER TEDAVİSİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

1. Kapatma Tedavisi: Bu yöntemde yaranın üzeri polietilen sargılarla kapatılmaktadır. Böylece yara **nemli** kalmakta ve krut teşekkülü olmadığından yara epitelizasyonu hızlı olmaktadır. Bu yöntemin dezavantajı örtü altında bakteri birikmesi ve enfeksiyona zemin hazırlamasıdır (4,10,12,22-25).

2. Elektrik Stimülasyonu: Elektrik akımı hem epitel rejenerasyonunu hem de kollajen sentezini artırmaktadır. Özellikle kronik ülserlerde elektrik akımları kullanılmaktadır (43).

3. Lokal Epidermal Büyüme Faktörü: Epidermal stimülatörler arasında bulunan EGF tek zincirli bir polipeptiddir. Erkek farelerin tükrük bezlerinden ve insan idrarından elde edilebilmiştir. EGF yara iyileşmesinde kullanılmış ve yara iyileşmesini hızlandırdığı görülmüştür (4,10,44).

4. Hiperbarik Oksijen Tedavisi: Bu yöntem tedavide kullanılmış ve yara iyileşmesini hızlandırdığı ileri sürülmüştür (4). Bir ara etkisiz olduğu düşüncesiyle vazgeçilen bu yöntemin önemi üzerinde son zamanlarda yeniden durulmaya başlanmıştır (26-28). Diğer yandan, bazı çalışmalar iyileşme için kandaki oksijenin gerekli ve yeterli olduğunu göstermektedir (3,10,22).

5. Topik Antiseptik ve Epitelizanlar: Topik tedavide **en** çok kullanılan maddeler; rivanol, gümüş nit-

rat, gümüş sülfadiazin, çinko oksit ve antibiyotikli merhemlerdir (nitrofurazon, neomisin, sulfonamid) (3,4,7,45-47). Antiseptik maddeler yaranın enfekte olmasını önleyerek iyileşmeyi hızlandırır. Enfeksiyon, yara derinliğini artırarak, yeni oluşan epitel ve kollajeni parçalayarak yara iyileşmesini geciktirmektedir (2-4,6,10,11). Bazı antiseptiklerin epitelizan etkileri de vardır (2,10,45).

KAYNAKLAR

1. Fitzpatrick TB and Bernhard JD. The structure of skin lesions and fundamentals of diagnosis. In: Fitzpatrick TB et al, eds. Dermatology in general medicine. New York: Mc Graw-Hill, 1993: 27-55.
2. Haberal M. Yanık tedavisinde topikal kemoterapinin rolü ve kemoterapötik ajanlar. Ankara: Yanık Simpozyumu, 1976: 187-224.
3. Hunt TK, Knighton DR and Goodson WH. Yara iyileşmesi. Çev: Olcay I. Çağdaş cerrahi tanı ve tedavi. Çev.ed.: Akgül H. Ankara: Türkiye Klinikleri, 1985:125-37.
4. Kot S. Kronik ülser tedavisi. Deri ve zührevi hastalıklarda yenilikler simpozyumu. Ankara, 1971:4-11.
5. Longdon RC. Wound healing. In: Soms WM and Lynch PS eds. Principles and practice of dermatology. Hong Kong: Livingstone, 1990:69-73.
6. Marchesi VT. Inflammations and healing. In: Kissane M ed. Anderson's pathology. ST Louis: CV Mosby, 1985: 23-58.
7. Prystowsky JH et al. Ulcers. In: Soms WM and Lynch PS eds. Principles and practice of dermatology. Hong Kong: Livingstone, 1990:887-910.
8. Sjoberg J, Kanje M. Insulin-like growth factor (IGF-I) as a stimulator of regeneration in the freeze-injured rat sciatic nerve. Brain Res 1989; 485:102-8.
9. Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. Science 1992; 225:1707-09.
10. Clark RAF. Mechanisms of cutaneous wound repair. In: Fitzpatrick TB et al, eds. Dermatology in general medicine. New York: Mc Graw-Hill, 1993: 473-86.
11. Aktaş E ve ark. Yara iyileşmesinde topikal ilaçların etkisi. Ankara: VII. Prof.Dr.A.Lütfü Tat Simpozyumu, 1988: 128-37.
12. Eaglestein WH and Mertz PM. New method for assessing epidermal wound healing. J Invest Dermatol 1978; 71(6):382-4.
13. Adelman BC, Wach F, Cully Z, Hein R, Krieg T. Chemotactic migration of normal dermal fibroblasts towards epidermal growth factor and its modulation by platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta. 1. Eur J Cell Biol 1990; 51:322-6.
14. Schultz G, Rotatori DS, Clark W. EGF and TGF-alpha in wound healing and repair. J Cell Biochem 1991; 45(4):346-52.

15. Pierce GF, Van de Berg J, Rudolph R, Tarpley J, Mustoe TA. Platelet-derived growth factor-BB and transforming growth factor beta 1: selectively modulate glycosaminoglycans, collagen and myofibroblasts in excisional wounds. *Am J Pathol* 1991; 138(3):629-46.
16. Gospodarowicz D. Fibroblast growth factor; Chemical structure and biologic function. *Clin Orthop* 1990; (257):231-48.
17. Mustoe TA, Purdy J, Gramates P, Deuel TF, Thomason A, Pierce GF. Reversal of impaired wound healing in irradiated rats by platelet-derived growth factor-BB. *Am J Surg* 1989; 158(4):345-50.
18. Knighton DP., F'legel VD. Macrophage-derived growth factors in wound healing: regulation of growth factor production by the oxygen microenvironment. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140(4):1108-11.
19. Kaplow JM, Tong BD, Hurwitz DR, Jaye M. Expression of mitogenically active human recombinant platelet-derived growth factor A-chain. *Mol Biol Med* 1989; 6(3):209-17.
20. Eljga K. Epidermal chalone and cyclic AMP: In vivo study. *J Invest Dermatol* 1975 January; 85-91.
21. Krowczyk VVS. A pattern of epidermal cell migration during wound healing. *J Cell Biol* 1971;49:247-52.
22. Alvarez OM et al. The effect of occlusive dressing on collagen synthesis and reepithelization on superficial wounds. *J Surg Research* 1983; 35:142-7.
23. Arnold HL, Odom RB and James WD eds. In: *Andrews' diseases of the skin*. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 983-90.
24. Mertz PM and Eaglstein WH. The effects of semioclusive dressing on the microbial population in superficial wound. *Arch Surg* 1984; 119:287-93.
25. Rowee DT et al. Effect of local wound environment on epidermal healing. *Arch Dermatol* 1972; 106:330-4.
26. LaVan FB, Hunt TK. Oxygen and wound healing. *Clin Plast Surg* 1990; 17(3):463-72.
27. Grim PS, Gottlieb LJ, Boddie A, Batson E. Hyperbaric oxygen therapy. *JAMA* 1990; 263(16):2216-20.
28. Wattel F, Mathieu D, Coget JM, Billard V. Hyperbaric oxygen therapy in chronic vascular wound management. *Angiology* 1990; 41(1):59-65.
29. Assosian RK, Grotendorst GR, Miller DM, Sporn MB. Cellular transformation by coordinated action of three growth factors from human platelets. *Nature* 1984; 309:804-6.
30. Wahl SM, Wong H, McCartney-Francis N. Role of growth factors in inflammation and repair. *J Cell Biochem* 1989; 40:193-9.
31. Rothe M, Falanga V. Growth factors: Their biology and promise in dermatologic diseases and tissue repair. *Arch Dermatol* 1989; 125:1390-98.
32. Leibboich SJ and Ross R. The role of macrophages in wound healing. *Am J Pathol* 1975; 78:871-5.
33. Haukipuro K, Melkko J, Ristell L, Kairaluoma M, Risteli J. Synthesis of type I collagen in healing wounds in humans. *Ann Surg* 1991; 213(1):75-80.
34. Souren JM, Ponc M, van Wijk R. Contraction of collagen by human and keratinocytes. *In vitro Cell Dev Biol* 1989; 25(11): 1039-45.
35. Rittenberg T, Burd DA, Ehrlich HP. Soluble factor(s) in rat wound fluid inhibit fibroblast populated lattice contraction. *Exp Mol Pathol* 1990; 52(1):132-40.
36. Sharma M, Adamsons RJ, Enquist IF. The effect of excess suture tension on musculofascial wound healing. *Curr Surg* 1990; 47(4):255-7.
37. Davidson SF, Brantley SK, Dask SK. The effects of ultraviolet radiation on wound healing. *Br J Plast Surg* 1991; 44(3):210-4.
38. Barbul A, Lazarou SA, Efron DT, Wasserkrug HL, Efron G. Arginine enhances wound healing and lymphocyte immune responses in humans. *Surgery* Aug 1990; 108(2):331-6.
39. Sank A, Chi M, Shima T, Reich R, Martin GR. Increased calcium levels alter cellular and molecular events in wound healing. *Surgery* 1989; 106(6):1141-47.
40. Greenwald DP, Zharzer LA, Padawer J, Levenson SM, Seltzer E. Zone II flexor tendon repair: effects of vitamins A, E, beta-carotene. *J Surg Res* 1990; 49(1):98-102.
41. Ahn ST; Mustoe TA. Effects of ischemia on ulcer wound healing: a new model in the rabbit ear. *Ann Plast Surg* 1990; 24(1):17-23.
42. Fahey TJ, Sadaty A, Jones WG, Barber A, Smoller B, Shires GT. Diabetes impairs the late inflammatory response to wound healing. *J Surg Res* 1991; 50(4):308-13.
43. Alvarez OM et al. The healing superficial skin wounds is stimulated by external electrical current. *J Invest Dermatol* 1983;81:144-51.
44. Brown GL et al. Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. *N Engl Med* 1979; 13:78-9.
45. Aydemir EH. *Dermatolojide yerel tedavi*. Tüzün Y, Kotogyan A ve Saylan T ed. *Dermatolojil*. Istanbul: Anka Ofset. 1985: 755-73.
46. Griffiths WAD, Ive FA and Wilkinson JD. Topical therapy. In: Rook A et al, eds. *Textbook of dermatology*. London: Blackwell, 1986: 2529-73.
47. Stern HS. Silver sulphadiazine and the healing of partial thickness burns: a prospective clinical trial. *Br J Plast Surg* 1989; 42(5):581-5.