

Yara İyileşmesi

WOUND HEALING

Pelin EKMEKÇİ*, Seher BOSTANCI**

* Uz.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

Özet

Yara iyileşmesi eksudatif faz, proliferatif faz ve rejeneratif faz olmak üzere temel olarak üç basamaktan oluşmaktadır. Her bir basamak; hücresel, fizyolojik ve biyokimyasal bir dizi olayın bütünleşmesi sonucu gerçekleşmekte olup, bir çok endojen ve eksojen faktör tarafından kontrol edilmektedir. Günümüzde halen ciddi sorunların yaşandığı yara tedavisinde, etkin ve başarılı yaklaşımların yapılabilmesi için yara iyileşmesi patogenezinin iyi bilinmesi gerekmektedir. Bu yazıda, yara iyileşme mekanizmaları ile yara iyileşmesini etkileyen endojen ve eksojen faktörler gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Yara iyileşmesi, Patogenez

T Klin Dermatoloji 2002, 12:114-120

Summary

Wound healing runs through three basic stages; exudative phase, proliferative phase and regenerative phase. Each phase includes specific overlapping cellular, physiologic and biochemical processes which are affected by various endogenous and exogenous factors. Pathogenesis of wound healing should be well-known for making successful and effective approaches in wound treatment. In this article, we reviewed the mechanisms and the factors affecting wound healing.

Key Words: Wound healing, Pathogenesis

T Klin J Dermatol 2002, 12:114-120

Vücut yapılarının bütünlüğünün bozulmasıyla ortaya çıkan doku kayıplarına 'yara' denir. Yara iyileşmesi; hücresel, fizyolojik ve biyokimyasal bir dizi olayın bütünleşmesi sonucu meydana gelmekte olup özellikle kronik yaraların tedavisi hekimler için büyük sorun oluşturmaktadır (1). Başarılı bir yara iyileşmesi sağlayabilmek ve tedavide en uygun yaklaşımı seçebilmek için, yara oluşum patogenezinin ve yara iyileşme mekanizmalarının tam olarak anlaşılması gerekmektedir.

Yara iyileşmesi birbiriyle örtüşmeler gösteren 3 ana fazdan oluşmaktadır: Eksudatif veya inflamatuvar faz, proliferatif faz, rejeneratif faz. Eksudatif faz yaklaşık 3 gün, proliferatif faz yaklaşık 10 gün ve rejeneratif faz yaklaşık 2 yıl devam eder (2).

Eksudatif (İnflamatuvar) Faz

a) Koagülasyon

Yaralanmayı takiben öncelikle yara bölgesindeki kanamanın durdurulması amacıyla koagülasyon sistemi aktive olur (2). Bu aşama

temel olarak fibrin depolanması ve polimerizasyonu ile trombosit degranülasyonunu içermektedir (3). Trombositler yara oluştuğunda ilk aktive olan hücrelerdir. Yara bölgesine geldiklerinde ekstraselüler matriks proteinlerinde bulunan selektin ve integrin reseptörlerine bağlanarak degranüle olurlar ve içlerinde tromboksanlar, prostaglandinler, serotonin, fibrinojen, fibronektin, Von Willebrand faktör, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), transforme edici büyüme faktörü $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) gibi faktörlerin de bulunduğu inflamatuvar hücreler için güçlü kemotaktik ve mitojenik özellikte olan çok sayıda faktörün salınımını sağlarlar. Bu faktörler bir yandan yara üzerini kapatan fibrin pıhtısı oluşumuna katkıda bulunurken, bir yandan da yara iyileşmesinin diğer basamaklarını oluşturacak hücresel yanıtı düzenlerler (2,4).

b) İnflamasyon ve immün yanıt

Bu aşama erken ve geç olmak üzere iki fazdan oluşur. Trombositlerden salınan kemotaktik faktör-

ler ve artan kan akımıyla birlikte bölgeye yoğun inflamatuvar hücre göçü olur. Erken fazda baskın olan hücreler nötrofillerdir. Nötrofillerin yara bölgesindeki primer görevleri, salgıladıkları proteolitik enzimlerle ortamdaki nekrotik materyalin debridmanı, yabancı cisim ve bakterilerin ortadan kaldırılmasıdır. Bunun yanı sıra çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin salgılanmasına da katkıda bulunurlar. Eğer yara bölgesi patojenik bir bakteri ile infiltre değilse ortamdaki nötrofil infiltrasyonu özellikle apoptozis yoluyla birkaç gün içerisinde azalır. Ancak enfekte olan veya yabancı cisim içeren yaralarda bölgeye nötrofil göçü devam eder, hatta abse formasyonları meydana gelir; bu durum inflamatuvar fazın uzamasına ve dolayısıyla yara iyileşmesinin gecikmesine neden olur (2,3).

İnflamatuvar fazın geç döneminde ortamdaki nötrofil sayısı azalırken, monosit ve makrofaj sayısı artış gösterir. Makrofajlar yara iyileşmesinin inflamatuvar fazını, sonraki fazlara bağlayan ve yara iyileşmesinde kilit rol oynayan hücrelerdir (5). Makrofajlar da öncelikle nötrofiller gibi ortamdaki patojenik mikroorganizmaları ve debrisini temizlerler. Aynı zamanda granülasyon dokusu oluşumu ve fibroblast proliferasyonunu başlatan ve geliştiren vazoaktif mediatörler, kemotaktik faktörler, büyüme faktörleri, proteazlar gibi çok sayıda biyolojik aktif mediatörün salınımını sağlarlar (3,6).

Erken dönemde gelişen tüm bu inflamatuvar olaylar yara iyileşmesinin temellerini oluşturur ve inflamatuvar fazın sonlarına doğru ortamdaki sitokin düzeylerinin de düşmesiyle birlikte monosit ve makrofajların ağırlıkta olduğu hücre infiltrasyonu giderek azalır (7).

Proliferatif Faz

Granülasyon dokusu oluşumu

Granülasyon dokusu oluşumu, inflamatuvar dönemle birlikte, ortamda açığa çıkan kemotaktik faktörler, büyüme faktörleri ve proteolitik enzimlerin indüksiyonuyla başlamaktadır. Granülasyon dokusunun ana bileşenlerini fibronektin, hyalüronik asit ve kollajenden oluşan gevşek bir matriks içinde yer alan yoğun makrofaj ve fibroblastlar ile makroskopik olarak granüler görünüme neden olan yeni kan damarları oluşturur.

Fibronektin ve hyalüronik asit, fibroblast ve makrofajların göç edip tutunabileceği bir iskelet görevi görür. Makrofajlardan salınan büyüme faktörleri ve kemotaktik faktörler; fibroblastların proliferasyonunu ve yeni kollajen sentezini uyarırlar. Endotel hücreleri de makrofajlardan salınan sitokinlerden etkilenir ve tomurcuklanma yoluyla yaranın orta kısımlarına doğru ilerler ve yeni damar oluşumlarını başlatırlar. Makrofaj ve fibroblastların yaşamlarını sürdürebilmeleri ve yara iyileşmesinin ilerleyebilmesi için gerekli olan oksijen bu yeni oluşan kan damarları yoluyla sağlanır (2,6).

Reepitelizasyon

İnflamatuvar dönem boyunca yara bölgesinin etrafındaki keratinositlerde de farklılaşmalar meydana gelir ve reepitelizasyon başlar. Yara oluşumunu takip eden ilk 2 gün, yara bölgesinin etrafındaki bazal tabaka keratinositleri aşırı bir proliferasyon gösterirler (7). Proliferasyon gösteren keratinositlerde bir taraftan da fenotipik bazı değişiklikler meydana gelir. Hücre içi tonofilamanlar kısalır, hücreler arası desmozomlar çözülür, sitoplazmik aktin filamanları oluşur ve epidermis ile dermis arasındaki bağlantı bozulur (5). Birbirlerinden ayrılan keratinositler yara alanına doğru göç etmeye başlarlar (2). Prolifere olan hücreler aynı zamanda fibronektin, fibrin ve hyalüronik asitten oluşan geçici bir matrixle sarılırlar. Proliferasyon ve migrasyon fazının sonlarına doğru bazal membranın ana proteinleri olan tip 4 kollajen, heparan sülfat ve laminin senteziyle yeni bir bazal membran oluşur. Bu arada keratinositler normal fenotiplerine geri dönerler ve yeni oluşan hemidesmozomlar aracılığıyla birbirlerine ve bazal membrana sıkıca bağlanırlar. (2,5,7)

Keratinosit proliferasyon ve migrasyonu bir dizi büyüme faktörü tarafından kontrol edilir. Bunların başında EGF, fibroblast büyüme faktörü 1-2-7 (FGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve TGFβ gelmektedir. Aynı zamanda keratinositlerin kendileri de TGF-β ve α, EGF, PDGF, granüosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), tümör nekrozis faktör α (TNF α) gibi bir takım sitokinler salgılayarak hem kendilerinin hem de

diğer hücrelerin proliferasyon ve aktivasyonlarına katkıda bulunurlar (8-11).

Fibroplazi

Fibroplazi döneminin ana hücreleri fibroblastlardır. Yara bölgesinin altındaki derin dermis ve yağ dokusu septalarından köken alan fibroblastlar; TGF, IGF-1, PDGF, konnektif doku büyüme faktörü (CTGF) gibi çeşitli büyüme faktörleri ile indüklenerek geçici matriks içine ilerler ve proliferasyon olurlar. Erken dönemde fibroblastlarda fibronektin reseptör miktarı artarken, kollajen reseptör miktarı azalır. Etraf normal deride de kollajen sentezi baskılanır, fibronektin sentezi ise artar. Fibronektin, fibroblastların ekstraselüler matrikse yapışmalarını sağlar, fibroblast migrasyonunu artırır ve yara kontraksiyonunu yönlendirir (2,12).

Fibroblastlar yara bölgesine göç edip, proliferasyon olurken bir yandan da fenotipik bazı değişikliklere uğrayarak kontraktıl bir kapasite kazanırlar ve miyofibroblastlar haline dönüşürler. İçerdikleri aktin mikroflamanları sayesinde yara kontraksiyonunu sağlarlar. Normal şartlarda miyofibroblastlar granülasyon dokusunun rezolüsyonunun gerçekleştiği apoptotik fazda ortamdan uzaklaştırılırlar. Ancak herhangi bir nedenle bölgede uzun süre kalmaları anormal skar kontraksiyonuna neden olur (7).

Anjiogenez

Neovaskülarizasyon granülasyon dokusu oluşumunun ana bölümüdür ve erken dönemde inflamatuvar olaylarla tetiklenir. Endotelial hücreler, plazminojen aktivatör ve kollajenaz gibi bir takım proteolitik enzimler salgılayarak damar bazal membranını parçalar ve perivasküler alana çıkarlar. Daha sonra bu bölgede proliferasyon olarak yeni kan damarlarını oluştururlar. Yara iyileşmesi ilerledikçe vaskülarizasyonu indükleyen büyüme faktörlerinin azalması ve proapoptotik faktörlerin artışıyla birlikte kan damarı sayısı da azalır (7).

Rejeneratif Faz

Bu dönem yara iyileşmesinin son dönemini oluşturmaktadır. Granülasyon dokusu oluşumuyla birlikte başlayan matriks sentezi zaman içinde

önemli değişiklikler gösterir. Geçici matriksde büyük yer tutan fibronektin ileri dönemlerde hızla elimine olurken, yerini önce tip III daha sonra da tip I kollajen demetleri alır. Fibronektin içeren geçici matriks proteazlar tarafından kolayca parçalanabilirken, özellikle tip I kollajen içeren kalıcı matriks oldukça sağlam ve dirençlidir. Erken matriksde yer alan bir diğer önemli komponent hyaluronik asittir. Hyaluronik asit fibroblast proliferasyonuna katkıda bulunan bir moleküldür ancak yara iyileşmesinin ileri evrelerinde miktarı azalır ve bunun yerini kollajen sentezi ve olgunlaşmasında önemli rolü olan kondroidin sülfat, dermatan sülfat gibi proteoglikanlar alır. Skar dokusunun oluşumu sadece kollajen sentezi ile değil aynı zamanda oluşan kollajenin yeniden yapılması, düzenlenmesi ve kollajen demetler arasında bağlantıların yeniden kurulmasıyla mümkün olur. Bu durumun düzenli bir şekilde yürüyebilmesi için kollajen sentezinin yanı sıra kollajen katabolizmasının da gerektiğinde devreye girmesi gerekmektedir. Bu katabolizma granülosit, makrofaj, epidermal hücreler ve fibroblastlardan salınan kollajenaz enzimleri aracılığıyla meydana gelir (2,13,14).

Yara iyileşme süreci ilerledikçe bölgedeki endotelial hücrelerin ve inflamatuvar hücrelerin sayısı giderek azalır ve kollajen matriks giderek daha kalın ve organize bir hale gelir. Bu durum skar gelişiminin temelini oluşturur. Skar olgunlaşması en az 2 yıl hatta daha uzun sürer ancak maksimum olgunluğa erişmiş bir skar dokusu bile normal derinin ancak %70'i kadar dayanıklılığa sahiptir (7).

Büyüme Faktörleri ve Yara İyileşmesi

Organizmada hücreler arası iletişimi sağlayan protein yapısındaki moleküllere sitokin adı verilir. Büyüme faktörleri; sitokinlerin bir alt grubu olup, temel olarak hücre proliferasyonunu stimüle etme özelliğine sahiptirler. Büyüme faktörlerinin yara iyileşmesini düzenleyici etkileri birkaç mekanizma üzerinden yürümektedir:

1. Kemotaktik aktiviteleri sayesinde inflamatuvar hücrelerin ve fibroblastların yara bölgesine göç etmesini sağlarlar

2. Hücre proliferasyonunu sağlayan mitojenik aktivite gösterirler
3. Anjiogenezi stimüle ederler
4. Ekstraselüler matriks oluşumu ve yapılınmasında düzenleyici rol oynarlar.

Yara iyileşmesinde etkili olduğu kanıtlanmış büyüme faktörleri; PDGF, FGF, TGF β , EGF, IGF, GMCSF, IL-1, IL-2 ve TNF α dır (4,8-11).

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)

Trombositler, makrofajlar, endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinden kaynaklanır. Makrofajların ve nötrofillerin kemotaksisini, fibroblast ve düz kas hücrelerinin kemotaksisini ve proliferasyonunu uyarır. Bir yandan kollajen, hyalüronik asit ve fibronektin sentezini stimüle ederken diğer taraftan kollajenaz aktivitesini artırır.

Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)

Asidik ve bazik olmak üzere başlıca iki tip FGF tanımlanmıştır. Her iki tip FGF de endotel hücrelerinin proliferasyonunu stimüle ederek anjiogenezi hızlandırır. Ayrıca bazik FGF fibroblastlar üzerine mitojenik etki göstererek kollajen sentezini artırır.

Transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β)

TGF- β ; özellikle trombosit, lenfosit, nötrofil ve makrofajlardan salınır. Hemen tüm hücrelerin TGF- β 'ya ait reseptörleri vardır. TGF- β , yara iyileşmesinin tüm basamaklarını etkileyen bir büyüme faktörüdür. Yara iyileşmesinin erken döneminde inflamatuvar fazın regülasyonunu sağlar. Aynı zamanda kollajen sentezini stimüle eden güçlü bir ajandır ve bu nedenle skar gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Hayvan çalışmalarında, yara oluşumunun erken döneminde, yara bölgesine TGF- β 'yı nötralize edici antikorların uygulanmasıyla skar gelişiminin azaltılabileceği gösterilmiştir (15,16).

Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)

Epidermal büyüme faktörü ilk bulunan büyüme faktörlerinden birisidir. EGF tüm epitelial hücrelerin proliferasyon ve migrasyonunu sağlayan bir ajandır. Bu nedenle reepitelizasyon aşamasında

oldukça önemli rol oynamaktadır. Aynı zamanda anjiogenezi ve kollajenaz aktivitesini uyarıcı özelliklere de sahiptir. Yapılan çalışmalarda EGF'nin yara bölgesine topikal uygulananın epitelizasyonu hızlandırdığı, ayrıca sistemik uygulanan metilprednizolonun yara iyileşmesini geciktirici etkisini azalttığı gösterilmiştir.

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (IGF1-2 veya Somatomedinler)

Büyüme üzerine önemli etkileri olan somatomedinler esas olarak hepatosit ve fibroblastlardan sentez edilirler. Yara iyileşmesinde PDGF veya FGF ile birlikte çalışarak fibroblast proliferasyonunu hızlandırırlar.

Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GMCSF)

GMCSF; T lenfositler, endotelial hücreler ve fibroblastlardan kaynaklanmakta olup yara bölgesine nötrofil ve makrofajların kemotaksisini, endotelial hücre proliferasyonunu ve granülasyon dokusu oluşumunu stimüle etmektedir.

Günümüzde yara iyileşmesi ile ilgili yapılan laboratuvar ve klinik çalışmaların çoğu ortamda eksik veya fazla miktarlarda bulunan büyüme faktörlerinin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini araştırmaya yöneliktir. Bu konudaki ilk çalışmalar akut olarak oluşturulan yaralardan elde edilen yara sıvısıyla yapılmış ve çok sayıda büyüme faktörü içeren bu sıvının epitelial hücreler ve fibroblastlar üzerine mitojenik etki gösterdiği saptanmıştır (10,17). Ancak daha sonra yapılan çok sayıda hayvan çalışmasında büyüme faktörlerinin yara bölgesine eksojen olarak uygulananın yara iyileşme hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunsa da pratik olarak çok önemli bir etkinlik oluşturmadığı görülmüştür (3). Bu konuda kliniğimizde yapmış olduğumuz bir çalışmada da ratlarda oluşturulan full thickness yaralara topikal olarak GMCSF uygulanmış ve serum fizyolojik uygulanan kontrol grubu ile yara iyileşme hızları karşılaştırıldığında; GMCSF uygulanan grupta iyileşmenin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha hızlı olduğu ancak pratik anlamda, tedavinin maliyeti de göz önüne alındığında, komplike olmayan yaralar için öncelikle seçilecek tedavi ajanı olmadığı düşünülmüştür (18).

Her ne kadar son yıllarda özellikle PDGF (Regranex), TGF β ve trombosit alfa granüllerinden elde edilen kombine büyüme faktörlerinin (Procuren) kronik ülser tedavisinde kullanımıyla ilgili çalışmaların ön sonuçları başarılı bulunsa da bu ajanların uygulanımında kullanılacak taşıyıcı sistemler, dozaj veya kullanım süreleri ile ilgili standard veriler bulunmamaktadır (10,15-23) Aynı zamanda mevcut rekombinant büyüme faktörlerinin hiçbirisi henüz yara iyileşmesinde kullanım amacıyla FDA onayı almamıştır (10).

Proteinazlar ve Yara İyileşmesi

Büyüme faktörlerinin yanı sıra bunların inaktivasyonunu sağlayan proteinazlar ve bu iki grup arasındaki denge de yara iyileşmesini önemli ölçüde etkilemektedir. Proteinazların miktar ve fonksiyonlarındaki artış büyüme faktörü miktarında azalmaya neden olmakta, bu da yara iyileşmesini bozmaktadır. Ancak diğer taraftan başarılı bir yara iyileşmesi olabilmesi için ortamda proteinazların var olması da şarttır. Yara iyileşmesinin erken evrelerinde proteinazlar bölgedeki nekrotik materyal ve ölü enfeksiyöz partiküllerin uzaklaştırılmasını sağlar. Proteinazların bir grubu olan kollajenazlar ise dermal matriks yapılıncası sırasında yoğun olarak oluşan tip 1 ve tip 3 kollajenin degradasyonunu sağlayarak aşırı fibrotik doku gelişimini engellerler (13,14).

Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

1. İnfeksiyon

Yara iyileşmesinin erken fazı ile enfeksiyonlarda oluşan inflamatuvar yanıt birbiriyle büyük benzerlik gösterdiği için yara bölgesinde kolonizasyon mu yoksa enfeksiyon mu olduğunu ayırt etmek genellikle güçtür. Her ne kadar klinik düzeyde belirgin bir enfeksiyonun yara iyileşmesini geciktirdiği bilinse de, yapılan çalışmalarda bakteriyel kolonizasyonun her zaman negatif etkinlik göstermediği hatta belli düzeylerde inflamasyonu stimüle ederek yara iyileşmesini hızlandırdığı saptanmıştır. Bu nedenle bir çok otör klinik olarak belirgin enfeksiyon bulgusu olmadan sadece yara kültürlerine dayanarak antibiyotik tedavisi verilmesini önermektedirler. Ancak özellikle uzun

süre iyileşmeyen, nekrotik yaralarda Proteus mirabilis, pseudomonas aeruginosa ve bakteroides türü mikroorganizmalar bulunabilir. Bu tür durumlarda antibiyogramla belirlenmiş bir antibiyotik tedavisi mutlaka gereklidir (24-27).

2. Diabetes Mellitus

Diabetik hastalarda kan viskozitesinde artış ve mikrovasküler trombozlarla kan akımının bozulması, humoral ve hücrel immünitenin zayıflaması buna bağlı olarak yara iyileşmesi için gerekli olan inflamatuvar yanıtın yeterli düzeyde gelişememesi, şiddetli ve tedaviye dirençli enfeksiyonların gelişimi diabetik hastalarda yara iyileşmesini geciktiren başlıca nedenlerdir (7,28).

3. Protein Eksikliği

Yara iyileşmesi sırasında protein sentezi ve glukoneogenez için amino asitlere ihtiyaç vardır. Protein eksikliği durumunda; humoral immünite, hücrel immünite, fagositoz ve bakteri inaktivasyonu bozulur. Kollajen sentezinde de azalma meydana gelir. Ayrıca hipoalbuminemiye bağlı gelişen ödem, sekonder olarak bölgede beslenme bozukluğuna neden olur (24).

4. Vitamin Eksiklikleri

a) A vitamini: Glikoprotein ve proteoglikan sentezi için gerekli olup eksikliğinde epitelizasyon gecikir, kollajen sentezi ve stabilitesi bozulur.

b) C vitamini: Kollajen sentezinin hidroksilasyon basamağında yer alan C vitamininin eksikliğinde özellikle kapiller duvar bütünlüğünün sağlanmasında önemli rol alan tip III ve tip IV kollajenin stabilitesinde bozulma meydana gelmekte ve kapiller frajilite artmaktadır. Bunun dışında makrofaj migrasyonunda ve fonksiyonlarında bozulma, nötrofil migrasyonunda bozulma, kompleman ve immünglobulin sentezinde azalma meydana gelir.

c) K Vitamini: Bu vitamine bağlı koagülasyon faktörlerinde meydana gelen bozulma nedeniyle yara iyileşmesi olumsuz yönde etkilenir. Fc II, VII, IX ve X'un fonksiyon bozukluğu yara bölgesinde kanama ve sekonder olarak bakteriyel enfeksiyon gelişimine neden olur ve yara iyileşmesi gecikir (7,24).

5. İlaçlar

a) Glukokortikoidler: Granülasyon dokusu oluşumunu, epidermal rejenerasyonu, makrofaj kemotaksisini, fibroblast proliferasyonunu, kollajen sentezini, ve glikozaminoglikan sentezini inhibe ederler. Bunların yanı sıra kollajen degradasyonunu ve neovaskülarizasyonu stimüle ederler.

b) Sitostatikler: Özellikle inflamatuvar yanıtın baskılanmasıyla yara iyileşmesini inhibe edici etki gösterirler.

c) Kolşisin: Vazokonstrüksiyona neden olarak kan akımında azalma meydana getirir. Kollajen sentezini inhibe eder, kollajenolitik aktiviteyi artırır.

d) Penisilamin: Kollajen demetleri arasındaki bağlantıyı ve stabiliteyi sağlayan metallo enzim lizil oksidazı inhibe eder.

e) Antibiyotikler: Tetrasiklin, gentamisin, kloramfenikol gibi antibiyotiklerin ve çoğu anti-septik ajanın granülasyon dokusu oluşumunu ve epitelizasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca tetrasiklinin matriks yapılanmasında önemli rol oynayan metalloproteinaz enzimini inhibe edici etkinlik gösterdiği saptanmıştır.

f) Kalsitonin: Tavşanlarda yapılan çalışmalarda intramüsküler kalsitonin uygulamasının protein sentezini artırdığı, keratinosit proliferasyonu ve kollajen sentezini uyardığı görülmüştür (13,24,29).

6. Bağ Dokusu Hastalıkları

Ehlers Danlos sendromu, osteogenesis imperfekta gibi kollajen sentezinin bozulduğu kongenital bağ dokusu hastalıklarında da yara iyileşmesi bozulur.

7. Eser Element Eksiklikleri

a) Çinko (Zn): Bir çok koenzim kompleksinin parçası olup ciddi eksikliklerinde lenfosit fonksiyonlarında bozulma, infeksiyonlara yatkınlık ve yara iyileşmesinde bozukluklara neden olabilmektedir. İyileşmeyen bacak ülserleri olan kişilerde Zn metabolizmasıyla ilgili bozukluklar söz konusu olabilmekle birlikte, Zn takviyesinin ancak ciddi Zn eksikliği olan kişilerde iyileşmeyi hızlandırdığı tespit edilmiştir.

b) Demir: Demir eksikliği, anemi ve doku hipoksisi oluşturması nedeniyle yara iyileşmesini geciktirmektedir. Ayrıca demir eksikliği olan kişilerde bakteri inaktivasyonu bozulmakta ve enfeksiyon riski artmaktadır (7,24,30).

Yara İyileşmesi-Yaş İlişkisi

1. trimesterdeki embriyolarda oluşturulan yaralar tam rejenerasyonla iyileşmektedirler. 2. trimesterde yani geç embriyonik veya erken fetal dönemde oluşturulan yaralar ise skar gelişimi olmadan iyileşmekte ancak bölgedeki deri eklerinde rejenerasyon olmamaktadır. 3. trimesterden itibaren ise skar oluşumu başlamaktadır. Çocuklar ve genç erişkinlerde yara iyileşmesi çok hızlıdır ancak iyileşme belirgin bir skar gelişimi ile birlikte olur (7,31). Embryonik yara iyileşmesinin skarsız olmasının en önemli nedeni inflamatuvar yanıtın bu dönemde az olmasıdır. Embryonik ve fetal dönemde immün sistem daha az gelişmiştir. Yara bölgesinde daha az inflamatuvar hücre olur. Ayrıca ortamdaki büyüme faktörü miktarı da azdır. Yaşın ilerlemesiyle birlikte yara iyileşme hızı da yavaşlamaktadır. İnflamatuvar yanıt daha yavaş ve azdır, epitelizasyon yavaşlar, keratinosit proliferasyonu yavaşlar, sitokin profilinde değişiklikler olur, aktif proteazların (matriks metalloproteinaz, elastaz) düzeylerinde artış meydana gelir. Bu durum yaşlı hastalarda ülser oluşumuna da predispozisyon yaratır. Nitekim kronik ülserlerin çoğu artmış proteolitik enzim düzeyleri ile karakterizedir. Ancak yaşlılarda yara iyileşme hızını azaltan bu negatif faktörler skar gelişiminin de daha az olmasını sağlamaktadır (7,24,31).

Yara iyileşmesinde yaş dışında cinsiyet ve pre-post menapozal dönemlerin etkisi de araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda postmenapozal kadınlarda yara iyileşmesinin daha yavaş ancak skar gelişiminin daha az olduğu görülmüştür. Bu durum östrojenin de yara iyileşmesi üzerinde etkileri olabileceğini düşündürmüştür. Yara bölgesine eksojen olarak eklenen östrojenin yara iyileşmesini hızlandırdığı ancak skar gelişimini de arttırdığı tespit edilmiştir. Ancak yaşlı ve kronik ülserleri olan hastalarda topikal östrojen tedavilerinin kullanılması yara iyileşmesini hızlandırabilecek bir alternatif olarak kabul edilmektedir (32).

KAYNAKLAR

1. Kundakçı N. Doku harabiyetinin nedenleri. In: Erdem C, Çelebi C, eds. Tüm yönleriyle yara iyileşmesi. Ankara, Ayrıntı Matb. Ltd. Şti., 1996; 8-16.
2. Clark RAF. Cutaneous tissue repair: Basic biologic considerations. J Am Acad Dermatol 1985; 13: 701-25.
3. Hatz RA, Niedner R, Vanscheidt W. Physiology of wound healing. In: Schildberg FW ed. Wound healing and wound management. Berlin, Springer-Verlag GmbH Co. 1994; 1-16.
4. Çiğler S. Yara iyileşmesi ve büyüme faktörleri. In: Erdem C, Çelebi C, eds. Tüm yönleriyle yara iyileşmesi. Ankara, Ayrıntı Matb. Ltd. Şti., 1996; 20-6.
5. Clark RAF. Mechanisms of cutaneous wound repair. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. Dermatology In General Medicine. Vol I. 4th ed. , NewYork, Mc Graw Hill Inc., 1993, 473-84.
6. Huggins B. Trauma physiology. Nurs Clin North Am 1990; 25: 1-11.
7. Ferguson MWJ, Leigh IM. Wound healing. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL, eds. Textbook of Dermatology. 6th ed. Oxford, Blackwell Scientific Pub. 1997: 337-51.
8. Schultz G S, White M, Mitchell R. Epithelial wound healing enhanced by transforming growth factor alfa and vaccinia growth factor. Science 1987; 235: 350-2.
9. Lynch SE, Colvin RB, Antoniades HN. Growth factors in wound healing- single and synergistic effects on partial thickness porcine skin wounds. J Clin Invest 1989; 84: 640-6.
10. Greenhalgh DG. The role of growth factors in wound healing. J Trauma: Injury, infection and critical care. 1996; 41: 159-65.
11. Tsuboi R, Shi CM, Sato C. Co administration of insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding protein-1 stimulates wound healing in animal models. J Invest Dermatol 1995; 104: 199-203.
12. Ihlberg L, Haukipuro K, Risteli L. Collagen synthesis in intact skin suppressed during wound healing. Ann Surg 1993; 217: 397-403.
13. Davidson JM. Proteinases in wound repair. In: Abatangelo G, Donati L, Vanscheidt W, eds. Proteolysis in wound repair. Berlin, Springer-Verlag GmbH.Co. 1996; 1-11.
14. Hatz RA, Von Jan NCS, Schildberg FW. The role of collagenase in wound healing. In: Westerhof W, Vanscheidt W, eds. Proteolytic enzymes and wound healing. Berlin, Springer-Verlag GmbH Co. 1994; 75-87.
15. Krummel TM, Mivhna BA, Thomas BL. TGF- β induces fibrosis in a fetal wound model. J Pediatr Surg 1988; 23: 647-52.
16. Shah M, Foreman DM, Ferguson MWJ. Control of scarring in adult wounds by neutralising antibody to transforming growth factor- β . Lancet 1992; 339:213-4.
17. Katz MH, Alvarez AF, Kirsner RS. Human wound fluid from acute wounds stimulates fibroblast and endotelial cell growth. J Am Acad Dermatol 1991; 25: 1054-8.
18. Anadolu R, Boyvat A, Ekmekçi P. Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktörün yara iyileşmesi üzerindeki etkileri. Turk J Dermatopathol 1998; 7: 100-108.
19. Greenhalgh DG, Sprugel KH, Murray M.J. PDGF and FGF stimulate healing in the genetically diabetic mouse. Am J Pathol 1990; 136: 1235.
20. Albertson S, Hummel RP, Breeden M. PDGF and FGF reverse the healing impairment in protein malnourished diabetic mice. Surgery 1993; 114: 368.
21. Lynch SE, Colvin RB, Antoniades HN. Growth factors in wound healing: Synergistic effects on partial thickness skin wounds. J Clin Invest 1989; 84: 640.
22. Robson MC, Philips LG, Lawrence WT. The safety and effect of topically applied recombinant basic fibroblast growth factor on the healing of chronic pressure sores. Ann Surg 1992; 216: 401.
23. Braddock M, Campbell CJ, Zuder D. Current therapies for wound healing: electrical stimulation, biological therapeutics and the potential for gene therapy. Int J Dermatol 1999; 38: 808-17.
24. Reed BR, Clark RAF. Cutaneous tissue repair: Practical implications of current knowledge II. J Am Acad Dermatol 1985; 13: 919-41.
25. Hutchinson JJ, Lawrence JC. Wound infection under occlusive dressings. J Hosp Inf 1991; 17:83-94.
26. Daltrey DC, Rhodes B, Chattwood JG. Investigation into the microbial flora of healing and non healing decubitus ulcers. J Clin Pathol 1981; 34: 701-705.
27. Degreef HJ. How to heal a wound fast. Dermatol Clin 1998; 16: 365-75.
28. Morain WD, Colen LB. Wound healing in diabetes mellitus. Clin Plast Surg 1990; 17: 493-9.
29. Fishel Rhonda, Barbul A, Wassekrug HL, Penberthy LT, Rettura G, Efron G. Cyclosporine A impairs wound healing in rats. J Surg Res 1983; 34: 572-5.
30. Kurumlu Z, Çelebi CR. Yara iyileşmesi ve beslenme. In: Erdem C., Çelebi C, eds Tüm yönleriyle yara iyileşmesi. Ankara, Ayrıntı Matb. Ltd. Şti. 1996; 61-3.
31. Parlak M, Eşrefoğlu M. Fetal doku onarımı. In: Erdem C., Çelebi C, eds. Tüm yönleriyle yara iyileşmesi. Ankara, Ayrıntı Matb. Ltd. Şti. 1996; 67-72.
32. Calvin M. Oestrogens and wound healing. Maturitas 2000; 34: 195-210.

Geliş Tarihi: 05.02.2001

Yazışma Adresi: Dr.Pelin EKMEKÇİ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, ANKARA