



YUMUŞAK DOKUDA YARA İYİLEŞMESİ, ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE SKAR REVİZYONU

SOFT TISSUE WOUND HEALING, EFFECTING FACTORS AND SCAR REVISION

Arş. Gör. Dt. Hümeyra YAZAR*

Prof. Dr. İnci Rana KARACA*

Makale Kodu/Article code: 2383

Makale Gönderilme tarihi: 24.08.2015

Kabul Tarihi: 16.12.2015

ÖZET

Yara iyileşmesi birbirini takip eden ve iç içe geçen; hemostatik ve inflamatuvar reaksiyonlar, proliferatif faz ve onu izleyen yeniden yapılanma ve olgunlaşma fazı olmak üzere 3 aşamadan oluşan karmaşık bir süreçtir. Yara iyileşme süreci yara alanına salınan çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından sıkı bir şekilde düzenlenmektedir. Buna ek olarak bazı faktörler de bu karmaşık olayları etkileyebilmektedir. Bu faktörler; dokunun travmatize olması, kanama kontrolünün sağlanması ve yaranın debridmanı, dokunun kanlanması, diyabet, bağışıklık sistemi, radyasyona maruz kalma ve hiperbarik oksijen terapisi olarak anlatılmıştır. Bu faktörler yaranın enfekte olmasına ya da yarada açılmaya sebep olarak kronik veya iyileşmeyen yaralara sebep olabilmektedir. Ayrıca iyileşme sürecindeki herhangi bir aksaklık kalıcı inflamasyona ve hücre dışı matriks bileşenlerinin fazla salınmasına sebep olarak hipertrofik skar ya da keloid oluşumuna neden olabilir. Uzun yıllardır araştırmacılar bu sıkıntılı durumların çözümü için çalışmaktadırlar. Eksizyonel teknikler, kamuflaj teknikleri ve yüzey yenileme teknikleri skar revizyonu için kullanılmakta; büyüme faktörleri, gen terapisi, dermal ürünler ise hem skar revizyonunda hem de iyileşmeyen yaralarda kullanılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Yara İyileşmesi, Keloid, Skar

ABSTRACT

Wound healing is a complex process that can be divided into 3 continuous and overlapping process; a hemostatic and inflammatory reactions, proliferative phase leading to remodelling and maturation. Wound healing process are strictly regulated by multiple cytokines and growth factors released at the wound site. In addition that many factors can be effected this complex cascade. The factors discussed tissue trauma, hemostasis and wound debridement, tissue perfusion, diabetes, immunocompromise, radiation injury, hyperbaric oxygen therapy, age and nutrition. This factors may lead to chronic or non healing wounds because of wound infection or dehissens. On the other hand, any malfunction in the healing process like persistent inflammation and an overproduction of extracellular matrix componenets may resulted in excessive fibrosis like hypertrophic scars and cheloids. For many years researchers study to solve all this trouble situations. Excisional techniques, camouflage techniques and resurfacing techniques are used for scar revision and growth factors, gene therapy, skin substitutes are used both of excessive scar tissue revision and non-healing wounds.

Key words: Wound Healing, Cheloid, Scar

YUMUŞAK DOKUDA YARA İYİLEŞMESİ, ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE SKAR REVİZYONU

Yara; herhangi bir ajanın fiziksel hasar yaratmasıyla vücuttaki dokunun normal bütünlüğünün bozulmasıdır ¹.

Yaralar; akut ve kronik olarak oluşabilmektedir. Akut yaralar cerrahi, travmatik, patolojik veya

iskemik olaylar sonucu oluşmaktadır. Ameliyathane ortamında oluşturulan cerrahi yaraların, oluşturulduğu anatomik bölgeye ve bölgenin mikrobiyal florasına bağlı olarak değişen derecelerde kontaminasyon riski vardır. Sonraki iyileşme dönemi yaranın temiz kalma ya da kontamine olma derecesinden etkilenmektedir. Künt ya da penetran travmadan kaynaklanan travmatik yaralanmalar; dokuda laseras-

*Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD



yon, abrazyon hatta doku kaybıyla sonuçlanmaktadır. Travmatik yaralanmaların diğer oluş biçimleri; doku pH'ında değişim, proteinlerde denatürasyon ve lokal iskemiyle yaralanmaya sebep olan dokunun aşırı ısıya, radyasyona ya da yakıcı kimyasallara maruz kalmasını içermektedir^{2,3}. Tedavi sırasında dokunun ezilmesine ve kurumasına sebep olacak şekilde travmatik çalışma da dokuların zarar görmesine neden olmaktadır³. Yaralanma sonrası 8 hafta içinde iyileşmeyen yaralar için kronik yara tanımı kullanılmaktadır. Bu tür yaralar genellikle alt ekstremitelerde diyabet, venöz yetmezlik ya da arteriyel kanlanmanın eksikliği sonucunda oluşmaktadır⁴.

Yara iyileşmesi ve tedavisi medikal literatürde yüz yıllardır tartışılan konulardan biridir. Her iyileşme sürecinde aynı olaylar, doku tipi ya da yaralanma sebebinden bağımsız olarak aynı sıra ile meydana gelmektedir. 18. ve 19. yüzyıllarda cerrahi ve anestezi-deki ilerlemeler uygulanan tedavilerin iyi bir şekilde sonuçlanmasına olanak vermiş, 1980 ve 1990'larda temel bilimlerdeki keşifler, doktorların hücre ve moleküler biyolojik teknikleri yara iyileşmesinde kullanabildiklerini ve iyileşmeyi hızlandırabildiklerini göstermiştir. Yine de son iki dekattaki ilerlemelere ve yara iyileşmesinin patofizyolojisinin aydınlatılmasına rağmen iyileşmeyen ya da aşırı iyileşen yaralar gibi komplikasyonlar veya tümörler gibi kontrolsüz büyüyen dokular hâlâ tam olarak anlaşılabilir değildir⁵.

Rejenerasyon ve Onarım

Kaybolan dokunun yerine konması rejenerasyon (yenilenme) ve onarım olarak iki şekilde meydana gelmektedir. Kaybolan dokuların yerine benzer bir doku oluşarak meydana gelen iyileşmeye rejenerasyon, daha az özelleşmiş bir doku ile iyileşmesine ise onarım denir. Rejenerasyon dokunun yapısal ve fonksiyonel olarak yaralanma öncesindeki durumundan farksız bir şekilde iyileşmesidir. Bunun tersine, eğer doku bütünlüğü fibröz ya da konnektif doku yapısındaki skar formasyonuyla sağlanmışsa bu tür iyileşmeye onarım denir⁶.

Yara iyileşmesinin fazları:

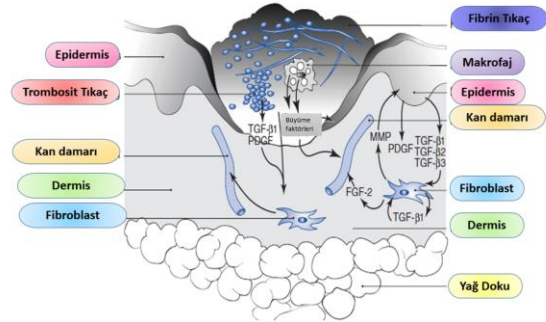
Yara iyileşmesi; dokunun bütünlük ve fonksiyonel kapasitesini geri kazanmaya yönelik olarak işleyen karmaşık ve kendi içinde bütünlük arz eden, hücre ve moleküler bir dizi olaylar sonucu gerçekleşmektedir. Bu olaylar temelde 3 faza ayrılır. Bunlar;

- 1- Hemostaz ve inflamasyon,
- 2- Proliferasyon (hücrelerin çoğalması),

3- Yeniden yapılanma ve olgunlaşmadır^{7,8}.

Bu fazların herhangi birinin sekteye uğraması ya da uzun sürmesi, yara iyileşmesinde gecikmeye ya da iyileşemeyen yaranın kronik hale gelmesine neden olmaktadır⁹.

1- Hemostaz ve inflamasyon fazı: Şiddetli doku yaralanmaları kan damarlarının devamlılığının bozulmasına ve sonuç olarak kan bileşenlerinin damar dışına çıkmasına sebep olmaktadır⁸. Bu faz damarlarda vazokonstriksiyon ile kısa süreli hemostazın sağlanmasıyla başlamakta ve bunu damar lümeninde fibrin tıkaç oluşturup hücre migrasyonu amacıyla geçici bir iskelet yapı meydana getirmek üzere koagülasyon ve trombosit çökmesi izlemektedir^{6,8}. Fibrinojen, fibronektin ve trombospodini de içeren koagülasyonu uyarıcı çeşitli öncül faktörler yaralanmış hücrelerden salınmakta ve koagülasyon mekanizmasını başlatmaktadır. Pıhtı ve yara çevresindeki dokulardan proinflatuar sitokinler ve büyüme faktörleri; Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF-Platelet Derived Growth Factor), Damar Endoteli Büyüme Faktörü (VEGF-Vascular Endothelial Growth Factor), Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF-Fibroblast Growth Factor), Epidermal Büyüme Faktörü (EGF-Epidermal Growth Factor), Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β (TGF- β – Transforming Growth Factor- β) salınmaktadır⁸. (Şekil 1). Hemostaz sağlanmadan iyileşme süreci devam edemez¹⁰.



Şekil 1. Yaralanmayı takiben hemostazı korumak ve hücre göçü için geçici bir matris oluşturmak için trombositler bir tıkaç oluşturur. Aktifleşen makrofaj ve fibroblastlardan salınan sitokinler; hücre dışı matrisin yıkımını ve yeni kan damarı oluşumunu sağlayarak granülasyon dokusu oluşumunu başlatırlar. Epidermis ve ciltteki fibroblastlar arasında olan hücreler arası etkileşim; büyüme faktörleri, (MMP) Matris Metalloproteinazlar ve TGF- β ailesi üyeleri aracılığıyla karşılıklı sinyaller tarafından artırılır⁶.

İnflamasyon; organizmayı kan kaybına karşı korumak, yabancı madde invazyonunu önlemek ve yarayı onarıma hazır hale getirmek için gelişen bir

reaksiyondur ¹¹. Hemostaz sağlandığında, inflamatuvar hücreler yara alanına doğru hareket etmekte, apoptotik hücreleri ve bakterileri yaralanma alanından uzaklaştırmaya başlamaktadır. Yara alanında inflamasyonun klinik belirtileri olan lokalize ödem, ağrı, kızarıklık, ısı artışı olmaktadır. İnflamasyonun erken fazında nötrofiller baskın hücrelerdir ancak proliferatif faza geçerken çoğalan makrofajlar ve T lenfositler, nötrofillerin sayılarını hızla düşürmektedir ⁸. Bu faz, inflamasyonun uzamasına neden olacak herhangi bir faktör bulunmuyorsa 3-5 gün içinde sona ermektedir ^{6,11}.

2- Proliferasyon fazı: Yaralanma sonrası 3. günde başlamakta ve 3 hafta kadar devam etmektedir ⁶. Proliferatif faz epitel hücrelerinin proliferasyonu ve geçici matrikse göç etmeleri ile karakterizedir ⁸. İnflamatuvar faz sırasında salınan sitokinler ve büyüme faktörleri proliferasyon fazının da başarılı bir şekilde tamamlanmasını sağlamaktadır ⁶. Bu fazın ana olayları; geçirgen bir bariyer oluşturulması, kan desteğinin sağlanması ve yaralanmış dokunun güçlendirilmesidir ¹². İlk önemli basamak yenilenen dokularda artan metabolik ihtiyacı karşılamak ve oksijen desteği sağlamak amacıyla mikro dolaşımın düzenlenmesidir ⁶. Bu fazda inflamatuvar hücreler, fibroblastlar ve yeni gelişmekte olan kan damarları içeren pembe granüler doku oluşumu fark edilmektedir. Yara bölgesindeki inflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler ve büyüme faktörlerine cevap olarak fibroblastlar yeni hücre dışı matriks ve olgunlaşmamış Tip III kollajen sentezlemeye başlamaktadır. Ayrıca bir dizi büyüme faktörü salgılayan uyarılmış fibroblastlar bir "geri bildirim (feedback) döngüsü" oluşturarak iyileşme sürecini desteklemektedir. Kollajen birikimi yaranın gerilmeye karşı direncini hızla artırır ⁶. Yara kenarlarındaki bazal tabakadan köken alan epitel hücreleri yaranın üzerinde yeni bir yüzey oluşturur. Yeniden epitelize olma süreci ağız mukozasında deriye göre daha hızlı olmaktadır. Epitel kenarlar birleştiğinde kontakt inhibisyon lateral yönde olan proliferasyonu durdurmaktadır ^{6,13}. Yara kontraksiyonu, fibroblastların bir kısmının miyofibroblastlara dönüşümü sonucu olmaktadır ve kontraksiyon miktarı yaranın derinliğine ve konumuna bağlıdır ^{6,14}.

3- Yeniden yapılanma ve olgunlaşma fazı: Yara bölgesindeki fibroblast sayısının azaldığı, kollajen üretiminin dengeye ulaştığı, epitelizasyonun tamamlandığı, kapiller yoğunluğunun azalmasıyla yara alanının renginin soluklaştığı, yara gerilim direncinin

arttığı, skar dokusunun hacminin azaldığı ve sonuçta iyileşmiş skar dokusunun oluştuğu evredir ¹⁵. İyileşen yaradaki metabolik ihtiyacın azalmasına bağlı olarak kapiller ağ gerilemeye başlar. Sitokin ve büyüme faktörlerinin etkisiyle kollajen matriks devamlı yıkılmakta, yeniden sentezlenmekte, organize olmakta ve çapraz bağlarla skar içinde stabilizasyonu sağlanmaktadır. Fibroblastlar ortadan kaybolmaya başlar ve proliferasyon fazında depolanan Tip III kollajen daha güçlü olan Tip I kollajen ile yer değiştirmektedir. Skar dokusundaki kollajen liflerin yeniden düzenlenmesi ve artan çapraz bağlarla iyi organize olmaları sonucunda skar dokusunun gerilim gücü zamanla artarak orijinal dokunun gerilim gücünün %80'ine ulaşır ^{6,11,14}. Skar dokusundaki kollajen ve hücre dışı matriksin dengesi; düzenleyici sitokinlerin kontrolü altında büyük oranda serin proteazlar ve matriks metalloproteinazlar aracılığıyla düzenlenmektedir. Yeniden yapılanma-olgunlaşma fazı bir kaç yıl sürebilmekte ve matriksteki yıkım ve yapım arasında ince bir dengeyi gerektirmektedir. Bu denge bozulursa yıkımın fazla ya da az olması sonucunda aşırı skar oluşumu ya da yarada açılma meydana gelmektedir ⁶.

Yara iyileşmesini etkileyen faktörler:

1- Dokunun travmatize olması: Cerrahi prosedürde insizyonun yapılmasından yaranın suture edilmesine kadar işlemin her aşamasında asıl göz önüne alınması gereken; dokuya uygulanan cerrahi travmanın en aza indirilmesinin daha hızlı bir yara iyileşmesini desteklediğidir ⁶.

2- Kanama kontrolünün sağlanması ve yaranın debridmanı: Devamlılığı bozulan damarlardan ya da aşınan yüzeylerden sızıntı şeklinde gelen kanamalar cerrahin alttaki dokuları görmesini engellemektedir. Yaranın kapatılmasından önce tam bir kanama kontrolü sağlanması işlem sonrası hematoma oluşmasını engeller. Yara alanında kan ya da serum birikmesi mikroorganizmaların büyümesi için ideal bir ortam oluşturmakta ve ek olarak üzerinde bulunan dokuların nekroze olmasına sebep olabilmektedir. Kanama kontrolünü sağlamak amacıyla uygulanan teknikler sonraki dönemde yara iyileşmesinin süresinin uzamasına neden olacak şekilde agresif olmamalıdır. Ameliyat sonrasında yara içerisine dren yerleştirilmesi ya da yara alanı içinde ölü boşluk kalmasını önlemek amacıyla basınç uygulaması yapılabilmektedir. Devitalize dokular ya da yara içerisindeki yabancı cisimler bakteriler için barınak olurken aynı zamanda bakterilerin bağıışıklık



sisteminden korunmasını da sağlamaktadır. Nekrotik dokudaki ölü hücreler ve hücre artıkları konak savunmasını azaltmakta ve enfeksiyon oluşumunu desteklemektedir¹⁶. Nekrotik doku varlığı uzamış inflamatuvar cevaba sebep olurken aynı zamanda yara iyileşmesinde mekanik bir engel teşkil ederek yara yüzeyinin epitelizasyonunu sınırlamaktadır. Bu yüzden cansız dokular ve yabancı cisimler yaradan uzaklaştırılarak, mikroorganizmaların, toksinlerin ve yara iyileşmesini engelleyen diğer içeriklerin sayıca azalması sağlanmalıdır⁶.

3- Dokunun kanlanması: Doku kanlanmasının zayıf olması, iyileşmenin önündeki ana engellerden birisidir^{17,18}. Oksijenin varlığı; prolin ve lizin hidrosilasyonu, pro-kollajen lifler arasında çapraz bağların kurulması, kollajenin taşınması, fibroblast ve epitel hücrelerinin çoğalması, lökositlerin etkili bir şekilde işlev yapabilmesi, anjiyogenez ve diğer süreçler için zorunludur. Yara kenarlarındaki göreceli hipoksi fibroblastik cevabı arttırmakta, tamir için gerekli olan diğer hücresel elemanların da yara alanına göçüne yardım etmektedir. Bununla beraber dokuda çok düşük olan oksijen seviyesi enfekte edici bakteriler tarafından üretilen laktik asitin dokudaki pH'ı düşürmesi ile birlikte yara iyileşmesinin bozulmasına katkıda bulunmaktadır. Proteazlar ve glikozidazların salınımını hücre lizisi izlemekte ve hücre dışı matrikste yıkım gerçekleştirmektedir¹⁹. Bozulan lokal dolaşım besinlerin, oksijenin ve antikorların yara alanına taşınmasını da aksatmaktadır. Yara gerilimi üzerinde etkili olan kollajenin sentezi yara alanındaki oksijen dağılımıyla ilişkilidir. Çoğu iyileşme problemi diyabet, radyasyona maruziyet, kılcal damarlardaki ateroskleroz, kronik enfeksiyonlar ve bozulmuş kardio-pulmoner duruma bağlı olarak lokal doku kanlanmasının bozulması sonucunda oluşmaktadır⁶.

Cerrahi işlem sonrası yara dokusunun mikro dolaşımı bakteriyel kontaminasyona karşı direnci belirler²⁰. Kaba manüplasyon, koter ya da dokunun uzun süreyle hava ile kurutulması, dokudaki dolaşımın zayıflamaya eğilimli olması ve enfeksiyona yatkınlık dokuda iskemi meydana getirebilmektedir. Benzer şekilde, süturun sıkı olması ya da uygunsuz bir yerden atılması, flep tasarımının kötü olması, hipovolemi, anemi ve periferik damarsal hastalıklar da doku iskemisine neden olarak yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir⁶.

Sigara kullanımı dokunun oksijenlenmesinde

azalmaya yol açmaktadır²¹. Sigara içmek ayrıca karboksi-hemoglobin seviyesini, trombosit çökmesini ve kanın viskozitesini arttırırken, kollajen birikimini ve prostasiklin oluşumunu azaltmakta; tüm bunlar da yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir. Sigara kullanan hastalarda, operasyon öncesinde doku oksijenlenmesini arttırabilmek için yeni kan damarı oluşumunu ve yarada oksijenlenmiş kanın dolaşımını uyaran sistemik hiperbarik oksijen (HBO) terapisi kullanılabilir⁶.

4- Diyabet: Birçok araştırmada hipergliseminin diyabetli hastalarda yara enfeksiyonlarında sıklıkla görülmesine neden olduğu belirtilmiştir. Dokudaki hiperglisemi; kemotaksis ve fagositozu içeren nötrofil ve lenfosit fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek yara iyileşmesinin bozulmasına yol açmaktadır²². Diyabeti kontrol altında olan hastaların yara enfeksiyon riski sağlıklı bireyler kadar olmaktadır. Kontrol altında olmayan kan glikoz seviyesi kırmızı kan hücrelerinin geçirgenliğini azaltarak ve yara yüzeyinde kritik öneme sahip kılcal damarlardaki kan akımını bozarak, iyileşen yarada oksijen ve besin eksikliğine sebep olmaktadır. Kılcal damarlarda tıkanıklığa yol açan bu durum dokuda iskemi ve iyileşmenin bozulması ile sonuçlanmakta, yara enfeksiyonlarına karşı korunmasız hale gelmektedir⁶.

5- Bağışıklık sistemi: İyileşme cevabını yöneten ve yarayı enfeksiyona karşı koruyan bağışıklık sistemi yara yeri iyileşmesini etkileyen önemli bir faktördür. Bağışıklık sistemini değerlendirmede önemli bir kriter total lenfosit sayısıdır. Hafif lenfosit eksikliğinde değer 1200-1800 hücre/mm³ arasında olmaktadır. Bu değer 800 hücre/mm³ olduğunda ciddi bir total lenfosit eksikliği göz önünde bulundurulmalıdır. HIV ile enfekte hastalarda bağışıklık cevabında düşüş görülürken, hastalığın ilerleyen safhalarında hastalar bağışıklığı baskılayıcı tedavi olarak belli aralıklarla yüksek doz steroid kullanırlar²³. Siklosporin gibi bağışıklık sistemini baskılayıcı yeni ajanlar olmasına rağmen; bu hastalarda yara iyileşmesine görünür bir etkisi olmamıştır. Diğer ilaçlar da iyileşme sürecini geriye çekebilir, bağışıklık sisteminin cevabını ve hücre metabolizmasını değiştirebilir. Dışarıdan verilen kortikosteroidler; prolin hidrosilaz ve lizil oksidaz aktivitesini azaltmakta, fibroplaziyi, kollajen ve yeni damarların oluşumunu baskılamaktadır²⁴. Ayrıca epitelizasyon ve yara kontraksiyonu da bozulmaktadır. Glikokortikoidlerin inhibitör etkisi eş zamanlı olarak A vitamini verilerek azaltılabilir⁶.



6- Radyasyona maruz kalma: Radyasyona maruz kalan bölgede cerrahi veya travmatik bir yaralanmayı takiben iyileşmenin komplikasyonlu olması beklenmektedir. Bu tip durumlarda yaraların açılması ile sık karşılaşılmaktadır. Yaralar yavaş iyileşmekte veya tam iyileşmemektedir. Yaralanmadan bir hafta önce uygulanan radyoterapi, yara gerilim gücünü %50 civarında azaltmaktadır ¹⁵.

7- Hiperbarik oksijen terapisi: Dokulardaki parsiyel oksijen basıncı 5 mm Hg ile 20 mm Hg arasında olup dokudaki düşük oksijen basıncının neden olduğu anaerobik hücrel metabolizma dokuda laktat artışına ve pH'da düşmeye neden olmakta ve yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir ²⁵. HBO terapisi, kanda çözünmüş oksijen miktarını ve doku içine oksijen difüzyonunu arttırmaktadır. Buna uygun olarak oksijen difüzyon aralığı 3-4 kat artarak, yaradaki parsiyel oksijen basıncı 800-1100 mm Hg değerine ulaşmaktadır. Bu terapi; fibroblast ve damar endotel hücrelerinin büyümesini uyarmakta, dokudaki damarlanmayı ve lökositlerin öldürme yeteneklerini de arttırmaktadır ⁶.

8- Yaş: Yara iyileşmesi genellikle gençlerde daha hızlı gerçekleşmekte, yaşlılarda daha uzun sürmektedir. Yaşlılarda iyileşme cevabındaki bu azalma; doku metabolizmasındaki yavaşlamanın sonucu olarak meydana gelmektedir. Serbest oksidatif radikaller birikmeye devam eder ve bu durum deri ya da mukozanın bütünlüğünden sorumlu olan dermal enzimler için zararlıdır. Ek olarak rejyonel damar desteğinin dışarıdan bir etki ile bozulması ya da dolaşım yetmezliği kanlanmanın zayıf olmasına neden olmaktadır ^{6,26}.

9- Beslenme: Yara iyileşmesi için enerjiye ve anabolik olaylara gereksinim vardır. Beslenme bozukluğu olan hastalarda yara iyileşmesi tam olmaz, gecikir ve bu kişilerde enfeksiyona karşı savunma mekanizmaları yeterli olmadığından yara yerinde enfeksiyon gelişme riski yüksektir ²⁷. Proteinlerin; RNA ve DNA sentezi, kollajen ve doku formasyonu, bağışıklık sistemi, epidermal büyüme ve keratinizasyondaki rolleri nedeniyle yara iyileşmesinin her aşamasında etkisi vardır. Bu nedenle yeterli protein alımı yara iyileşmesi için gereklidir ²⁸. Amino asitlerin de yara iyileşmesindeki rolleri çok önemlidir. Özellikle metionin, histidin ve arjinin gibi amino asitler hayati önem taşımaktadırlar ⁶. Karbonhidratlar; yara iyileşmesindeki yüksek metabolik aktiviteyi sürdürmek için gereken enerjiyi sağlar.

Fibroblast proliferasyonu glikoz eksikliğine karşı duyarlıdır. Yağlar; hücre sentezinde; özellikle de hücre membranı sentezinde önemlidir. Proliferasyon ve diğer hücrel aktiviteler için gereken enerjiyi sağlar. Bazı vitaminler ve mineraller yara iyileşmesinde önemli rol oynamaktadır ¹⁵. Magnezyum, bakır, kalsiyum, demir ve çinko kollajen sentezinde etkilidir ²⁹. Vitamin A fibroblast oluşumunu, kollajen liflerin çapraz bağlanmasını, epitelizasyonu ve steroid kullanımı sebebiyle uzamış yara iyileşmesini tekrar uyarmaktadır. Vitamin C; demir ve oksijenle birlikte kollajen sentezi sırasında, lizin ve prolinin hidrolizasyonu ile nötrofillerdeki süperoksit radikalının üretimi için gereklidir ¹⁵. Eksikliği; kollajen sentezinde azalmaya, anjiogenezde düşmeye ve hemorajide artmaya yol açmaktadır. Bu sebeple C vitamini eksikliği olan kişiler yara iyileşmesinde enfeksiyona daha yatkındırlar. B vitaminleri grubu ve kobalt; antikor oluşumunda, beyaz kan hücrelerinin fonksiyonlarında ve bakteri direncinin sağlanmasında zorunlu kofaktörlerdir ³⁰.

Yara iyileşmesinde ortaya çıkan komplikasyonlar

1-Yaranın enfekte olması: Enfeksiyonlar; cerrahi işlem sonrasında yaraların ciddi bakteriyel kontaminasyonları sonucu ortaya çıkan komplikasyonlardır. Deneysel çalışmalar göstermiştir ki yarada enfeksiyon oluşturmak için gram doku başına 1×10^5 sayısınca bakteri hücresi gerekmektedir ³¹. Devam eden bakteriyel enfeksiyon varlığı konak savunmasını uyararak prostoglandin ve tromboksan gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımına sebep olmaktadır. Yara enfeksiyonunun klinik belirtileri olan eritem, ısı artışı, şişlik, ağrı açıkça görülmekte ve bu duruma püye ve koku eşlik etmektedir. Dokunun aşırı travmaya maruz kalması, dokuda nekrotik artık, yabancı cisim varlığı ya da konak direncinin aşılması kontamine yaraların enfekte yara dönüşmesini kolaylaştırmaktadır ^{3,6}. Enfeksiyon riskini en aza indirmek için en önemli faktör; yaranın debridmanının yapılması, hemostazın sağlanması ve ölü alan bırakılmamasına dikkat edilerek özenli bir cerrahi uygulanmasıdır. Titizlikle uygulanmış tekniğe ameliyat sonrası bakımın artırılması, yara alanının temiz tutulmasına önem verilmesi ve yaranın travmadan korunması da ilave edilmelidir ⁶.

2-Yaranın açılması: Yara dudaklarında kısmi ya da tam açılma, cerrahi sonrası ilk bir haftada meydana gelebilir. Yara açılması en çok doku kaybının yarattığı



dokudaki gerginlik sebebiyle olmaktadır. Açılan yara tekrar kapatılabilir ya da bozulmanın derecesi ve cerrahi değerlendirme ile sekonder iyileşmeye bırakılabilir⁶.

3-Proliferatif skar oluşumu: Bazı hastalarda yara bölgesinde aşırı skar dokusu oluşumu meydana gelebilir. Hiperproliferatif iyileşmenin aşırı damarlanma ve hücre sayısı ile karakterize iki yaygın formu vardır: hipertrofik skarlar ve keloidler³². Aşırı skar oluşumu kalıcı inflamasyon, glikozaminoglikanlar ve Tip I kollajen gibi hücre dışı matris bileşenlerinin gereğinden fazla üretilmesi gibi belirgin özellikler içerir³³. Aralarındaki açık benzerliklere rağmen hipertrofik skarlar ve keloidler arasında bazı klinik farklılıklar vardır. Genelde; hipertrofik skarlar yaralanmadan kısa süre sonra meydana gelir, yara sınırları içinde kalmaya meyillidir, hatta gerileme gösterebilir. Diğer taraftan keloidler, yaralanmadan aylar sonra meydana gelir, yara sınırlarının ötesine geçer, nadiren gerileme gösterir. Keloid oluşumunda ailesel ya da ırksal eğilim açıktır, bu kişilerin genellikle yüz, kulak memesi ve göğüs ön bölgelerinde keloid oluşumu görülmektedir⁶.

Hipertrofik skar ve keloid oluşumuna yol açan süreç henüz tam olarak açıklanamamış olmasına rağmen, bozulmuş apoptotik davranışın önemli bir faktör olduğuna inanılmaktadır. Genelde apoptoz, iyileşmenin ilerlemesi ve skarda granülasyon dokusunun gelişmesi için inflamatuvar hücrelerin ortadan kaldırılmasından sorumludur. Programlı hücre ölümündeki düzensizlik; aşırı skar oluşumu, inflamasyon ve hücre dışı matris komponentlerinin fazla üretimi ile sonuçlanmaktadır. Keloidler ve hipertrofik skarlarda TGF-β, PDGF, İnterlökin-1 (IL-1) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1 / Insulin Like Growth Factor) gibi büyüme faktörlerinin devamlı yüksek seviyede olduğu gösterilmiştir. Büyüme faktörleri fibroblast sayısının çoğalmasını sağlayarak kollajen ve hücre dışı matris üretimini arttırmaktadır. Ek olarak; proliferatif skar dokusunda; mast hücrelerinden salgılanan histamin gibi fibröz doku büyümesini uyarabilme yeteneği olan yeni damar oluşumunu teşvik edici mediatörlerin de sayıca artması söz konusudur⁶.

Skar revizyonunda tedavi alternatifleri

Kozmetik açıdan en önemli bölge olduğu için baş ve boyun bölgesindeki normal olmayan yara iyileşmesinden kaynaklanan aşırı skar oluşumunun düzeltilmesi cerrahlar için en zorlu uğraşlardandır. Tek başına en iyi çalışma modeli olabilecek bir tedavi

alternatifi yoktur. Sonuç olarak; bu sıkıntı verici durum için en iyi çare farklı tedavi tekniklerinin birlikte kullanılmasıdır^{8,34}.

Skar değerlendirmesi ve revizyon için zamanlama:

Skar revizyonunda, yara iyileşmesinin başlangıç dönemindeki değerlendirme ve uygulanan cerrahi teknik en iyi sonucun elde edilmesi için uygun bir şekilde yapılmalıdır. Bu yüzden skar oluşumunu en aza indirmek için kilit nokta primer onarımın detaylarına dikkat etmektir. Başlangıçta skarın yeri, rengi, uzunluğu, kalınlığı (yoğunluğu) ve yönünün değerlendirilmesi gereklidir³⁵. Genelde, skar tedavisinde cerrahın yüzyüze geldiği asıl sorun estetiğin iyileştirilmesidir. Bu durum skar revizyonunun değerlendirme ve planlamasına başlarken göz önüne alınmalıdır. Skarın şekli renk, büyüklük ve biçim açısından çeşitlilik gösterir. Yüzeyden kabarıklık, yüzeyle aynı seviyede, geniş ya da dar, düz ya da dalgalı sınırlı olabilmekte, bu duruma kaşıntı, hissizlik gibi duyu değişimleri de eşlik edebilmektedir. Baş ve boyun bölgesindeki skarın yeri skar revizyonunu etkileyebileceğinden dolayı çevre dokularla birlikte değerlendirilmelidir. Skarın üç boyutlu görünümü milimetrik olarak değerlendirilmelidir⁸.

Skarın revizyon zamanı bir çok faktörden etkilenmektedir. Bu faktörler; yaralanmanın tipi ve yeri, revizyon cerrahisi sonrası olası sonuç ile ilgili hastanın beklentisini de içeren hastanın psikolojik durumudur. Kullanılan tedavi tekniğine bağlı olarak düzeltme operasyonu için farklı zamanlar olabilir. Genelde skar revizyonuyara olgunlaşması tamamlanmadan yapılmamalıdır. Bu süre, dermabrazyon gibi bazı teknikler daha erken uygulanabilse de genellikle 6-12 ay arasındır^{36,37}.

Özel tedavi ve teknikler

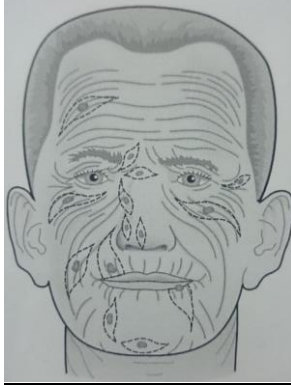
Çeşitli skar revizyon teknikleri; skarın değerlendirilmesi, tedavi zamanlaması ve yeniden yapılandırma amaçları doğrultusunda seçilebilmektedir. Bunlar; ek-sizyonel teknikler, kamuflaj teknikleri ve yüzey yenileme teknikleri olarak 3 genel kategoriye ayrılmıştır. En iyi sonuçlar genellikle uygun aralıklarla birden çok tekniğin birlikte kullanımıyla elde edilmektedir. Hastalar, skarın tamamen ortadan kaldırılamayabileceği fakat kötü görünümünün uygun tekniklerle kabul edilebilir hale getirilebileceği konusunda bilgilendirilmelidir⁸.

1- Eksizyonel teknikler:

a) İğsi (fusiform) eksizyon: Eksizyonel teknikler skar dokusunun hareketlendirilmiş doğal cilt dokusu ile



değiştirilerek tamamen ortadan kaldırılmasına dayanır. Baş ve boyun bölgesindeki uygun alanlar olan gevşemiş derideki kırışıklık çizgilerinde basit işi kesiler yapılarak skar revizyonu yapılır. Daha sonra yara kenarları birbirine yaklaştırılarak kapatılır^{8,38}. (Şekil 2).



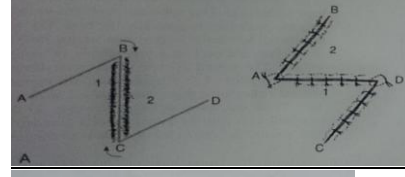
Şekil 2. Gevşemiş derideki kırışık hatlar eksizyon için uygun alanlardır⁸.

b) Skarın yeniden konumlandırılması: Bazı durumlarda skar normal cilt dokusu yerine kırışık cilt dokusunda konumlandırılır. Uygun bir kırışıklık hattı ya da saç bitim çizgisi anatomik olarak seçilebilecek alanlardandır³⁹.

c) Art arda yapılan parsiyel eksizyonlar: Art arda yapılan eksizyonlar skar dokusunun esnekliğini kaybettiği ve tek aşamalı eksizyonun çevre dokuları ve anatomik noktaları bozmadan yapılamadığı durumlarda kullanılabilir. Bu aşamalı teknik; ilk basamakta skarın parsiyel giderilmesi, takiben de kalan dokuların birbirlerine yaklaştırılması şeklinde yapılır. Yara kenarlarının genişçe eksize edildiği bu teknik, daha estetik ve kabul edilebilir skar dokusu kalana kadar birkaç kez tekrar edilebilir⁴⁰.

2- Kamuflej teknikleri:

a) Z plasti: Üçgen fleplerin yer değiştirmesiyle çizgisel skarların uzunluğunu arttırma ve skarı yeniden yönlendirmede kullanılan bir tekniktir. Z plasti genelde, kontrakte olmuş skarlarda uygulanır ve özellikle ağ şeklindeki skarların uzatılması ve yok edilmesi için kullanılır. Bir büyük Z plasti yerine birkaç küçük Z kesileri, daha belirsiz ve kontrakte edici kuvvetlere karşı daha dirençli ve tatminkar sonuçlar vermektedir^{41,42}. (Şekil 3).

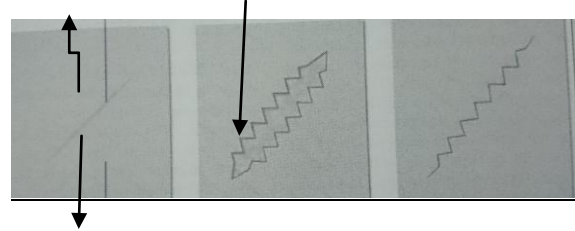


Şekil 3: A- Basit Z plasti.

B- Çoklu Z plastiler⁽⁸⁾

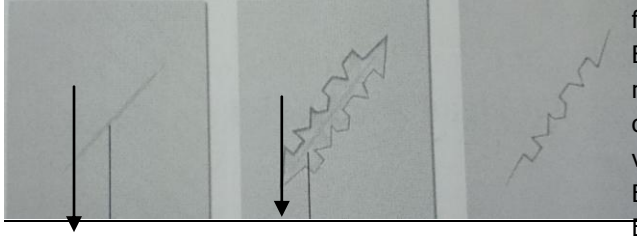
b) W plasti: Zig-zag plasti de denilen bu teknik; düzensiz skar oluşumunun kamufle edilmesi için düzenli aralıklarla oluşturulan üçgen flepler şeklindedir. Özellikle skar hattının yüzde gevşemiş derideki kırışık hatlara taşınmasında kullanılmaktadır. Yüz kaviserinde özellikle vertikal yönde uzanan skarlarda W plasti tekniği skarı küçük parçalara ayırarak kamufle edecektir⁴³. (Şekil 4)

Orijinal skar



Gevşemiş deride kırışıklık çizgisi Skar eksizyonu
Şekil 4: W plasti kesileri veskarın kamufle edilmesi⁸.

c) Geometrik kırık çizgi kapama: Skarı düzensizleştirerek kamufle etmek için kullanılan bir eksizyon tekniğidir. W plastiye benzer fakat daha gelişigüzel şekil ve büyüklüklerde (üç açılı, dik açılı, yarım daire) flepler kullanır⁴⁴. (Şekil 5)



Orijinal Skar Skar eksizyonu
Şekil 5: Geometrik Broken Line kapama ⁸.

3- Yüzey yenileme teknikleri:

a) Epitelyal abrazyon: Bu teknik skarların yeniden yapılandırılmasında kullanılan epitelyal aşındırma tekniğidir. Özellikle akne sebebiyle oluşan ve renklenmiş skarların iyileştirilmesinde dermise uzanmadan yüzeysel epitelin aşındırılması şeklinde uygulanır ⁸. Bu amaçla hasta anestezi altındayken elmas frezler, tel fırça ya da daha hafif bir aşındırma için alüminyum oksit krisalleri kullanılabilir ⁴⁵⁻⁴⁷. Modern dönemde cilt yüzeyi yenileme ile ilgili en kayda değer yenilik; Max Jessner tarafından geliştirilen ve 'Jessner'in Solüsyonu' olarak bilinen %14'lük salisilik asit, %14'lük laktik asit ve %14'lük rezorsinolün alkolde çözünmesiyle elde edilen çözeltilerdir ^{47,48}. Epitelyal aşındırma teknikleri zamanla gelişmiş, kimyasal ajanların kullanılarak cildin soyulması işlemleri uygulanmaya başlanmıştır. Bu kimyasal ajanlar kullanılarak uygulanan soyma işlemi; yüzeysel soyma, orta derinlikte soyma ve derin soyma olarak sınıflandırılmıştır ^{48,49}.

b) Lazer terapiler: Skarların düzeltilmesinde kullanılmaktadır. En sık kullanılanlar; Karbon dioksit (CO₂), Erbium-Yttrium- Alüminyum- Garnet (Er:YAG), Neodymium: Erbium-Yttrium- Alüminyum- Garnet (Nd: YAG),dır. Akne gibi bir durumun sebep olduğu atrofik skarlar için; CO₂ ve Er: YAG lazer uygulaması estetiği geliştirmede en etkili uygulama olarak görülmektedir ⁴⁸.

Yara tedavisindeki ilerlemeler

Yara iyileşme sürecinin giderek daha iyi anlaşılmasıyla birlikte iyileşmeyi yönlendirmek amacıyla rejeneratif tedaviler geliştirilmiştir. Cerrahi yaraların tedavisinde geleneksel yöntem; yara dudaklarını birbirine yaklaştırarak hızlı bir şekilde yaranın iyileşmesini sağlamaktır. Terapötik müdahaleler; iyileşme basamaklarına hızlı ve seçici müdahaleden yaranın mekanik olarak korunmasına ya da lokal dokuda oksijenlenme ve kanlanmanın artırılmasına kadar geniş bir aralığı kapsar ⁵⁰.

1- Büyüme faktörleri: Yara iyileşmesi hücreler arası kimyasal sinyallerle düzenlenmektedir. Büyüme

faktörleri yaradaki sıvıda bulunan sinyal peptitleridir. Bunlar, özel hücre reseptörleri yoluyla etki göstermekte ve hücrelerde farklılaşma, çoğalma ve göç olaylarına neden olmaktadır. İyileşmede görevli olan ve iyi bilinen bazı büyüme faktörleri; PDGF, TGF- β , EGF, VEGF, bazik FGF, IGF ve TNF- α (Tümör Nekroze Edici Faktör- α)'dır. Büyüme faktörleri devamlı olarak iyileşme sürecini hızlandırıcı etki yapmaktadır. Klinik olarak, kronik yaralarda büyüme faktörlerinin birlikte kullanılması iyileşmeyi hızlandırmak amacıyla pratik olarak kullanıma girmiştir ^{50,51}.

2- Gen terapisi: Yara bölgesinde spesifik büyüme faktörlerinin salınımının artırılması için yapılan bir uygulamadır. Eksojen uygulanan ve yaygın etki gösteren büyüme faktörlerinin aksine gen transferi peptitlerin istenen bölgede sürekli ve yüksek konsantrasyonda bulunmasını sağlamak ve lokal dağılım göstermesine imkan vermektedirler ⁵².

3- Dermal ve mukozal ürünler: İşlemden hemen sonra yaranın kapatılması, yara iyileşmesini hızlandırmak için önemlidir. Bu kapama yarayı su kaybı, kuruma ve mekanik yaralanmalara karşı korumaktadır. Otojen greftler dermal ve mukozal yüzeylere uygulandığında aynen kalmasına rağmen biyomühendislik ürünleri cerrahi pratiklere girmiştir. İnsan derisinden elde edilen materyaller otojen greftlere çok iyi bir alternatif oluşturmuş ve 3 ana grupta toplanmıştır: birinci tip epidermal hücrelerden kültüre edilmiş, dermal bileşen içermeyen grefttir. İkinci tip sadece dermal bileşenler içermektedir. Üçüncü tip hem dermal hem epidermal bileşenler içerir. Cilt yenilemede asıl etki alıcının sitokin salınımının artırılmasıdır. Biyomühendislerin asıl amacı; doğal dokunun yerine geçebilecek, sınırlı skar oluşumuna ve yara iyileşmesi için tüm bileşenlere sahip bir doku üretebilmektir ⁶.

4- Topikal ajanlar: Topikal ajanlar yara iyileşmesinde destek tedavi olarak yarar sağlayabilmektedir. Genelde kullanılan bazı topikal antimikrobiyaller; basit-rasin- çinko merhem, kadeksomer iodin, gümüş süfadiazindir. Bunlar bakteri çoğalmasını engellerken aynı zamanda yaranın nemli kalmasını da sağlamaktadır ³.

5- Negatif basınçlı yara terapisi: Negatif basınçlı yara tedavisinde yara dudaklarına atmosfer basıncının altında bir basınç uygulanır ⁵³. Bu sistem nemli yara alanı oluşturarak yara iyileşmesini desteklemektedir. Basınç farkı yaradan sıvı çıkışını sağlar ve bu sıvının fazlası vakum ile çekilir. Ayrıca yara eksudasının yara yatağına gelmesini sağlayarak ödemin azalmasına

da yardımcı olmaktadır. Yara alanını nemlendirmesine ek olarak negatif basınçlı terapi yaradaki kan akımını artırır ve yaranın inflamatuvar yanıtını azaltır³.

SONUÇ

Medikal literatürde yüz yıllardır tartışılan konulardan biri olan yara iyileşmesinde, doku tipi ya da yaranın sebebinden bağımsız olarak aynı olaylar aynı sıra ile meydana gelmektedir. Tarihsel süreçte özellikle hücre ve moleküler tekniklerdeki gelişmelerle yara iyileşmesinin patofizyolojisi daha iyi anlaşılabilmiş ve iyileşmeyi yönlendirmek amacıyla rejeneratif tedaviler geliştirilmiştir. Yara iyileşmesi, büyük oranda anlaşılabilir bir mekanizma olmasına rağmen bu mekanizmada insanın tam olarak çözemediği noktalar mevcuttur. İyileşme sırasında ya da sonrasında ortaya çıkan komplikasyonların bir kısmı tam olarak çözemediğimiz bu patofizyolojik sürecin bir sonucu olarak görünmektedir. Bu yüzden yara iyileşmesi bazı durumlarda başarılı bir şekilde gerçekleşmemektedir⁵⁴. Bu konu üzerindeki çalışmalar hâlen devam etmekte ve her geçen gün yeni yöntemler ve materyaller geliştirilmektedir.

Hekim olarak bizlere düşen ise yara iyileşmesi mekanizmasında tam olarak çözemediğimiz kısımları aydınlatmaya kadar operasyon esnasında elimizden gelen dikkat ve özeni göstererek iatrojenik hatalardan kaçınmak ve bu hatalardan doğabilecek komplikasyonların oluşma riskini en aza indirmeye çalışmaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Ertoyl D. Tüm Yönleriyle Yara İyileşmesi: 1. Basım. Ankara: 1996: 17-9
- 2- Shetty V, Schwartz HC. Wound Healing and Perioperative Care. Oral Maxillofacial Surg. Clin. North Am. 2006; 18:107-13
- 3- Ulma RM, Aghaloo TL, Freymiller EG. Oral and Maxillofacial Trauma: 4 ed. USA: 2013. p. 9-29
- 4- Rüttermann M, Maier-Hasselmann A, Nink-Grebe B, Burckhardt M. Local Treatment of Chronic Wounds in Patients With Peripheral Vascular Disease, Chronic Venous Insufficiency and Diabetes. Dtsch Arztebl Int 2013; 110: 25-31.
- 5- Ethridge RT, Leong M, Phillips LG. Sabiston Textbook of Surgery: 19 ed. Philadelphia: 2008. p. 191-216
- 6- Shetty V, Bertolami CN. Peteron's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery: 3 ed. Ontario: 2004: 3-16

- 7- Slemple AE, Kirschner RE. Keloids and Scars: A Review of Keloids and Scars, Their Pathogenesis, Risk Factors and Management. Curr Opin Pediatr 2006; 18: 396-402,
- 8- Le AD, Brown JJ. Current Therapy in Oral and Maxillofacial Surgery: 1 ed. St. Louis; CV Mosby: 2012. p. 6-10
- 9- Guo S, DiPietro LA, Factors Affecting Wound Healing. J Dent Res 2006; 89: 219-29
- 10- Monaco JL, Lawrence T, Acute Wound Healing: An Overview. J Clin Plastic Surg 2003; 30: 1-12
- 11- Hanna JR, Giacomelli JA. A Review of Wound Healing and Wound Dressing Products. J Foot Ankle Surg 1997; 36: 2-14
- 12- Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of Acute Wound Healing. J Clinics in Dermatology. 2007; 25: 9-18.
- 13- Vu TH, Werb Z. Matrix Metalloproteinases: Effectors of Development and Normal Physiology. Genes Dev 2000; 14: 2123-33.
- 14- Gabbiani G, Ryan GB, Majno G. Presence of Modified Fibroblasts in Granulation Tissue and Their Possible Role in Wound Contraction. Experientia 1971; 27: 549- 50.
- 15- Köklü AH. L- Karnitinin Oral Mukozada Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Farklı Yöntemlerle İncelenmesi; Tez Çalışması. 2013.
- 16- Burns JL, Mancoll JS, Phillips LG. Impairments to Wound Healing. Clin Plastic Surg. 2003; 30: 47-56
- 17- Bowler PG. Wound Pathophysiology, Infection and Therapeutic Options. Ann Med 2002; 34: 419-27
- 18- Hunt TK, Conolly WB, Aronson SB, et al. Anaerobic Metabolism and Wound Healing: A Hypothesis for the Initiation and Cessation of Collagen Synthesis in Wounds. Am J Surg 1978; 135: 328-32
- 19- Jonsson K, Jensen JA, Goodson WH, Et al. Tissue Oxygenation, Anemia and Perfusion in Relation to Wound Healing in Surgical Patients. Ann Surg 1991; 214: 605-13
- 20- Gottrup F. Oxygen, Wound Healing and the Development of Infection. Present status. Eur J Surg 2002; 168: 260-3
- 21- Krueger JK, Rohrich RJ. Clearing the Smoke: The Scientific Rationale for Tobacco Abstinence with Plastic Surgery. Plast Reconstr Surg 2001; 108: 1063-73
- 22- Goodson WH III, Hunt TK. Wound Healing in Well-controlled Diabetic Men. Surg Forum 1984; 35:614-6.



- 23-Burns J, Pieper B. HIV/ AIDS: Impact on Healing. *Osteotomy Wound Manage* 2000; 46: 30-40
- 24-Anstead GM. Steroids, Retinoids and Wound Healing. *Adv Wound Care* 1998;11:277-85.
- 25-Broussard CL. Hyperbaric Oxygenation and Wound Healing. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2003; 30:210-6.
- 26-Reed MJ, Koike T, Puolakkainen P. Wound Repair in Aging. A Review. *Methods Mol Med* 2003; 78: 217-37.
- 27-Perez R, Davis SC. Relevance of Animal Models for Wound Healing. *Wounds.* 2008; 20: 169-76
- 28-Brown KL, Phillips TJ. Nutrition and Wound Healing. *Clin Dermatol* 2010; 28: 432-9
- 29-Hunt T, Hopf H. Nutrition and Metabolism in the Surgical Patient: 2 ed. Boston. 1996: 423-42
- 30-Scholl D, Langkamp-Henken B. Nutrient Recommendations for Wound Healing. *J Intraven Nurs* 2001; 24:124-32.
- 31-Bowler PG. The 105 Bacterial Growth Guideline: Reassessing Its Clinical Relevance in Wound Healing. *Ostomy Wound Manage* 2003; 49:44-53.
- 32-Shockman S, Paghdal KV, Cohen G. Medical and Surgical Management of Keloids: A Review. *J Drugs Dermatol.* 2010; 9: 1249
- 33-Rahban SR, Garner WL. Fibroproliferative Scars. *Clin Plast Surg.* 2003;30:77-89.
- 34-Pham AM, Tollefson TT. Objective Facial Photograph Analysis Using Imaging Software. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2010; 18:341-9
- 35-Farrior RT. Management of Lacerations and Scars. *Laryngoscope.* 1977; 87: 917-33
- 36-Parsons RW. Scar Prognosis. *Clin Plast Surg.* 1977; 4. 181-6
- 37- Pérez-Bustillo A, González-Sixto B, Rodríguez-Prieto MA. Surgical Principles for Achieving a Functional and Cosmetically Acceptable Scar. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:17-28
- 38-William W. Shockley. Scar Revision Techniques. *Operative Techniques in Otolaryngology.* 2011; 22: 84-93
- 39-Daya M, Nair V. Traction-Assisted Dermatogenesis by Serial Intermittent Skin Tape Application. *Plast Reconst Surg.* 2008; 122: 1047-54
- 40-Lu Zhang, Rong Jin, Yao-Ming Shi, Bao-Shan Sun, Zhe-Ming Pu, Yu-Guang Zhang. Reversed Z-plasty and Its Variations to Release Wide-Scar Contraction, *Burns* 2014; 40: 1185 -8
- 41-Yotsuyanagi T, Yamashita K, Gonda A, Kato S, Sugai A, Yamada Tet al. Double Combined Z-Plasty for Wide-Scar Contracture Release. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2013; 66: 629-33
- 42-Dockery GD. Lower Extremity Soft Tissue & Cutaneous Plastic Surgery: 2 ed. 2012. p.163-176
- 43-Borges AF. The W-plastic Versus the Z-plastic Scar Revision. *Plast Reconst Surg* 1969; 44: 58-62
- 44-Webster CC, Davidson TM, Smith RC. Broken Line Scar Revision. *Clin Plast Surg* 1977; 4: 263-74,
- 45- Surowitz JB, Shockley WW. Enhancement of Facial Scars with Dermabrasion. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America* 2011; 19:517-5
- 46-Freeman MS. Microdermabrasion. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2001; 9:257-66
- 47-Brody HJ, Monheit GD, Resnik SS, Alt TH. A History of Chemical Peeling. *Dermatol Surg* 2000;26:405-9
- 48-Gibson FB, Perkins SW. Complications in Head and Neck Surgery: 2 ed. USA. 2009. p. 655-9
- 49- Arno AI, Gauglitz GG, Barret JP, Jeschke MG. Up-to-date Approach to Manage Keloids and Hypertrophic Scars: A useful guide. *Burns.* 2014; 40:1255-66
- 50-Krishnamoorthy L, Morris HL, Harding KG. A Dynamic Regulator: The Role of Growth Factors in Tissue Repair. *J Wound Care* 2001;10:99-101.
- 51-Zhiwei Xie, Paras CB, Hong Weng, et al. Dual Growth Factor Releasing Multi-Functional Nanofibers for Wound Healing; *Acta Biomaterialia* 2013; 9: 9351-9
- 52-Braun-Falco M. Gene Therapy Concepts for Promoting Wound Healing. *Hautarzt* 2002;53 4: 238-43.
- 53-Capobianco CM, Zgonis T. An Overview of Negative Pressure Wound Therapy for the Lower Extremity. *Clin Pediatr Med Surg* 2009; 26: 619
- 54-Kutluay Köklü AH, Çankal Uğar DA. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler İçerisinde Beslenmenin Yeri. *Atatürk Üniv Dış Hek Fak Derg* 2013; 7: 135- 41

Yazışma Adresi

Dr. Hümevra YAZAR
Bişkek Cd.(8.Cd.) 82.Sk. No:4 06510
Emek – ANKARA
Tlf: 05557376084
e-mail: dt.hyazar@gmail.com

