

Yara Bakımı:

Yaraya Genel Yaklaşım

Dr. Yaşar BAYINDIR*

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya.

Dokuda oluşan hasar, doku bütünlüğünü tekrar sağlamaya yönelik olarak bir dizi yara onarım sürecini tetiklemektedir. Skar ve fibrozis, onarımın bir sonucu olarak gelişmektedir. Buna rağmen fetal deri skarsız iyileşebilmekte, dermal ve epidermal ek yapılar rejenere olabilmektedir. Araştırmacılar, bu skarsız onarımın arkasındaki mekanizmaları çözmeye çalışmaktadır. Muhtemelen bu iyileşme süreci, postnatal iyileşmeye yakın bir gelecekte uyarlanabilecektir. Deneysel yaralar normalden daha hızlı iyileşme sağlamak için ayarlanabilmektedir. Ancak yara iyileşmesi, diyabet veya steroid kullanımına bağlı immünsüpresyon durumlarında bozulmaktadır. Açık yaraların farmakolojik tedavisiyle iyileşmede aktif rol oynanmaktadır.

YARANIN BİYOLOJİK İYİLEŞMESİ

Yara onarım süreci inflamatuvar, proliferatif ve yeniden şekillendirme (remodelling) fazlarından oluşmaktadır. İnfamatuvar faz sırasında hemostaz sağlanır ve akut bir inflamatuvar infiltrat gelişir. Proliferatif faz fibroplazi, granülasyon, kontraksiyon ve epitelizasyon ile karakterizedir. Son faz olan yeniden şekillendirme fazı genellikle skar matürasyonu olarak tanımlanmaktadır.

İnflamatuvar Faz

İnflamasyon yara iyileşmesinin birinci basamağıdır ve bu dönemde hemostaz sağlanmaktadır. Hasarlı bölgedeki damarlarda hızla vazokonstriksiyon gelişir. Özellikle subendotelial bölgeden tromboplastik doku ürünleri salınır. Trombositler kümeleşir ve hemostatik tıkaç halini alır. Koagülasyon ve kompleman süreci başlatılır. İntrensek ve ekstrinsek koagülasyon yolları protrombinin trombine aktivasyonunu sağlar ve fibrinojenden fibrin oluşur. Fibrin sonradan dayanıklı bir yapı olan pıhtıya polimerize olur.

Trombüs oluşumuyla yaradaki hemostaz sağlanmış olur. Agregate olmuş trombositlerde degranülasyon ile inflamatuvar hücreler için potent kemoatraktanlar, lokal fibroblastlar ve endotel hücreleri için aktivasyon faktörleri ve vazokonstriktörler salınır. Trombositlerin adezyonu yüzeylerindeki GpIIb-IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) gibi integrin reseptörleri aracılığıyla düzenlenir.

Hızla onarım süreci başlatılır. Hemostazın sağlanmasından sonra koagülasyon ve kompleman kaskadının etkisiyle lokal vazodilatasyon gelişir. Bradikinin, koagülasyon kaskadında Hageman faktörünün aktivasyonu ile oluşan potent bir vazodilatör ve vasküler permeabilite faktörüdür. Kompleman kaskadı direkt olarak damar permeabilitesini artırır ve nötrofiller ile monositleri yara alanına çeken C_{3a} ve C_{5a} anafiltoksinlerini oluşturur. Bu kompleman içerikleri mast hücrelerinden lökotrien C_4 ve D_4 ile histamin salınımını stimüle eder.

Yaraya ilk olarak nötrofil lökositler ulaşır. Bu erken nötrofil infiltrasyonu sayesinde hücresel debris, yabancı cisimler ve bakteriler temizlenir. Aktive kompleman fragmanları opsonizasyon ile bakterilerin öldürülmesine yardım eder. Nötrofil infiltrasyonu, kontamine veya enfekte yaralara göre temiz cerrahi yaralarda düşük orandadır.

İki-üç gün içinde inflamatuvar hücre türü mononükleer seriye kayar. Dolaşımdaki monositler yara bölgesine ulaşır. Monositler makrofajlara diferansiye olur ve doku makrofajlarıyla birlikte onarım sürecini yönetirler. Makrofajlar sadece doku ve bakteriyel debrisin fagositozuna devam etmez, aynı zamanda birçok peptid yapıda büyüme faktörünün salınımını gerçekleştirirler. Bu büyüme faktörleri, lokal endotel hücrelerini, fibroblastları ve keratinositleri onarım fonksiyonlarını başlatmak için aktive ederler. Yirmi-den fazla farklı sitokin ve büyüme faktörünün makrofajlar tarafından salındığı bilinmektedir. Monosit ve makrofajlardaki azalma, azalmış debridman, gecikmiş fibroblast proliferasyonu ve uygunsuz anjiyogenez gibi yara iyileşmesinde ciddi değişimlere neden olmaktadır. Makrofaj, onarım düzenlenmesinde primer rol oynayarak normal bir yara onarımı için gereken tek inflamatuvar hücre tipidir.

Proliferasyon Fazı

Fibroplazi: Fibroplazi sırasında, yara bölgesinde fibroblastlar sentez ve yedek ekstraselüler matriks (ESM)'i depolama görevi görür. Proliferatif faz, başlangıçta oluşan geçici fibrin-trombosit matriksinin yıkılmasıyla başlar. Makrofajlar ve ESM fibroblast aktivasyonunu stimüle eden büyüme faktörlerini salgılar. Lokal fibroblastlar aktive olur ve hücre bölünmesi için protein sentez artışı olur. Fibroblastlar proliferasyonunda, enfekte olmayan temiz yaralarda üç-beş gün içinde baskın hücre tipi olurlar. Hücre bölünmesi ve proliferasyondan sonra, fibroblastlar ESM ürünlerinin sentez ve sekresyonuna başlar. Başlangıç fibrin matriksi, fibroblast migrasyonunu hızlandıran fibronektin ve hiyalüronanın geçici bir matriksi ile yer değiştirir. Fibroblastlar tarafından ekstraselüler birikiminin kontrolü komplekstir ve kısmen büyüme faktörleri ve ESM ile fibroblast hücre membran reseptörlerinin etkileşimiyle düzenlenir.

İntegrinler yara onarımı sırasında hücresel fonksiyonun düzenleyicileridir. Aktif proteinlerin oluşumunu etkileyen α ve β alt ünitelerinden

oluşurlar. Büyüme faktörleri ile kollajen, elastin ve diğer hücreler gibi ESM'nin yapısal komponentleri integrinlere bağlanan ligantlardır. Ligantların bağlanmasından sonra, integrin reseptörlerinin sitoplazmik domaininde fosforilasyon gerçekleşir. Böylece gen ekspresyonu ve yeni hücresel fonksiyonlar oluşur.

Fibronektin ve glikozaminoglikan hiyalüronik asit yaranın başlangıç matriksini oluşturur. Hiyalüronik asit, hücre migrasyonunu artırır. Fibronektin, laminin ve tenasinden oluşan adezyon glikoproteinleri erken matriks içinde bulunur ve hücrelerin yapışma ve migrasyonunu hızlandırır. Hücre yüzeyindeki integrin reseptörleri glikozaminoglikanlar ve glikoproteine bağlanır. Fibroblastlar yara girip yerleştiklerinde hiyalüronik asitten zengin geçici matriksi ve sonradan biriken glikozaminoglikanları sindirmek için hiyalüronidaz salgılar. Aynı zamanda, düzensiz bir yapıda skar oluşumuna neden olan fibroblastlar tarafından fibronektin ve glikozaminoglikan üzerine yeni kollajen depolanır. Deri ve skar dokusunda ESM'yi oluşturan majör fibriler kollajenler Tip I ve Tip III kollajenlerdir. Yarada başlangıçta en fazla Tip III kollajen birikmesine rağmen, olgunlaşmış skarda Tip I her zaman daha fazla miktarda bulunmaktadır.

Şu ana kadar bilinen 19 farklı kollajen tipi bulunmaktadır. Kollajen tiplerinin birçoğu fibroblastlarca sentezlenmektedir. Bazıları ise keratinositlerce sentezlenmektedir.

Granülasyon: Granülasyon dokusu; fibronektin, hiyalüronik asit ve kollajenden oluşan gevşek, geçici bir matriks içinde bulunan kan damarları, makrofajlar ve fibroblastlardan oluşan yoğun bir dokudur. Granülasyon dokusu klinik olarak "kırmızı et" görünümüyle karakterizedir ve açık yaralarda bulunur. Bu doku endotelial hücre farklılaşması ve migrasyonu ile yeni kapiller ağ oluşumudur (neoanjiyogenez). Vasküler endotelial hücrelerin gelişimi trombositler, aktive makrofajlar ve fibroblast ürünleri tarafından stimüle edilmektedir.

Granülasyon dokusu, açık bir yaranın deri greftine uygun olduğunun klinik bir göstergesidir. Yeni kapiller formasyonun zenginliğine bağlı olarak fazla miktardaki vaskülaritesinden dolayı granülasyon dokusu, deri greftlerini kolayca kabul eder ve besler.

Açık bir yara, değişmez bir şekilde bakteriler tarafından kolonize olur. Burada, bakteri adherensini önleyecek önleyici bir bariyer bulunmamaktadır. Kolonizasyon yara iyileşmesini etkilemesine rağmen, bakteriyel infeksiyon klinik olarak gelişirse iyileşme gecikebildiği gibi tamamen de durabilir. Klinik olarak gelişen infeksiyon, daha derin dokulara bakteriyel invazyonun olduğunu göstermektedir. Bakteriler için besin kaynağı olan nekrotik dokunun debridmanı ve uygun antibiyotik uygulanmasıyla tedavi sağlanmaktadır.

Kontraksiyon: Çevredeki derinin açık yaraya doğru çekilmesidir. Bu fenomen, kapalı cerrahi insizyonlarda oluşmaz. Travma, yanık ve önceden primer olarak kapatılmış, ancak infeksiyona bağlı sekonder olarak açılmış açık yaralarda kontraksiyon gelişmektedir. Yara kontraksiyonu, yeni doku formasyonu olmaksızın dramatik olarak yara boyutlarını küçültür. İnsanlarda kontraksiyon şiddeti en fazla gövde ve perinede, en az ekstremitelerde iken, baş ve boyunda orta şiddettedir. Gövde ve perinedeki kapanan yaraların %80-90'ı kontraksiyonla kapanmaktadır. Kontraksiyondaki bu bölgesel farklılıklar, muhtemelen deri gevşekliğindeki farklılıklara bağlıdır.

Yara kontraksiyonu, kontraktürden ayrılmalıdır. Klinik olarak kontraktür, "eklem hareket ve fonksiyonlarını kısıtlayan dokunun kısalması ve şeklinin bozulması" olarak tanımlanmaktadır. Skar kontraktürü yaygın olarak kısıtlı fonksiyonu, skar kontraksiyonu ise orjinal yara ile kıyaslandığında skar uzunluğunun kısalmasını tanımlar.

Epitelizasyon: Yaralanma sonrası saatler içinde yara kenarlarındaki keratinositlerde morfolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Epidermal hücre tabakası kalınlaşmakta ve marjinal bazal hücreler yara defekti üzerine göç etmektedir. Keratinositler hareket etmeye başlayınca epidermal bütünlük sağlanana kadar farklılaşmazlar. Yaranın kapanması için yeni epitel hücreleri, yara kenarlarına yakın bölgede tutunmuş bazal hücreler tarafından sağlanır. Yara matriksinin üzerine keratinositlerin migrasyonu; tenasin ve fibronektin gibi hücre adezyon glikoproteinleri tarafından idare edilir. Epitel tabakanın tekrar oluşturulmasından sonra, keratinositler ve fibroblastlar bazal membranı oluşturmak için lami-nin ve Tip IV kollajeni sekrete ederler.

Keratinositler, yabancı cisim stimülasyonuna migrasyonla cevap verebilirler. Deri yaralarında ki sütürler, bu hareket edebilen hücreler boyunca izlere neden olurlar. Sütür üzerinde oluşan fibrotik reaksiyonlar sonucu, kistler ve steril apseler gelişebilir.

Remodelling Fazı

Yara olsun ya da olmasın hücreleri destekleyen yapı, ESM'dir. ESM yaralanmadan sonra derinin onarılması gereken yapısal komponentidir. ESM dinamiktir ve onarım sırasında sürekli yeniden şekillenmektedir. Onarım sırasında sentez, depolanma ve yıkım arasındaki ayarlama yapılabilmektedir. Lizil oksidaz, moleküller arası kollajen bağlayan majör enzimdir. Kollajen bağlanması yıkımı azaltır ve yaranın gerilme kuvveti artar. Kollajenaz, jelatinaz ve stromelizinler ESM komponentlerini yıkan matriks metalloenzimleridir. Bu proteinazlar, ESM içine karsinom invazyonunda da etkilidir. Bu yüzden son yıllarda dikkatleri üzerine çekmiştir. Kollajen birikimi ve yıkımı arasındaki denge matriks metalloproteinaz aktivitesinin düzenlenmesiyle sağlanmaktadır. Matriks metalloproteinazların doku inhibitörleri olarak bilinen proteinler, matriks metalloproteinazları inaktif hale getirir. Matriks metalloproteinazdan yoksun farelerde yara kontraksiyonu ve iyileşmesi gecikmektedir. Bu, normal iyileşme için söz edilen dengenin önemini göstermektedir.

Erişkin ve çocuklarda yara onarımının en iyi sonucu, skar formasyonudur. Skar dokusunda kıl follikülleri ve sebace bezler gibi epidermal ekler bulunmaz. Sağlam deriden farklı olarak kollajen liflerinden oluşmaktadır. Yeni kollajen lifleri yaralanmadan sonra en erken üç gün içinde fibroblastlar tarafından oluşturulur.

Matür bir skar oluşturmak için yara skarının yeniden şekillenmesi aylar ve yıllar içinde meydana gelmektedir. Erken skar, yaralanma bölgesinde kapiller ağa bağlı olarak kırmızı renkte görülmektedir. Yara kapandığında kapiller damarlanma gerilemektedir. Aylar içinde skar kırmızılığı ortadan kaybolunca gerçek skar rengi ortaya çıkmaktadır. Olgunlaştıktan sonra skarlar genellikle hipopigmente hale gelmektedir. Buna rağmen esmer tenli hastalarda ve skarları güneşe maruz kalan beyaz tenli hastalarda hiperpigmente skarlar görülebilmektedir. Bu nedenle kafa derisi, yüz ve boyun bölgesi gibi güneşe maruz kalan bölgelerde erken dönemde skar olan hastalarda güneşten korunma önerilmektedir.

Yeniden şekillenme döneminde yaralar zamanla giderek daha kuvvetli hale gelmektedir. Yara gerilme kuvveti, yaralanmadan sonra bir haftadan sekiz haftaya kadar hızla artmaktadır ve bu olay lizil oksidaz enzimi tarafından kollajen bağlanması ile ilişkilidir. Daha sonra, gerilme kuvveti daha yavaş hızda artmaya devam eder. Hayvan çalışmalarında yaralanmadan sonra bir yıla kadar devam ettiği gösterilmiştir. Buna rağmen, yaralanmış deride gerilme kuvveti en iyi sağlam derinin ancak %80'ine kadar ulaşabilir. Ek olarak, skar dokusu normal deriye göre daha hassas ve daha az elastiktir. Sağlam deriye göre renk, kontur ve sertlik farklılıklarından dolayı kolayca fark edilmektedir.

YARA PATOLOJİSİ

İyileşmeyen Yaralar

Genellikle 30 gün içinde epitelize olup kapanmayan açık yaralar, kronik veya iyileşmeyen yaralardır. Bu yaralar tipik granülasyon dokusu oluşturamayan yaralardır. Bu hastalarda birçok faktör iyileşmeyi önlemektedir. Ancak, her iyileşmeyen yaranın etyopatogenezini açıklayabilecek bir teori bulunmamaktadır. Diyabet, arteriyel yetmezlik, venöz hastalıklar, lenfödem, steroid kullanımı, konnektif doku hastalığı ve radyasyon yaralanması vb. yara iyileşmesini engellemektedir. Bası nekrozu, infeksiyonlar içinde özellikle osteomyelit, deri kanseri, malnütrisyon, kronik dermatolojik hastalık ve diğer metabolik durumlar da iyileşmeyen yaralara neden olmaktadır. Her durumda da, tedavi var olan nekrotik dokunun debridmanı ile başlamaktadır. Yine de, her klinik durum için uygun tedaviye rağmen, bu yaralar sıklıkla iyileşmez ve cerrahi müdahale gerektirirler.

Bası ülserleri, hastanede yatan hastaların yaklaşık %9'unda genellikle iki hafta içinde gelişmektedir. Nörolojik problemi olan hastalarda yıllık bası ülseri gelişme riski %5-8, yaşam boyunca risk yaklaşık %85 ve mortalite oranı %8'dir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde bası ülserlerinin tedavisi için yaklaşık 1 milyar dolar harcanmaktadır. Ayrıca bası ülserleri, hemşirelik hizmetlerinde iş yükünü %50, hastane maliyetini hasta başına 20 bin dolar artırmaktadır.

Yine ABD'de yıllık 600 bin venöz ülser vakası görülmekte ve rekürrens oranı %90'ları bulmaktadır.

Diyabet komplikasyonları içinde hastaneye en fazla yatış nedeni, diyabetik ayaktır. Diyabetli hastaların %15'inde diyabetik ayak ülserleri gelişecek ve bu hastaların %12-24'ünde amputasyon gerekecektir. ABD'de travmatik olmayan amputasyonların %60'ının nedeni diyabettir. Her yıl diyabetli hastaların %5'inde diyabetik ayak ülseri gelişmekte olup, %1'i amputasyon gerektirmektedir. Diyabete bağlı periferik nöropati, ayak ülserinin en büyük nedenidir. Mikrovasküler hastalık ve bozulmuş glikoz kontrolü de katkıda bulunmaktadır. Başarılı tedaviye rağmen diyabetik ayak rekürrens riski %66, amputasyon oranı ise %12'dir. Bu yüzden etkili tedavi yanında hasta eğitimi de çok önemlidir.

Aşırı İyileşme

Normal yaralarda deri defekti kapandığında ve epitelize tamamladığında onarım işlemini durduran "stop" sinyalleri bulunmaktadır. Bu sinyaller yok ya da etkisizse, onarım işlemi durmadan devam eder ve aşırı skarlaşmaya neden olur. Bu aşırı onarıma neden olan altta yatan moleküler mekanizmalar henüz bilinmemektedir. Profibrotik sitokinlerin aşırı salınımı ile olan ilişki gösterilmiştir. Programlanmış hücre ölümü, apoptozun yokluğu, onarımın sonunda ESM komponentlerini oluşturan aktive fibroblastların varlığına devam etmesi üzerinde durulmaktadır.

Aşırı skar formasyonunun moleküler düzenlenmesine rağmen, etkileyen klinik faktörler de bulunmaktadır. İnsizyonların deri çizgilerine paralel olması deride oluşacak skarın görünürlüğünü azaltmaktadır. Yara gerilmesinin azaltılmasıyla skar genişliği azalmaktadır. Keskin sınırlı ve düzenli kesiler de skar miktarını azaltmaktadır. İnfeksiyon veya yara kenarlarının ayrımı ile sekonder iyileşmeye bırakılan yaralarda daha büyük skarlar oluşmaktadır. Skarın hiperpigmentasyon ve hipopigmentasyonu çevredeki deriden kolayca fark edilmesine neden olmaktadır. Skar hiperpigmentasyonunu önlemek için tüm yaraların güneşten korunması önerilmektedir.

YARAYA KLİNİK YAKLAŞIM

Yaklaşım, yara tipinin sınıflandırılmasına dayanmaktadır. Örneğin; cerrahi olarak kapatılan insizyonlar iyileşmeyen açık yaraların tedavisinden farklı bir tedavi yaklaşımı gerektirmektedir. Hipertrofik skarlar ve keloidler ise aşırı skarlaşmalarından dolayı hala farklı bir tedavi yaklaşımıyla tedavi edilmektedir. Bu yüzden, değişik

yara tipleri için farklı tedavi seçenekleri tanımlanmıştır.

Kapalı Yaralar

Deri altı dokularıyla birlikte kapatılmış insizyonel yaralar, primer olarak iyileşmeye bırakılır. Fasiya ve dermis gibi kollajenden zengin dokulara derin sütürler konmaktadır. Bu gergin tabakalar oldukça kuvvetli bir şekilde sütürleri tutar. Deri altı yağ tabakası gibi yağlı dokular yeterince kollajen içermez ve sütürleri gergin halde tutamazlar. Bu nedenle birçok cerrah, morbid obez hastalarda bile deri altı yağ dokusunu kapatmaz. Buradaki ölü boşluk, operasyon sonrası kısa süreli kapalı emme drenajı ile daha iyi ortadan kaldırılır. Bu sayede seroma oluşumu ve olası infeksiyon önlenir.

Doku yaralanmasının büyüklüğü ve kontaminasyon derecesi, iyileşme süresi ve kalitesini etkilemektedir. Küçük, temiz ve kapalı yaralar daha az skar oluşumuyla hızla iyileşir. Buna karşın büyük, açık ve kirli yaralar fazla skarla yavaş iyileşmektedir. Skar oluşumu ve infeksiyon riskini azaltmak için oldukça titiz bir şekilde hemostaz sağlanmalıdır. Böylece hematoma oluşumu engellenir, inflamatuvar faz süresi kısaltılır ve olası skar miktarı azaltılır. Bakteriler için hematoma bir kültür ortamı sağladığından, kanama azlığı da infeksiyon riskini azaltmaktadır. Steril teknik ve hassas hemostatik kontrol sayesinde inflamasyonun sınırlandırılmasıyla aktive fibroblastlarca yapılan onarım daha erken başlayabilir ve iyileşme periyodu kısalmıştır. Sütür materyalleri yabancı cisim olduklarından immün yanıt ve infeksiyona yatkınlığa neden olur.

Kapalı yaralar, açık yaralara göre daha az bakım gerektirir. Kapalı yaralar, epitelizasyon tamamlanana kadar 24-48 saat steril bırakılmalıdır. Bu süreden sonra su bariyeri kaldırılmakta ve hastalara duş alma ve yıkama izni verilebilmektedir. Operasyon sonrası iyileşme periyodunda fizyolojik bir yarar sağlanmaktadır. Ayrıca hassas bir temizlik, yara bölgesinde kalmış olan serum ve kanı ortadan kaldırarak potansiyel bakteri birikimi ve infeksiyon riskini düşürmektedir.

Açık Yaralar

Açık yaralar da inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme ile aynı temel süreçlerle iyileşmektedir. En önemli farklılık, özellikle proliferatif faz olmak üzere tüm süreçlerin daha uzun süre almasıdır. Granülasyon dokusu ve kontrak-

siyon oluşumu daha fazladır. Bu iyileşme tipi "sekonder iyileşme" olarak tanımlanmaktadır.

Açık yara dudakları birbirine yaklaşmaz, birbirinden ayrıdır. Bu mesafe boyunca epitelium hücre göçü olmaktadır. Burada geçici matris bulunmalı ve granülasyon dokusu oluşmalıdır. Yara bölgesi ve etyolojisine bağlı olarak değişken miktarda bakteri, doku debris ve inflamasyon bulunmaktadır. Aşırı eksüdatif protein kaybı, akut ve kronik inflamasyonla giden infeksiyon onarım sürecini bozabilir ve iyileşmekte olan yarayı klinik olarak iyileşmeyen yara haline sokabilir. İnfeksiyonla bu dönüşümün moleküler mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir.

Komplike olmayan sekonder iyileşmenin proliferatif fazı sırasında, granülasyon doku yatağı bulunacaktır. İnfeksiyon yoksa ve en azından iki-üç hafta içinde iyileşemeyecek kadar büyük yara bölgesi varsa, parsiyel veya tam kat deri grefti konulabilir. Greftler, granülasyon dokusuna yapışır ve onarım sürecini hızlandırır.

Genellikle tam epitelizasyon olarak tanımlanan açık yara iyileşmesinde dermal defekt epitel tarafından kaplanmış kollajen skarla doldurulmaktadır. Bu skar düşük gerilme kuvvetine sahiptir ve normal deriye göre travmaya daha duyarlıdır.

Etyolojisi, türü, vücut bölgesi ve büyüklüğüne göre kliniği ve sonuçları değişen, oldukça karmaşık mekanizmalarla iyileşme gösteren her tür yaranın bakımı ve oluşan komplikasyonların tedavisi zordur ve tecrübeli ellerde ciddi uğraşı gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Berry DP, Harding KG, Stanton MR, Jasani B, Ehrlich HP. Human wound contraction: Collagen organization, fibroblasts, and myofibroblasts. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:124-31; discussion 132-4.
2. Bullard KM, Lund L, Mudgett JS, et al. Impaired wound contraction in stromelysin-1-deficient mice. *Ann Surg* 1999;230:260-5.
3. DiPietro LA. Wound healing: The role of the macrophage and other immune cells. *Shock* 1995;4:233-40.
4. Heino J. The collagen receptor integrins have distinct ligand recognition and signaling functions. *Matrix Biol* 2000;19:319-23.
5. Lorenz HP, Longaker MT. Wound healing: Repair biology and wound and scar treatment. In: Mathes SJ (ed). *Plastic Surgery*. Vol 1. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006:209-34.

6. Moses MA, Marikovsky M, Harper JW, et al. Temporal study of the activity of matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors during wound healing. *J Cell Biochem* 1996;60:379-86.
7. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999;341:738-46.
8. Steed DL, Donohoe D, Webster MW, Lindsley L. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. *J Am Coll Surg* 1996;183:61-4.
9. Tredget EE, Nedelec B, Scott PG, Ghahary A. Hypertrophic scars, keloids, and contractures. The cellular and molecular basis for therapy. *Surg Clin North Am* 1997;77:701-30.
10. Witte MB, Thornton FJ, Kiyama T, et al. Metalloproteinase inhibitors and wound healing: A novel enhancer of wound strength. *Surgery* 1998;124:464-70.

YAZIŞMA ADRESİ

Doç. Dr. Yaşar BAYINDIR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

MALATYA