

# Yara iyileşmesinin hücresel ve moleküler mekanizması

Cellular and molecular mechanism of wound healing

Muhammet Yusuf  
Tepebaşı,  
Nilüfer Şahin Calapoğlu

Süleyman Demirel Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD,  
Isparta

## Öz

Günümüzde 45 yaşın üzerindeki her 100 kişiden biri zor iyileşen yaralarından şikayet etmektedir. Dokunun normal anatomik yapısının ve fonksiyonunun hasarı veya bozulması olarak tanımlanan yaranın iyileşme sürecinde hücre dışı matriks, büyüme faktörleri ve sitokinler gibi medyatörler etkin görev almaktadır. İyileşme, hemostaz ve koagülasyon, inflamasyon, hücre çoğalması ve yeniden şekillenme aşamaları ile gerçekleşir. Yaraların yaşam kalitesi üzerine etkilerini en aza indirebilmek için yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi son derece önemlidir. Normal ve kronik yara iyileşiminde etkin hücresel ve moleküler olayların belirlenmesi bu nedenle önem arz etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Yara, Yara iyileşmesi, inflamasyon, hücre çoğalması, yeniden şekillenme

## Abstract

45 years is a great suffering for every 100 people that are difficult to heal one wound. A wound is a disruption of normal anatomic structure and function and healing involves the effect of mediators such as the extracellular matrix, soluble growth factors and cytokines. The healing process is continuous and can be handled in four phases; Hemostasis and coagulation, inflammation, cell proliferation and remodeling. Cellular and molecular events that occur during these stages will provide clinically effective approach for normal or chronic wound healing.

**Keywords:** Wound, wound healing, inflammation, cell proliferation, remodeling

Yazışma Adresi:  
Muhammet Yusuf Tepebaşı  
Süleyman Demirel Üniversitesi,  
Tıbbi Biyoloji AD, Isparta  
Tel: 0 246 211 94 03  
e-mail: gultepe74@windowslive.  
com

## Yara

Yara çeşitli etkenler sonucu (miyokard infarktüsü sonrası, ameliyat sonrası, delici kesici kazalar sonrası vb.) oluşabilen ve dokunun normal anatomik yapı ve fonksiyonunun kaybolması olarak tanımlanmaktadır (1). Yaralar, cildin epitel bütünlüğünde basit bir bozulma şeklinde yüzeysel olabileceği gibi, tendonlar, kaslar, damarlar, sinirler ve hatta kemik gibi cilt altı dokuları kapsayacak kadar derin de olabilir (2). Yaralanma sonrası enfeksiyonu önlemek ve sıvı kaybını en aza indirmek için cilt bütünlüğünü en kısa sürede tekrar sağlanmalıdır (3, 4). Bu olaylar birden fazla ve birbiriyle koordineli hareket eden mekanizmaların aktive edildiği ve bu sayede yara onarımının uyarıldığı senkronize ve aynı zamanda kompleks bir biyolojik süreçle meydana gelmektedir (5). Akut yara onarımı genel olarak 4 evrede gerçekleşmektedir: hemostaz, inflamasyon, hücre çoğalması ve yeniden şekillenme (6).

### Yaraların Sınıflandırılması

Yaralar farklı kriterlere göre sınıflandırılabilir. Zaman, yara onarımı ve sürecinde önemli bir faktör olarak rol alır. Bu nedenle yara iyileşmesi klinik olarak akut veya kronik şeklinde sınıflandırılabilir (1, 7).

#### a) Akut Yaralar

Normal süreçte düzenli ve zamanında iyileşme yolunu takip ederek fonksiyonel ve anatomik olarak onarılan yaralar akut yaralar olarak sınıflandırılır. İyileşmesi için geçen süre genellikle 5, 10 veya 30 gün arasında değişmektedir. Akut yaralar dokunun travmatik kaybı ya da cerrahi işlem sonucunda meydana gelebilir (1).

#### b) Kronik Yaralar

Kronik yaralarda ise iyileşmenin normal aşamalarında gecikmeler meydana gelir, yara düzenli ve zamanında tamir edilemez (1). Hemostaz, inflamasyon, proliferasyon veya remodelling aşamalarından bir ya da bir kaçında çeşitli faktörler tarafından meydana gelen aksamalar neticesinde iyileşme süreci tam manasıyla tamamlanamaz. Bu durum enfeksiyon, dokuda hipoksi, nekroz, eksüda veya inflamatuvar sitokinlerin artmış seviyelerinden kaynaklanabilir (8). Yarada inflamasyonun devamlı olması, dokunun iyileşme cevabını koordinasyonsuz ve uzun bir süreçte

meydana gelmesine neden olur ki bu da yaraların sıklıkla nüks etmesi ile sonuçlanır (1). Kronik yaralar basınç, arteriyel ve venöz yetmezlik, yanık, devamlı enfeksiyonun hali ve vaskülit gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir (9).

### Yara İyileşme Süreci

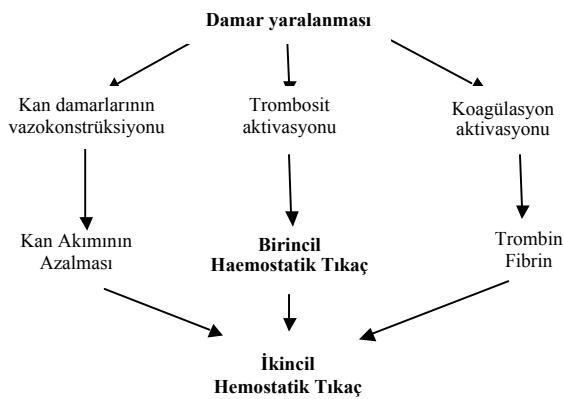
Yaralanma ve yara iyileşmesi vücudun bütün doku ve organlarında meydana gelir. Onarım süreci ve bu süreçte meydana gelen olaylar hemen hemen tüm dokular için ortaktır. İyileşme süreci immünolojik ve biyolojik sistemlerin koordineli çalışması ile olur (10). Akut ve kronik yaralarda ana fazlar aynı kalmakla beraber, zamanlama ve yara iyileşmesi sürecinde yer alan bileşenler arasındaki etkileşimler farklı olabilir (1, 6). Doku hasarı ile tetiklenen akut doku onarımına ait süreçler birbiri ile bağlı dört faz halinde ifade edilir. Bunlar; yaralanmadan hemen sonra başlayan hemostaz ve koagülasyon, kısa bir süre geçtikten sonra başlayan inflamasyon, günler içerisinde başlayan ve yara onarımının büyük bir bölümünü kapsayan çoğalma ve bir yıl veya daha fazla süren sonuçta skar dokusu oluşumu ile sonuçlanan yeniden şekillenme fazlarıdır.

### 1. Hemostaz ve Koagülasyon Fazı

Yaralanmadan sonra yara bölgesinde, kan kaybını önlemek ve damar sistemini koruyarak hayati organların zarar görmesini engellemek amacıyla hemostaz ve koagülasyon mekanizmaları hızlı bir şekilde çalışmaya başlar (1). Yaralanmanın ardından endotelin etkisiyle damar düz kas hücreleri ani ve geçici bir vazokonstriksiyon meydana getirir. Refleks vazokonstriksiyon sonucunda kanama azalır veya durur. Endotelial hasar sonrası subendotelial ekstraselüler matriks açığa çıkar ve böylece trombositlerin yapışmasına, aktive olmasına ve agregasyonuna neden olur. Yara içindeki zedelenmiş endotelyum, içeriğindeki von-Willebrand faktörü (vWF)'nü ve doku tromboplastinini açığa çıkarır. Böylece vWF, trombositlerin subendotelial kollajenlere yapışmasını sağlar ve adenosin difostat (ADP) ve tromboksan A<sub>2</sub>'yi aktive ederek trombositlerin agregasyonuna yol açar. Trombosit agregasyonu vasküler defekt alanını doldurur. Bu olay birincil hemostatik tıkaç olarak adlandırılır (32). Fibrin tıkaç oluşumu için hemostatik mekanizma tek

başına yeterli değildir (1, 13). Hemostatik olaylar ile beraber, koagülasyon kaskadı kan kaybını sınırlamak amacıyla trombosit agregasyonu ve pıhtı oluşumuna yol açan iç ve dış yollar aracılığıyla aktive edilir (20). Kan yara bölgesine sızarken kan bileşenleri ve trombositler açığa çıkan ekstraselüler matriks bileşenleri ve kollajenle temasa geçer. Bu temas sonucunda fibronektin, fibrin, vitronektin ve trombospondinler kan pıhtısının oluşumu ve trombositlerden pıhtılaşma faktörlerinin salınımını sağlamış olurlar ki böylece ikincil hemostatik tıkaç oluşumu gerçekleşmiş olur (şekil 1) (1). Kan pıhtısı ve trombositler sadece hemostaz için değil aynı zamanda hemostatik ve inflamatuvar fazların sonraki aşamalarında hücre migrasyonu için geçici bir matriks sağlar. Trombositlerin alfa granülleri platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), epidermal büyüme faktörü ve insülin-benzeri büyüme faktörü gibi sitokin ve büyüme faktörlerini ihtiva eder. Bu moleküller yara onarım kaskadında ilk olarak nötrofilleri daha sonra da makrofajları, endotel hücreleri ve fibroblastları aktive ederek yara bölgesine çeker (11). Ayrıca trombositler serotonin gibi vasküler geçirgenliği yüksek vazoaaktif aminler ile inflamasyon sırasında sıvının damar dışına çıkmasını sağlar (12).

Şekil 1. Haemostatik tıkaç oluşumu



## 2. İnflamatuvar Faz

Humoral ve hücresel inflamatuvar faz mikroorganizmalara karşı immün bariyer oluşturur. İnflamatuvar faz, erken ve geç inflamatuvar faz olarak iki bölümde ele alınmaktadır (14).

### a) Erken İnflamatuvar Faz

Erken inflamatuvar faz koagülasyon fazından hemen sonra başlar. Asıl işlevi enfeksiyonu önlemek ve nötrofillerin yara bölgesine infiltrasyonu sağlayarak devamında kompleman kaskadını aktive eden moleküler olayların başlamasını sağlamaktır (11). Nötrofillerin görevi hasarlı dokuyu, yabancı partikülleri, bakterileri fagositoz yoluyla parçalamak ve ortamdaki uzaklaştırmaktır. Fagositik etki sonraki süreçler için önemlidir çünkü akut yaralarda bakteri yoğunluğu ortamda fazla ise iyileşme süreci gecikir (1, 14). Nötrofiller, TGF- $\beta$ , C3a ve C5a, bakteriyal solubl ürünler, sitokinler ve trombosit ürünleri gibi kemotaktik ajanlarla 24-36 saat içerisinde yara bölgesine çekilir (1). Yüzey adezyon moleküllerinin düzenlenmesine ait değişimler başlar, nötrofiller sabit hale gelir ve yaranın etrafındaki post kapiller venüllerdeki endotel hücrelerine bağlanmaya başlarlar. Daha sonra nötrofiller kan akışı boyunca yuvarlanma hareketi yapar (Tablo 1). Endotel hücreleri tarafından hızlı bir şekilde salınan kemokinler ve integrinler adezyonu güçlü bir şekilde aktive ederler. Hücreler yuvarlanmayı durdurduktan sonra diapedez olarak bilinen süreç ile de endotel hücrelerinin arasından geçerler (14, 15). Yara bölgesindeki nötrofil aktivitesi birkaç gün içerisinde tekrar değişir çünkü nötrofiller görevlerini tamamladıktan sonra yara iyileşmesinin sonraki fazına kadar elimine edilirler. Hücre kalıntıları ve apoptotik cisimler de son olarak makrofajlar tarafından fagosite edilerek ortamdaki uzaklaştırılırlar (1, 6, 11).

### b) Geç İnflamatuvar Faz

Geç inflamatuvar fazda 48-72 saat sonra makrofajlar görülür ve fagositoz işlemine devam edilir (12, 14). Trombosit ve nötrofillerden salınan TGF- $\beta$ , monositler için en güçlü kemotaktik maddelerden biridir. Damar dolaşımındaki monositler, yara yerine geldiği zaman etkinleşerek makrofajlara dönüşürler, bakterilerin yok edilmesini ve yara yerinin sıyrılıp atılmasını sağlarlar. Makrofajların önemi, yara iyileşmesinde hücresel ve biyokimyasal olayları etkileyen birçok sitokin ve büyüme faktörünü salgılamasından gelmektedir (16) (Tablo 2). Geç inflamatuvar fazda yani yaralanmadan 72 saat sonra interlökin-1'in (IL-1) etkisi ile yara bölgesine gelen son hücreler lenfositlerdir. IL-1 kollajen şekillenmesi, hücre dışı matriks bileşenlerinin üretimi ve parçalanması için gerekli olan kollajenaz enziminin regülasyonunda önemli bir role sahiptir (14).

Tablo 1. Endotel ve Lökosit adezyon molekülleri

Endotel Molekülü	Lökosit Molekül	Rolleri
Selektin ve Selektin ligandları		
P-selektin	Sialy-Lewis X-modifiye proteinleri	Yuvarlanma
E-selektin	Sialy-Lewis X-modifiye proteinleri	Yuvarlanma
CD34	L-selektin	Yuvarlanma (nötrofil ve monositler)
İntegrin ve İntegrin ligandları		
ICAM-1	CD11/18 integrinler	Adezyon, durma, transmigrasyon
VCAM-1	VLA/4 integrin	Adezyon
Diğerleri		
CD31	CD31 (homotipik etkileşim)	Lökositlerin endotelden geçişi

Tablo 2. Makrofajların görevleri

Makrofajın Fonksiyonu	Etkin Moleküller
Fagositoz	Oksijen radikalleri üretir (OH, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , O <sub>2</sub> vs)
Yara Debritleme	Fagositotik enzimler (elastaz vs) Büyüme faktörleri (TGF) ve Sitokin salımı (IL-1, TNF $\alpha$ , IF gamma)
Matriks sentezini düzenleme	Enzim (kollojenaz) ve prostoglandin (PGE <sub>2</sub> ) üretimi ve salınması
Hücrelerin bir araya gelmesini aktive etme	Büyüme faktörleri, sitokinler ve fibronektin
Anjiogenez	Büyüme faktörleri (VEGF-FGF- $\beta$ ) ve Sitokin (TNF- $\alpha$ )

### 3. Çoğalma Fazı

Hemostaz, koagülasyon ve inflamasyon süreçleri tamamlanmış olan doku hasarı sonrasında bağışıklık cevabı oluşturulmuştur ve akut yara artık doku onarımına doğru ilerlemektedir (12, 14). Çoğalma fazı yaralanma sonrasında üçüncü günü başlar ve yaklaşık 2 hafta kadar devam eder. Proliferatif faz, fibrin ve fibronektinden oluşan geçici bir ağ olarak işlev gören yeni sentezlenmiş ekstraselüler matriksin birikimi ve fibroblastların göçü ile karakterizedir. Yara onarımının bu fazında granülasyon dokusu oluşmaya başlamış ve makroskopik olarak görülebilecek düzeye ulaşmıştır. Proliferatif fazda yer alan basamaklar fibroblast göçü, kollojen sentezi, anjiogenez ve granülasyon dokusunun oluşumu olarak sıralanabilir (6).

#### a) Fibroblast Göçü

Yaralanma sonrası ilk üç gün dokunun etrafındaki fibroblast ve myofibroblastlar çoğalmaları için uyarılırlar (18). Sonrasında inflamatuvar hücreler ve trombositler tarafından salınan TGF- $\beta$  ve PDGF gibi faktörler tarafından yara bölgesine yönlendirilirler (17). 3. günden itibaren yara bölgesinde sayıları artan fibroblastlar matriks proteinleri, hyaluran, fibronektin, proteoglikan, tip1 ve tip3 prokollajen üretimini sağlarlar (1, 18). İlk haftanın sonuna kadar hücre göçünü destekleyen ve onarım süreci için gerekli olan ekstraselüler matriks birikir ve fibroblastlar myofibroblastlara dönüşürler (18). Bu aşamada myofibroblastlar plazma zarlarının altında kalın aktin destekleri ihtiva ederek ve aktif pseudopod uzantılarıyla fibronektin ve kollojene bağlanırlar. Myofibroblastların etkisi ile meydana gelen yara kontraksiyonu yara kenarlarını birbirine yaklaştırır (18). Daha sonra gereksiz fibroblastlar apoptoz ile ortamdan uzaklaştırılır (19).

#### b) Kollajen Sentezi

Fibroblastlar tarafından sentezlenen kollajenler yara iyileşmesinin tüm aşamalarının önemli bir bileşenidir. Özellikle onarımın proliferatif ve remodelling aşamalarında dokulara bütünlüğünü ve gücünü kazandırmak için anahtar bir rol oynarlar (20, 36). Kollajenler aynı zamanda yara içerisinde hücre içi matriks oluşumu için temel rol oynarlar. Yaralanmamış dermiste %80 tip1 ve %25 tip3 kollajen bulunurken,

yara granülasyon dokusunda %40 oranında tip3 kollajen bulunmaktadır (1).

### c) Anjiogenez ve Granülasyon Dokusu Oluşumu

Anjiogenez sonrasında meydana gelen ve onarım sürecinin tüm aşamalarında gerçekleşen yeni kan damarlarının oluşumu yara onarımında kritik bir öneme sahiptir. Hemostaz aşamasında salgılanan birçok anjiogenik faktör angiogenezi teşvik eder (21). Endotel hücreleri FGF, VEGF, PDGF, anjiogenin, TGF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$  gibi birçok anjiogenik faktöre cevap verir. Bu olay anjiostatin ve steroid gibi inhibitör faktörlerin etkisi ile dengede tutulur (22). İnhibitör ve uyarıcı ajanlar endotel hücrelerinin çoğalmasında doğrudan görev alırlarken aynı zamanda indirekt olarak da EGF'yi serbest bırakmak için konak hücreleri uyarır ve mitozu aktive ederler (23). Hipoksik koşullar altında, proliferasyonunu ve endotelial hücrelerin büyümesini teşvik eden moleküller yarayı çevreleyen dokudan salgılanırlar. Bu moleküllere cevap olarak dört adımlı bir mekanizma gerçekleşir. İlk olarak ekstraselüler matriks boyunca ilerleyebilmek için ana damarda bazal laminanın bozunması amacıyla endotelial hücreler tarafından proteaz üretilir. Bu aşamayı FGF ve VEGF'nin anahtar rol oynadığı kemotaksis, çoğalma, yeniden yapılanma ve farklılaşma izler. Başlangıçta yara merkezinde damar kaynağı yoktur, beslenme yara kenarındaki kan damarından olur. Bir kaç gün içerisinde yara etrafında kılcal damarlardan oluşan mikrovasküler ağ meydana gelir (21).

Hücre iskeleti organizasyonu, sinyal iletimi ve hücre adezyonu ile ilişkili migrasyon, damar sistemindeki fiziksel ve kimyasal faktörler tarafından düzenlenir. Düzenleme üç mekanizma ile gerçekleşir; kemotaksis (kemoatraktif maddelerin konsantrasyon gradienti boyunca hareketi), mekanotaksis (mekanik kuvvetlerin neden olduğu migrasyon) ve haptotaksis (hareketsiz ligand gradientine cevap olarak migrasyon). Migrasyon kemotaktik aktivitenin bir sonucudur ve anjiogenez için gereklidir (24, 25). Kemotaksis, hücrelerin kimyasal bir gradient boyunca hareket etme yeteneğidir (26). Bu biyokimyasal mekanizma hücrelerin çoğalmasını, farklılaşmasını ve göçünü belirleyen çevresel uyaranlara cevabını sağlar. Kemotaktik ajanlar, hücre hareketinde ve yara

iyileşmesi boyunca anjiogenezde görev alırlar (27). Hücre hareketlilik üç ayrı eylem gerektirir, hücre önünde uzantı (protrüzyon), substratuma aktin hücre iskeletini eklemek için adezyon ve final traksiyon (çekiş) (28, 29). Hücre büyümesi ve farklılaşmasının önemli modülatörlerinden olan EGF, TGF- $\alpha$ , VEGF, anjiopietin-1, fibrin ve lipid büyüme faktörleri ayrıca yara bölgesinde yeniden damarlanma ve damar onarımı için de medyatör olarak hareket ederler (Tablo 3).

## 4. Yeniden Şekillenme (Remodeling) Fazı

### Epitelizasyon

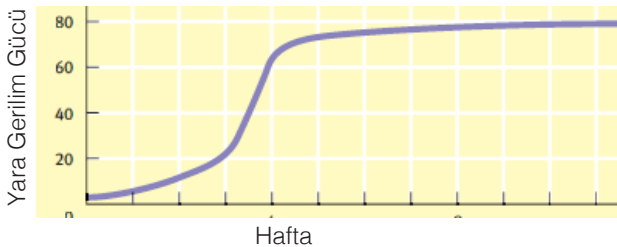
Epitelial hücrelerin göçü yaralanma sonrası bir kaç saat içerisinde yara kenarından başlar ve yara etrafındaki epitelial hücrelerde yoğun mitotik aktivite meydana gelir. Epitelial hücrelerin bir araya gelmesi ile de göç durur ve bazal membran oluşmaya başlar (6, 20).

Yara iyileşiminin son fazı olan yeniden şekillenme, yeni epitel ve skar doku oluşumu ile karakterizedir. Bu aşama 1-2 yıl veya daha uzun süre alabilir (18). Akut yaralarda, normal iyileşme sürecinde sentez ve bozunma arasında hassas dengeyi korumak için yeniden şekillenme fazı düzenleyici mekanizmalar tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. Hücre içi matriksin olgunlaşması ile birlikte, kollajen demetlerinin çapı artarken hyaluronik asit ve fibronektin parçalanır. Yaranın gerilme kuvveti aşamalı olarak artar (20). Yaralanmış dokuda orjinal gücün yaklaşık %80'i yeniden kazanılabilir (Şekil 2). Edinilen son güç lokalizasyon ve onarım süresine bağlıdır fakat doku orjinal gücünü tam manasıyla kazanamaz (1). Kollajenin sentezi, yıkımı, ekstraselüler matriksin yeniden yapılanması devamlılığı olan olaydır ve yaralanmadan 3 hafta sonra kararlı duruma gelme eğilimindedirler (20). Matriks metalloproteinaz (MMP) enzimleri yarada fibroblast, makrofaj ve nötrofiller tarafından üretilir ve kollojenin bozunmasından sorumludur. Aktiviteleri inhibitörler tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir (30, 31). Kollojen demetlerinin ilk birikimi düzensiz olmasına rağmen, yeni kollojen matriksi daha iyi organizasyona sahiptir ve zamanla çarpaz bağlantılar gerçekleşir. Ekstraselüler matriks ile fibroblast etkileşimleri nedeniyle altta yatan bağ dokunun boyutları küçülür, yara boşlukları birbirine

Tablo 3. Yara Onarımında görevli büyüme faktörleri

Büyüme Faktörü	Kökeni	Fonksiyonu
Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)	Makrofajlar Endotelial Hücreler	Anjiogenez ve fibroblast çoğalması
Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)	Trombositler	Fibroblast, endotelial ve epitelyal hücreler için mitotik uyarıcı
Keratinosit Büyüme Faktörü (KGF)	Fibroblastlar	Epitelyal hücreler için mitotik uyarıcı
Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)	Trombositler Makrofajlar Makrofajlar Endotel hücreleri Fibroblastlar	Makrofaj aktivasyonu Damar düz kası ve fibroblastlar için mitojenik etkili
Transforme Edici Büyüme faktörü-Alfa (TGF- $\alpha$ )	Epidermal hücreler Makrofajlar	Anjiogenik faktördür, epitelyal hücreler ve fibroblastlar için mitojeniktir
Transforme Edici Büyüme faktörü-Beta (TGF- $\beta$ )	Trombositler Makrofajlar	Fibrozis ve yara geriliminde artış
Tümör Nekrozis Faktör (TNF)	Nötrofil Makrofaj	Büyüme faktörlerinin ekspresyonunun uyarılması, nötrofil ve makrofaj aktivasyonu
Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)	Epidermal hücreler Makrofajlar	Endotel hücrelerinin mitojenitesini ve damar geçirgenliğini artırır.

yakınlaşır. Bu süreç PDGF, TGF- $\beta$  ve FGF gibi bir dizi faktörle düzenlenir. Yara iyileşirken, fibroblast ve makrofajların yoğunluğu apoptoz ile giderek azaltılır (19). Zamanla kılcal damarların büyümesi durur, yara bölgesinde kan akışı ve metabolik aktivite azalır (20). Son durumda, kan damarları ve hücrelerin sayısı azalırken mukavemeti artmış skar doku oluşmuş olur (14).



Şekil 2. Zamana bağlı kollajenin yeniden yapılanması

## Sonuç

Yaralar günlük patolojilerde belirgin bir yer işgal ederler. Artan bilgiler ışığında yara onarımına katılan moleküler ve hücresele olayları tanımlamak mümkündür. Yara onarımında meydana gelen olaylar (hemostaz ve koagülasyon, inflamatuvar, çoğalma ve yeniden şekillenme fazları) birbiri ile çok yakından bağlantılı olan hücreler, hücre yüzey reseptörleri, hücre dışı matriks proteinleri ve biyolojik olarak aktif moleküllerin etkileşimini içeren aktif bir süreçle yönetilir (33). Bu süreçte rol alan mekanizmaların ve moleküllerin bilinmesi yara onarımına daha iyi tedavi yaklaşımlarının ortaya konmasını sağlayacaktır.

## Kaynaklar

1. Robson MC, Steed DL, Franz MG: Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr Probl Surg* 2001; 38: 72 – 140.
2. Alonso JE, Lee J, Burgess AR, et al: The management of

- complex orthopaedic injuries. *Surg Clin North Am* 1996; 76: 879 – 903.
3. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol* 2007; 127(3):514–25.
  4. Singer AJ, Clark R. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999; 341(10): 738–46.
  5. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature* 2008; 453(7193):314–21.
  6. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci* 2004; 1:283-9.
  7. Bischoff M, Kinzl L, Schmelz A: The complicated wound. *Unfallchirurg* 1999; 102: 797 – 804 [in German].
  8. Vanwijck R: Surgical biology of wound healing *Bull Mem Acad R Med Belg* 2001; 115: 175 – 84.
  9. Komarcevic A: The modern approach to wound treatment. *Med Pregl* 2000; 53: 363 – 8 [in Croatian].
  10. Attinger CE, Janis JE, Steinberg J, et al: Clinical approach to wounds: debridement and wound bed preparation including the use of dressings and wound-healing adjuvants. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117 (7 suppl): 72S – 109S.
  11. Broughton G, Janis JE, Attinger CE: The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(7 suppl): 12S – 34S.
  12. Richardson M: Acute wounds: an overview of the physiological healing process. *Nurs Times* 2004; 100: 50 – 3.
  13. Strecker-McGraw MK, Jones TR, Baer DG: Soft tissue wounds and principles of healing. *Emerg Med Clin North Am* 2007; 25: 1 – 22.
  14. Hart J: Inflammation. 1: its role in the healing of acute wounds. *J Wound Care* 2002; 11: 205 – 9.
  15. Flangan M: The physiology of wound healing. *J Wound Care* 2000; 9: 299 – 300.
  16. Alves, C. C., Torrinhas, R. S., Giorgi, R., Brentani, M. M., Logullo, A. F., Arias, V., Mauad, T., Silva, L. F. F. and Waitzberg, L. Short-term specialized enteral diet fails to attenuate malnutrition impairment of experimental open wound acute healing. *Nutrition* 2010; 26, 873–79.
  17. Goldman R: Growth factors and chronic wound healing: past, present and future. *Adv Skin Wound Care* 2004; 17: 24 – 35.
  18. Ramasastry SS: Acute wounds. *Clin Plast Surg* 2005; 32: 195 – 208.
  19. Greenhalgh DG: The role of apoptosis in wound healing. *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30: 1019-30.
  20. Baum CL, Arpey CJ: Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatol Surg* 2005; 31: 674 –86.
  21. Takeshita S, Zheng LP, Brogi E, et al: Therapeutic angiogenesis. A single intraarterial bolus of vascular endothelial growth factor augments revascularization in a rabbit ischemic hind limb model. *J Clin Invest* 1994; 93: 662 – 70.
  22. Oike Y, Ito Y, Maekawa H, et al: Angiopoietinrelated growth factor (AGF) promotes angiogenesis. *Blood* 2004; 103: 3760 – 5.
  23. Ferrara N: Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. *Recent Prog Horm Res* 2000; 55: 15 – 35.
  24. Li S, Huang NF, Hsu S: Mechanotransduction in endothelial cell migration. *J Cell Biochem* 2005; 96: 1110 – 26.
  25. Krizbai IA, Bauer H, Amberger A, et al: Growth factor-induced morphological, physiological and molecular characteristics in cerebral endothelial cells. *Eur J Cell Biol* 2000; 79: 594 – 600.
  26. Mañes S, Mira E, Gómez-Moutón C, et al: Cells on the move: a dialogue between polarization and motility. *IUBMB Life* 2000; 49: 89 – 96.
  27. Hsu S, Thakar R, Li S: Haptotaxis of endothelial cell migration under flow. *Methods Mol Med* 2007; 139: 237 – 50.
  28. Holly SP, Larson MK, Parise LV: Multiple roles of integrins in cell motility. *Exp Cell Res* 2000; 261: 69 – 74.
  29. Wolgemuth CW: Lamellipodial contractions during crawling and spreading. *Biophys J* 2005; 89: 1643 – 9.
  30. Toy LW: Matrix metalloproteinases: their function in tissue repair. *J Wound Care* 2005; 14: 20 – 2.
  31. Mulder GD, Vande Berg JS: Cellular senescence and matrix metalloproteinase activity in chronic wounds. Relevance to debridement and new technologies. *J Am Podiatr Med Assoc* 2002; 92: 34 – 7.
  32. Kenneth JC: Platelets and Primary Haemostasis. *Thrombosisresearch* 2012; Volume 129, Issue 3, Pages 220–4.
  33. Eming SA, Martin P, Canic MT: Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation. *Science Translational Medicine* 2014; Vol. 6, Issue 265, pp. 265-6.