



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK VE REKONSTRÜKTİF CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**Hipertrofik Skar Hastalarında Extractum Cepae Topikal
Jel Tedavisinin TGF-Beta Seviyelerine Etkisi**

**Dr. Remzi FIRINCIOĞULLARI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Ferit DEMİRKAN**

MERSİN - 2006



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK VE REKONSTRÜKTİF CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**Hipertrofik Skar Hastalarında Extractum Cepae Topikal
Jel Tedavisinin TGF-Beta Seviyelerine Etkisi**

**Dr. Remzi FIRINCIOĞULLARI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Ferit DEMİRKAN**

**Bu tez, BAP-TF CTB (RF) 2005-4 TU kodlu proje olarak
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.**

MERSİN - 2006

TEŐEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında yapıcı ve bilimsel eleştirilerini esirgemeyen, hekimliğini örnek aldığım değerli insan ve tez danışmanım hocam Sayın Doç. Dr. Ferit DEMİRKAN'a, araştırma görevliliğim süresince tüm sorunlarımıza anlayışla yaklaşan bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Emrah ARSLAN'a, Sayın Yrd.Doç Dr.Őakir ÜNAL'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Yavuz BAŐTERZİ'ye, Sayın Yrd. Doç. Dr. Alper SARI'ya, teőekkürü borç bilirim.

Tez çalışmanın laboratuvar sürecini bizzat yapan Sayın Doç. Dr. Derya GÜMÜRDÜLÜ'ye ve Sayın Yrd. Doç. Dr.Bahar TAŐDELEN'e, rotasyonlarım sırasında eğitimime katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Uğur ORAL'a, Sayın Prof. Dr. SÜha AYDIN'a, Sayın Prof. Dr.Selim SOYEK'e, Sayın Prof. Dr.Fehmi KUYURTAR'a, Sayın Prof. Dr.Turgut KÖKSEL'e Sayın Prof. Dr.Mesut ÖZCAN'a, Sayın Doç. Dr. Murat ÜNAL'a, Sayın Doç. Dr. Duygu DÜŐMEZ APA'ya teőekkür ederim.

Araştırma görevliliğim süresince desteklerini esirgemeyen aileme, asistanlığım süresince beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma teőekkür ederim.

Aziz dostum Dr. İ.Rasim CİN'in anısına . . .

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET.....	5
İNGİLİZCE ÖZET.....	6
GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
GENEL BİLGİLER.....	9
A. Normal Yara İyileşmesi.....	9
1. İnflamatuvar Faz.....	9
1.1 Erken Enflamasyon.....	10
1.2 Geç Enflamasyon.....	11
2. Proliferasyon Fazı.....	12
2.1 Kollajen Sentezi.....	13
2.2 Yara Kontraksiyonu.....	15
2.3 Anjiogenezis.....	16
2.4 Repitelizasyon.....	17
3. Remodeling Faz.....	19
B. Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörlerin Etkisi.....	21
Transforming Growth Faktör-Beta.....	21
C. Aşırı Yara İyileşmesi.....	23
D. Tedavi Şekilleri.....	26
E. Extractum Cepae'nin Hipertrofik Skardaki Etkinliği.....	30
GEREÇVEYÖNTEMLER.....	33
A. Gruplar.....	33
I.Hipertrofik Skar Grubu.....	33

II. Normotrofik Skar Grubu.....	36
B. Morfolojik Yöntemler.....	37
İmmünohistokimya.....	37
Toluidine Mavisi ile Histokimyasal Boyama Yöntemi..	38
Hematoksilen-Eosin ile Histopatolojik İnceleme.....	38
C. Klinik Yöntemler.....	39
Hasta Semptomlarının Skorlanması.....	39
Skar Hacimlerinin Ölçülmesi.....	39
D. İstatiksel Yöntemler.....	39
BULGULAR.....	40
TGF- β_2 Değerleri.....	40
TGF- β_3 Değerleri.....	43
Mast Hücre Sayısı.....	45
Nodülarite.....	45
Vaskülarite.....	48
Hasta Semptomları.....	48
Lezyonun Hacmi.....	48
Etiyoloji.....	49
TARTIŞMA.....	50
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
KAYNAKLAR.....	55
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	65
ŞEKİLLER VE RESİMLERİN DİZİNİ.....	67
TABLolar DİZİNİ.....	68

ÖZET

Hipertrofik skar (HTS) tedavisinde elde edilen sonuçların tatminkar olmaması nedeni ile yeni yöntem arayışları devam etmektedir. Bunlar arasında son yıllarda gündeme gelen extractum cepae (EC), soğan ekstresinden elde edilen topikal bir jeldir. Klinik olarak iyi sonuçlar vermesi, ucuz ve yan etkisiz olması, extractum cepaenin HTS'lerde ilk tercih edilen tedavi yöntemi haline gelmesine yol açmıştır. Bununla birlikte bu ilacın etki mekanizmaları konusunda henüz yeterince bilgi yoktur. Fibroblast proliferasyonunu azaltıcı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir ve in vitro çalışmalarda transforme edici büyüme faktörü beta (transforming growth factor beta, TGF- β) üzerinde etkileri olduğuna dair bulgular vardır. Bu çalışmada, HTS'li olan hastalar üzerinde uygulanan topikal extractum cepae tedavisinin TGF- β seviyeleri üzerinde ortaya çıkabilecek etkilerini araştırmayı planladık.

Bu amaçla çalışmaya Mersin Üniversitesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalına başvuran ve klinik olarak hipertrofik skarı olan 20 hasta ve bu eğilimi olmayan 15 normotrofik skar hastası dahil edildi. Hipertrofik skarı olan hastalara 4 ay süre ile topikal EC tedavisi uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrasında alınan biopsilerde immunhistokimya boyama yöntemi ile TGF- β_2 ve TGF- β_3 seviyelerine bakıldı. Aynı zamanda diğer kesitlerde mast hücreleri, vaskülarite, kollajen dağılımı değerlendirildi. Tedavi öncesi değerler, tedavi sonrasında kontrol grubu olarak kullanıldı. Normotrofik skar grubundan da benzer biopsiler alındı ve ikinci bir kontrol grubu olarak kullanıldı. Hipertrofik skara bağlı klinik şikayetler ve skar hacmi de tedavi etkisini ölçen kriterler arasındaydı.

Çalışmanın sonunda, extractum cepae uygulamasının HTS'lerde TGF- β_2 seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı derecede düşürürken, kollajeni daha matür bir dizilime yönlendirdiği, klinik semptomları ve skar hacmini azalttığı saptandı. Ancak topikal jel tedavisi, mast hücre sayısında, TGF- β_3 seviyelerinde, skar vaskülaritesinde bir değişiklik yaratmadı.

Bu bulgulara dayanarak, extractum cepaenin hipertrofik skar tedavisinde etki mekanizmalarından birinin TGF- β_2 seviyelerini azaltmak olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Hipertrofik skar, TGF- β , Yara iyileşmesi, Extractum Cepae.

SUMMARY

Effect of Extractum Copea Topical Gel Treatment on TGF-Beta Levels in Hypertrophic Scar Patients.

New treatment approaches are under investigation in hypertrophic scars (HTS) due unsatisfactory results of the current management. Among these is Extractum cepae (EC) which is a topical gel obtained from onion extract. It has been a first line treatment option in HTS because of good clinical outcome, lower costs and minimal side effects. However, its mechanism of action is still not clear. It has been shown that it decreased the fibroblast proliferation and there are clues about its regulatory actions affects on transforming growth factor beta (TGF- β) in in vitro studies. In the present study, we aimed to investigate the effects of topical extractum copea gel treatment on TGF- β levels in HTS patients.

The study was designed with 20 hypertrophic scarring and 15 normotrophic scar patients who admitted to Mersin University Plastic and Reconstructive Surgery department. Extractum copea topical gel treatment was applied for 4 months in hypertrophic scarred patients. Scar biopsies were obtained before and after the treatment and TGF- β_2 and TGF- β_3 levels were measured with immunohistochemical methods. In other sections the collagen distribution, vessel numbers and mast cell numbers were evaluated. Pre-treatment values were used as control group of post treatment values. Similar biopsies were taken from the normotrophic scars and used as a second control group. Clinical complaints and scar volume were the other criteria used to evaluate the treatment efficacy.

We observed that EC topical gel treatment significantly decreased TGF- β_2 levels in HTS while correcting the collagen orientation into a more mature level and decreasing the clinical symptoms and the scar volume. But the topical gel treatment did not create any difference in mast cell counts, TGF- β_3 levels and scar vascularity.

In conclusion, our findings implies that a decrease in TGF- β_2 levels could be one of the mechanisms of action of EC in treatment on hypertrophic scar.

Key words: Hypertrophic scar, TGF- β , Wound healing, Extractum cepae.

GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertrofik skar, dermisin derin bölgelerini içeren yaralanmalar sonucunda ortaya çıkan fibroproliferatif bir hastalıktır¹. Yara iyileşmesinde kollajen yapımı ve yıkımı arasındaki dengenin bozulması bu aşırı yara iyileşmesi biçimine yol açar. İyileşen yara, deride kabarıklık, eritemli, sert ve kaşıntılı lezyonlarla karakterizedir.^{1,2}

Sadece insanlarda görülen bu aşırı skar dokusu oluşumunda fibroblastlar tarafından aşırı miktarda üretilen kollajen, kollagenaz enziminin de artmasına rağmen dengelenemez ve depolanır.^{3,4} Histolojik olarak hipertrofik skarda artmış mezenşimal yoğunluk, zengin vaskülarite ve kalınlaşmış epidermal tabaka ile normal deri ve skardan farklılık gösterir. TGF- β_1 , β_2 ve β_3 yara iyileşmesinin her aşamasında etkili oldukları bilinen sitokinlerdir.⁵ Bir çok hücrenin büyümesini, farklılaşmasını, ekstrasellüler matriksin şekillenmesini ve immunsupresyonunu düzenleyen bir sitokinlerdir.^{6,7,8} Bir çok hücre TGF- β sentezleme kapasitesine sahiptir. Trombositler, makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar, kemik hücreleri ve keratonositler TGF- β sentezleyebilen hücrelerdir.⁹ Hemen hemen tüm hücrelerde TGF- β reseptörü bulunmaktadır. TGF- β_2 fibroblast ve makrofajların kollajen üretimini aktive eder. Ayrıca kollajen üretimini inhibe eden metalloproteinazların inhibitör düzeylerini de artırır.^{5,10,11} TGF- β_1 ve TGF- β_2 isoformları kollajen sentezini artırmaktadır. TGF- β_3 ise hayvan çalışmalarında skarı azaltabileceği öne sürülmüştür.¹²

Topikal olarak kullanılan extractum cepae (Contractubex[®] jel), fibroblastların proliferasyonunu ve hücre dışı matriks yapımını inhibe ederek etki eder.¹³⁻¹⁵ Topikal extractum cepae'nin fibroblastların proliferasyonunu azaltıcı, antiinflamatuvar ve antimikrobiyal mekanizmaları henüz tam olarak açıklanamamış olmasına rağmen hipertrofik skar proflaksisi ve tedavisinde son yıllarda sıklıkla ilk sırada tercih edilmektedir. Dyakov ve ark. topikal extractum cepae uygulamasının hipertrofik skar tedavisinde faydalı olduğunu göstermişlerdir.^{16,17} Aktif karışımında bulunan soğan ekstraktı Allium cepa, Quercetin'den elde edilen bir bioflavonoiddir.² In vitro çalışmalarda quercetin'in kulak lobülü keloid fibroblastlarında TGF- β ekspresyonunu, fibroblast proliferasyonunu ve kollajen üretimini önemli oranda düşürdüğü bulunmuştur.² Biz contractubex[®] jelin hipertrofik skar tedavisindeki etkinliğinin fibrotik etkili

TGF- β_2 seviyelerini düşürerek ortaya çıkabileceğini düşündük. Literatürde bu konuda daha önce yapılmış klinik bir çalışma olmaması nedeni ile topikal ekstractum cepae jel uygulamasının etki mekanizmaları arasında TGF- β 'nin rolünün olup olmadığını klinik bir modelde araştırmayı planlandık.

GENEL BİLGİLER

A. Normal Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi, yaralanmaya karşı dokunun cevabı ve doku tamir sürecidir. Yara iyileşmesi, inflamatuvar faz, proliferatif faz ve remodeling fazları olarak ardışık ve birbirinin içinde olan üç faza ayrılabilir.^{8,18,19,20} Fetal yara iyileşmesinin tersine doğum sonrası görülen yara iyileşmesi mükemmel değildir. Bu süreçte skarsız bir yara iyileşmesi mümkün olmadığı gibi, yara iyileşmesi sürecinde ortaya çıkabilecek bir bozulma hipertrofik skar ve keloid oluşumuna da neden olabilir.^{21,22,23}

1.İnflamatuvar Faz

Doku yaralanması kanama, koagülasyon, inflamasyon, hücre replikasyonu, anjiogenezis, epitelizasyon ve matriks sentezini başlatan bir süreçtir.³ İnflamatuvar faz yara iyileşmesinin başlangıç reaksiyonunu içerir. Bu reaksiyon vasküler ve hücresel yanıt olarak ikiye ayrılır. Yaralanmadan hemen sonra 5-10 dakika süren vazokonstriksiyon yaralanma bölgesine giden kan miktarını azaltarak hemostaza katkı sağlar. Vazokonstriksiyonu histaminlerin sorumlu olduğu aktif vazodilatasyon ve permeabilite artışı izler. Yaralanmadan sonra yara bölgesinde ilk olarak trombositler görülür. Damar ve endotel hücre harabiyeti sonucu açığa çıkan fibriler kollajen trombosit aktivasyonunu stimüle ederken trombin üretimini de sağlar.²⁴

İnflamatuvar hücreler tarafından salınan vazoaktif hücreler ve mediatörler burada görev alırlar.³ Kollajenin trombositlere yapışması ile serotonin, adenosin difosfat, tromboksan A2, fibrinojen, fibronektin ve trombospondini içeren bir çok faktör ortama salınır. Trombositlerin adezyon ve agregasyonu ile birlikte eritrosit ve fibrin ağından oluşan kan pıhtısı oluşumu, hemostazın sağlanmasını ve hücre göçü için gerekli geçici ekstrasellüler matriks görevini yapar.^{1,3,20,21,24} Vasküler yaralanmanın başlattığı koagülasyon zincirinin son ürünü fibrindir. Yaralanmadan sonra ekstravasküler hücrelerin yüzeylerinde bulunan doku faktörü, koagülasyon mekanizmasının aktive olmasına ve fibrinojenin fibrine dönüşümünü katalize eden trombinin üretimine neden olur.²⁵ Fibrin oluşumunu inflamatuvar hücre göçünü, granülasyon dokusu gelişimini, kollajen sentezi ve anjiyogenezisi uyarır.^{3,7,21,25} Trombositler adezyon ve agregasyondan sonra degranüle olurlar. Degranülasyon büyüme faktörlerin salınımı ve aktivasyonuna neden olur. Trombositlerin α -granüllerinden trombosit kaynaklı büyüme faktörü

(Platelet Derived Growth Factor; PDGF), TGF- β , insülin benzeri büyüme faktörü-1 (insulin-Like Growth Factor-1; ILGF-1), epidermal büyüme faktörü (Epidermal Growth Factor; EGF), fibronektin, fibrinojen ve plazminojen gibi bir çok sitokinler salınır. Bu sitokinler inflamatuvar ve mezenşimal hücreler için kemotaktik etki göstererek granülasyon dokusu oluşumunu başlatırlar. Yara bölgesinde makrofajları, endotel hücreleri ve fibroblastları da aktif hale getirir.^{3,4,7,21,25-2}

Fibronektinler tutunma proteinleri olup ekstrasellüler matriksin anahtar bileşenleridir. Epitelizasyon sırasında epitel, anjiogenez sırasında da endotel hücrelerinin göçünü kolaylaştırırlar. Fibronektinler yara iyileşmesinin erken dönemlerinde trombositlerden üretilirken daha sonra fibroblastlar, endotel ve epitel hücreleri tarafından üretilirler. Fibronektinler glikoprotein yapısında olup erken dönem geçici matriks oluşumuna ve yarada göç eden hücrelerin tutunmalarına yardım eder.^{3,21,23-25} PDGF tarafından arttırılan fibronektin reseptörlerinin myofibroblastlar tarafından gerçekleştirilen yara kontraksiyonunda önemli rolleri vardır.²⁸ Normal skarlarda fibronektin üretimi iyileşmeden sonra kaybolurken, hipertrofik skar ve keloidlerde ise uzun yıllar boyunca aktivitesi yüksek olarak devam eder.^{21,29}

Koagülasyon ve trombosit agregasyonu pıhtı oluşturan stimulus ortadan kalkınca durur. Yara iyileşmesinin ilerleyen dönemlerinde fibrin pıhtısı proteolizle ortadan kaldırılır, yerini fibronektin ve hyaluronik asitten zengin sekonder yara matriksi alır.^{21,24,25} Kan pıhtısının yıkımı plazminojeni plazmine çeviren plazminojen aktivatörü (PA) tarafından düzenlenir. Bu enzimlerin aktivasyonu normalde plazminojen aktivatör inhibitör (PAI) ve α -2 antiplazmin gibi proteaz inhibitörleriyle kontrol edilmektedir. Normalde yıkım yüksek PA ve düşük PAI-1 aktivitesi gösteren fibroblastlar tarafından başlatılır. Fibroblastlarda PA aktivitesini azaltan ve PAI-1 aktivitesini arttıran fibrotik etkili TGF- β ile fibrinoliz önlenilmektedir.²¹ Keloid fibroblastlarında düşük PA ve yüksek PAI-1 düzeyleri gösterilmiştir.^{3,6,19,21,29}

1.1. Erken Enflamasyon

Yaralanmadan sonraki 24-48 saat içinde granüositler yaraya infiltre olur. Nötrofiller yara bölgesine bakteriyal ürünlerden formilmetiyonil peptid, trombosit aktivatör faktör (Platelet Activator Factor; PAF), TGF- β , platelet faktör-IV, kompleman ürünleri gibi kemotaktik sinyallerin etkisiyle ilk göç eden lökositler

olup, yaralanmış dokuda büyük miktarda bulunurlar. Nötrofiller yaradaki yabancı cisim, ölü doku ve bakterileri hidrolitik enzimler ve oksijen radikaller ile sindirirler. Daha sonra ya kurutla atılır ya da apoptoz ve sonrasında makrofajlar tarafından fagosite edilerek ortadan kaldırılırlar.^{3,18,21,23,25} Nötrofillerin lokal fibroblast ve keratinositleri aktive eden erken sinyalleri sağlayan proinflamatuvar mediatörleri salgıladığı gösterilmiştir. Lokal yara enfeksiyonu veya yabancı cisim nötrofillerin yaraya göçünü uzatarak inflamasyonun uzamasına neden olur. Bunun da fibrojenik sitokinlerin aktivitesini artırarak sonuçta artmış fibrozise neden olabileceği ileri sürülmektedir.^{31,32}

1.2 Geç Enflamasyon

Makrofajlar yara iyileşmesinin en önemli hücreleridir. Yaralanmadan 48-72 saat sonra makrofajlar baskın hale geçmektedir. Yara bölgesinden salgılanan çeşitli kemotaktik maddelerin etkisi ile kapillerlerden ekstrasvasküler alana geçen monositler fibronektin ve serum faktörlerinin etkisi ile aktive makrofajlara dönüşürler.^{3,18,23,25} Makrofajlar mikroorganizmaların, yabancı cisimlerin ve ölü dokuların fagositözünde ve salgıladıkları TGF- β , PDGF, İnterlökin-1 (IL-1), ILGF-1, Fibroblast Büyüme Faktörü (Fibroblast Growth Factor; FGF) gibi önemli sitokinler aracılığıyla yara iyileşmesinin diğer basamaklarında rol almaktadırlar. Makrofajların ayrıca hücre dışı zar (Ekstrasellular Matriks; ECM) sentezi ve salgıladıkları kollajenaz, elastaz ve sitokinlerle ECM yıkımında da rol aynadıkları gösterilmiştir.^{3,18,21,23,25} Salgıladıkları metalloproteinazların doku inhibitörü (Tissue İnhibitor of Metalloproteinase; TIMP) sayesinde doku yıkımı ve yeniden yapılandırılmasının kontrolünde de önemli katkıları olduğu düşünülmektedir. Bakteriyel toksinler tarafından aktive olan makrofajlar nötrofil aktive edici protein gibi maddeler salgırlar ki bunlar da yaralanma alanına inflamatuvar hücre göçünü artırır. Makrofajlar; fibroblast proliferasyonu, kollajen üretimi ve diğer iyileşme işlemlerini stimüle eden sitokinlerin ana kaynağıdır. Bunlar arasında Tümör nekroz faktor- α (TNF- α), PDGF, TGF- β , IL-1, İnsulin-like Growth Factor-1, TGF- α ve FGF vardır. TGF- β kendi üretimini makrofaj düzeyinde otokrin yolla denetler ve makrofajların FGF, PDGF, TNF ve IL-1 salgılamasını uyarır.^{18,25} Hipertrofik skarlarda bol miktarda makrofaj olduğu ve salgıladıkları fibroblast aktive edici PDGF, TGF- β gibi sitokinler aracılığıyla hipertrofik skar ve keloid oluşumunda rol oynayabildikleri ileri sürülmüştür.^{21,33,34,35} Makrofajların yüksek düzeydeki interlökin-1 ve kaşektin

salgıları kollajen sentez ve depolanmasını hem inhibe hem de stimüle edebilirler. Ayrıca inflamatuvar hücrelerin adezyon ve göçünde ve ECM yıkımında önemli rol oynarlar. Matriks metalloproteazların salınmasını ve inflamatuvar hücrelerden salınan İnterferon- gamma (IFN- γ) ve TNF- α ile birlikte sinerjistik bir şekilde kollajenaz aktivitesinin artmasını sağlarlar. Yara bölgesinde IL-1 düzeyleri düşük ise artmış ECM birikimi ve skar oluşumu gözlenebilmektedir. Aynı şekilde keloid hastalarında lezyonun şiddetiyle orantılı azalmış IL-1 düzeyleri saptanmıştır.^{21,36,37,38}

2.Proliferasyon Fazı

Yara iyileşmesi mezenşimal hücrelerin yaraya migrasyonuna ihtiyaç duyar. Mezenşimal hücre kemotaksisi, proliferasyonu, anjiyogenezi ve epitelizeasyonu yaralanmadan sonra 2-4 gün içinde başlar. Fibroblastlar 2-3 hafta boyunca lineer şekilde artan kollajen sentezi yapar. Bunların tamamı sitokinler aracılığıyla düzenlenir. Yara iyileşmesi ECM'i oluşturan fibrin, fibronektin ve vitronektin hücre göçü için bir yapı iskelesi oluşturarak granülasyon dokusu oluşumuna katkı sağlar. Hücrelerin bu moleküllere bağlanabilme ve ayrılabilme kapasiteleri göç etmelerini mümkün kılar. Fibroblastların üzerinde sergilenen uygun fibronektin ve integrin reseptörleri granülasyon dokusu oluşumunda hız kısıtlayıcı rol oynar. Geçici matriks içine hücre göçü fibroblastlar, endotel hücreleri, keratinositler ve diğer hücreler tarafından salınan kollajenaz (MMP-1), jelatinaz (MMP-2), stromelizin (MMP-3) gibi proteolitik enzimlere bağlıdır. Yara iyileşmesi döneminde kalıcı granülasyon dokusu, ECM yetersiz yıkım veya aşırı matriks sentezi hipertrofik skar ve keloid oluşumuna neden olabilmektedir.^{3,18,19,21,40}

Transforming growth faktör-beta (TGF- β) ve PDGF yara iyileşmesinin proliferatif fazında etkili büyüme faktörleridir.³⁹ Fibroblastlar ise yara iyileşmesinde rol alan en önemli mezenşimal hücrelerden biridir. Yaralanma sonrası ilk 3 günde özellikle PDGF ve daha az oranda da TGF- β çevre dokudaki fibroblastları uyararak çoğalmalarına neden olurlar. Ayrıca yara çevresindeki diferansiye olmamış hücrelerde fibroblastlara dönüşebilirler. Dört ile beşinci günlerde fibroblastlar, TGF- β , PDGF gibi kemotaktik sitokinlerle göç etmeye, 5. günden sonra TGF- β etkisi ile tip-1 kollajen ve fibronektin sentezlemeye başlarlar.^{18,19,21,40} Yaralanmadan sonra 7. günden itibaren aktin fibrilleri oluşmaya başlar; 9. günde ise yara bölgesindeki tüm fibroblastlar kollajen

sentez fenotiplerini kaybederek sıkıca demetlenmiş aktin lifleri içeren miyofibroblastlara dönüşürler.^{21,40} PDGF'ün bu dönüşümde etkili olduğu ve miyofibroblastların yara kontraksiyonunda rol aldıkları düşünülmektedir.^{18,40-42} Miyofibroblastlar normal yara iyileşmesi sırasında geçici bir süre granülasyon dokusunda görülmekte ve reepitelizasyonun tamamlanması ile muhtemelen apoptozla 3. haftadan sonra ortadan kaybolmaktadırlar.^{40,44} Ancak hipertrofik skaralarda alfa-düz kas aktini (alfa-Smooth Muscle Aktin; α -SMA) içeren miyofibroblastların nodüler yapılar içinde sebat ettikleri gösterilmiştir. Hipertrofik skar fibroblastları ECM üretiminde orta derecede artış gösterirler.^{29,43}

Hipertrofik skar fibroblastları, yara ortamındaki çok sayıda uyarıcı ile ortaya çıkmış hiperreaktif bir fenotip sergilerler. Eğer bu uyarıcı, örneğin büyüme faktörü veya gerilim ortadan kalkarsa bu fenotip geri dönüşümlü olabilmektedir. Hipertrofik skar ve keloid fibroblastlarında bazı intrinsik fonksiyonel farklılıklar gösterilmiştir. TGF- β , keloid fibroblastlarının proliferasyon ve deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini hipertrofik skar fibroblastlarına kıyasla çok daha kuvvetli bir şekilde uyarabilmektedir.^{29,32,41,45}

Hipertrofik skar ve keloidlerde fibrinoliz ve ECM yıkım kapasitesi azalmıştır. Keloidlerde, azalmış plazmin aracılı kollajenaz aktivasyonu ile düşük kollajen yıkımı sonucu kollajen sentezinde artışa neden olabileceği düşünülmektedir.^{29,32,41} Hipertrofik skar fibroblastlarında kollajenaz haberci ribonükleik asitin (messenger ribonükleik asit; mRNA) azaldığı gösterilmiştir. Aktive hipertrofik skar ve keloid fibroblastlarının kollajeni yıkamamaları mevcut kollajenin daha organize ve matür hale dönüştürülmesini engeller. Hipertrofik skar ve keloidlerde intra ve ekstrasellüler matriks yıkımı azalmış olarak bulunur.²⁹ Hipertrofik skar fibroblastlarında ise büyüme faktörlerinin sinyal iletiminde etkili olan nitrik oksit sentez kapasitesi azalmış olarak bulunmuştur. Nitrik oksitin antiproliferatif, antimikrobiyal etkileri ve kollajenaz aktivitesi vardır.^{24,29,43}

2.1 Kollajen Sentezi

Kollajenler insan vücudunun en geniş protein ailesidir. Yara onarımında tüm dokuların bütünlüğünü ve gücünü sağlama fonksiyonu vardır.³ Kollajen birbiri üstüne halat gibi sarmalanmış üçlü heliks yapıda üç adet alfa protein zincirinden oluşmaktadır. Her zincir üç pozisyonda bir yer alan glisin nedeni ile sıkıca birbirine geçen alfa polipeptidlerinden oluşur. 30'dan fazla sayıda

birbirinden farklı alfa zincirleri, yaklaşık olarak 18 farklı kollajen tipi oluştururlar. Bunların bazıları hücre ve dokulara spesifik özelliktedir. Bazı kollajen tipleri (Tip-I, III, V) birbirini çaprazlayan üçlü heliksler şeklinde fibriler yapı oluştururlar. Diğer kollajenler örneğin Tip-IV fibriler olmayan özelliktedir ve bazal membranın komponentidir. Fibriler kollajenler başta skarlar olmak üzere yara iyileşmesindeki bağ dokunun ana elemanlarıdır.²⁰

Fibroblastlar tarafından sentezlenen kollajen normal deri, granülasyon dokusu ve gelişmiş skarın ana elemanıdır.^{18,19} Yara iyileşmesi sırasında kollajen sentezi üçüncü günde başlamakta, 2-4 hafta yüksek oranda devam ettikten sonra azalmakta ve yaranın yeniden yapılandırılma fazı boyunca yıkımı ile aynı hızda devam etmektedir. Normal yara iyileşmesinde ECM sentezi ise yaralanma sonrası ilk 21-28 gün boyunca en fazladır.^{18,19,39,41,46}

Kollajen sentezinde en önemli aşama özel enzimler, oksijen, vitamin C, a-ketoglutarat ve ferröz demirin kofaktör olarak kullanıldığı lizin, prolin hidroksilasyonudur.^{18,29,47} Hidroksi-prolin sadece kollajende bulunur ve dokudaki kollajen miktarı için bir belirteç görevi görür. Kollajen molekülü hücre dışına prokollajen olarak salınır, daha sonra intra ve intermoleküler bağların gelişimi ile kollajen fibrilleri oluşur. Hidroksi-lizin kollajen moleküllerinin lizil oksidaz aracılı kovalent bağlarının oluşumunda gereklidir. Vitamin C yetersizliği, doku oksijenasyonunun azlığı veya kortikosteroidlerle hidroksilasyon yapan enzimlerin baskılanması durumunda kollajen yeterince hidroksillenemez. Bu durumda güçlü bağlar oluşamaz ve kollajen kolaylıkla kırılır.^{18,19,22,24} Kollajen sentezini hastanın yaşı, yaradaki mekanik gerilim, stres, basınç gibi faktörler ve sitokinler etkilemektedir. Genç yaşlarda kollajen sentezi daha fazladır. Glukokortikosteroidler kollajen sentezini azaltmaktadırlar. TGF- β kollajen sentezinin en güçlü uyarıcısıdır ve ayrıca proteaz aktivitesini azaltmaktadır.^{18,21,29}

Normal yara iyileşmesi sırasında başlangıçta tip III kollajen daha fazla sentezlenirken, daha sonra tip I kollajen sentezlenir ve matürasyonla tip III / tip I kollajen oranı azalır.^{23,24,41} Hipertrofik skar ve keloidlerde tip III kollajen rölatif olarak daha fazla oranda bulunur. Hipertrofik skarlarda tip I ve tip III kollajen üretimide artış gözlenir. Keloidlerde ise tip I kollajenin tip III kollajene oranı belirgin şekilde artmıştır.^{23,41,45} Granülasyon dokusu içindeki kollajen liflerinin oryantasyonu gelişecek skarın tipi hakkında prognostik bilgiler verebilir. Yanık

hastalarında yapılan bir çalışmada granülasyon dokusunda girdap şeklinde veya nodüler kollajen lif yapısı gösteren tüm hastalarda hipertrofik skar gelişimi gözlenmiştir.⁴⁸

Ekstrasellüler bağ dokusu matriksi ortamında kollajen, fibronektin ve elastinden başka glikozaminoglikanlara kuvvetle bağlanan proteoglikan proteinleri bulunur. Proteoglikanlar esas olarak fibroblastlar tarafından sentezlenirler. En sık bulunan proteoglikanlar kondroitin sülfat, dermatan sülfat, heparin, heparin sülfat, keratan sülfat ve hyaluronik asittir.²⁵ Hyaluronik asit normal yara iyileşmesinin erken döneminde hücre göçünü ve proliferasyonunu artırır. Hyaluronik asit ayrıca perisellüler bir tabaka oluşturarak, TGF- β gibi sitokinlerin buraya lokalizasyonunu ve etkilerinin artmasını sağlar. Hipertrofik skar ve kelloidlerde ECM'i oluşturan kollajen harici maddelerden hyaluronik asit ve diğer proteoglikanların artmış miktarda buldukları tespit edilmiştir.^{21,30,43}

2.2 Yara Kontraksiyonu

Yara kontraksiyonu yara iyileşmesinin aktif bir komponentidir.²⁴ Kontraksiyon normal yara iyileşmesi sürecinde kapatılması gereken yara yüzeyini azaltarak yaranın daha kolay iyileşmesini sağlayan bir işlemdir.^{29,39,42} Yara kontraksiyonu hücreler, ECM ve sitokinler arasındaki kompleks ve çok iyi düzenlenmiş bir karşılıklı etkileşim sonucu gerçekleşir ve yara kenarlarının merkeze doğru sentripedal hareketi ile tamamlanır.^{18,31} Yara kontraksiyonu yaralanmadan 4-5 gün sonra başlar, 12-15 gün boyunca en yüksek düzeyde devam eder, ancak yara açık kalırsa daha uzun süre de devam edebilir.^{18,19} Reepitelizasyon tamamlandıktan sonra devam eden yara kontraksiyonu; eklem kontraktürü, fonksiyonel kayıp, iş gücü kaybı ve kötü kozmetik sonuçlara yol açan skar kontraktürleri ile sonuçlanabilir. Skar kontraktürü karakteristik olarak sadece eklemlerin fleksör yüzlerinde, deri kenarlarının bir noktaya sabitlenmediği göz kapağı, burun delikleri ve dudak gibi yerlerde görülmektedir.^{28,39}

Miyofibroblastların yara kontraksiyonunda direkt bir ilişkisi vardır.^{18,21,24} Miyofibroblastlar fibroblastlardan elektron mikroskopik olarak hücre zarının sitoplazmik yüzünde depolanmış aktin içeren kalın miyofilaman lifleri, hücre-hücre ve hücre-matriks bağlantıları, multilobüler nükleus, belirgin kaba endoplazmik retikulum gibi özellikleriyle ayrılırlar.^{21,31,42} Normal yara iyileşmesinde yaklaşık 3-21. günler arasında özellikle yaranın periferinde

varolan miyofibroblastlar daha sonra apoptoza uğrarlar.^{18,19,21} Hipertrofik skarlarda ise miyofibroblastların özellikle nodüllerin içerisinde sebat ettikleri görülmüştür. Bu nedenle hipertrofik skarlarda ortaya çıkan kontraktürlerinin gelişiminde miyofibroblast içeren nodüllerin oluşumunun önemli rol oynadığı düşünülmektedir.²¹

Yara kontraksiyonu gelişiminde TGF- β_1 , TGF- β_2 ve PDGF tarafından uyarılma, fibroblastların integrin reseptörleri aracılığıyla kollajen matrikse tutunmaları ve kollajen lifleri arasında çapraz bağlanmaları gereklidir.^{41,45} Hipertrofik skarlarda artmış tip III kollajen, TGF- β , PDGF düzeyleri, yaradaki mekanik gerilim ve azalmış dekorin miktarı yara kontraksiyonunu artırıcı faktörlerdir. Miyofibroblastların tip III kollajen sentezleyebilme yeteneği de hipertrofik skar gelişiminde rol oynayabilir.^{21,29}

2.3 Anjiogenezis

Anjiogenezis yeni kan damarlarının biçimlenme sürecidir.³ Anjiogenez ile yaralanma nedeniyle bozulan damarsal yapı onarılır. Onarım alanında bulunan damarların tomurcuklanması ile yeni damarların oluşumu gözlenir. Yeni kapiller damar oluşumunda dört genel basamak bulunur: (1) ana damar basal membranı proteolitik parçalanma ile kapiller oluşumuna olanak verir; (2) anjiogenik uyarıya doğru endotel hücre göçü olur; (3) endotel hücreleri göç eden hücrelerin önünde proliferer olur; (4) kapiller tüp içinde endotel hücrelerin organize olur.²⁰

Anjiogenezi uyaran olaylar; laktat düzeyinin yükselmesi, düşük pH değerleri ve doku oksijen basıncında düşmedir. Öncelikle devaskülarize alanın periferinde venüllerde küçük kapiller tomurcuklar meydana gelir. Tomurcuk tabanda endotelial hücre proliferasyonu ile büyür. Tomurcuk içindeki hücreler lümen oluştururlar. Tomurcukların büyümesi diğer yönlerden gelen tomurcuklarla temasa dek devam eder. Daha sonra tomurcuklar aralarında halkalar yaparlar. Yaranın bir kısmı yeni kapillerlerle revaskülarize olduktan sonra muhtemelen kapillerlerin agregasyonu yolu ile daha az sayıda ama daha geniş damarlar oluşur. Endotelial hücre migrasyonu ve tüp formasyonu matrikste meydana gelen değişiklikler ve kollajenazın kapiller duvarda indüklediği değişikliklerle kolaylaştırılır. Aynı zamanda ilerleyen endotelial hücreler salgıladıkları fibronektin ile kendi ilerlemelerini kolaylaştırırlar.^{3,20,24,25}

Trombositlerden salınan TGF- β makrofajları uyararak dolaylı şekilde anjiogenezisi başlatır. Makrofajlar TNF- α ve b-FGF içeren anjiogenik maddeleri salarak anjiogeneziste anahtar rol oynar. Çoğu makrofaj kaynaklı olan sitokinler anjiogenez için gereken endotelial hücre migrasyon ve proliferasyonunu direkt veya indirekt olarak etkiler. Sitokinlerin salınması laktik asit, biyojenik aminler ve dokudaki düşük oksijen basıncı tarafından uyarılır. Bu çevresel karakteristikler hücrel hasara bağlı olarak ortaya çıkar.^{20,24,25}

Basık fibroblast büyüme faktörü-beta (bFGF- β) tanımlanan en potent anjiogenez uyarıcısıdır. TGF- α , EGF, TGF- β , TNF- α , PDGF, damar endotelial büyüme faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF), IL-8, yara sıvıları, prostoglandinler, adiposit lipidleri gibi birçok maddenin de anjiogenik etkisi vardır. Yara alanı tamamen revaskülarize olduğunda uyarıcı sitokinler de sayısal olarak azalır. Anjiogenik maddelerin yara yerine doğru akışı vasküler sistemin matürasyonunu stimüle edebilir. Hipertrofik skar ve keloidlerde normal skar dokusuna göre fazla yeni mikrodamar oluşumu gözlenir.^{3,25,49,50} Ancak bu damarların çoğunda oklüzyon mevcuttur. Endotel hücreleri proliferer, şişkin ve damar lümenine uzanır biçimde görülürler.^{21,43,44,50} Yeni oluşan mikrodamarlar ve kollajen depolanması yara tabanından yüzeye doğrudur. Mikrodamar lateral dalları arasında devam eden kollajen depolanması mikrodamar oklüzyonuna ve dokuda hipoksiye yol açabilir. Mikrodamar oklüzyonu geç granülasyon döneminde başlar. Artmış skar dokusunda bu mikrodamar lateral dalları arasında devam eden kollajen depolanması, farklı büyüklük ve şekillerde kollajen nodülleri oluşumu ile sonuçlanır. Skar maturasyonu ile mikrodamarlar giderek dejenere olurlar. Hipoksi, hipertrofik skar ve keloid gelişiminde muhtemelen makrofaj ve fibroblastlardan sitokin üretiminin artmasına yol açarak anjiogenez ve fibroplazinin daha da artmasına neden olur.^{21,41,47}

2.4.Repitelizasyon

Epiderminin temel görevi iç ve dış ortam arasında bir bariyer oluşturmaktır. Dış ortamdan zararlı maddelerin girişini önlerken elektrolit ve sıvı kaybına da engel olur.^{3,25} Yaralanma sonrasında derinin bariyer fonksiyonunun yeniden oluşturulması için epitelin yenilenmesi gerekir. Reepitelizasyon yaralanmadan sonra saatler içinde başlar. Primer olarak kapatılmış insizyonel cerrahi yaralarda reepitelizasyon 24-48 saatte tamamlanır. Tam kat doku hasarlarında reepitelizasyon sadece yara kenarlarından gerçekleşebilmektedir.

Reepitelizasyon, abrazyonlar ya da yüzeyel yanıklar gibi parsiyel doku kayıplarının iyileşmesinde çok daha önemlidir. Bu tür yaralanmalarda epitelyal hücreler yara kenarlarından ve deri eklerinden (saç follikülü, sebace bezler, kıl follikülleri ve ter bezleri) köken alırlar. Bu deri ekleri dermisin altına dek uzandıklarından kısmi kalınlıktaki yaralanmalardan sonra sağlam kalırlar. Çevredeki epidermis veya deri eklerinden gelen epidermal hücreler, eski canlı dokudan ayırarak yara yüzey bütünlüğünü sağlarlar.^{18,19,25,41}

Epitelizasyon sırasındaki hücresel ayrılma, migrasyon, proliferasyon ve differansiyasyon yaralanmadan sonraki saatler içinde başlar. Reepitelizasyonun en erken bulgusu yara kenarı boyunca bazal hücre tabakasında kalınlaşmadır. Marjinal bazal hücreler önce uzarlar daha sonra bazal tabakadan ayrılırlar ve yaraya doğru göç ederler. Migrasyon tek tabaka olarak gerçekleşir. Göç eden bazal hücreler genelde kollajen fiberlere göre dizilirler. Normal olarak küboidal bazaloid hücreler uzayıp migratuar hücrelere transforme olurlarken hem hücrenin kendisinde hem de etrafındaki yapılarla olan ilişkisinde birtakım değişiklikler meydana gelir. Hücrenin içinde migrasyon için motor görevi yapacak aktin filamentleri gelişir. Epitelyal hücreleri birbirine bağlayan desmozomlarla epidermal hücreleri bazal membrana bağlayan hemidesmozomlar kaybolur. Bazal lamina ile olan bağlantı esas olarak laminin ile olup epitelyal hücrelerdeki integrinler aracılığıyla gerçekleşir. Eğer bazal membran sağlam ise epitelyal hücreler onun üzerinde ilerler. Eğer yaralanmanın bir sonucu olarak bazal membran hasar görmüşse o zaman ilerleme fibrin, fibronektin, vitronektin, tenasin ve kollajen (Tip I ve V) içeren matriks üzerinde olur.²⁵

Epitelden yoksun alanın sınırındaki bazal hücreler yaralanmadan 48-72 saat sonra bölünmeye başlarlar. Epitelyal hücrelerin proliferasyonu ile tek tabaka olarak ilerleyen epitel hücrelerine yenileri katılır. Farklı integrin moleküllerinin sunulumu ile birlikte göç etmeye başlarlar. Hücrelerin ilerlemesi başka bir doğrultudan gelen hücrelerle karşılaşınca devam eder, bu noktada 'kontakt inhibisyon', ile hücre göçü durur. Hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu ile yeni epidermis oluşur.^{18,19,25,31,47} Tek tabaka olarak ilerleyen hücreler bazal hücrelere daha çok benzer şekilde farklılaşırlar. Yara kenarından başlayarak yeni bir bazal membran oluşur. Hücreleri yeni bazal membrana bağlayan yeni hemidesmozomlar oluşur. Yeni bazal hücrelerde proliferasyon

çok tabakalı epidermis oluşturulurken devam eder. Sonuçta yeni yüzey hücreleri keratinize olmaya başlar.²⁵ Reepitelizasyonda EGF, TGF- α , PDGF ve ILGF-1 gibi sitokinler rol alırlar. Reepitelizasyonun tamamlanması ile ECM yapımı azalırken hücre apoptozu artar. Epitelyal kapanma zamanının 3 haftadan daha uzun sürmesi hipertrofik skar gelişimi için önemli bir risk faktörü oluşturur. Bu nedenle özellikle yüz, eklemler ve elde oluşan geniş doku kayıplarının 2-3 hafta içinde kapatılması önerilir. Hipertrofik skar ve keloidlerde epidermis kalınlığı artmış, keratinosit proliferasyon ve diferansiasyon oranı artmış olarak bulunmaktadır. Hipertrofik skar keratinositlerinde artmış human leukocyte antigen-II (HLA-II) sunulumu etiyolojide immünolojik faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.^{21,33,39,51}

3.Remodeling Faz

Normal yara iyileşmesinin son dönemi olan yaranın yeniden düzenlenmesi, ECM sentez ve yıkımı arasındaki çok iyi düzenlenmiş dengeye bağlıdır. Yaranın yeniden düzenlenmesi yaklaşık 3. haftada başlar ve 1 yıla kadar devam eder. Yaralanmadan yaklaşık 21 gün sonra kollajen depozisyonunda stabilizasyona ulaşılır. Ekstrasellüler matrikste sürekli yeniden bir düzenleme olduğu için devamlı kollajen parçalanması ve sentezi olur. Bu dönem kollajenin düşük oranda devam eden sentezi, yıkımı ve matürasyonu ile birlikte hücre apoptozunu içerir.^{3,18,21,31,47} Kollajen yıkımı fibroblast, granülosit ve makrofajların ürettiği matriks metalloproteinaz (MMP) olarak adlandırılan ve çinko içeren proteolitik enzimler aracılığıyla gerçekleşir. Bu enzimler makrofaj, fibroblast, endotel ve epidermal hücreler tarafından MMP-1 (kollajenaz), MMP-2 (jelatinaz A), MMP-3 (stromelizin 1), hyaluronidaz, ürokinaz, ürokinaz ve plazmin formunda salınırlar. Bu enzimlerin transkripsiyonu glukokortikoidler, TGF- β , PDGF, EGF, ILGF-1, TNF- α , IL-1 gibi sitokinler tarafından düzenlenir. TGF- β matriks metalloproteinaz inhibitörlerini arttırarak matriks metalloproteinaz aktivitesini azaltır. Böylece matriks depolanmasına sebep olur. Doku metalloproteinaz inhibitörü (TIMP), α -1 proteaz inhibitörü ve α -2 makroglobulin dokudaki MMP aktivitesini azaltırlar. TNF- α , IL-1, IL-6 gibi sitokinler MMP düzeyini arttırırken TIMP'lerini azaltırlar. Nötrofillerden salınan reaktif oksijen radikalleri fibroblastlardan MMP-1 salınımını ve aktivasyonunu arttırırken α -1 proteaz inhibitörü ve α -2 makroglobulini direkt olarak inaktive edebilmektedir.^{3,19,47,52}

Yeniden düzenlenme safhasında kollajen lifleri yaradaki strese paralel olarak daha kalın, düzenli ve daha organize bir şekilde yeniden sentezlenir ve olgunlaşır. Böylece yaranın gerilim direnci de belirgin şekilde artar. Tip III kollajen miktarı azalırken tip I kollajen artmakta, ECM'de su ve glikozaminoglikan miktarı azalmaktadır. ECM'deki gerilme güçlerinin yüzey adezyon molekülleriyle hücre içine aktarılması ile fibrojenik sitokinlerin otokrin üretimine ve artmış matriks sentezine neden olur. Artmış yara gerilimi fibroblast proliferasyonu, kollajen sentez ve depolanmasını arttırarak hipertrofik skar gelişimi ile sonuçlanabilmektedir.^{19,29,39}

Hipertrofik skarlarda kollajen sentezi ve yıkımı da artmış olarak bulunur. Yaralanmadan yaklaşık altı ay sonra kollajen sentezi en yüksek düzeye ulaşır, ardından azalmaya başlar ve normal döngüye yaralanmadan iki ile üç yıl sonra ulaşır. Hipertrofik skarlarda artmış fibroblast ve myofibroblast hücreleri matürasyon sürecinde apoptoz ile sayıca azalırlar. Kollajen sentezindeki bu değişiklikler klinik değişikliklere paralellik göstermektedirler. Genellikle ilk 3-6 ay büyüme gösteren hipertrofik skarlar aylar boyunca sabit durumda kalırlar. Yaralanmadan sonraki iki ile üç yıl içinde hipertrofik skarlardaki eritem, büyüklük ve hassasiyette azalma gözlenir. Keloidlerde ise kollajen sentez oranı normal deriye kıyasla yaklaşık 20 kat, hipertrofik skara göre de yaklaşık üç kat artmıştır ve yıllar boyunca bu şekilde devam edebilmektedir.^{3,21,29}

Hipertrofik skar ve keloidlerdeki kollajen lifleri normal kollajene kıyasla daha az matürasyon gösterirken, düşük seviyede lizil oksidaz bağımlı çapraz bağlar içerir. Keloidlerde kollajen lifleri uygun şekilde oryante olamadıkları için skar kontraktürü gelişiminde rol oynayamazlar, ancak hipertrofik skarlarda skar kontraktürleri sık görülmektedir. Farklı çalışmalar artmış skar dokularında normal, azalmış ya da artmış kollajenaz aktivitesinin varlığını göstermektedir. Yanık sonrası gelişmiş hipertrofik skar fibroblastlarının normal fibroblastlara kıyasla daha az oranda kollajenaz ürettikleri bulunmuştur. Kollajen liflerinin organizasyonu ve yıkımı aynı zamanda proteoglikanların konsantrasyonu ile de ilişkilidir. Hipertrofik skarlardaki azalmış dekorin miktarı muhtemelen nodüler alanlardaki kollajenin kötü organizasyonuna yol açmaktadır. Hipertrofik skarların sertliği, artmış kollajen miktarının yanı sıra artmış proteoglikan ve artmış su içeriğine de bağlıdır. Lezyonun yaşının artması ile birlikte su ve kollajen miktarı azalmakta, elastisitesi de artmaktadır.^{21,29,41}

Yeniden düzenlenme süresince skardaki hücre yoğunluğu hücre apoptozu sonucu azalmaktadır. Apoptoza uğrayan ilk hücreler endotel hücreleridir ve daha sonra miyofibroblastlar yara kontraksiyonunun tamamlandığı yaklaşık 21. günden sonra apoptozla tamamen ortadan kalkarlar. Hipertrofik skar ve keloidlerde apoptoz oranı azalmış olarak bulunur.^{18,19,29}

B.Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörlerinin Etkisi

Polipeptid büyüme faktörleri çeşitli hücre tiplerine veya nisbeten sınırlı hedef gruba etki edebilirler. Bu mediatörler; büyümeyi uyarmalarının ötesinde onarım ve yara iyileşmesinde önemli olan hücre hareketi, kontraktilite ve diferansiasyonu etkilerler.²⁰ Büyüme faktörleri yara iyileşmesinde bir çok hücre fonksiyonlarına aracılık eder. Dörtbin-60.000 Dalton ağırlığındaki bu proteinler hücre zarları üzerindeki reseptörlere bağlanarak hücre fonksiyonları yönlendirirler. Sitokinler endokrin, parakrin, otokrin ve intrakrin yollarla hücre fonksiyonlarını etkileyebilirler. Bir hücre tarafından üretilen endokrin büyüme faktörleri etki edeceği hedef hücreye kan yolu ile taşınır. Parakrin faktörler bir hücreden salındıktan sonra aynı lokalizasyondaki değişik bir hücreyi etkilerler. Otokrin faktörler salındıkları hücrenin fonksiyonlarına etki yapar. İntrakrin büyüme faktörü ise üretimleri esnasında etki gösterirler. Yara iyileşmesinde bir çok büyüme faktörü otokrin ve parakrin şeklinde etki gösterir. Tedavi sürecinde etkinliği bilinen büyüme faktörleri EGF, PDGF, asidik ve bazik FGF, TGF- β , IL-1 ve TNF- α 'dır.^{3,54,55}

1. Transforming Growth Faktor-Beta

Memelilerde TGF- β 'nın üç farklı isoformu saptanmıştır. TGF- β_1 , TGF- β_2 ve TGF- β_3 proteinleri benzer amino asit içermelerine rağmen her biri farklı gen ve kromozomlardan meydana getirilir.^{56,57} TGF- β süperfamilyası epitelyal hücrelerin büyümesini, farklılaşmasını, motilite, apoptoz ve tümör genezisini regüle eder.⁵⁸ TGF- β ağırlıklı olarak T-hücreleri tarafından üretilen ekstrasellüler bir proteindir.⁵⁹ Vücudun bütün hücreleri tarafından eksprese edilen bu sitokin parakrin ve otokrin olarak trombosit, makrofaj, nötrofil, kemik, plasenta, böbrekler, endometrium ve malign hücreler tarafından da üretilir.^{60,61,62,63,64} TGF- β trombositlerin alfa granüllerinde yüksek miktarda bulunur. Monositleri uyatarak PDGF, FGF, IL-1 ve TNF- α 'nın salınmasına neden olur. Bunun yanında makrofajlar için kemotaktik, fibroblastlar kemotaksi ve proliferasyonunu

uyarma özelliğine sahiptir. Genel olarak TGF- β ekstra sellüler matriks birikimine ve fibrozise neden olur. TGF- β fibroblast kemotaksisini ve bu hücrelerce kollagen ve fibronektin üretimini uyarırken, metalloproteinazlarca hücre dışı matriksin yıkımını inhibe eder. Bütün bu etkiler fibrojenez lehine olup TGF- β kronik iltihabı olaylarda fibrosiz gelişmesinden sorumlu tutulmaktadır.^{20,58}

TGF- β hücrelerden yüksek molekülü kompleks bir protein olarak salınır. Bu proteinler; matür TGF- β dimer, LAP (Latency associated protein) ve LTBP (Latent TGF- β binding protein)'dir.⁶⁵ TGF- β farklı hücreler üzerinde düzenleyici olarak görev alır. Hücre siklusünün ilerleyişi, migrasyonu, anjiogenezis, hematopoezis, kemik şekillenmesi, hücrenin replikasyon ve differansiasyonunda görev alır.^{66,67,68} Bu süreçler yara iyileşmesinin önemli safhalarıdır. TGF- β ekstrasellüler matriks üretimini kontrol eder. Hücre replikasyonunda hem inhibitor hem de stimülator olarak katkı sağlar.⁵⁶ Tenaskin, TIMP-1, PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), trombospondin, proteoglikan, fibronektin ve kollajen sentezini stimüle eder. ECM şekillenmesinde bir mediator olarak apoptoz ve morfogenezisi kontrol eder. TGF- β aynı zamanda nöroprotektif bir proteindir.⁵⁶ İn vivo astrosit kültüründe NGF (Nerve growth factor) sentezini stimüle eder.⁶⁹ İnsanlarda hemen hemen tüm hücrelerinde TGF- β reseptörü bulunur.⁷⁰ Son olarak dokuz membran protein reseptörü tespit edilmiştir.⁵⁶ Farklı hücre yüzey reseptörleri affiniteye göre değişik TGF- β 'ları bağlar. TGF- β_1 reseptörleri 53 kDa ağırlıklı molekülleri, TGF- β_2 reseptörleri ise 70 kDa ağırlıklı molekülleri bağlayacak şekilde düzenlenmişlerdir. Hücrelerin TGF- β 'ya yanıtı bu reseptörlerin miktarı ile orantılıdır.⁷¹ TGF- β yüzey reseptör protein sinyallerini bir intrasellüler protein olarak geçiren Smad proteinlerdir.^{56,72}

Hipertrofik skar ve keloitte ekstrasellüler matriksin aşırı birikimi görülür. Hipertrofik skarda akantoziste artış ile anormal keratinosit diferansiasyonu ve proliferasyonu olduğu son zamanlarda keşfedilmiştir.⁷³ TGF- β farklı moleküler mekanizmalarla hipertrofik skar ve keloid patogenezinde önemli bir rol oynar. TGF- β üç isoformu yara iyileşmesinde değişik biyolojik aktiviteye sahiptir. TGF- β_1 ve TGF- β_2 'nin fibrozis ve skar şekillenmesine neden olduğu, TGF- β_3 'ün ise skar oluşumunda etkili olmadığı varsayılır.⁷⁴ Keloid fibroblast kültürlerinde TGF- β_1 ve TGF- β_2 protein konsantrasyonlarının normal dermal fibroblast kültürleri ile kıyaslandığında yüksek olduğu görülür. Bu TGF- β_1 ve TGF- β_2 'nin fibrozise neden olan sitokinler olduklarını desteklemektedir.⁷⁵ Bunun yanında TGF- β_1 'in

keloid fibroblastlarda çok yüksek bir kollejen sentezi sağladığı ortaya konmuştur. TGF- β_1 ile keloid fibroblastları tarafından yapılan kollajen sentez artışına prokollajen tip-1 mRNA düzeylerindeki artış da eşlik eder.^{56,76}

Kemik şekillenmesi ve iyileşmesinde hem transforming growth faktör beta süperfamilyası (TGF- β_s), hem de bone morphogenetic protein (BMP_s) önemli rol oynarlar.⁵⁶ İn vivo TGF- β 'nin lokal uygulanması ile kondrogenesis ve kemik şekillenmesinde artış olur.^{77,78,79,80} TGF- β aynı zamanda kemik hücrelerinin matriks proteinlerinden osteopontin ve osteonektin sentezini indükler. Tip-1 kollajen, hem kemik organik matriksin % 90'ını oluşturan iskelet yapınının hem de kalsifikasyonun temel elementidir. TGF- β tip-1 kollajen sentezini arttırır.^{56,81}

TGF- β nın tümörögenizisteki rolü komplekstir. TGF- β tümörögenizisin erken safhasında tümör suprese etkisi ile anti-mitojenik etkilidir.⁵⁸ TGF- β anjiogenezis aktivasyonu yerine tümörün hızlı büyümesi ve metastazı için ekstrasellüler matriks üretimi ve immunsüpresyona neden olur.^{67,82} TGF- β ekstrasellüler matriks sentez degradasyon ve remodeling regülasyonunda önemli bir rol oynar.⁸³ TGF- β tümör invazyon ve metastaz etkisini TIMP-1, PAI-1, trombospondin, tenaskin, proteoglikan, fibronektin ve kollajen sentezi stimülasyonu ile sağlar.^{56,84}

C.Aşırı Yara İyileşmesi

Hipertrofik skar ve keloid aşırı iyileşme biçimleridir. Bu bozukluklar sadece insanlarda bulunur. Hipertrofik skar orijinal skarın sınırları içinde kalırken, keloid, skar kenarının dışına taşar. Gergin deri çizgilerini geçen yaralar, kulak lobülü, presternal ve deltoid bölgeler anormal iyileşmeye daha yatkındır. Genital bölge, göz kapağı, avuç içi ve ayak tabanında az sıklıkta görülür. Hipertrofik skar genellikle yaralanmadan bir hafta sonra, keloid ise bir yıl sonrada gelişebilir. Hipertrofik skar ve keloid arasında histolojik farklılıklar da vardır. Her ikisi de artmış vaskülariteleri, yüksek mesanşimal yoğunluk ve kalın epidermal tabakaları ile normal deri ve skardan farklılık gösterirler. Keloid fibroblast yoğunluğu hipertrofik skardan daha azdır. Elektron mikroskopunda kollajen fibriller parçalı, kısa ve gevşek haldedir. Biyokimyasal olarak kollajen sentezi keloidlerde hipertrofik skardan üç kat, normal deriden 20 kat daha fazladır. Kollajenaz aktivitesi ise normal deri ile kıyaslandığında hipertrofik skarlarda 4 kat, keloidlerde 14 kat artış gösterir. Bununla beraber her ikisinde

de serum proteinaz inhibitörleri (α 1 antitripsin ve α 2 makroglobulin) düşüklüğü görülür. Extrasellüler matriksin biyokimyasal değerlendirilmesinde anormal skarlarda fibronektin ve hyaluronik asit yüksekliği saptanır.³

Artmış skar dokusunu Smith papirüs üstünde MÖ 1700'lü yıllarda tanımlamıştır. 1806'da Abibert ilk olarak bu konuyu tartışan yazar olmuştur. 1962'de Mancini ve 1970'de Peacock bu fazla skar dokusunu hipertrofik skar ve keloid olarak sınıflandırmışlardır.^{21,41} Literatürde bu iki hastalığı yara iyileşmesinde aynı bozulmanın farklı görünüşleri olarak kabul edenler ve hatta bu iki terimi aynı anlamda kullananlar da vardır.^{21,41,43,44} Ancak çok sayıda morfolojik ve histolojik farklılıkların varlığı bu iki artmış skar tipinin gelişmesinde farklı mekanizmaların sorumlu olduğunu desteklemektedir. Hipertrofik skar ve keloidler ciddi kozmetik ve semptomatik problemlere neden olabilen, deriden kabarık, eritemli, sert, artmış skar dokularıdır. Semptomlar farklı hastalar arasında değişkenlik gösterir; kaşıntı, ağrı, hassasiyet, yanma, eklem hareketlerinin kısıtlanması, enfeksiyon, ülserasyon görülebilir.^{21,29,44} Hipertrofik skar travmadan sonra genellikle ilk 4 hafta içinde gelişen, orijinal lezyon sınırlarını aşmayan, zaman içinde bir miktar gerileme gösteren artmış skar dokusudur. Keloidler ise travmadan aylar hatta yıllar sonra gelişebilen, lezyon sınırlarını aşan anormal skar dokularıdır. Bu lezyonlar lokal olarak invaziv benign neoplastik skar tümörleri olarak da tanımlanabilir.^{21,41,43}

Hipertrofik skar her iki cinste eşit olarak, daha çok genç yaşlarda ve her ırkta görülebilir. Ancak keloidler koyu tenli kişilerde (~5-15 kat) ve zenci ve Asyalı ırklarda (~%4,5-16) daha sık görülür.²¹ Hipertrofik skar insidansı muhtemelen keloidlerden daha fazladır. Yaranın derinliğine bağlı olarak oluşum sıklıkları cerrahi sonrası % 39-68, yanık sonrası ise % 33-91 arasında değişir. Yanık hastalarında ve sekonder iyileşen yaralarda hipertrofik skar gelişiminde en önemli risk faktörü yara iyileşmesi için geçen süredir. Bu süre eğer 14-21 gün ise hastaların 1/3'ünde, 21 günden fazla ise hastaların % 78'nde hipertrofik skar gelişimi gözlenir. Keloidler sıklıkla kulak memesi, omuz, sırt, presternal bölgede görülür ve kontraktürlere yol açmazlar.^{21,43,45} Keloidlerde cerrahi sonrası genelde daha büyük bir şekilde rekürrens gözlenir. Hipertrofik skar ise bölgesel yatkınlık açısından belli bölgeler olmamakla birlikte hareket ve gerilimle ilişkili olarak en sık eklemlerin fleksör yüzlerinde gelişir, çoğunlukla kontraktürlere yol açar ve uygun cerrahi tedaviden genelde fayda görür.^{21,29,41,43}

Hipertrofik skar ve keloid oluşumuna neden olan mekanizmalar kesin olarak bilinmemektedir. Keloid hastalarının çoğunda aile öyküsünün bulunması, genetik yatkınlığı olan kişilerde travma sonrası keloid gelişimi görüşünü desteklemektedir. Keloidler sıklıkla puberte çağında oluşur, gebelikte büyür ve menapozda gerilerler; bu da yaş ve hormonal faktörlerin keloid oluşumunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Skleroderma, Ehlers-Danlos hastalığı gibi bazı kalıtsal bağ doku hastalıklarında keloid oluşumu sık gözlenmektedir.^{21,39,45}

Hipertrofik skar derin dermise ulaşan özellikle travmatik yaralanmalar ve uzamış inflamasyon ve fibroplazi gösteren yaraların sonucunda, lokal yara faktörleri ve sistemik faktörlerin katkısıyla ortaya çıkarlar. Hipertrofik skar ve keloidlerde normal deri ve skara kıyasla artmış bağ doku depolanması, kan damarı yoğunluğu ve hücre sayısı mevcuttur. Deri ekleri kaybolmuştur, endotel hücreleri yuvarlak ve damar lümenine doğru kabarıktır. Hipertrofik skar ve keloid arasında bağ doku organizasyonu ve hücrelerin oryantasyonu bakımından histopatolojik farklılıklar vardır. Hipertrofik skarlarda en belirgin patolojik özellik fibroblastlar hücreleri ile ince rastgele organize kollajen liflerden oluşmuş nodüler yapıdır. Bu nodüllerde α -SMA içeren myofibroblastlar mevcuttur. Keloidlerde ise yoğun, kalın, soluk boyanan, birbirine paralel yerleşmiş kollajen liflerinin oluşturduğu rölatif olarak avasküler ve hiposellüler kitleler görülür.^{21,39,44,45}

Artmış skar dokusu oluşumunda fibroblast fonksiyonlarının yanısıra immünolojik değişikliklerin de önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Hipertrofik skarlarda epidermal ve dermal alanlarda artmış Langerhans hücreleri, aktive T lenfositler ve makrofajlar bulunur. Aktive T hücreleri, makrofajlar, keratinositler ve fibroblastlarda belirgin HLA-DR molekül sunulumu mevcuttur. Keloid hastalarında farklı sınıflardan fibroblast, epitel ve endotel hücrelerine karşı gelişmiş antinükleer antikörlerin varlığı gösterilmiştir. Fibroblastları uyarıcı rolü olabilen bu antikörlerin hipertrofik skar hastalarında bulunmaması ise keloid gelişiminde immünolojik mekanizmaların etkin olduğunu düşündürmüştür.²¹ Keloid dokusunda IgG, IgA, IgM'nin yoğun bir şekilde depolanması antijenik maddelerin var olabileceğini düşündürmektedir. Keloidlerin, intrinsik fibroblast anormalliklerinin immünolojik cevapla karşılıklı etkileşimi sonucu oluşabileceği ileri sürülmektedir.²¹ Keloid hastalarında hipertrofik skar hastalarına kıyasla daha çok alerjik semptomlar gözlenir.²¹

Hipertrofik skar ve keloidlerde normal skarlara kıyasla kollajen lifleri arasına yayılmış daha çok sayıda mast hücresi mevcuttur. Sonuçta mast hücreleri ile artmış skar dokusu oluşumu arasında bir ilişkinin varlığından söz edilebilir. Mast hücrelerinin degranülasyonu sonucu salınan histamin, in vivo koşullarda fibroblastlardan kollajen yapımını artırır ve ayrıca mast hücreleri muhtemelen TGF- β 1 ve TNF- α salınımı ile fibroblast proliferasyonunu uyarmaktadırlar. Keloid dokusunda histamin düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Histaminin ayrıca vazodilatasyon sonucu eritem, sıvı ekstrevasyasyonu ve kaşıntıdan da sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Artmış skar dokusunda gözlenen düşük IFN- α , IFN- γ , TNF- α konsantrasyonları fibroblastlar tarafından kollajen yapımında immün sistemin özellikle de T lenfositlerin rol aldıklarını göstermektedir. IFN'lar hızlı bölünen fibroblastların çoğalmasını durdurur, kollajen üretimini ve yara kontraksiyonunu azaltırlar. Keloid hastalarında periferik kan mononükleer hücrelerinde artmış IFN- β , TNF- α , IL-6 ve azalmış IFN- α , IFN- γ , TNF- β düzeyleri saptanmıştır. IFN- γ kollajenaz aktivitesini azaltırken IFN- α 2b kollajenaz aktivitesini ve apoptozu arttırmaktadır. TGF- β , hipertrofik skar ve keloid oluşumunda önemli rol oynaması nedeniyle skarlaşmayı azaltmada nötralizan stratejilerin asıl hedefi olmuştur. IL-1, TNF- α , IFN- γ . IFN- α 2b gibi kollajen sentezini baskılayan sitokinler antifibrotik ajanlar olarak kullanılmışlardır.^{21,29,41,43,45}

D. Tedavi Şekilleri

Hipertrofik skar ve keloid patogenezi hakkında az şey bilinmesi tedavide genel olarak tatminkar olmayan sonuçların nedeni olabilir. Literatürde pek çok tedavi şekli tanımlanmıştır. Fakat bunların çoğu az sayıda hasta, yetersiz veri veya bir yılı bulmayan kısa süreli çalışmalardır. Bu nedenle tedavi şekillerinin karşılaştırılması zorlaşmış ve en yararlı tedavi şekli açıklık kazanmamıştır.^{3,85,86} Cerrahi tedavinin tek başına oldukça yüksek rekürrens oranları vardır. Bu nedenle diğer tedavi şekillerine yanıt alınamayan olgularda kortikosteroid veya radyoterapi ile kombine şekilde kullanılmaktadır.³ Radyoterapi tümör riski, laser tedavisi ise değişken sonuçları nedeniyle hala tartışmalı tedavi yöntemleridir²¹. Hipertrofik skar ve keloidlerde sıklıkla kullanılan tedavi seçenekleri intralezyonel steroid enjeksiyonu, silikon jel tabaka uygulanması, basınç tedavisi ve diğer farmakolojik ajan uygulamalarıdır.^{3,21} Kortikosteroidlerin yan etkileri, silikon ve

basınç tedavisinin kullanım zorluğu bu yöntemlerin dezavantajlarıdır. Son yıllarda Contractubex® jel, hipertrofik skar tedavisinde etkinliği, düşük yan etki profili, düşük maliyeti ve kullanım kolaylığı ile en popüler farmakolojik ajanlardan biri haline gelmiştir.^{2,17, 58}

Cerrahi Eksizyon: Basit eksizyon hipertrofik skar ve keloid tedavisinde uzun süredir kullanılan tedavi şeklidir. Bunun yanında tek başına cerrahi ile % 45-100 oranında yüksek bir rekkürens tanımlanmıştır.⁸⁵ Skarın intralezyonel veya total eksizyonu yetersiz onarım cevabı nedeniyle genellikle cerrahi diğer tedavi yöntemleri ile kombine kullanılmıştır. Sıklıkla basınç tedavisi, intralezyonel steroid, radyoterapi, silikon uygulaması yada oral medikasyonlarla kombine uygulanmıştır. Tek başına cerrahi yanığa bağlı gelişen skar kontraktürlerde uygulanan Z plastilerde başarı elde edilmiştir.⁸⁶

Basınç Uygulaması: Basınç tedavisi de yıllardır kullanılan bir tedavi şeklidir. Basınç, kulak lobülü keloid eksizyonundan başka, yanık skarının yumuşatılması ve inceltmesinde etkilidir. Basınç genellikle süngerler, plastik plaklar, silikon jel ve tabakalar, aracılığı ile skara uygulanır. İyi bir sonuç elde etmek için 4-6 ay boyunca günde 18-24 saat devam edilmesi gerekmektedir. Tedavinin erken kesilmesi rebound hipertrofiye neden olabilir.^{87,88} Cerrahi takip eden basınç tedavisi % 90-100 iyi bir cevap oranı gösterir. Özellikle kulak lobülü keloidlerin eksizyonundan sonra etkilidir. Yanıktan sonra profilaktik olarak basınç uygulaması sadece yanık skarlı hastalarda ve yara iyileşmesi 10-14 günü buluyorsa uygulanabilir. 14-21 günlük, yara iyileşmesi tamamlanmış bütün yanık hastalarında da basınç tedavi tavsiye edilmektedir. Uygulanacak basıncın, doğal kapiller basıncı aşan 24 mmHg ile periferik kan akımını engellemeyen 30 mmHg basıncı arasında olmasına dikkat edilmelidir.²¹ Tedaviyi birkaç aydan iki yıla kadar sürdürmek hipertrofik skarlarda azalmaya neden olur. Bu basınç iskemi ve doku metabolizmasını azaltırken, kollajenaz aktivitesini artırır. Lokal hipoksi nedeniyle fibroblast ve kondroitin-4 sülfat miktarı ve interkollajen bağlarda azalma olur. Fibroblast, perisit ve endotel hücrelerde dejenerasyon görülür. Apoptoz sürecinin devamı ile skar dokusu daha avasküler hale gelir. Bu oksijen ihtiyacını arttırırken, lizozomlardan proteaz salınımı ve fibroblast ölümüne neden olur. Bu sürecin sonunda glikozaminoglikan artışının azalması, doku oksijen miktarının normal hale gelmesi ve mast hücre stabilizasyonu görülür.^{89,90}

Steroid Enjeksiyonu: Hipertrofik skar ve keloid tedavisinde intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu sık tercih edilen bir yöntemdir. Enjeksiyonlar tek başına veya diğer tedavi modelleri ile kombine edilebilir. Sıklıkla klinik pratikte cerrahi ile kombine edilir. Cerrahi tedaviye intralezyonel kortikosteroid eklenmesi ile % 50-100'lik bir cevap ve % 9-50' ye varan rekürrens bildirilmiştir. Kortikosteroid tek başına kullanıldığında henüz oluşmuş hipertrofik skarları tamamen düzleştirme etkisine sahiptir. Eski lezyonlarda ise semptomatik olarak düzleşme ve yumuşama sağlar. Steroid preparatı olarak sıklıkla hidrokortizon asetat, metilprednizon (Depomedrol), deksametazon ve triamsinolon asetat (Kenakort) kullanılır.⁹¹

Triamsinolon asetat, skarın şekline, yerleşim yerine ve hastaya göre 10-40 mg/ml konsantrasyonda, iki-altı hafta arayla, iki-üç kez intralezyonel enjeksiyon olarak şeklinde kullanılır.^{39,88} Ancak skarın tipine göre 6 ay veya daha uzun sürede kullanılabilir. Triamsinolon asetat fibroblast proliferasyonunu inhibe ederek kollajen sentezini azaltır. Bunun yanında kollajenaz inhibitör seviyelerini düşürürken kollajenaz üretimini de artırır.³⁹ Kortikosteroidlerin yan etkileri deri atrofisi, hipopigmentasyon, depigmentasyon, telenjektazi, nekroz, ülser ve Cushing benzeri bulgulardır. Reversibl olan bu etkilerin görülme riski, enjeksiyonun dermis veya subkütan dokuya yapılması ile artar. Ağrılı enjeksiyonlarda steroid, lidokainle karıştırılabilir.⁸⁸

Cerrahi ile kombine edilen kortikosteroid enjeksiyonlarında ortalama % 50 oranında rekürrens görülür.^{21,85} Cerrahi öncesi steroid kullanımı regresyonun sonuna kadar uygulanır. Enjeksiyondan sonra ve cerrahi boyunca yara kenarlarına steroid enjekte edilebilir. Bunu 2-5 haftada bir yeni enjeksiyonlar takip eder ya da klinik semptomlar ve bulgulara bağlı olarak 3-6 ayda bir enjeksiyonlar da yapılabilir. Steroidler glikozaminoglikan ve kollajen sentezini, inflamatuvar süreçleri ve fibroblast proliferasyonunu azaltarak ve hipoksiyi arttırarak etki yapar. Ayrıca steroidler plazma proteaz inhibitörlerini azaltarak, kollojenazların kollajeni yıkmasını sağlarlar.⁹² Kortikosteroidler fibroblast proliferasyonu ve büyümesini inhibe ederek fibroblast dejenerasyonuna neden olur. Ayrıca kortikosteroidler yara iyileşmesi boyunca gerekli olan büyüme faktörleri üzerinde de etkilidirler. Hipertrofik skar tedavisinde kullanılan metil prednizonolon, TGF- β ve ILGF-1 seviyelerini düşürerek etki eder.⁹³

Radyasyon Tedavisi: Keloid ve hipertrofik skarların radyasyon tedavisi hem yüksek rekkürens (% 10-94), hemde tedavi sonrasında bildirilen kanser vakaları nedeniyle ancak diğer tedavi yöntemlerine resistan vakalarda kullanılması önerilmektedir.⁹⁴ Radyasyon tedavisi aşırı skar dokusunun tedavisinde tek başına ya da cerrahiye ek olarak kullanılır.

Radyasyon ile hiperpigmentasyon, lokalize kaşıntı, parastezi ve ağrı gibi yan etkiler görülebilir.^{86,88} Uzun dönem takiplerde jeneralize atrofi ve kemik hipoplazisi ortaya çıkabilir. Radyoterapi sonrası bildirilen kanser vakaları nedeniyle hala tartışmalı bir tedavi seçeneğidir. Mümkün olan en az doz verilmelidir.⁹⁵ Radyasyon tedavisini takip eden cerrahi, tek başına radyoterapiye tercih edilir. Radyasyon dozu 1500 cGy eşit veya daha fazla olmalıdır.⁹⁶

Silikon Uygulaması: Silikon materyaller sentetik polimerlerdir. Polimer zincirin uzunluğu ve çapraz bağların miktarına göre akışkan jel veya lastik kısmında olabilir. Silikon materyaller derinin hidrasyonunu artırırken kapiller aktiviteyi, hiperemi ve kollajen depolanmasını azaltarak etki ederler.²¹ Silikon materyaller hipertrofik skar ve keloid tedavisinde skar volumünü azaltırken, elastisiteyi % 60-100 oranında komplikasyon olmadan artırırlar. Silikon materyaller aynı zamanda antibiyotik ve diğer ilaçları da içerebilir.⁹⁷

Silikon ile hipertrofik skarın yeniden ortaya çıkışını engellemek için en az üç ay boyunca kullanılmalıdır. Bandajla basınç da uygulanabilir. Silikon materyaller kortikosteroid enjeksiyona göre semptomlardan kurtulma ve estetik kazanım açısından daha iyi sonuçlara sahiptir. Silikonun hidrasyon etkisinin keratosit fibroblast ilişkisini ayarladığı in vitro araştırmalarda gösterilmiştir.⁹⁸ Derinin oklüzyonu ile intersellüler aralığın genişlemesine, mononükleer hücrelerin ortaya çıkmasına, keratinsitlerde perinükleer vaküolizasyona ve Langerhans hücre sisteminin aktivasyonuna sebep olurlar. Silikon kullanımı ile PDGF, FGF-b, TNF- α , IL-1 α , IL-1 β ve akantoziste anlamlı değişiklikler olur. Bunun yanında IL-8 ve FGF-b seviyelerinde artış, IL-1 α , TGF- β ve fibronektin mRNA'sında azalma olur.^{99,100}

Lazerler: Lazer cerrahisi hipertrofik skar ve keloid tedavisinde kullanılan ve gelişmekte olan bir tedavi yöntemidir. Lazer termal doku reaksiyonuna neden olur. Radyasyonun emilmesi, lazer enerjisinin ısıya transformasyonuna neden olur. Işığın absorpsiyonu dokunun tipine ve uygulanan dalga boyuna bağlıdır. Proteinler, pigment içeren hücreler ve su lazer radyasyonunu spesifik olarak

absorbe etmeleri nedeniyle, dokuda ısınma, yanma, pıhtılaşma ve buharlaşmaya sebep olur.^{101,102,103} İlk olarak CO₂ lazer (dalga boyu; 10,600 nm) ve argon lazer (dalga boyu; 488 nm) hipertrofik skar ve keloid tedavisinde kullanılmıştır.^{21,101} Fakat yüksek rekürrens oranları tespit edilmiştir. Lazer tedavisinin kortikosteroidlerle kombinasyonu da düzelme görülmesine yardımcı olmasına rağmen, % 16-74 oranında rekürrens bildirilmiştir.^{85,101} Daha sonra geliştirilen Nd:YAG lazerin değişken ve yüksek oranda (% 0-100) rekürrens gösterdiği bildirilmiştir.⁸⁵ Flashlamp-pumped pulsed dye lazer, kütanöz kan damarlarında lokal ısı artışına bağlı olarak doku iskemisi ve kollajen yıkımına neden olur.^{104,105} Keloid fibroblast apoptozunda artma ve TGF- β_1 ekspresyonunu baskılayarak keloid regresyonu yaptığı gösterilmiştir.²

Kriyoterapi: Dokuları kriyocerrahi ile dondurmak hücre hasarı, ve mikrosirküler bozukluğa neden olur. Hücresel anoksi sonucu doku nekrozu görülür. Hipertrofik skarlar, keloidlere göre daha iyi yanıt verirler. Hipo veya hiperpigmentasyon ve deri atrofisi kriyoterapinin yan etkileridir. En iyi sonuçlar kriyoterapinin kortikosteroidlerle kombinasyonunda elde edilmiştir.^{106,107,108}

Diğer Yöntemler: Sınırlı etkili daha farklı tedavi yöntemleri de yayınlanmıştır. İntralezyonel formalin, pepsin, hidroklorik asit, intralezyonel kreosot yağı, nitrojen mustard, metotreksat ve ultrason uygulamaları çeşitli kombinasyonlarda kullanılmıştır. Cerrahiden sonra alfa-takoferol, intramusküler asiatikosis, topikal tiotepa, nitrat, medekassol, oral beta amino propionitril ve topikal çinko bantları ile iyi sonuçlar elde edilememiştir.^{21,85} Hipertrofik skar ve keloidlerdeki kollajen sentezini inhibe etmek için bir çok ajan denenmiştir. Protein sentez önleyicileri penisilamin ve kolşisin de araştırılmıştır.¹⁰⁹ Tranilast, pentoksifilin, Ca⁺⁺ antagonistleri veya antihistaminikler gibi diğer ilaçlar teorik olarak kullanılabilir. Fibroblastların skar matriks üretimi üzerine etkili ilaçlar anti-TGF- β ve İF- α , İF- β ve IF- γ 'dır. Her üç interferonun in vitro kollajen sentezini azalttığı, İF- α ve β 'nın ayrıca glikozaminoglikan sentezini düşürdüğü gösterilmiştir.⁸⁵ Anti TGF- β en çok dikkati çeken ajan olmasına rağmen henüz yeterli klinik çalışma yoktur.^{110,111}

Extractum Cepae (Contractubex® jel): Extractum cepae (soğan ekstraktı) (%10), heparin (5000 İÜ/100 gr) ve allantoin (%1) olmak üzere üç aktif madde içermektedir. Her içerik spesifik bir özelliğe sahip olup, etkilerin kombinasyonu sonucunda ilacın terapötik özelliği ortaya çıkmaktadır.^{17,112}

Extractum cepae, Allium cepae'dan (soğan zarı) elde edilir. Eski zamanlardan beri, yiyecek dışında, soğan aynı zamanda tedavi amaçla kullanılmaktadır. Extractum cepae topikal jeldeki soğan ekstraktı kimyasal olarak tanımlanmış pek çok aktif maddeyi değişik konsantrasyonlarda içermektedir.¹⁴ Bunlar arasında tiyosülfonatlar, sterol, flavonoid, prostaglandin, lipooksijenazlar, yağ asitleri, lipidler, vitaminler (C, B₁, B₂, B₆, biotin, nikotinik asit, folik asit ve pantotenik asit), amino asitler, karbonhidratlar ve eser elementler sayılabilir. Extractum cepae'nin, fibroblastların proliferasyonunu ve hücre dışı matriksin yapımını inhibe edici etkileri vardır. Extractum cepae inflamatuvar mediatörlerinin salınımını inhibe ederek antienflamatuvar etki gösterir. Bakterisid etkiye de sahiptir.^{14,112}

Heparin, farklı uzunluktaki lineer anyonik polielektrolitlerin karışımı olup, topikal olarak ciltteki ödemli ve enfekte alanların yanısıra, damar trombozunu önlemek amacıyla sistemik olarak da kullanılmaktadır. Heparin, doku hidrasyonunu artırırken doku endurasyonunu ve enflamasyonun neden olduğu irritasyonu azaltır. Heparin, dermisten koryumdaki bağ dokusuna geçerek antienflamatuvar, anitödematöz etkinin yanında, hücre ve doku rejenerasyonunu arttırıcı etki de gösterir. Lokal olarak fibroblast proliferasyonu üzerine inhibitör etki yapar. Heparin bağ dokusunda kollajenin polimerizasyonunu inhibe eder.^{13,14}

Purin metabolizmasının son ürünü olan allantoin yaygın olarak hayvanlarda ve bitkilerde bulunmaktadır. İnsanlarda ise ürikaz isimli enzim mevcut olmadığı için ürik asit, allantoine dönüşmez. Yara iyileşmesinde ve skar oluşumunda, hafif keratolitik etkisiyle hem cilt yüzeyini yumuşatır hem de nem tutma kapasitesini artırarak skarın esnekliğini artırır. Allantoin, topikal olarak kullanılan preparatların penetrasyonunu artırdığı için onların daha etkili olmalarını sağlamaktadır.^{14,17,112}

Bu aktif maddelerin sinerjistik kombinasyonu, fibroblast proliferasyonu ve özellikle patolojik olarak artmış kollajen sentezinin inhibisyonunu sağlamada ilave destek sağlar.⁵ Extractum cepae topikal jel'in antiproliferatif etkisi farklı

orijinli insan fibroblast kültürlerinde araştırılmıştır (skar, keloid, embriyo dokusu). Dermal fibroblastlarda maksimal inhibisyon % 43-46 arasında olup, keloid fibroblastlarında % 38 -53 oranlarında inhibisyon sağlanmıştır.¹¹³

İnsan dermal fibroblast kültüründe hücre dışı matriksin oluşumu üzerine extractum cepae topikal jel'in etkisi araştırılmıştır. Contractubex® jel'in dozuna bağlı olarak, proteoglikanları ve kollajeni azalttığı gösterilmiştir.¹³ Kollajenin polimerizasyonunu inhibe ederek skarın esnekliğini de artırmaktadır. Skarın esnekliğinin artırılması klinik açıdan önemli olup, özellikle skarlara bağlı gelişen vücut fonksiyonunu da etkileyebilecek kontraktürlerin azaltılması açısından önem taşımaktadır.^{13,114}

Extractum cepae topikal jelle karşı çok iyi veya iyi tolerans bildirilirken, birkaç vakada hafif lokal irritasyon saptanmıştır. Ciddi yan etki bildirilmemiştir. İlacın içinde bulunan üç aktif maddenin fibroblastların proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.^{2,115} Aktif karışımında bulunan soğan ekstraktı allium cepa, quercetin'den elde edilen bir bioflavonoid olarak hem antiproliferatif hem de antienflamatuvar etkilidir.^{2,13} Quercetin aynı zamanda elma, kırmızı şarap ve ginkgo bilobada bulunur. 1999'da yapılmış bir pilot çalışmada allium cepa kullanan hastaların skarlarındaki eritem ve kaşıntıda istatistiksel olarak anlamlı düzelme tespit edilmemesine rağmen skarlarda yumuşama ve esneme görülmüştü.¹¹⁶ 2002'de deneysel olarak tavşan modellerde yapılan hipertrofik skar çalışmasında allium cepa tedavisi ile kontrol grubu ile hipertrofik skarlar arasında kabarıklık, dermal vaskülarite ve inflamasyon bakımından önemli farklar tespit edilmemiştir.¹¹⁷ Bu ajanın geniş popülaritesine rağmen mekanizmayı aydınlatan klinik bir çalışma yoktur. Son dönemde in vitro olarak quercetin'in kulak lobülü keloid fibroblastlarına etkisi çalışılmış, bu çalışmada TGF- β ekspresyonunu, fibroblast proliferasyonunu ve kollajen üretimini önemli oranda düşürdüğü saptanmıştır.²

Hipertrofik skar tedavisinde kullanılan extractum cepae topikal jel, tedavideki etkinliği, düşük yan etki,¹⁷ düşük maliyet ve kullanım kolaylığı nedeniyle hipertrofik skarın tedavi basamağında birinci seçenek olmaya adaydır. Yukarıda bahsedilen in vitro çalışmalarda, extractum cepae topikal jelin etki mekanizmasında TGF- β 'nin rolünün öne çıkması nedeniyle bu ilacın TGF- β seviyeleri üzerindeki etkisini in vivo bir ortamda araştırmaya değer gördük.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Ocak 2005-Nisan 2006 yılları arasında Mersin Üniversitesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalına başvuran ve çeşitli nedenlerle skar gelişen 35 hasta alındı. Bu hastalardan hipertrofik skar tanısı almış 20 hastaya 4 ay süre ile jel Extractum cepae topikal jel (Contractubex®) tedavisi uygulandı. Tedavi öncesi değerler, tedavi sonrası değerlerin kontrolü olarak kullanıldı. Kalan 15 hasta ise normotrofik skar gelişen hastalardı ve hiçbir tedavi almayan bu hastaların değerleri ikinci bir kontrol grubu olarak kullanıldı. Skar sınıflandırılması Vancouver Scar Scale sistemine göre matür skar, immatür skar, lineer hipertrofik skar, geniş hipertrofik skar, minor keloid ve major keloid olarak yapıldı.⁹⁴

Çalışma öncesinde Mersin Üniversitesi Etik Kurul Onayı (Karar No:8/3; Tarih:26/06/2004) alındı. Bu çalışma için Mersin Üniversitesi ve Çukurova Üniversitesi Patoloji Anabilim Dallarının olanaklarından yararlanıldı.

A.Gruplar

I.Hipertrofik Skar Grubu

Bu gruba 6 erkek, 14 kadın, yaşları 10-78 arası olan toplam yirmi hipertrofik skarlı (HTS) hasta dahil edildi. Bu hastaların demografik özellikleri ve HTS etiyolojileri Tablo 3.1'de gösterilmiştir. Onyediy hasta lineer hipertrofik skar, dört hasta geniş hipertrofik skara sahipti. Lineer hipertrofik skarlardan onüçünde cerrahi insiyon (Resim 3.1), dördünde ise travma (Resim 3.2) bir etiyolojik faktördü. Üç geniş hipertrofik skar ise yanık nedeniyle ortaya çıkmıştı (Resim 3.3).

Tablo3.1. Hipertrofik Skar Grubuna Ait Özellikler.

HASTA	CİNSİYET	YAŞ	ETİYOLOJİ	LEZYON	SKAR SÜRESİ
1	K	28	Cerrahi İnzizyon	Hipertrofik Skar	15 Ay
2	K	48	Cerrahi İnzizyon	Hipertrofik Skar	3 Ay
3	K	57	Cerrahi İnzizyon	Hipertrofik Skar	106 Ay
4	K	17	Cerrahi İnzizyon	Hipertrofik Skar	1,5 Ay
5	K	56	Cerrahi İnzizyon	Hipertrofik Skar	2 Ay
6	K	46	Cerrahi İnzizyon	Hipertrofik Skar	24 Ay
7	K	47	Cerrahi İnzizyon	Hipertrofik Skar	2 Ay
8	E	78	Cerrahi İnzizyon	Hipertrofik Skar	36 Ay
9	K	52	Cerrahi İnzizyon	Hipertrofik Skar	72 Ay
10	K	47	Travma	Hipertrofik Skar	24 Ay
11	E	41	Cerrahi İnzizyon	Hipertrofik Skar	48 Ay
12	E	40	Cerrahi İnzizyon	Hipertrofik Skar	36 Ay
13	E	16	Cerrahi İnzizyon	Hipertrofik Skar	22 Ay
14	E	28	Travma	Hipertrofik Skar	30 Ay
15	E	10	Yanık	Hipertrofik Skar	3 Ay
16	K	10	Travma	Hipertrofik Skar	3 Ay
17	K	60	Yanık	Hipertrofik Skar	14
18	K	11	Travma	Hipertrofik Skar	6
19	K	59	Cerrahi İnzizyon	Hipertrofik Skar	12
20	K	40	Yanık	Hipertrofik Skar	7



Resim 3.1 Tedavi öncesi cerrahi insizyona bağlı hipertrofik skar olgusu.



Resim 3.2 Tedavi öncesi travmaya bağlı hipertrofik skar olgusu.



Resim3.3 Tedavi öncesi yanığa bağlı hipertrofik skar olgusu.

Extractum cepae topikal jel tedavisine başlamadan önce lokal anestezi (Jetokain® flakon intralezyonel) altında 4 mm'lik punch ile hipertrofik skarların orta kısımlarından biopsi alındı. Alınan biopsiler % 10'luk formaldehit solüsyonu içinde fikse edildi. Biopsi alınan bölgenin yara bakımı hidrokolloid pansuman malzemesi ile yapıldı ve sekonder kapanma beklendi. İyileşmeyi takiben extractum cepae topikal jel dört ay boyunca günde üç kez ve üç dakika süresince hafif masaj yapılarak uygulandı. Dört aylık tedavi boyunca her 15 günde bir lezyonun alanı, yüksekliği ve hastanın subjektif şikayetleri (kaşıntı, ağrı, gerginlik) kaydedildi. Aynı ziyaretlerde sabit uzaklıktan dijital fotoğraf

çekimleri de yapıldı. Dört aylık topikal tedavinin bitiminde sonra hipertrofik skar lezyonlarından aynı şekilde punch biopsiler alındı.

Tedavi öncesi ve sonrası alınan biopsi materyallerinde toluidine mavisi boyaması ile mast hücresi sayımı yapıldı; immünohistokimyasal yöntemlerle fibroblast sitoplazması içindeki TGF- β_2 ve TGF- β_3 seviyeleri tespit edildi; hematoxilen-eosin kesitlerde kollajen morfolojisi ve skar vaskülaritesi değerlendirildi.

II. Normotrofik Skar Grubu

Yaşları 14-72 arası 11 erkek 4 kadın toplam 15 normotrofik skarlı vaka bu gruba dahil edildi. Tüm olgularda skarlar cerrahi sekonder olarak gelişmişti (Tablo 3.2). Bu gruptaki onbeş hastadan lokal anestezi (Jetokain® ampul) altında 4 mm'lik punch ile skar orta kısımlarından biopsi alındı. Alınan biopsiler % 10'luk formaldehit solüsyonu içinde fikse edildi. Biopsi alınan yerlerin yara bakımı diğer gruptaki yöntemle yapıldı. Biopsi materyalleri yine diğer gruptaki yöntemlerle incelendi.

Tablo 3.2 Kontrol Grubuna Ait Özellikler.

HASTA	YAŞ	CİNS	ETİYOLOJİ	LEZYON	SKAR SÜRESİ
1	17	K	Cerrahi insizyon	Normotrofik skar	4 Ay
2	62	E	Cerrahi insizyon	Normotrofik skar	4 Ay
3	34	E	Cerrahi insizyon	Normotrofik skar	4 Ay
4	31	E	Cerrahi insizyon	Normotrofik skar	4 Ay
5	27	E	Cerrahi insizyon	Normotrofik skar	4 Ay
6	45	K	Cerrahi insizyon	Normotrofik skar	4 Ay
7	19	E	Cerrahi insizyon	Normotrofik skar	4 Ay
8	40	E	Cerrahi insizyon	Normotrofik skar	4 Ay
9	34	K	Cerrahi insizyon	Normotrofik skar	4 Ay
10	66	E	Cerrahi insizyon	Normotrofik skar	4 Ay
11	23	E	Cerrahi insizyon	Normotrofik skar	4 Ay
12	39	E	Cerrahi insizyon	Normotrofik skar	4 Ay
13	72	E	Cerrahi insizyon	Normotrofik skar	4 Ay
14	16	K	Cerrahi insizyon	Normotrofik skar	4 Ay
15	14	E	Cerrahi insizyon	Normotrofik skar	4 Ay

B.Morfolojik Yöntemler

İmmünohistokimya:

İmmünohistokimyasal çalışma için biopsilerin parafin bloklarından hazırlanan histolojik kesitlere Strept Avidin-Biotin immünperoksidaz boyama yöntemi ile TGF- β_2 (RB 9246-R7 Lot: 9246R 601A, Neomarkers, kullanıma hazır) ve TGF- β_3 (RB 9262-R7 Lot: 9262R 512A, Neomarkers, kullanıma hazır) antikoları uygulandı.

Strept Avidin-Biotin Boyama Yöntemi;

1. % 10'lük formaldehit solüsyonunda tespit edilmiş dokulara ait parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler yapıldı.
2. Kesitler deparafinizasyon amacı ile 60°C etüvde 45 dakika bekletildi. Ksilol ve alkol serilerinden geçirilerek deparafinizasyon tamamlandı.
3. Distile su ile yıkandı.
4. % 3'lük hidrojen peroksit ile 5 dakika inkübe edildi. Amaç ortamda bulunan endojen peroksitleri yok ederek nonspesifik zemin boyanmasını azaltmaktır. Daha sonra distile su ile 2-3 dakika yıkandı.
5. 10 mM'lük pH 6.00 olan sitrat buffer solüsyonu ile mikro dalga fırında 2 kez antijen retrivel işlemi uygulandı. Oda ısısında 20-25 dakika soğumaya bırakıldı.
6. pH'sı 7.4 olan PBS'de (Phosphate Buffer Saline) 2-3 dakika yıkanıp doku çevresi kurulandı ve kesitin üzerini kaplayacak şekilde primer antikor (TGF- β_2 , TGF- β_3) damlatıldı ve 1 saat oda ısısında bekletildi.
7. PBS ile 2-3 dakika yıkandı ve doku çevresi kurulandı.
8. Kesitlerin üzerine biotinylated goat anti-rabbit antikor (Lab Vision, kod no: RBN50322) damlatılarak 20 dakika bekletildi. PBS ile 2-3 dakika yıkandı ve doku çevresi silindi.
9. Kesitlerin üzerine "Strept Avidin Peroxidase Reagent" (Lab Vision, kod no: SHR51108) damlatılarak 30 dakika bekletildi.
10. PBS ile 2-3 dakika yıkandı ve doku çevresi kurulandı.
11. Kesitlere AEC kromojen solüsyonu (Lab Vision) damlatıldı, 5-20 dakika arası mikroskop altında kontrol edilerek bekletildi ve çeşme suyunda yıkandı.

12. Mayer hematoxilen ile zemin boyanması yapıldı, çeşme suyunda yıkandı.

13. Kesitler aqueous mount (Scytek) ile kapatılarak mikroskopik incelemeye hazır hale getirildi. Tüm bu aşamalar nemli ortamda yapıldı.

İmmünohistokimyasal boyanmanın değerlendirilmesinde skar dokusundaki fibroblastlarda TGF- β_2 ve TGF- β_3 ile sitoplazmik boyanma (kırmızı) pozitif boyanma olarak kabul edildi. Negatif boyanma (0), boyanma şiddetine göre hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak değerlendirildi.

Toluidine Mavisi ile Histokimyasal Boyama Yöntemi:

Parafin bloklardan hazırlanan 5 mikron kalınlığındaki kesitler 0.5 gr toluidin mavisi, 100 cc distile su ve pH 3 olarak hazırlanan toluidin mavisi solüsyonunda 15 dakika bekletildi, çeşme suyunda yıkandı ve kapatıldı. Toluidin mavisi ile boyalı kesitler ışık mikroskobu ile incelendi ve skar dokusunda gelişmiş güzel seçilen 10 yüksek büyütme (x 400) alanındaki mast hücreleri sayıldı.

Hematoxilen-Eosin ile Histopatolojik İnceleme:

% 10'luk formalinde tespit edilen dokular doku takip işleminden sonra parafine gömülerek bloklama işlemi yapıldı ve Rotary mikrotomda 5 mikron kalınlığında kesitler hazırlandı. Kesitlere deparafinizasyon işlemi uygulandıktan sonra distile sudan geçirilerek Harris hematoxilende (Bio Optica 060046, Lot: 360210) 1 dakika bekletildi. Çeşme suyu ile 5 dakika yıkandı. % 1'lik amonyaklı suda 10 saniye bekletildi. Çeşme suyunda iyice yıkandıktan sonra Eozin'de 20 saniye bekletildi. Alkol serilerinden geçirilerek kurutuldu. Ksilolde 15-20 dakika şeffaflandırıldı ve entellan ile kapatılarak ışık mikroskobunda değerlendirmeye hazır hale getirildi.

Histopatolojik değerlendirme için % 10'luk formalin ile tespit edilen dokular parafin bloklara gömülerek 5 mikron kalınlığında kesitler hazırlandı. Hematoxilen-eozin (HE) ile boyanan örnekler ışık mikroskopta (Nikon, 280614) değerlendirildi. 10 büyük büyütme alanında (x 400) damar yapıları sayıldı. 10 büyük büyütme alanı içermeyen küçük dokularda tüm kesitteki damar yapısı sayıldı.

Aynı kesitlerden yararlanarak lezyonların kollajen lif yapıları incelendi. Konsantrik, lamellar görünüm oluşturanlar nodüler, herhangi bir nodüler görünüm oluşturmeyen düz liflerden ibaret olanlar ise diffüz olarak değerlendirildi.

C. Klinik Yöntemler

Hasta Semptomlarının Skorlanması:

Hastaların hipertrofik skar lezyonlarındaki şikayetleri tedavi öncesi, tedavi sonrası ve tedavi süresi boyunca 15 günlük aralarla değerlendirildi. Hastaların şikayetleri lezyonda hissedilen kaşıntı, ağrı ve gerginliğin olup olmadığı açısından ele alındı. Her bir parametreye bir puan verildi. Hipertrofik skarlı hastaların bu subjektif yakınmalarından aldıkları puanlar toplanarak 0-3 puan arasında (0: şikayet yok; 1:hafif; 2:orta; 3:şiddetli) skorlandırılarak derecelendirildi.

Skar Hacimlerinin Ölçülmesi:

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası hipertrofik skar lezyonların en geniş ve kabarık yerlerinin en, boy ve yükseklikleri 30 cm'lik metal cetvelle ölçüldü. Ölçülen bu değerler cm³ cinsinden hacim olarak hesaplandı.

D. İstatiksel Yöntemler

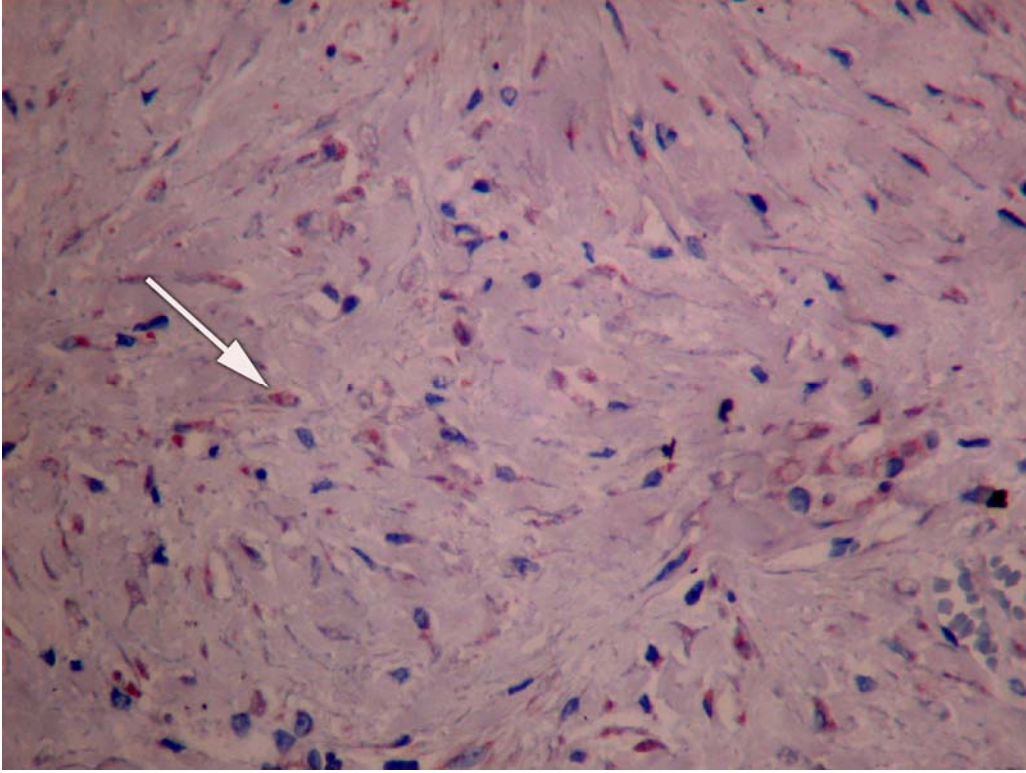
Çalışmamızda elde edilen verilere Kolmogorov–Smirnov Testi ile normal dağılım kontrolü yapıldıktan sonra normal dağılan özellikler için parametrik independent *t*-test, ANOVA ve Pearson korelasyon teknikleri; normal dağılmayan özellikler için Wilcoxon Signed Rank, Mann-Whitney U, Kruskal Wallis, Mc Nemar testleri ve Spearman korelasyon teknikleri kullanıldı. 0,05' ten küçük olan anlamlılıklar önemli kabul edildi. Veriler SPSS version 11.5 paket programı ile değerlendirildi.

BULGULAR

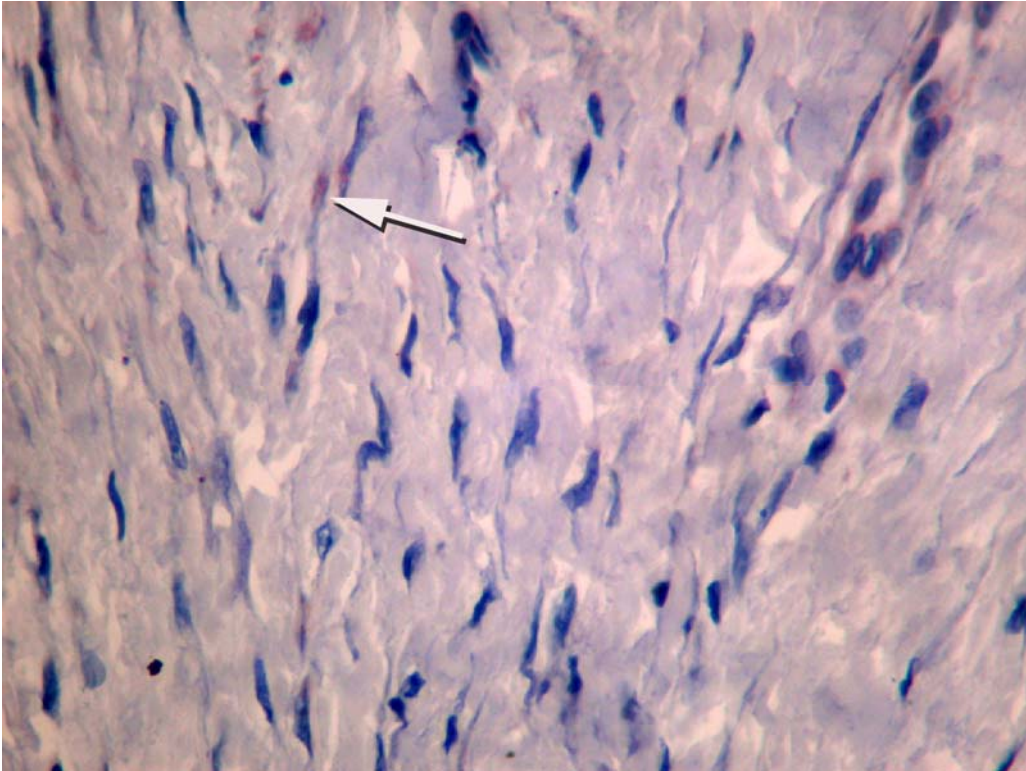
TGF- β_2 Değerleri: Hipertrofik skar hastalarında ekstractum cepae jel tedavisi öncesi ve sonrası TGF- β_2 değerleri karşılaştırıldığında, tedavinin TGF- β_2 seviyesini Wilcoxon signed rank testine göre anlamlı ölçüde azalttığı saptandı (P=0,011). Hipertrofik venormotrofik skar gruplarında ölçülen özelliklere ait tanımlayıcı değerler Tablo 4.1'de verilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası HTS gruplarındaki TGF- β_2 immün boyanmasındaki bu farklılık Resim 4.1 ve 4.2'de gösterilmiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası TGF- β_2 seviyelerine ilişkin skorlar Şekil 4.1'de; tedavi sonrası ve normotrofik skar grubundaki TGF- β_2 seviyelerine ilişkin skorlar da Şekil 4.2'de verilmiştir. Tedavi öncesi hipertrofik skarlar ile normotrofik skar grubundaki TGF- β_2 değerleri arasında anlamlı bir fark yokken, tedavi sonrası HTS'lardaki TGF- β_2 seviyelerinin normotrofik skarlardaki seviyelerin altına indiği tespit edildi (Mann-Whitney testi, $p<0.05$). Spearman korelasyon testinde skar yaşının tedavi sonrası HTS grubundaki TGF- β_2 seviyelerini etkilemediği görüldü ($p=0.80$).

Tablo 4.1. Hipertrofik ve Normotrofik Skar Gruplarındaki Morfolojik Değerler.

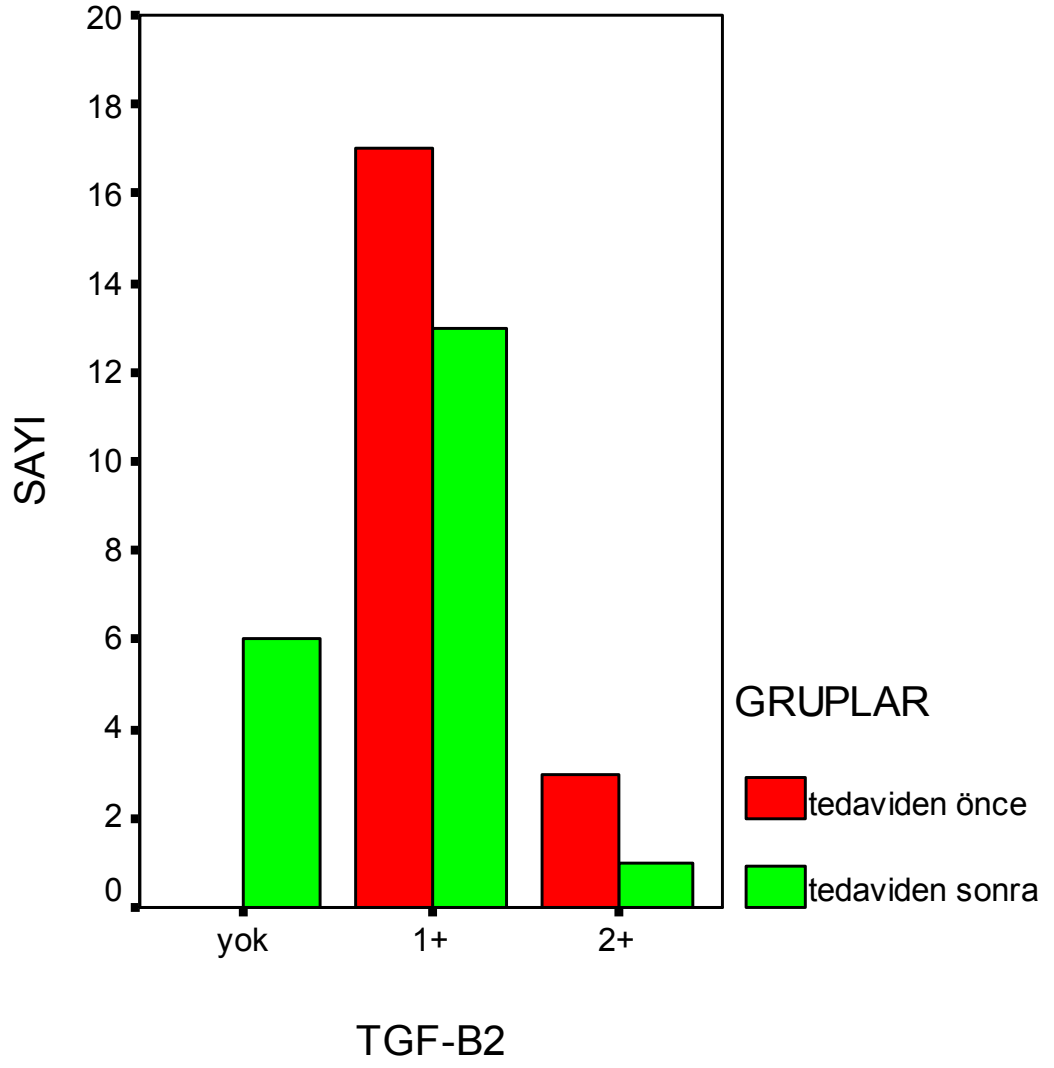
	Normotrofik Skar Kontrol Grubu	Hipertrofik Skar Grubu	
		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
	Ortalama±Standart sapma	Ortalama±Standart sapma	Ortalama±Standart sapma
TGF-β_2	1.20±0.414	1.15±0.366	0.75±0.550
TGF-β_3	2.27±0.458	2.10±0.718	2.05±0.826
Mast Hücre	6.87±4.015	3.40±1.635	4.05±2.481
Vaskülarite	26.80±6.732	18.60±8.035	20.45±8.010



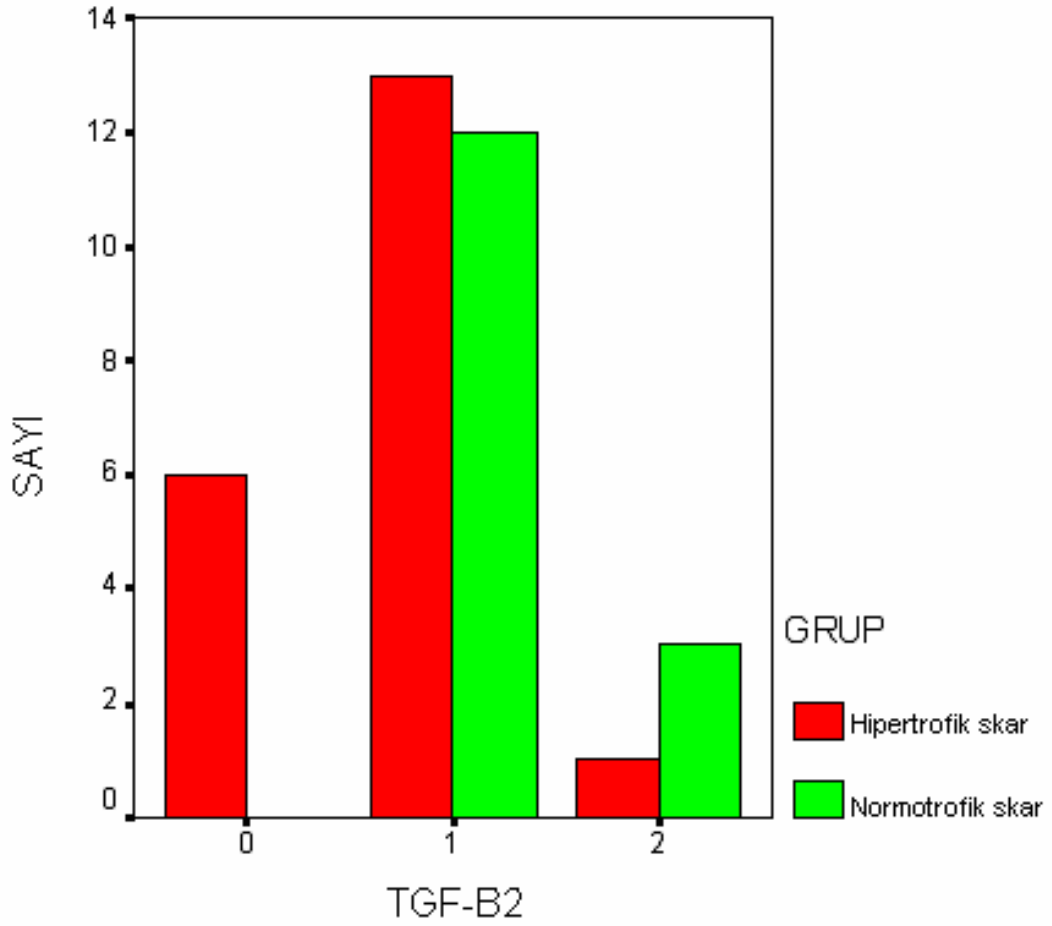
Resim 4.1 Hipertrofik skarlı bir hastada jel tedavisi öncesi TGF- β_2 immün boyanması (okla da işaretlenen kırmızı renklenme), (2+ pozitif). (x 200).



Resim 4.2 Resim 4.1'deki olguda jel tedavisi sonrası TGF- β_2 immün boyanması (okla da işaretlenen kırmızı renklenme), (1+ pozitif). (x 400).

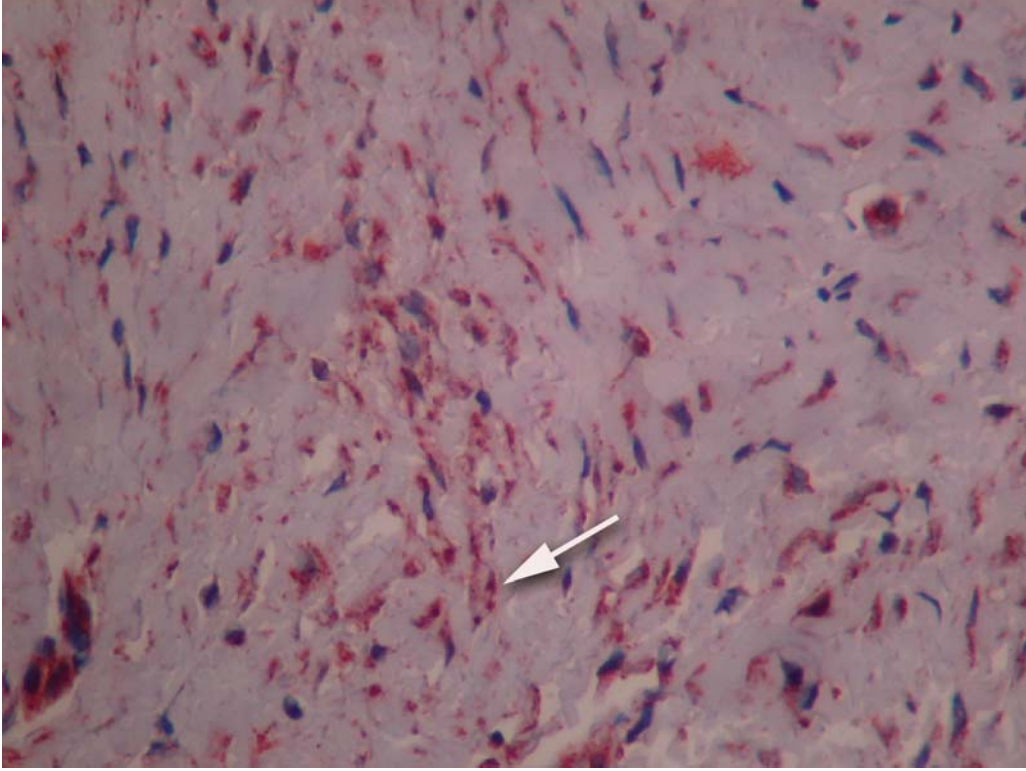


Şekil 4.1 Hipertrofik skarlarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası TGF- β_2 seviyeleri.

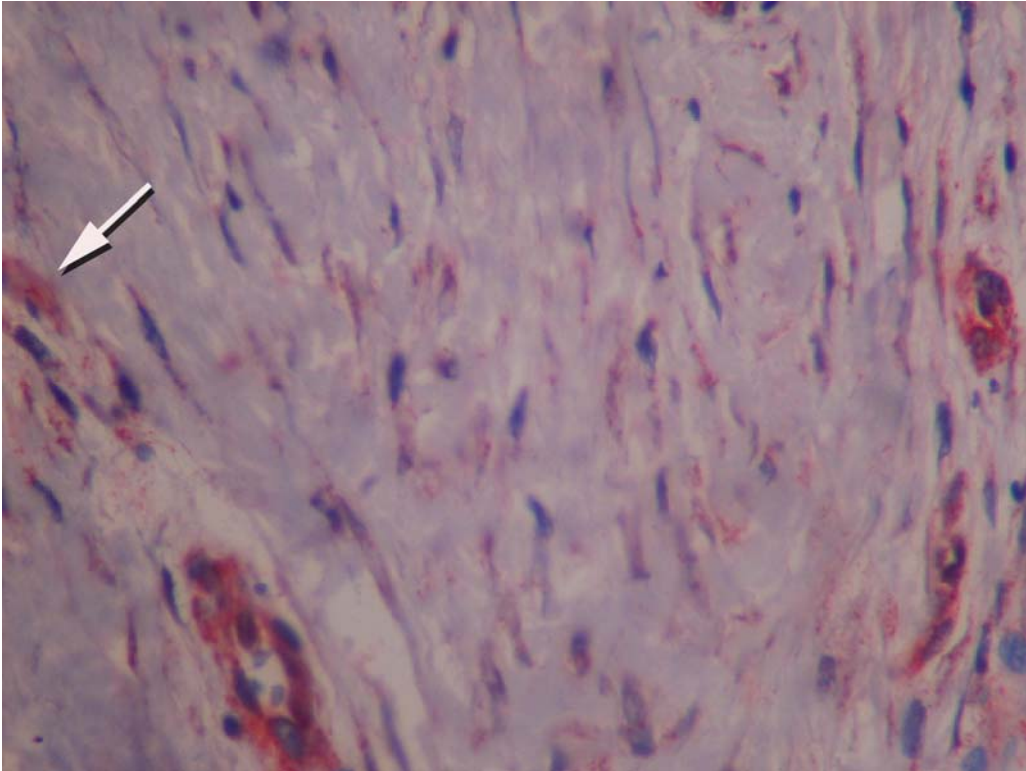


Şekil 4.2 Tedavi sonrası hipertrofik skar grubu ile normotrofik skar grubunun TGF- β_2 seviyeleri

TGF- β_3 Değerleri: Mann Whitney testinde hiçbir grup arasında TGF- β_3 seviyeleri bakımından anlamlı bir fark bulunmadı (Resim 4.3 ve 4.4).

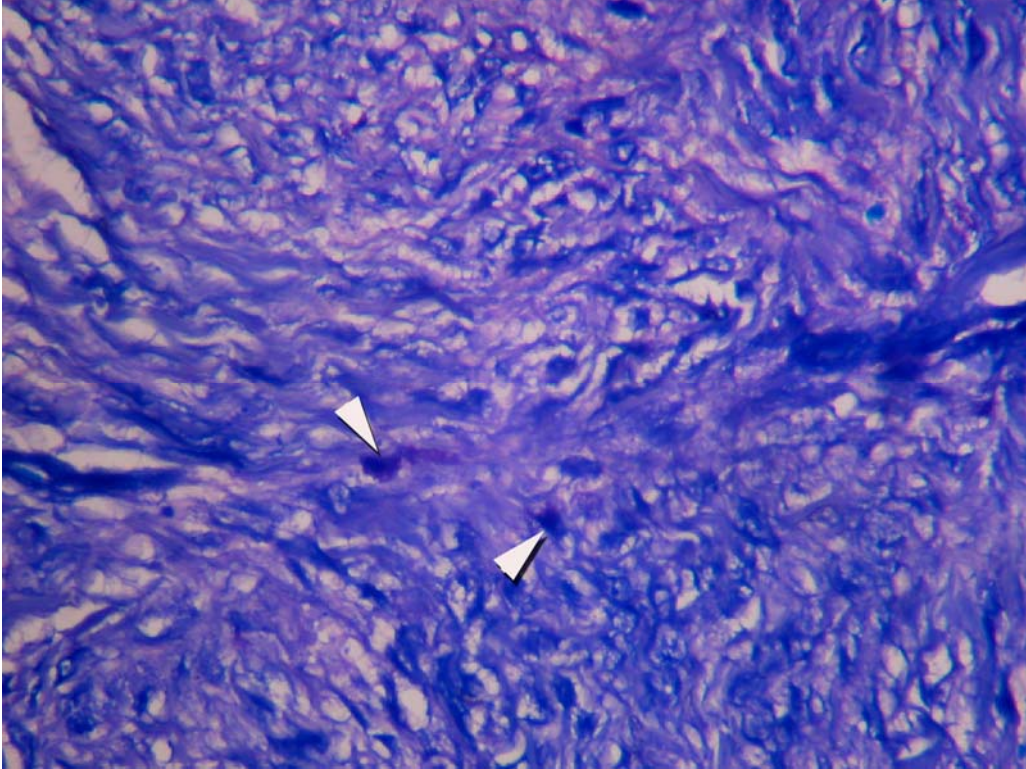


Resim 4.3 Hipertrofik skarlı bir hastada jel tedavisi öncesi TGF- β_3 immün boyanması (okla da işaretlenen kırmızı renklenme), (3+ pozitif). (x 200).



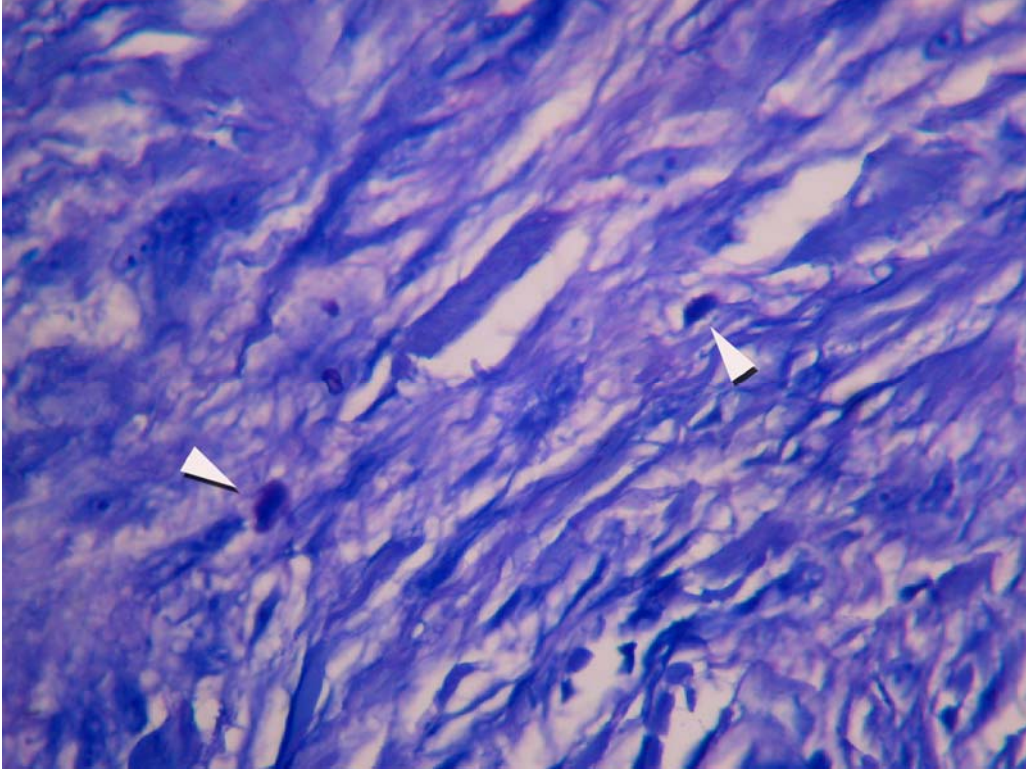
Resim 4.4 Resim 4.3'deki olgunun tedavi sonrası TGF- β_3 immün boyanması (okla da işaretlenen kırmızı renklenme), (2+ pozitif). (x 400).

Mast Hücre Sayısı: Hipertrofik skarlarda uygulanan jel tedavisine bağı olarak mast hücreleri sayısında bir değişiklik ortaya çıkmadığı görüldü (Wilcoxon Signed Rank test, $p=0,281$), (Resim 4.5 ve 4.6). Normotrofik skarlariki mast hücreleri ile karşılaştırıldığında ise HTS'larda mast hücre sayısının anlamlı derecede az olduğu saptandı (Tablo 4.1), (Student's *t*-test, tedavi öncesi $p=0.006$; tedavi sonrası $p=0.026$).



Resim 4.5 Hipertrofik skarlı bir olgunun tedavi öncesi biopsisinde mast hücrelerinin gösterilmesi (beyaz oklar). (Toluidine mavisi, x 400).

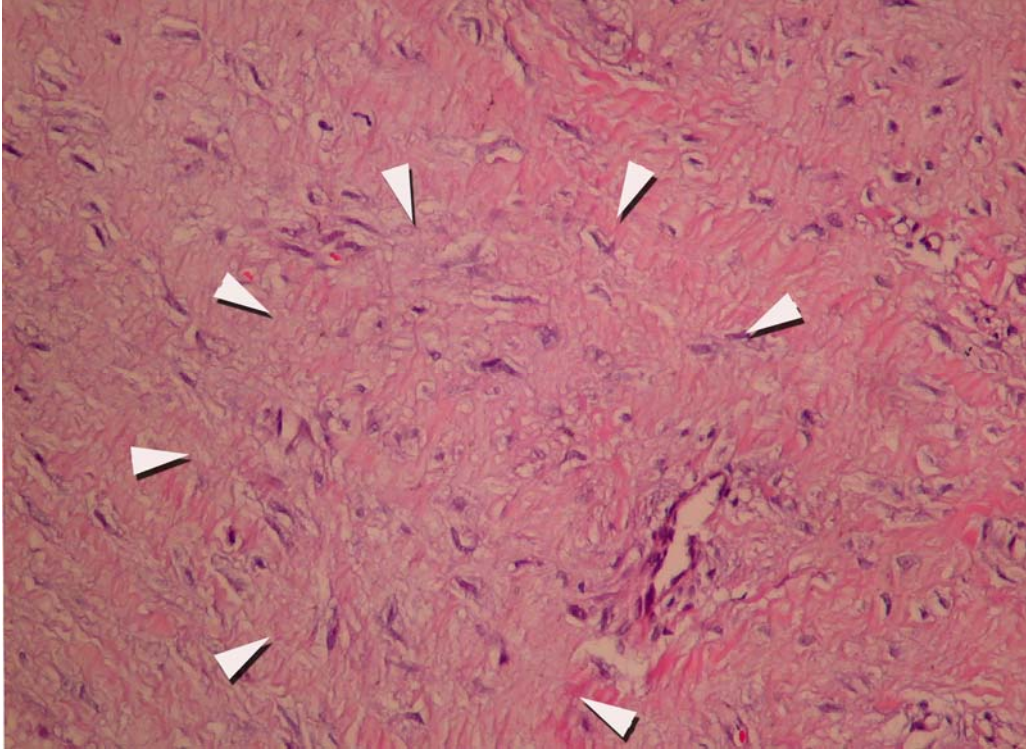
Nodülarite: Hipertrofik skarlardaki kollajen yapısı jel tedavisi öncesi ve sonrası spesimenlerde karşılaştırıldığında; tedavi öncesinde nodüler yapıda olan 17 skarın 12'sinin tedavi sonrasında diffüz hale gelmesi Mc Nemar testine göre anlamlı bulundu ($p=0.000$). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası skarın kollajen yapısına ilişkin dağılım Tablo 4.2'de verilmiştir. Hemotoksilen eozin boyalı kesitlerde kollajenin yapısında topikal jel tedavisi ile ortaya çıkan değişim Resim 4.7 ve 8'de gösterilmiştir. Lezyonun tedavi sonrası diffüz ya da nodüler kollajen yapısı ile skar yaşı arasında ilişki olmadığı Mann Whitney testi ile tespit edildi ($p=0,612$).



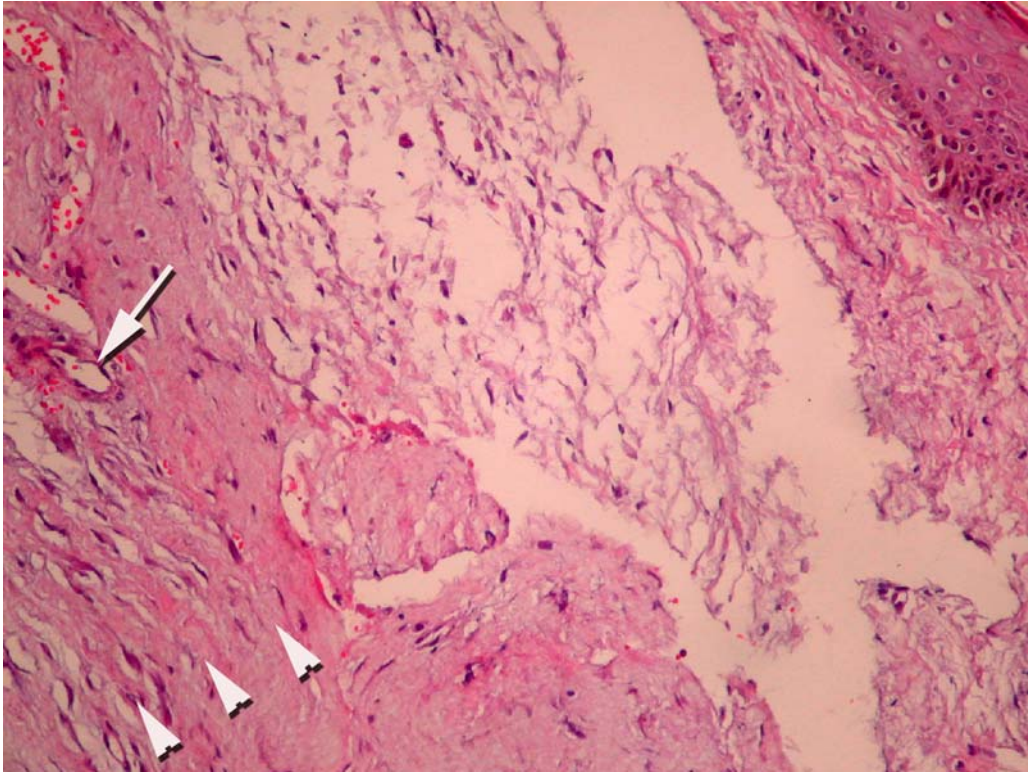
Resim 4.6 Resim 4.5'deki olgunun jel tedavisi sonrası alınan biopsisinde mast hücrelerin gösterilmesi (beyaz oklar). (Toluidine mavisi, x 400).

Tablo 4.2 Hipertrofik Skarlarda Jel Tedavisi Öncesi ve Sonrası Skarın Kollajen Yapısının Olgular arasındaki Dağılımı.

		Tedavi sonrası kollajen yapısı		Total
		Diffüz	Nodüler	
Tedavi öncesi kollajen yapısı	Diffüz	3	0	3
	Nodüler	12	5	17
Total		15	5	20



Resim 4.7 Hipertrofik skarlı bir hastada kollajenin tedavi öncesinde nodüler yapısı görülmektedir (oklar arasındaki bölüm) (Hematoksilen-eosin kesit, x 200).



Resim 4.8 Resim 4.7'deki olguda tedavi sonrasında kollajenin diffüz hale dönüşen yapısı görülmektedir (kısa oklar); aynı kesitte bir damar (uzun ok). (Hematoksilen-Eosin kesit, x 100).

Vaskülarite: Jel tedavisi ile HTS'lerdeki damar (kapiller ve arteriol) sayısında anlamlı bir değişiklik ortaya çıkmadığı görüldü (Wilcoxon Signed Rank test, $p=0,513$) (Resim 4.8). Normotrofik skarlarla karşılaştırıldığında ise, HTS'lerde anlamlı olarak daha az damar sayısına rastlandı (Tablo 4.1), (Student's *t*-test, tedavi öncesi ve sonrası için $p=0.003$).

Hasta Semptomları: Hipertrofik hasta grubunda uygulanan topikal jel tedavisi ile hasta şikayetlerinde (kaşıntı, ağrı ve gerginlik hissi) azalma tespit edildi (tedavi öncesi ortalama semptom skoru: 2.00 ± 0.64 ; tedavi sonrası 1.60 ± 0.68), ($p=0.005$).

Lezyonun Hacmi: Hipertrofik hasta grubunda tedavi öncesi skar hacmi ile tedavi sonrası lezyonun hacmi arasında Wilcoxon testine göre anlamlı azalma bulundu (tedavi öncesi ortalama: 2.40 ± 6.47 cm³; tedavi sonrası: 2.33 ± 6.46 cm³), ($p=0.008$), (Resim 4.9).



Tedavi öncesi



Tedavi sonrası

Resim 4.9. Travmaya bağlı hipertrofik skar olgusu.

Etiyoloji: Kruskal Wallis testine göre lezyonların etiyolojileri skar hacimleri arasında anlamlı bir fark yaratabilmektedir ($p=0.042$). Ancak etiyolojik neden, tedavi sonrası TGF- β_2 ($p=0.096$), ve TGF- β_3 ($p=0.088$) değerleri arasında bir fark yaratmamaktadır. Aynı şekilde etiyolojik farklılıklar tedavi sonrası Şikayetler açısından da anlamlı bir fark yaratmamaktadır ($p=0.931$).

TARTIŞMA

Hipertrofik skar; gecikmiş yara iyileşmesinde görülen, hücrel regülasyon bozukluğu ile karakterize dermal skarlaşma şeklidir. Hipertrofik skarlarda, anabolik ve katabolik sitokinler arasındaki dengenin anabolik sitokinler lehine bozulması, aşırı ekstrasellüler matriks birikimine neden olur.¹¹⁸ TGF- β süperfamilyası yara iyileşmesi ve skarın şekillenmesinde önemli role sahip anabolik bir sitokindir.^{119,120} TGF- β_1 ve TGF- β_2 fibroblastların kollajen üretimini ve metalloproteazların ECM yıkımını inhibe ederek dermal fibrozise sebep olur.^{20,121,122,123} Bu denkle TGF- β 'nin etkilerini azaltacak yaklaşımlar, fibrosis ve HTS tedavisinde gündeme gelmektedir. Decorin, IL-1, interferon alfa-2b, anti-TGF- β_1 ve β_2 antikoları, ve gen terapisi bunlar arasında sayılabilir.^{21,120,123,124} Son yıllarda HTS ve keloid tedavisinde gündeme gelen ilaçlardan biri olan extractum cepaenin etkisinin de TGF- β üzerinden olduğuna dair deneysel çalışmalarda elde edilen bulgular vardır. Phan ve ark. tarafından yapılan in vitro bir çalışmada, EC'nin bir derivatı olan quercetinın kulak lobülü keloid fibroblastlarının proliferasyonunu azalttığı, fibroblastlar üzerindeki TGF- β ekspresyonunu ve TGF- β 'nin sinyal molekülü olan Smad2, Smad3 ve Smad4 seviyelerini düşürdüğü ve ayrıca kollajen sentezini önemli oranda azalttığı bulunmuştur.^{2,125} Ancak yapılan literatür incelemesinde, hipertrofik skar hastalarında extractum cepae topikal jel tedavisinin TGF- β seviyelerine etkisini değerlendirmek amacıyla yapılmış klinik bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Klinik çalışmamızda, Extractum cepaenin etki mekanizmaları arasında TGF- β rolünü araştırmak üzere, tedavi öncesi ile tedavi sonrası HTS lezyonlarından aldığımız biopsilerin immunohistokimyasal TGF- β_2 boyamalarında, istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda normotrofik skar ile hipertrofik skarlarda TGF- β_1 ve TGF- β_2 seviyeleri arasında herhangi bir farklılık gözlenmezken, skarsız deride yüksek seviyede TGF- β_1 ve TGF- β_2 ekspresyonu gözleendiği tespit edilmiştir.¹²⁶ Bizim çalışmamızda, dört aylık normotrofik skar grubu TGF- β_2 değerleri ile tedavi öncesi HTS grubu TGF- β_2 değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamasına rağmen tedavi sonrası HTS grubu TGF- β_2 değerleri arasında anlamlı azalma saptanmıştır. Bu sonuçlar, EC jelin hipertrofik skar tedavisindeki etki mekanizmaları arasındaki rolünün, fibrojenik etkili TGF- β_2 seviyesini azaltmak olabileceğini düşündürmektedir. Fakat hipertrofik skar oluşumunda rol alan

mekanizmalar arasında PDGF gibi pek çok etken de bulunduğundan²¹ tek başına EC jelin hipertrofik skarlardaki etkinliğini TGF- β_2 düzeyi ile ilişkilendirmek doğru olmayabilir.

Yaptığımız çalışmada tedavi sonrası TGF- β_3 seviyelerinde bir artış olmasını bekliyorduk. Zira TGF- β_1 profibrotik olmasına rağmen TGF- β_3 ise antifibrotik etkilidir.¹²³ Shah ve ark. deneysel rat yara modeli çalışmalarında, TGF- β_1 ve TGF- β_2 nötralizan antikor ile eksojen TGF- β_3 uygulamaları sonucu kontrol grubuna göre yara bölgesi kollajen depolarında gerileme tespit etmişlerdir.^{5,127} Ancak bizim çalışmamızda, EC topikal jel tedavisi sonrası TGF- β_3 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim tespit edilmemiştir. Bunun EC topikal tedavi süresinin dört ay gibi nispeten kısa bir süre olmasına bağlayabiliriz. Literatürde bu tedavi süresi için tavsiye edilen zaman aralığı 3-10 aydır.¹⁷

Hipertrofik skarlar kabarık, kaşıntılı, ağrılı ve gerginlik hissi veren lezyonlardır.²¹ Dyakov ve Petrova, 1997-2001 yılları arasında 211 hastayı içeren EC jel ile hipertrofik skar proflaksi ve tedavisi ile ilgili çalışmalarında kaşıntı, gerginlik ve skarın büyüklüğünde anlamlı azalmalar elde etmişlerdir.¹⁷ Çalışmamız sonucunda da EC topikal jelin dört aylık kullanımı sırasında kaşıntı, ağrı ve gerginlik şikayetinde istatistiksel olarak anlamlı azalma kaydettik.

Histaminin hipertrofik skar lezyonlarında vazodilatasyon sonucu eritem ve kaşıntıdan sorumlu olabileceği düşünülmektedir.²⁹ Mast hücrelerinin degranülasyonu sonucunda histamin artışı ortaya çıkar.^{39,128} Hipertrofik skarlarda normal skarlara kıyasla kollajen lifleri arasına yayılmış çok sayıda mast hücresi mevcuttur.^{21,29} Sonuçta mast hücreleri ile artmış skar dokusu oluşumu arasında bir ilişkinin varlığından söz edilebilir.^{21,42} Extractum cepae jel tedavisi boyunca klinik olarak kaşıntı şikayetinde azalma gözlemledik. Bunun kaşıntıya neden olan histaminin ve dolayısıyla mast hücre sayısında azalmaya bağlı olabileceğini düşündük. Ama tedavi öncesi ve tedavi sonrası lezyonlarda mast hücre sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptayamadık. Bunun yanında hipertrofik skarlarla (tedavi öncesi ve sonrası), normotrofik skar grubundaki mast hücre sayıları karşılaştırıldığında HTS'lardaki sayının anlamlı olarak daha düşük olduğunu tespit ettik. Biz bu farklılığı normotrofik skar grubundaki skarın yaşı ve etiyolojideki homojen dağılımın HTS grubunda olmaması ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Hipertrofik skarlar zengin vaskülarite, artmış mesenşimal hücre dansitesi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve kalınlaşmış epidermal hücre tabakası ile normal deri ve skardan farklılık gösterir. Kollajen fibrilleri kıvrımlı şekilde organize edilmiştir. Birkaç makrofaj, lenfosit ve eozinofil bulunur. Genellikle rastgele organize olmuş kollajen lifleri, küçük damarlar ve fibroblastik hücreler içeren nodüler bir yapı sergiler. Normal yara iyileşmesi sonucunda oluşan skarlar ise kollajen lifleri dermiste epitel yüzeye paralel ve düzgün şekilde diffüz yayılım gösterir.^{21,118} Hipertrofik skarlarda histopatolojik olarak kollajenin nodüler yapıda olması önemli bir özelliktir.^{29,45} Saulis ve ark. yaptıkları deneysel tavşan hipertrofik skar modelinde, allium cepa tedavisi ile histolojik olarak kollajen organizasyonunda önemli düzelme sağladığını bildirmişlerdir.^{2,117} Bizim çalışmamızda tedavi öncesi hipertrofik skarların 17'sinde nodüler kollajen yapısı saptanırken, tedavi sonrasında ise sadece beş lezyonda nodüler yapıda kollajen saptadık. Sonuçta topikal extractum cepae jel uygulamasının kollajenin nodül yapısını diffüz hale getirerek¹²⁹ hipertrofik skarlarda düzelme yarattığı söylenebilir.

Trombositlerden salınan TGF- β_1 makrofajları uyararak indirekt olarak anjiyogenezisi başlatır.¹²⁹ Hipertrofik skarlarda normal skar dokusuna göre daha fazla yeni mikrodamar oluşumu gözlenir.^{33,45} Mikrodamar lateral dalları arasında devam eden kollajen depolanması mikrodamar oklüzyonuna ve dokuda hipoksiye yol açabilir. Hipoksinin muhtemelen makrofaj ve fibroblastlardan sitokin üretiminin artmasına yol açarak hipertrofik skarlarda anjiyogenez ve fibroplazinin daha da artmasına neden olur.⁴² Bizim araştırmamızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası lezyon damar sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Buna karşın normotrofik skar grubu ile karşılaştırıldığında hipertrofik skarlarda (tedavi öncesi ve sonrası) damar sayılarının normotrofik skarlara göre düşük olduğu izlenmiştir. Biz bunu hipertrofik skarlarda görülen artmış mikrodamar yapım ve oklüzyonundan kaynaklanabileceğini düşündük. Zira kullandığımız ışık mikroskopu yöntemi ile oklüde olan damarları saymamız mümkün olamamaktaydı. Hem yapımı artmış hem de oklüze olmuş mikrodamarları ışık mikroskobundan daha hassas yöntemlerle araştırılması bu çelişkiyi açıklayacağını düşünüyoruz.

Maragakis ve ark.larının yaptığı prospektif randomize kontrollü bir çalışmada, göğüs cerrahisi geçiren 65 hastada ortaya çıkan skarların

büyükliklerinde EC topikal jel tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı küçülme elde etmişlerdir.¹³⁰ Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak extractum cepae topikal jelin tedavi öncesi ile tedavi sonrası hipertrofik skar hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı küçülme elde ettik.

Extractum cepae topikal jel hipertrofik skarların proflaksi ve taze HTS'lerin tedavisinde etkinliği gösterilmiş bir ilaçtır.¹⁷ Tedaviye yara kapanmasını takiben, günde birkaç kez hafif masaj şeklinde uygulanır. Eski hipertrofik skarlarda ise tedavi süresi daha da uzatılabilir. Contractubex® jelin HTS tedavisindeki etkinliği, önemli bir yan etkisinin olmaması ve kullanım kolaylığı nedeniyle klinik kullanımının yaygınlaşacağı kanaatini taşımaktayız. Bu ilacın diğer tedavi yöntemleri ile kombine edilmesinin rezistan vakalarda etkinliğini arttırabileceğini nüks oranlarını azaltabileceğini düşünüyoruz. Ancak başarılı kombinasyonlar yapılabilmesi için ilacın etki mekanizmalarının tam olarak aydınlatılması gerekmektedir. Bu nedenle, EC konusundaki çalışmaların devam etmesi gerekmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız klinik çalışmada, dört aylık topikal extractum cepae jel tedavisin hipertrofik skarı olan hastalarda hem klinik, hem de histopatolojik düzelme sağladığı gösterilmiştir. Bu düzelmenin TGF- β_2 değerlerinde ortaya çıkan azalma ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Ancak bu bulgunun daha geniş bir hasta grubunda, immünohistokimyadan daha hassas yöntemlerle doğrulanması gerekmektedir. Yine extractum cepaenin başka yöntemlerle kombine edilmesinin bu mekanizmada daha güçlü etkiler yaratıp yaratmadığı da araştırılmaya değer görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tredget EE, Shankowsky HA, Pannu R, Nedelec B, Iwashina T, et.al., Transforming Growth Factor-(beta) in Thermally Injured Patients with Hypertrophic Scars: Effect of Interferon (alpha)-2b. *Plast Reconstr Surg.*1998; 102: 1317-28
2. Chen MA, Davidson TM. Scar management: prevention and treatment strategies.*Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005; 13: 242-7
3. Paul M. Glat PM, Longaker MT. Wound Healing.In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CH. Grabb and Smith's Plastic Surgery. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997 :3-12
4. Ladin DA, Garner WL, Smith DS. Excessive scarring as a consequence of healing. *Wound Repair and Regeneration.* 1995; 3-6
5. Bennett NT. Growth factors and wound healing :Biochemical properties of growth factors and theirs receptors. *Am J Surg.* 1993; 165-728
6. Flanders CK, Burmester JK. Medical Applications of Transforming Growth Factor- β . *Clinical Medicine and Research.* 2003; 1: 13-20
7. Liu W, Wang DR, Cao YL. TGF-beta: a fibrotic factor in wound scarring and a potential target for anti-scarring gene therapy. *Curr Gene Ther.* 2004; 4(1): 123-36
8. Kirsner RS, Bogensberger G. The Normal Process of Healing, Luther C. Kloth J, McCulloch M. In: *Wound Healing Alternatives in Management.* 3th ed. Edition, Philadelphia, F.A. Davis Company, 2002:3-33
9. Dang C, K.Ting K, Soo C, et.al. Fetal wound healing Current prespectives . *Clin Plastic Surg.* 2003 ;30: 13-23
10. Sporn MB. Transforming growth factor β : Recent progress and new challeges. *J Çell Biol.* 1992; 19: 1005-17
11. Folkman J, Klagsburn M. Angiogenic factors. *Science* ,1987; 235-442
12. Robson MC. Fetal wound healing Current perspectives. *Clin Plastic Surg* 2003; 30: 57-65
13. Willital GH, Heine H. Efficacy of Contractubex gel in the treatment of fresh scars after thoracic surgery in children and adolescents. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1994; 14 (5-6): 193-202.

14. Breu W, Dorsch W. *Allium cepa* L. (Onion): Chemistry, analysis and pharmacology. *Economical and Medicinal Plant Research*. 1994; 6: 115-147
15. Chadzynska M. Treatment of post-burn keloid with Contractubex® compositum ointment. *Przegl Dermatol*. 1987; 74(1): 55-61
16. Dyakov R, Petrova M. Result with laser therapy in post-burn hypertrophic scar and keloid. Report book, VIII National Conference of Burn and Plastic Surgery. 2000; 122-5.
17. Dyakov R, Petrova M. Treatment of superficial post-burn scar and keloids with contractubex gel. *Annals of Burns and Fire Disasters*. 2002; 15: 70-74
18. Lawrence WT. Physiology of the acute wound. *Clin Plastic Surg*. 1998; 25 (3): 321-340
19. Monaco JL, Lawrence WT. Acute wound healing an overview. *Clin Plastic Surg*. 2003; 30:1-12
20. Mitchell J. Repair Cell growth, regeneration, and wound healing. In: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Basic Pathology*. 6th.ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company. 1998; 1992: 54
21. Niessen FB, Spauven PHM, Schalkvijk J, Kon M. On the nature of hypertrophic scars and keloids: A review. *Plast Reconstr Surg*. 1999; 104(5): 1435-1458
22. Rackett SC, Rothe MJ, Grant-Kels JM. Diet and dermatology the role of dietary manipulation in the prevention and treatment of cutaneous disorders. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 29: 447-461
23. Friedman DW, Boyd CD, Mackenzie JW, Norton P, Olson RM, Deak SB. Regulation of collagen gene expression in keloids and hypertrophic scars. *J Surg Res*. 1993; 55 (2): 214-222
24. Anderson RG. Wound Healing, Scars, and Burns. In: Kenkel JM, Barton FE, Darling G, Darling JL, Quisenberry S. *Selected Readings in Plastic Surgery*. Texas 2001; 10: 1-25
25. Can Z. Akut yaranın fizyolojisi. Yormuk E. *Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi*, Ankara: Antıp A.Ş. Yayınları, 2001: 25-39
26. Oliver N, Babu M, Diegelmann R. Fibronectin gene transcription is enhanced in abnormal wound healing. *J. Invest. Dermatol*. 1992; 99: 579

27. Kischer CW, Wagner HN, Pindur J, et al. Increased fibronectin production by cell lines from hypertrophic scar and keloid. *Connect. Tissue Res.* 1989; 23: 279
28. Brody GS, Peng STJ, Landel RF. The etiology of hypertrophic scar contracture: Another view. *Plast Reconstr Surg.* 1981; 67 (5): 673-684
29. Tredget EE, Nedelec B, Scott PG, Ghahary A. Hypertrophic scars, keloids, and contractures: The cellular and molecular basis for therapy. *Surg Clin North.* 1997; 77 (3): 701-730
30. Scott PG, Dodd CM, Tredget EE, Ghahary A, Rahemtulla F. Chemical characterization and quantification of proteoglycans in human post-burn hypertrophic and mature scars. *Clin Sci.* 1996; 90: 417-425
31. Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous wound healing. *N Eng J Med.* 1999; 341 (10): 738-746
32. Tuan TL, Nichter LS. The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation. *Mol Med Today.* 1998; 4 (1): 19-24
33. Castagnoli C, Stella M, Magliacani G, Ferrone S, Richiardi PM. Similar ectopic expression of ICAM-1 and HLA Class II molecules in hypertrophic scars following thermal injury. *Burns.* 1994; 20 (5): 430-433
34. Elias JA, Rossman MD, Daniele RP. Inhibition of human lung fibroblast growth by mononuclear cells. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 125: 701
35. Wahl SM, Wahl LM, McCarthy JB. Lymphocyte-mediated activation of fibroblast proliferation and collagen production. *J. Immunol.* 1978; 121: 942
36. Lowry SF. Cytokine mediators of immunity and inflammation. *Arch. Surg.* 1993; 128: 1235,
37. Postlethwaite AE, Lachman LB, Mainardi CL, Kang AH. Interleukin 1 stimulation of collagenase production by cultured fibroblasts. *J. Exp. Med.* 1983; 157: 801
38. Postlethwaite AE, Raghow R, Stricklin G P, Poppleton H, Seyer J. M, et al., Modulation of fibroblast functions by interleukin 1: Increased steady-state accumulation of type I procollagen messenger RNAs and stimulation of other functions but not chemotaxis by human recombinant interleukin 1 alpha and beta. *J. Cell Biol.* 1988; 106: 311

39. Atar AA, Mess S, Thomassen JM, Kauffman CL, Davison SP. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast. Reconstr. Surg.* 2006; 117: 286-300
40. Clark RAF. Regulation of fibroplasia in cutaneous wound repair. *Am J Med Sci.* 1993; 306 (1): 42-8
41. Peled ZM, Chin GS, Liu W, Galliano R, Longaker MT. Response to tissue injury. *Clin Plastic Surg.* 2000; 27 (4): 489-500
42. Hebda PA, Collins MA, Tharp MD. Mast cells and myofibroblast in wound healing. *Dermatol Clin.* 1993; 11 (4): 685-696
43. Shaffer JJ, Taylor SC, Cook-Bolden F. Keloidal scars: A review with a critical look at therapeutic options. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46 (2): 63-97
44. Ehrlich HP, Desmouliere A, Diegelmann RF, Cohen K, Compton CC, et al., Morphological and immunochemical differences between keloid and hypertrophic scar. *Am J Pathol.* 1994; 145 (1): 105-113
45. English RS, Shenefelt PD. Keloids and hypertrophic scars. *Dermatol Surg.* 1999; 25 (8): 631-638
46. Steed DL. Modifying the wound healing response with exogenous growth factors. *Clin Plastic Surg.* 1998; 25 (3): 397-405
47. Nwomeh BC, Yager DR, Cohen IK. Physiology of the chronic wound. *Clin Plastic Surg.* 1998; 25 (3): 341-356
48. Linares HA, Larson DL. Early differential diagnosis between hypertrophic and nonhypertrophic healing. *J Invest Dermatol* 1974; 62 (5): 514-516
49. Kischer CW. The microvessels in hypertrophic scars, keloids and related lesions: a review. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.* 1992; 24: 281
50. Kischer CW, Shetlar MR, Chvapil M. Hypertrophic scars and keloids: A review and new concept concerning their origin. *Scan Electron Microsc.* 1982; 4: 1699
51. Garner WL. Epidermal regulation of dermal fibroblast activity. *Plast Reconstr Surg.* 1998; 102 (1): 135-139
52. Parsons SL, Watson SA, Brown PD, Collins HM, Steele RJC. Matrix metalloproteinases. *Br J Surg.* 1997; 84: 160-166
53. Desmouliere A, Badid C, Bochaton PML, Gabbiani G. Apoptosis during wound healing, fibrocontractive diseases and vascular wall injury. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29 (1): 19-30

54. Cohen IK, Diegelmann RF. Wound Healing. In: L. Greenfield, Surgery: Scientific Principles and Practice. Philadelphia: Lippincott, 1993; 86.
55. Lawrence WT, Diegelmann RF. Growth factors in wound healing. *Dermatol* 1994; 2:51
56. Roberts AB, Molecular and cell biology of TGF-beta. *Miner Electrolyte Metab.* 1998 ;24 : 111–119
57. Moses HL, Coffey RJ, Lyons RM. Transforming growth factor beta regulation of cell proliferation. *J Cell Physiol Suppl.* 1987; 1–7
58. Massague J, Cheifetz S, Laiho M. Transforming growth factor-beta. *Cancer Surv.* 1992; 12: 81–103
59. Kehrl JH, Wakefield LM, Roberts AB. Production of transforming growth factor beta by human T lymphocytes and its potential role in the regulation of T cell growth. *J Exp Med.* 1986; 163: 1037–1050
60. Sporn MB, Roberts AB, Wakefield LM. Transforming growth factor-beta: biological function and chemical structure. *Science.* 1986; 233; 532–34
61. Roberts AB, Frolik CA, Anzano MA. Transforming growth factors from neoplastic and nonneoplastic tissues. *Fed Proc.* 1983; 42: 2621–26
62. Centrella M, Canalis E. Transforming and nontransforming growth factors are present in medium conditioned by fetal rat calvariae. *Proc Natl Acad Sci.* 1985; 82: 7335–9
63. Frolik CA, Dart LL, Meyers CA. Purification and initial characterization of a type beta transforming growth factor from human placenta. *Proc Natl Acad Sci.* 1983; 80: 3676–3680
64. Kothapalli R, Buyuksal I, Wu SQ. Detection of ebaf, a novel human gene of the transforming growth factor beta superfamily association of gene expression with endometrial bleeding. *J Clin Invest.* 1997; 99: 2342–50
65. Taipale J, Saharinen J, Keski O. Extracellular matrix-associated transforming growth factor-beta: role in cancer cell growth and invasion. *Adv Cancer Res.* 1998; 75: 87–134.
66. Kretschmar M, Doody J, Massague J. Opposing BMP and EGF signalling pathways converge on the TGF-beta family mediator Smad1. *Nature.* 1997; 389: 618–622.
67. Bikfalvi A. Significance of angiogenesis in tumour progression and metastasis. *Eur J Cancer.* 1995; 3: 1101–4.

68. Sporn MB, Roberts AB. Transforming growth factor-beta: recent progress and new challenges. *J Cell Biol.* 1992;119:1017–21
69. Lindholm D, Castren E, Kiefer R. Transforming growth factor-beta 1 in the rat brain: increase after injury and inhibition of astrocyte proliferation. *J Cell Biol.* 1992; 117: 395 -400
70. Massague J, Andres J, Attisano L. TGF-beta receptors. *Mol Reprod Dev.* 1992; 32; 99–104
71. Fanger BO, Wakefield LM, Sporn MB. Structure and properties of the cellular receptor for transforming growth factor type beta. *Biochemistry.* 1986;25; 3083–91
72. Lopez CF, Wrana JL, Massague J. Betaglycan presents ligand to the TGF-beta signaling receptor. *Cell.* 1993; 73: 1435–1444.
73. Niessen FB, Andriessen MB, Schalkwijk J. Keratinocyte-derived growth factors play a role in the formation of hypertrophic scars. *J Pathol* 2001; 194: 207–216.
74. Lee TY, Chin GS, Kim WJ. Expression of transforming growth factor beta 1, 2, and 3 proteins in keloids. *Ann Plast Surg.* 1999; 43: 179–184.
75. Polo M, Smith PD, Kim YJ. Effect of TGF-beta2 on proliferative scar fibroblast cell kinetics. *Ann Plast Surg.* 1999; 43: 185–190.
76. Bettinger DA, Yager DR, Diegelmann RF. The effect of TGF-beta on keloid fibroblast proliferation and collagen synthesis. *Plast Reconstr Surg.* 1996; 98: 827–33.
77. Beck LS, Deguzman L, Lee WP. Rapid publication. TGF-beta 1 induces bone closure of skull defects. *J Bone Miner Res.* 1991; 6: 1257–65.
78. Steinbrech DS, Mehrara BJ, Rowe NM. Gene expression of TGF-beta, TGF-beta receptor, and extracellular matrix proteins during membranous bone healing in rats. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 105: 2028–38.
79. Sherris DA, Murakami CS, Larrabee WF. Mandibular reconstruction with transforming growth factor-beta1. *Laryngoscope.* 1998; 108: 368–372.
80. Miura Y, Parvizi J, Fitzsimmons JS. Brief exposure to high-dose transforming growth factor-beta1 enhances periosteal chondrogenesis in vitro: a preliminary report. *J Bone Joint Surg Am.* 2002; 84: 793–799.

81. Yeung HY, Lee KM, Fung KP, Sustained expression of transforming growth factor-beta1 by distraction during distraction osteogenesis. *Life Sci.* 2002; 71: 67–9
82. Massague J, Heino J, Laiho M. Mechanisms in TGF-beta action. *Ciba Found Symp.* 1991; 157: 51–59.
83. Massague J, Blain SW, Lo RS. TGF beta signaling in growth control, cancer, and heritable disorders. *Cell.* 2000; 103: 295–309.
84. Berking C, Takemoto R, Schaidt H. Transforming growth factor-beta1 increases survival of human melanoma through stroma remodeling. *Cancer Res.* 2001; 61: 8306–8316.
85. Berman B, Bielecky H C. Keloids. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1995; 33: 117
86. Rockwell WB, Cohen IK, Ehrlich HP. Keloids and hypertrophic scars: A comprehensive review. *Plast Reconstr Surg.* 1989; 84: 827
87. Su CW, Alizadeh K, Boddie A, Lee RC. The problem scar. *Clin. Plast. Surg.* 1998; 25: 451
88. Murray J C. Scars and keloids. *Dermatol. Clin.* 1993; 11: 697
89. Sawada Y. Alterations in pressure under elastic bandages: Experimental and clinical evaluation. *J. Dermatol.* 1993; 20: 767
90. Kischer CW, Shetlar MR, Shetlar CL. Alteration of hypertrophic scars induced by mechanical pressure. *Arch. Dermatol.* 1975; 111: 60
91. Boyadjiev C, Popchristova E, Mazgalova J. Histomorphologic changes in keloids treated with Kenacort. *J. Trauma.* 1995; 38: 299
92. Diegelmann RF, Bryant CP, Cohen IK. Tissue alpha-globulins in keloid formation. *Plast. Reconstr. Surg.* 1997; 59: 418
93. Gadson PF, Russell JD, Russell SB. Glucocorticoid receptors in human fibroblasts derived from normal dermis and keloid tissue. *J. Biol. Chem.* 1984; 259: 236
94. Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, Hobbs FDR, Ramelet AA, et al., International clinical recommendations on scar management. *Plast Reconstr Surg.* 2002; 110 (2): 560-71
95. Kovalic JJ, Perez CA. Radiation therapy following keloidectomy: A 20-year experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989; 17: 77
96. Cohen IK, McCoy BJ. The biology and control of surface overhealing. *World J. Surg.* 1980; 4: 289

97. Dockery GL, Nilson RZ. Treatment of hypertrophic and keloid scars with Silastic gel sheeting. *J. Foot Ankle Surg.* 1994; 33: 110
98. Chang CC, Kuo YF, Chiu HC, Lee JL, Wong TW, et al., Hydration, not silicone, modulates the effects of keratinocytes on fibroblasts. *J. Surg. Res.* 1995; 59: 705
99. Sawada Y, Sone K. Hydration and occlusion treatment for hypertrophic scars and keloids. *Br. J. Plast. Surg.* 1992; 45: 599
100. Sawada Y, Sone K. Treatment of scars and keloids with a cream containing silicone oil. *Br. J. Plast. Surg.* 1993; 43: 683
101. Norris JE. The effect of carbon dioxide laser surgery on the recurrence of keloids. *Plast. Reconstr. Surg.* 1991; 87: 44
102. Stucker FJ, Shaw GY. An approach to management of keloids. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1992;1: 63
103. Alster TS, Williams CM. Treatment of keloid sternotomy scars with 585 nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser. *Lancet.* 1995; 959: 1198
104. Alster TS, West TB. Treatment of scars: A review. *Ann. Plast. Surg.* 1997; 39: 418
105. Hendrick DA, Meyers A. Wound healing after laser surgery. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 1995; 5: 969
106. Johnson J, Greenspan B, Gorga D, Nagler W, Goodwin C. Compliance with pressure garment use in burn rehabilitation. *J. Burn Care Rehabil.* 1994; 2: 180
107. Zouboulis CC, Orfanos CE. Cryosurgical treatment of hypertrophic scars and keloids. *Hautarzt.* 1990; 12: 683
108. Layton AM, Yip J, Cunliffe WJ. A comparison of intralesional triamcinolone and cryosurgery in the treatment of acne keloids. *Br. J. Dermatol.* 1994;130: 498
109. Nyska M, Porat S, Nyska A, Rouso M, Shoshan S. Decreased adhesion formation in flexor tendons by topical application of enriched collagen solution-a histological study. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 1987; 3: 192
110. Tamai K, Ishikawa H, Mauviel A, Uitto J. Interferon-gamma coordinately upregulates matrix metalloprotease MMP-1 and MMP-3, but not tissue inhibitor of metalloproteases (TIMP), expression in cultured keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 1995; 3: 384

111. Berman B, Flores F. Recurrence rates of excised keloids treated with postoperative triamcinolone acetonide injections or interferon alfa-2b injections. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997; 37: 755
112. Majewski S, Chadzynska M. Effects of heparin, allantoin and cepae extract on the proliferation of keloid fibroblasts and other cells in vitro. *Dermatologie.* 1987; 24.-9
113. Wolfort SF, Reiken SR, Berthiaume F, Tompkins RG, Yarmush ML. Hypertrophic scar growth using antibody-targeted photolysis. *J Surg Res.* 1996; 2: 22
114. Janicki S, Sznitowska M. Effect of ointments for treating scars and keloids on metabolism of collagen in scar and healthy skin. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1991; 37 (3): 188-191
115. Chadzynska M, Jablonska S. Contractubex in the treatment of burn induced Hypertrophic, keloidal scars in children. *Dermatologie.* 1989; 11: 1-4
116. Jackson BA, Shelton AL. Pilot study evaluating topical onion extract as treatment for postsurgical scars. *Dermatol Surg.* 1999; 25: 267-269
117. Saulis AS, Mogford JH, Mustoe TA. Effect of Mederma on hypertrophic scarring in rabbit ear model. *Plast Reconstr Surg.* 2002; 110: 177-183
118. Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN. Keloid or Hypertrophic scar. The Controversy: Review of the Literature. *Ann Plast Surg.* 2005; 54: 676-80
119. Kopp J, Preis E, Said H, Hafemann B, Wickert L, et.al., Abrogation of Transforming growth factor- β Signaling by SMAD7 Inhibits Collagen Gel Contraction of Human Dermal Fibroblast. *The J. Bio. Chem.* 2005; 280: 21570-6
120. Liu W, Wang DR, Coa YL. TGF- β : A fibrotic factor in wound scarring and a potential target for anti-scarring gene therapy. *Bent. Sci. The.* 2004; 14: 123-136
121. Shin D, Minn KW. The effect of myofibroblast on contracture of hypertrophic scar. *Plast. Reconstr. Surg.* 2004; 113; 633-640
122. Rumalla VK, Borah GL. Cytokines, Growth Factors, and Plastic Surgery. *Plast.Reconstr.Surg.* 2001; 108: 719-733
123. Smith P, Mosiello G, Deluca L, Ko Francis, Maggi S, et.al., TGF- β_2 Activates Proliferative Scar Fibroblast. *J. Surg. Res.* 1999 ;82: 319-323

124. Teicher BC, Maehara Y, Kakeji Y, Ara G, Keyes SR, et. al., Reversal of in vivo drug resistance by the TGF- β inhibitor decorin. *Int J Cancer*, 1997; 71: 49-58
125. Phan TT, Mogford JH, Chan SY. Suppression of transforming growth factor beta/smad signaling in keloid-derived fibroblasts by quercetin: implications for the treatment of excessive scars. *J. Trauma*. 2004; 57: 1032-1037
126. Hakvoort T, Altun V, Zuijlen PP, Boer WI, Schadewij WA, Kwast TH. Transforming growth factor-beta(1), -beta(2), -beta(3), basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor expression in keratinocytes of burn scars. *Eur Cytokine Netw*. 2000 ;11 (2): 233-39.
127. Shah M, Foreman DM, Ferguson MWJ. Neutralisation of TGF- β 1 and TGF- β 2 or exogenous addition of TGF- β 3 to cutaneous rat wounds reduces scarring. *J Celi Sci*. 1995; 108: 985-1002
128. Scott JR, Maungman PR, Tamura RN, Zhu KQ, Liang Z et.al., Substance P levels neutral endopeptidase activity in acute burn wounds and hypertrophic scar. *Plast.Reconstr. Surg*. 2005; 115: 1095-1101
129. Pallua N, Ulrich D. Expression of basic fibroblast growth factor and transforming growth factor-beta 1 in patients with fasciocutaneous and muscle flaps. *Plast.Reconstr.Surg*. 2003; 111: 79-82
130. Maragakis M, Willital GH, Michel G, Görtelmeyer R. Possibilities of scar treatment after thoracic surgery. *Drugs Exptl. Clin. Res*. 1995;5:199-206

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α -SMA	Alfa-Smooth Muscle Actin (alfa-Düz Kas Aktini)
b-FGF	basic Fibroblast Growth Factor (Temel Fibroblast Büyüme Faktörü)
BMP	Bone morphogenetic protein
DNA	Deoksi Ribonükleik Asit
EC	Extractum Cepae
EGF	Epidermal Growth Factor (Epidermal Büyüme Faktörü)
ECM	Extracellular Matrix (Hücre Dışı Zar)
GM-CSF	Granülosit Makrofaj Koloni Stimule faktör
HTS	Hypertrophic Scar (Hipertrofik skar)
HLA	Human Leukocyte Antigen
ILGF	Insulin-Like Growth Factor (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü)
IL	İnterlökin
IF	İnterferon
LAP	Latency associated protein
mRNA	Messenger Ribonükleik Asit (Haberci Ribonükleik Asit)
MMP	Matriks Metalloproteinaz
Nd:YAG laser	Neodymium:yttrium-aluminum garnet laser
NGF	Nerve growth factor (Sinir büyüme faktörü)
PAI	Plasminogen Activator Inhibitor (Plazminojen Aktivatör Engelleyici)
PA	Plazminojen Aktivatör
PAF	Platelet Activator Factor (Trombosit Aktivatör Faktör)

PDGF	Platelet Derived Growth Factor (Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü)
TGF	Transforming Growth Factor (Transforme Edici Büyüme Faktörü)
TIMP	Tissue Inhibitor of Metalloproteinase (Metalloproteinazların doku inhibitörü)
TNF	Tümör Nekroz Faktor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Damar endotelyal büyüme faktörü)

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller

Sayfa no

Şekil 4.1 (Hipertrofik skarlarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası TGF- β_2 seviyeleri.).....	42
Şekil 4.2 (Tedavi sonrası hipertrofik skar grubu ile normotrofik skar grubunun TGF- β_2 seviyeleri.).....	43

Resimler

Resim 3.1 Tedavi öncesi cerrahi insizyona bağlı hipertrofik skar olgusu.....	34
Resim 3.2 Tedavi öncesi travmaya bağlı hipertrofik skar olgusu.....	35
Resim 3.3 Tedavi öncesi yanığa bağlı hipertrofik skar olgusu.....	35
Resim 4.1 Hipertrofik skarlı bir hastada jel tedavisi öncesi TGF- β_2 immün boyanması (okla da işaretlenen kırmızı renklenme), (2+ pozitif). (x 200).....	41
Resim 4.2 Resim 4.1'deki olguda jel tedavisi sonrası TGF- β_2 immün boyanması (okla da işaretlenen kırmızı renklenme), (1+ pozitif). (x 400).....	41
Resim 4.3 Hipertrofik skarlı bir hastada jel tedavisi öncesi TGF- β_3 immün boyanması (okla da işaretlenen kırmızı renklenme), (3+ pozitif). (x 200)....	44
Resim 4.4 Resim 4.3'deki olgunun tedavi sonrası TGF- β_3 immün boyanması (okla da işaretlenen kırmızı renklenme), (2+ pozitif). (x 400).....	44
Resim 4.5 Hipertrofik skarlı bir olgunun tedavi öncesi biopsisinde mast hücrelerinin gösterilmesi (beyaz oklar). (Toluidine mavisi, x 400).....	45
Resim 4.6 Resim 4.5'deki olgunun jel tedavisi sonrası alınan biopsisinde mast hücrelerin gösterilmesi (beyaz oklar). (Toluidine mavisi, x 400).....	46
Resim 4.7 Hipertrofik skarlı bir hastada kollajenin tedavi öncesinde nodüler yapısı görülmektedir (oklar arasındaki bölüm) (Hematoksilen-eosin kesit, x 200).....	47
Resim 4.8 Resim 4.7'deki olguda tedavi sonrasında kollajenin diffüz hale dönüşen yapısı görülmektedir (kısa oklar); aynı kesitte bir venül (uzun ok). (Hematoksilen-Eosin kesit, x 100).....	47
Resim 4.9 Travmaya bağlı hipertrofik skar olgusu.....	58

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa no
Tablo 3.1 (Hipertrofik Skar Grubuna Ait Özellikler.).....	35
Tablo 3.2 (Kontrol Grubuna Ait Özellikler.).....	37
Tablo 4.2 (Hipertrofik Skarlarda Jel Tedavisi Öncesi ve Sonrası Skarın Kollajen Yapısının Olgular arasındaki Dağılımı.).....	41
Tablo 4.1 (Hipertrofik ve Normotrofik Skar Gruplarındaki Morfolojik Değerler.).....	47