

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**HİPERTROFİK SKAR OLUŞUMU ÜZERİNE  
EKSTRASELÜLER MATRİKS PROTEİNLERİNİN ETKİSİ:  
FETAL YARA İYİLEŞMESİNİN MODÜLASYONU**

**Dr. Gönül Fatma KÜÇÜK**

**ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Tanju AKTUĞ**

**ANKARA  
2014**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**HİPERTROFİK SKAR OLUŞUMU ÜZERİNE  
EKSTRASELÜLER MATRİKS PROTEİNLERİNİN ETKİSİ:  
FETAL YARA İYİLEŞMESİNİN MODÜLASYONU**

**Dr. Gönül Fatma KÜÇÜK**

**ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Tanju AKTUĞ**

**Bu tez Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Bilimsel Araştırmalar Proje Müdürlüğü tarafından  
13L3330016 proje numarası ile desteklenmiştir**

**ANKARA  
2014**

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**TEZ SINAVI TUTANAĞI**

<b>I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN</b>		
<b>Adı, Soyadı</b>	<b>: Dr.Gönül Fatma KÜÇÜK</b>	<b>Tarih:</b>  24 / 10 / 2014
<b>Anabilim/Bilim Dalı</b>	<b>: Çocuk Cerrahisi</b>	
<b>Tez Danışmanı</b>	<b>: Prof.Dr.Tanju AKTUĞ</b>	

<b>II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER</b>		
<b>Tezin Başlığı:</b> Hipertrofik Skar Oluşumu Üzerine Ekstrasellüler Matriks Proteinlerinin Etkisi-Fetal Yara İyileşmesinin Modülasyonu		
<b>Tezin Niteliği:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi	<input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
<b>Kaçıncı tez sınavı olduğu:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

<b>III. KARAR</b>	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

<b>IV. AÇIKLAMALAR</b>	
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız</i>	

**Jüri Başkanı**

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof.Dr.Hüseyin DİNDAR

Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

**Jüri Üyesi**

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof.Dr.Tanju AKTUĞ

Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

**Jüri Üyesi**

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof.Dr.İ.Onur ÖZEN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi  
Anabilim Dalı

## ÖNSÖZ

Bana uzmanlık eğitimim süresince, beceri ve deneyimlerini büyük bir özveri ile aktaran, önderlik ederek bilimsel ufku genişleten, asistanı olmakla onurlandığım, hayatım boyunca örnek alacağım çok değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Hüseyin DİNDAR'a; bu tez çalışmam süresince her türlü yardım ve fedakarlığı sağlayan, bilgi tecrübesi ile çalışmama ışık tutan tez danışmanım Sayın Hocam Prof. Dr. Tanju AKTUĞ'a; uzmanlık eğitimimin her aşamasında, her konuda önemli katkıları olan ve desteklerini esirgemeyen, daima sabır ve özveriyle beni yönlendiren, deneyimlerini paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. A. Murat ÇAKMAK'a, Prof. Dr. E. Aydın YAĞMURLU'ya, Prof. Dr. Meltem BİNGÖL-KOLOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. Gülnur GÖLLÜ BAHADIR'a; Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi hastaları ile çalışma yapmama izin veren başta Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Serdar Mehmet GÜLTAN olmak üzere tüm Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi öğretim üyelerine, verilere ulaşmamda yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Burak KAYA'ya; patoloji çalışmalarımda yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Aylın OKÇU HEPER'e, rotasyon eğitiminde bana yardımcı olan hocalarıma ve ekiplerine; Çocuk Cerrahisi klinik, poliklinik ve ameliyathane hemşire ve personeline; bu zorlu süreçte her zaman bana destek olan, birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarım Dr. G. Berktuğ BAHADIR, Dr. Esra TEMELTAŞ, Dr. Ufuk ATEŞ, Dr. Bilge TÜREDİ, Dr. Ferid KHANMAMMADOV, Dr. Fuad MAMMADOV, Dr. Ergun ERGÜN, Dr. Nil Yaşam TAŞTEKİN ve Dr. Hakan TUZLALI'ya; küçük yaşlardan itibaren bana bu mesleği sevdirmeye çalışan ve her zaman için idolüm olan babam Op. Dr. Turgut KÜÇÜK'e ve ayrıca bu günlere gelmemde büyük payı olan annem İsmet KÜÇÜK'e; kardeşim Dr. Alkan KÜÇÜK'e; tüm aileme ve arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Gönül Fatma KÜÇÜK**

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR .....	v
RESİMLER DİZİNİ .....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. YARA İYİLEŞMESİ VE SKAR OLUŞUMU .....	3
2.1.1. Hemostaz ve İnflamasyon .....	3
2.1.2. Proliferasyon .....	6
2.1.2.1. Anjiogenezis .....	7
2.1.2.2. Fibroplazi .....	8
2.1.2.3. Reepitelizasyon .....	8
2.1.2.4. Ekstrasellüler Matriks .....	9
2.1.3. Maturasyon ve Yeniden Yapılanma .....	12
2.2. ANORMAL YARA İYİLEŞMESİ .....	14
2.2.1. Keloid .....	14
2.2.2. Hipertrofik skar .....	15
2.3. FETAL YARA İYİLEŞMESİ .....	16
2.3.1. Fetal Deri Gelişimi .....	17
2.3.2. Fetal Çevre .....	17
2.3.3. Fetal Yara İyileşmesi ve Organ Spesifitesi .....	18
2.3.4. Fetal Ekstrasellüler Matriks .....	18
2.3.4.1. Kollajen .....	19

2.3.4.2. Glikozaminoglikanlar ve Hyaluronik asit .....	20
2.3.4.3. Adezyon Molekülleri ve Proteoglikanlar .....	21
2.3.4.4. Büyüme Faktörleri .....	22
2.3.4.5. Yara İyileşmesinden Sorumlu Fetal Hücreler .....	22
2.4. SKARSIZ YARA İYİLEŞME SÜRECİNİN TETİKLENMESİNDE EKSTRASELLÜLER MATRİKS ELEMANLARI .....	23
3. MATERYAL VE METOD .....	25
4. BULGULAR .....	28
5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....	33
ÖZET .....	37
SUMMARY .....	38
6. KAYNAKLAR .....	39

## KISALTMALAR

<b>C5a</b>	:	Kompleman 5a
<b>EGF</b>	:	Epidermal büyüme faktörü
<b>FGF</b>	:	Fibroblast büyüme faktörü
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	:	İnterferon gama
<b>IGF-1</b>	:	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
<b>IL</b>	:	İnterlökin
<b>MMP</b>	:	Matriks metalloproteinaz
<b>NO</b>	:	Nitrik oksit
<b>PDGF</b>	:	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
<b>TGF-<math>\alpha</math></b>	:	Transforming büyüme faktörü-alfa
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	:	Transforming büyüme faktörü- beta
<b>TIMP</b>	:	Metalloproteinazların doku inhibitörleri
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	:	Tümör nekrozis faktör-alfa
<b>VEGF</b>	:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

## RESİMLER DİZİNİ

**Sayfa No:**

- Resim 4.1** a. Hyaluronik asit. Hafif şiddette (+/-) boyanma, x200, b. Hyaluronik asit. Orta şiddette (+) boyanma, x200, c. Hyaluronik asit: Şiddetli (++) boyanma, x200.....29
- Resim 4.2.** a. Fibronektin. Boyanma (-) yok, x200, b. Fibronektin. Hafif şiddette(+/-) boyanma, x200, c. Fibronektin. Orta şiddette (+) boyanma, x200, d. Fibronektin. Şiddetli (++) boyanma, x200. ....30
- Resim 4.3.** a. Kondroitin sülfat. Boyanma (-) yok, x200, b. Kondroitin sülfat. Hafif şiddette (+/-) boyanma, x200, c. Kondroitin sülfat. Orta şiddette (+) boyanma, x200, d. Kondroitin sülfat. Şiddetli (++) boyanma, x200.....31



## TABLolar DİZİNİ

**Sayfa No:**

<b>Tablo 3.1.</b> İmmünohistokimyasal boyamalarda kullanılan primer antikorlar. ....	26
<b>Tablo 3.2.</b> İmmünohistokimyasal boyanmış kesitlerin değerlendirmesinde kullanılan yarı-kantitatif skorlama yöntemi. ....	26
<b>Tablo 4.1.</b> Skar grubu ve kontrol grubu. ....	28
<b>Tablo 4.2.</b> Skar ve kontrol grubunda hyaluronik asit ile boyanma derecelerine göre olgu sayıları. (Boyanma (-) yok, Hafif şiddette (+/-) boyanma, Orta şiddette (+) boyanma, Şiddetli (++) boyanma). ....	29
<b>Tablo 4.3.</b> Skar ve kontrol grubunda fibronektin ile boyanma derecelerine göre olgu sayıları. (Boyanma (-) yok, Hafif şiddette (+/-) boyanma, Orta şiddette (+) boyanma, Şiddetli (++) boyanma). ....	30
<b>Tablo 4.4.</b> Skar ve kontrol grubunda kondroitin sülfat ile boyanma derecelerine göre olgu sayıları. (Boyanma (-) yok, Hafif şiddette (+/-) boyanma, Orta şiddette (+) boyanma, Şiddetli (++) boyanma) ....	31

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Cildin skarla iyileşmesi medikal bir problem olup fonksiyon kaybı, estetik sorunlar, dokuların büyümesinde kısıtlılık ve psikolojik sorunlara neden olabilir.<sup>1</sup> Bir hasar sonrasında skar oluşması ve derinin tamamlanmamış rejenerasyonu yara iyileşmesinin normal seyri olsa da özellikle çocukluk çağında oluşan yaralar, ya da yüz gibi dikkat çeken yerlerde olan yaralar çok ciddi psikolojik sorunlarla sonuçlanabilir. Ayrıca, normal yara iyileşme seyrinin aşırı devam etmesi sonucunda keloid, hipertrofik skar gibi patolojik skarların oluşmasına bağlı olarak ağrı, kaşınma gibi belirtilere rastlanılabilir.<sup>2</sup> Bir yaranın skar ile iyileşmesi yalnızca deride sorunlara neden olmamaktadır. Gastrointestinal ve genitoüriner sistemde darlıklara ve yapışıklıklara neden olarak infertilite, barsak obstrüksiyonu gibi sorunlar ortaya çıkabilir, tendon ve ligamanlardaki yaralanma sonucunda hareket ve güç kısıtlılığı olabilir.<sup>1</sup> Bu nedenle bir yaranın skarsız iyileşme olasılığının varlığı tüm tıp dallarının ilgi odağı olmuştur.

Özellikle Rowlatt ve arkadaşlarının 1979'da insan fetuslarının yaralarının skarsız iyileştiğini bildirmesinden sonra fetal yara iyileşmesi üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır.<sup>2</sup> Fetal yara iyileşmesinin anlaşılması fibrozis ve skarları önleyici terapötik stratejilerin oluşturulmasına yardımcı olabilir.<sup>3</sup> Mid-gestasyona kadar fetus cildinin hızlı ve skarsız iyileştiği bilinmektedir ve yapılan çalışmalar ile bunun fetal çevreye veya fetal dolaşıma bağlı olmadığı gösterilmiştir.<sup>4-7</sup> Erişkin çevrede fetal derinin skarsız iyileşmesi erişkin derisinin modülasyonu ile erişkin derisinin de skarsız iyileşebileceği umudunu vermektedir.<sup>8</sup> Yetişkin derisi ile fetal derinin ekstrasellüler matriksinin karşılaştırıldığı ayrıntılı bir çalışmada keratinlerdeki farklar dışında involukrin, fibronektin, kondroitin sülfat ve hyaluronik asitin fetal yarada erişkinden daha fazla olduğu saptanmıştır.<sup>9</sup> Bu farkların yara iyileşmesini farklı biçimde tetikleyerek skarsız iyileşmeye yol açtıkları ön görülebilir.

Fetal deri yanı sıra fetal solunum yolu mukozasının da skarsız iyileştiği, ancak fetal mide, diyafram gibi bazı dokuların ise skar ile iyileştikleri görülmüştür.<sup>4</sup> Daha önce yaptığımız deneysel çalışmada skar açısından farklı iyileşen fetal dokular

elastin ve hyaluronik asit içerikleri açısından incelenmiştir. Skarsız iyileşen dokular ile skar ile iyileşenler arasında elastin varlığı açısından fark olmadığı saptanmıştır. Ancak hyaluronik asit içeriği yönünden bakıldığında skarsız iyileşen dokularda daha fazla oranda bulunduğu saptanmıştır.<sup>10</sup>

Cerrahi girişimlerden sonra farklı yara iyileşmesi sonuçları izlenebilmektedir. Skar oluşumunun en ileri biçimlerinden biri olan hipertrofik skar oluşumu istenmeyen bir sonuç olsa da karşımıza çıkabilmektedir. Bu çalışmada hipertrofik skar ile sonuçlanan ve normal iyileşen yetişkin deri dokularında fetal dönemde yara iyileşmesinin modülasyonunda etkili olabileceği düşünülen ve skarsız iyileşen fetal dokularda yüksek konsantrasyonda bulunan ekstrasellüler matriks elemanlarından hyaluronik asit, fibronektin ve kondroitin sülfatın bu yetişkin dokularında konsantrasyon farklarının olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

Yara tedavisi ve yara iyileşmesi tıbbi literatürde araştırılan ve anlatılan en eski konulardan biridir. Doku tipine veya yaranın cinsine bakılmaksızın tüm yara iyileşmelerinde aynı olaylar aynı sırada gerçekleşmektedir. Yara iyileşmesi dokuların yaralanma sonrasında normal işlev ve yapılarını geri kazanma çabasıdır. Fakat bu süreçte fonksiyonun hızlı kazanılması, doku bütünlüğünün korunması için ideal yapılanma feda edilir ve bunun sonucunda fibrozis ve skar gelişir.

Yara iyileşmesi karmaşık bir süreç olup birbirleriyle kesişen üç faza bölünebilir. Fibrin pıhtısı ile başlayan süreç inflamasyon, anjiogenezis, granülasyon dokusunun oluşumu, fibroblast çoğalması ve keratinositlerin göçü ile devam etmekte olup kollajen ve matriks sentezi, kontraksiyon, dermis ve epitelyumda kapanma takibinde yeniden yapılanma ile tamamlanır. Sonuç olarak kapalı fakat skar içeren bir yara dokusu oluşur. Bunun aksine erken gestasyonel dönemde fetus derisindeki yaranın iyileşmesi skarsız olup inflamasyon, granülasyon dokusu oluşması, kontraksiyon ve kollajen depolanması gibi basamakları içermemektedir.<sup>11-15</sup>

### 2.1. YARA İYİLEŞMESİ VE SKAR OLUŞUMU

Temel yara iyileşme süreci üç faza ayrılır.

1. Hemostaz ve İnflamasyon fazı
2. Proliferasyon fazı
3. Maturasyon ve Yeniden Yapılanma fazı

#### 2.1.1. Hemostaz ve İnflamasyon

Yaralanma ilk olarak vasküler endotelin bozulmasına ve kan bileşenlerinin ekstravazasyonu ile birlikte trombosit aktivasyonu ile sonuçlanan bazal lamina maruziyetine neden olmaktadır.<sup>11</sup> Doku bütünlüğünün bozulması ile yara iyileşmesi süreci başlar. Doku bütünlüğünün bozulması durumunda ilk önce kanama olur. Yara iyileşmesindeki ilk basamak buna yanıt olarak hemostazdır. Hemostaz iki ana

süreçten oluşur: fibrin pıhtısının oluşması ve koagülasyon. Hasar sonrasında ortama gelen ilk hücreler trombositlerdir ve hasar sonucunda trombositler subendotelyal kollajene maruz kalırlar. Vasküler hasar sonrasında trombositler kollajen, fibronektin, adezyon proteinleri gibi damarın duvarındaki ekstrasellüler matriks elemanları ile karşılaşarak aktive olurlar. Trombositler aktive olunca adezyon, agregasyon süreçleri başlar ve birçok madde salgırlarlar. Böylece trombosit tıkaçı oluşturularak kanama durdurulur. Hemostazın ikinci komponenti olan koagülasyonda ise intrinsik ve ekstrinsik yollarla fibrin oluşturulur. Pıhtılaşma yolları aktive olur, fibrin oluşumu ve trombositlerle birlikte geçici bir tabaka oluşur. Özet olarak hemostaz sırasında reaktif vazospazmı takiben pıhtı ve trombüs oluşumu gerçekleşip sıvı kaybı ve bakteri kontaminasyonu engellenmeye çalışılır. Trombositlerin hemostaz fazındaki kritik rolü dışında yara iyileşmesinin diğer fazlarında da önemli rolleri vardır.<sup>11-16</sup>

Trombosit aktivasyonu sonrasında bölgeye inflamatuvar hücre akımı başlar. Trombosit aktivasyonu sonucunda oluşan fibrin üzerine nötrofiller, monositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri birikir. Trombositlerin aktive olması ile ortama birçok madde salınarak endotel hücrelerinin geçirgenliğinin artırılması sağlanır. Geçirgenliğin artmasıyla ve kemotaktik faktörlerin salgılanmasıyla ortama gelen ilk hücre nötrofillerdir. Nötrofiller hemostaz sırasında salgılanan kemotaktik faktörler sayesinde yara yerine gelirler. Fagositoz ve bakterisidal etkileri sayesinde kontaminasyonu önlemeye çalışırlar. Salınan histamin ve serotonin kapiller yataktaki geçirgenliği artırır. C5a (kompleman 5a) gibi kompleman faktörler ve lökotrien B4 nötrofil yapışmasını ve kemoatraksiyonu sağlarlar. Bunların yanında nötrofillerin migrasyonu için ekstrasellüler matriks bileşenleri ve integrinler arasında da ardışık yapışma ve ayrılma gibi etkileşimler olmalıdır. İntegrinler fibronektin gibi ekstrasellüler matriks bileşenleri ile etkileşerek adezyonu sağlarken aynı zamanda hücre içerisine sinyal iletiminden de sorumludur; bu yüzden hücre hareketliliğinde çok önemli olup inflamasyon ve normal yara iyileşmesi safhalarında kritik role sahiptirler. İntegrin reseptörleri ve ligandlarının nötrofillerle geçici etkileşimleri sayesinde nötrofiller ekstrasellüler matriks içerisinde olay yerine doğru ilerlerler. Yaranın olduğu yere geldiklerinde ise ortamı nekrotik artıklar, yabancı maddeler ve bakterilerden temizlerler. Birkaç günün sonunda yara kontaminasyonu kontrol altına

alındıktan sonra nötrofillerin migrasyonu durur. Monositlerin bölgeye gelmesiyle nötrofiller azalmaya başlar. Koagülasyon sırasında salgılanan kallikrein, fibrinopeptid gibi kemotaktik faktörler hücreler arası adezyon moleküllerinin salgılanmasını da artırmaktadırlar. Mast hücresinden salgılanan tümör nekrozis faktör, histamin, lökotrien ve sitokin gibi maddeler de lökosit göçü için gerekli kemotaktik sinyalleri sağlarlar. Trombosit ve nötrofillerin salgıladığı transforming büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ) ve platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) monositler için en önemli kemotaktik ajanlardır. Bunların dışında bakteri ürünleri, kompleman ürünleri, trombin, fibronektin ve kollajen de monositler için kemotaktik faktörlerdir. Monositler yara yerine geldikten sonra makrofaja dönüşürler ve nötrofillerin fagositoz, yara yeri debridmanı, antimikrobiyal savunma görevlerini alırlar; böylece nötrofillere ihtiyaç kalmamaktadır. Monositlerin aktive olmasıyla serbest radikal ve sitokin salınımı gerçekleşir ve böylece anjiogenezis ve fibroplazi için zemin hazırlanır. Makrofajlar sitokin ve büyüme faktörü salgıladıklarından dolayı yara iyileşmesinin en önemli hücrelerinden biridir. Böylece proliferasyon fazının önemli basamakları olan fibroblast proliferasyonu, anjiogenezis, keratinosit migrasyonunu ve kollajen sentezini organize ederler. Makrofajlardan salınan tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) inflamasyonun hücreyel komponentlerinin migrasyonundan, hemostazdan, geçirgenlik artışından ve endotel proliferasyonundan sorumludur. Bir diğer salınan sitokin, IL-6 (interlökin-6), da kök hücre büyümesinden, B ve T hücre aktivasyonundan, fibroblast proliferasyonundan sorumludur. IL-8'in ise keratinosit proliferasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir. Makrofajlardan ve T lenfositlerden salgılanan interferon gamanın (IFN- $\gamma$ ) ise makrofaj aktivasyonu, sitotoksitate gibi etkileri olup yara kontraksiyonunu azalttığı ve yeniden yapılandırmada yardımcı olduğu gösterilmiştir. Makrofajlardan salınan transforming büyüme faktörü-alfa (TGF- $\alpha$ ) anjiogenezisi ve epidermal büyümeyi uyarırken TGF- $\beta$  ise monositleri uyararak IL-1, PDGF ve TGF- $\alpha$  salgılamasını sağlar. Makrofajlar dışında TGF- $\beta$ 'nin diğer kaynakları trombosit ve fibroblastlar olup üç izoformu vardır. TGF- $\beta$ 1'in kollajen metabolizmasında önemli rolü vardır. TGF- $\beta$  fibroplazinin en potent uyarıcısı olup TGF- $\beta$ 1 ekspresyonunun keloid ve hipertrofik skarlarda arttığı gösterilmiştir. TGF- $\beta$ 1 ve TGF- $\beta$ 2'nin doku fibrozisinde ve yaralanma sonrası skarlı iyileşmede önemli rolü olduğu TGF- $\beta$ 3'ün ise skar

oluşumunu engellediği düşünülmektedir. Makrofajların salgıladığı kemotaktik faktörler sayesinde de yara iyileşmesinde görevli diğer inflamatuvar hücreler (lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri, fibroblastlar) yara yerine gelirler.<sup>11-16</sup>

### **2.1.2. Proliferasyon**

Bu fazdaki ana olaylar geçirgen bir bariyerin oluşturulması (reepitelizasyon), uygun kan kaynağının sağlanması (anjiogenezis) ve hasarlanmış dermal dokunun güçlendirilmesidir (fibroplazi). Yara iyileşmesinin farklı aşamalarında başlasalar da epitelizasyon, anjiogenezis, granülasyon doku oluşumu ve kollajen birikimi ile karakterizedir. Reepitelizasyon kütanöz hasar sonrasında tekrar intakt epidermis oluşturma sürecidir. Epitelizasyon yara kenarında bulunan keratinositlerle ve kıl folikülü, ter bezi gibi dermal eklerle başlamaktadır. Epidermal keratinositlerin yara içerisine göçünü, keratinositlerin proliferasyonunu, neoepitelin stratifiye epidermise diferansiasyonunu ve intakt bazal membran zonunun oluşturulmasını içermektedir.

Proliferasyon fazı derinin hem epidermal, hem de dermal tabakalarının onarımı ile karakterizedir. Dermisin yeniden oluşturulması, kapiller yatak, fibroblastlar, makrofajlar, gevşek kollajen dizilişi, fibronektin ve hyaluronik asitten oluşan granülasyon dokusu oluşumu ve fibroplaziyi içermektedir. Fibrin pıhtısı tarafından oluşturulan fibronektinden zengin geçici ekstrasellüler matriks bir iskelet oluşturarak granülasyon dokusunun oluşumunu destekler. Ayrıca göç eden hücrelerin boşluklara doğru gelmesini ve anjiogenezis ile fibroplaziyi destekleyerek hasarlı dermal dokunun yenilenmesini sağlar. Fibroblast büyüme faktörü (FGF), PDGF, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) anjiogenezisi başlatırlar. Anjiogenezis ile ince duvarlı damarlar oluşur. Proliferasyon fazı sırasında yapısal proteinlerin sentezi 6-12 ay boyunca yüksek seyretmektedir.

İyileşmekte olan bir yaranın metabolik ihtiyaçları artmakta ve oksijene bağımlıdır. Fibroblastlar 24 saat sonra ortaya çıkarlar ve kollajen üretimi için oksijene ihtiyaç duyarlar. Fibroblastlar ayrıca elastin üretiminden ve ekstrasellüler matriksin organizasyonundan sorumludurlar. Bunlar granülasyon dokusunun oluşumunda ve en son fazın temelini oluşturur. Fibroblastlar

çoğaldıktan sonra kollajen, proteoglikan ve elastin içeren matriksi oluştururlar. Daha sonra fenotiplerini değiştirerek ana görevi protein sentezi olan profibrotik fenotipe ve yara kontraksiyonundan sorumlu miyofibroblastlara dönüşürler. Fibronektin ve kollajen gibi geçici ekstrasellüler matriksin yapısal molekülleri granülasyon dokusu için hem bir iskelet oluştururlar hem de sitokin ve büyüme faktörü rezervuarı oluştururlar. Yara kontraksiyonunun derecesi yaranın derinliğine göre değişmekte olup yaranın derinliği ile doğru orantılıdır. Miyofibroblastlar yara kenarları boyunca dizilip derinin gerilim hatları yönünde yaranın kontrakte olmasını sağlarlar.<sup>13-17</sup>

### **2.1.2.1. Anjiogenezis**

Yaralanma sonrasında aktive olmuş endotel hücreleri postkapiller venüllerin bazal membranları eritip bu boşluklardan hücrelerin geçmesini sağlarlar. Endotel hücrelerinin bölünmesiyle tübül veya lümen oluşur. Sonunda bazal membran birikir ve kapiller maturasyon gerçekleşir. Yaralanma sonrasında endotel birçok çözünebilen faktörlerle karşılaşır. Bu etkileşimlerle plazmin, metalloproteinaz gibi matriks eriten enzimler salınır ve bazal membranın eritilmesine neden olur. Bazal membranın bu şekilde bölünmesi sonucunda endotel hücreleri FGF, PDGF, TGF- $\beta$  gibi faktörler sayesinde yara içerisine göç ederler. Hasarlanmış endotel hücrelerinden integrin gibi adezyon molekülleri salgılanarak fibrine, fibronektine ve fibrinojene bağlanmasını ve bu şekilde yeni oluşan matriks içerisinde ilerlemesini sağlarlar. Endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan bu adezyon molekülleri sayesinde hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimleri gerçekleşir ve kapiller tüp oluşur. Anjiogenezin makrofajlardan ve trombositlerden salgılanan bazı sitokinlerle stimüle edildiği ve kontrol edildiği düşünülmektedir. İnflamasyon fazında salgılanan TNF- $\alpha$  anjiogenezi yönetirken endotel hücrelerinin migrasyonunu sağlayan heparin ise VEGF gibi bazı anjiogenik faktörlere güçlüce bağlanırlar. VEGF kuvvetli bir anjiogenik faktör olup yara iyileşmesi sırasında keratinsitlerden, makrofajlardan ve fibroblastlardan salgılanır. Doku hasarının en belirgin belirteçlerinden olan hücre parçalanması ve hipoksi VEGF ve reseptörünün en güçlü başlangıç stimülatörüdür. FGFler de VEGF gibi anjiogenezin erken stimülanıdır. TGF- $\alpha$  ve epidermal büyüme faktörü (EGF) de endotel hücre proliferasyonunu sağlarlar. TNF- $\alpha$  ise



endotel hücreleri için kemotaktik olup kapiller tüp oluşumunu sağlar. Ayrıca VEGF ile nitrik oksit (NO) arasında etkileşim olup birbirlerinin sentezini stimüle ederek endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve organizasyonunu sağlayarak anjiogenezisi düzenlediği düşünülmektedir. TGF- $\beta$  ise fibroblastlar için kemoatraktan olup anjiogenezis sırasında fibroblastların FGF salgılamasını sağlar. Anjiogenezisin diğer stimülanlarının ise IL-8, laktik asit, anjiogenin, düşük pH, hyaluronik asit ve fibronektin gibi matriks proteinlerinin olduğu gösterilmiştir. Anjiogeneziste matriks metalloproteinazların (MMP) görevi bazal membran yıkımı, endotel hücrelerinin göçü ve tübül oluşumunu sağlamaktır. MMP-1 en önemlisi olup kollajenaz olarak da bilinmektedir ve endotel hücre göçü için gereklidir. Ekstrasellüler matriks de anjiogenezisi kuvvetli bir şekilde etkilemektedir.<sup>11-16</sup>

#### **2.1.2.2. Fibroplazi**

Fibroblastlar bağ dokusunun mezenkimal hücrelerinden diferansiye olup inflamasyon alanına doğru kemoatrakte olarak ekstrasellüler matriks komponentlerini üretmeye başlarlar. Trombositlerden salgılanan TGF- $\beta$  fibroblast proliferasyonunu PDGF sayesinde sağlar. Fibroblastların proliferasyonunun devam etmesi için bu büyüme faktörlerin dışında FGF-2, EGF ve IGF-1 (insulin-benzeri büyüme faktör-1)'e de ihtiyaç duymaktadır. Fibroblastların asıl görevi kollajen sentezlemektir ve bunu inflamasyon fazında yapmaya başlarlar. Dört haftanın sonunda kollajenaz (MMP-1) sayesinde kollajen yapım ve yıkımı arasında denge oluşturularak kollajen sentezi azalır. Bu noktadan sonra kollajen maturasyonu başlar. Maturasyon fazı ise aylar hatta yıllar sürebilir. Maturasyon fazı sırasında glikoprotein ve mukopolisakkarid düzeyleri düşer ve yeni oluşan damarlar gerileyip kaybolurlar. Böylece yaranın görünümü değişir ve gittikçe yaranın gücü artar.<sup>16</sup>

#### **2.1.2.3. Reepitelizasyon**

Epidermis sıvı kaybı ve bakteriyel invazyonu engelleyen fiziksel bir bariyerdir. Hücreler arası sıkı bağlantılar sayesinde hiçbir şekilde geçirgen değildir

ve bazal membran yapısal destek verip epidermis ile dermis arasında bağlantı sağlar. Reepitelizasyon sayesinde kalan skarlar dökülüp granülasyon dokusu boyunca intakt epidermis oluşur ve bu olay yaralanmadan saatler sonra başlar. Yara öncelikle fibrin pıhtısı ile döşenir ve daha sonra epitel hücrelerinin göçü ile epitelizasyon başlar. Kalan epiderminin bazal tabakasındaki ve dermal eklerdeki keratinositler yaranın yüzeyini kaplamak amacıyla granülasyon dokusu boyunca hareket ederler. Epitelizasyon ile keratinositlerde bir takım değişiklikler olur: ayrılma, migrasyon, proliferasyon, diferansiyasyon ve stratifikasyon. Keratinositler, geçtikleri yerde proliferasyon olarak keratinosit tabakası bırakırlar. Keratinositler yaranın karşılıklı kenarlarına ulaşır birbirlerine temas edene kadar bu göç devam eder. Bu hücreler aynı zamanda fagositik olup yolları üstündeki artıkları da ortadan kaldırırlar. Keratinositler, hipoksi, pH değişiklikleri, yüksek magnezyum, bölgedeki yapısal taşların hasarlanması ve düşük kalsiyum gibi faktörler tarafından stimüle edilirler. Bazal membran intaktsa epitelizasyon çok daha hızlı gerçekleşir. Bu hücreler ilerledikçe eski canlı dokulardan ayırırlar. Bu ilerledikleri yol üzerlerindeki integrin reseptörleri sayesinde belirlenir. Eğer bazal membran hasarlanmışsa öncelikle onun onarılması gerekmektedir. Bu nedenle dermis içerisinde ekstrasellüler matriks boyunca ilerlemeleri gerekmektedir. Matriksi eritmesi gerektiğinden Keratinositler bu süreç içerisinde göç için temiz bir yol sağlamak amacıyla çok sayıda enzim salgırlar ve matriksi eritmesi için kollajenaz ve plazminojen aktivatörü salgılayarak kollajenaz ve plazminin aktive olmasını sağlarlar. Yara kenarlarının iç yüzünden laminin gibi bazal membran proteinleri ortaya çıkıp aşırı düzenli bir şekilde dizilirler. Yara tamamen reepitelize olduktan sonra hücreler önce kolumnar daha sonra stratifiye olarak yeniden oluşan bazal membrana ve dermise sıkıca yapışırlar.<sup>12,15,16</sup>

#### **2.1.2.4. Ekstrasellüler Matriks**

Ekstrasellüler matriks dokuların fiziksel yapılarını stabilize ederken aynı zamanda içerisindeki hücrelerin çalışmasını düzenlemede de çok önemli rolleri vardır. Bu hücreler glikozaminoglikan, proteoglikan gibi makromoleküler bileşenleri ve kollajen, elastin, fibronektin, laminin gibi fibröz proteinleri üretirler. Bağ dokusu

içerisinde proteoglikanlar jelimsi bir yapı oluştururlar ve böylece sıkıştırıcı güçlere karşı koyabilirken besin maddelerinin, metabolitlerin ve hormonların hücreler ile kan damarları arasında rahatlıkla difüzyonunu sağlarlar. Kollajen lifleri matriksin düzenini ve gücünü sağlarken, elastin lifleri esneklik, matriks proteinleri ise adezyon fonksiyonunu sağlarlar. Yaralanma sonrasında ekstrasellüler matriks bölgede birikir ve iyileşme oldukça içeriği değişmektedir. Geçici olarak oluşan matriks hücre göçü için iskele görevi görür ve fibrin, fibronektin, fibrinojen ve vitronektinden oluşur. Daha sonra glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar oluşur ve matriksin yeniden yapılandırılmasını başlatırlar. Kollajenler ise en son üretilen protein olup en önemli skar proteindir. Fibrin ve fibronektin gibi bağlayıcı proteinler ise hücreler üzerindeki integrin reseptörlerine bağlanarak ekstrasellüler matriksteki bağlantıları sağlarlar. Fibroblastların büyüme faktörleri ile stimülasyonu ile integrin reseptörlerinin ekspresyonu artar ve böylece hücre-matriks etkileşimleri gerçekleşir. Fibroblastların kollajen üretimi yanında büyüme faktörleri sentezleyerek hücrelerin büyüme ve fonksiyonlarını da düzenleme gibi görevleri vardır. Yaralanmadan yaklaşık 3-5 gün sonra büyüme faktörlerinin uyarısıyla kollajen üretimi başlar. Öncelikle prokollajenler sentezlenir ve matrikse verilir. Prokollajen üretimi sırasında hız kısıtlayıcı basamak hidrokisprolin ve hidrokisilizin oluşumlarıdır. Bu basamağın kofaktörleri vitamin C, alfa-ketoglutarat, oksijen ve demir iyonudur. Matrikse verildikten sonra enzimatik parçalanma gerçekleşir ve fibrillere dönüşecek olan agregatlar olarak hazırlanırlar. Derideki kollajenin %80-90'ı tip I iken %10-20'si ise tip III kollajendir. Yara iyileşmesinin erken safhalarında ise tip III kollajen oranı daha fazla olup %30'lardadır. Kollajenlerin yara gücünü artırma görevi dışında diğer hücrelerin migrasyonuna yardımcı olma gibi fonksiyonları da vardır.

Deride elastikiyeti sağlayan elastik lifler de vardır. Elastik liflerin büyük çoğunluğunu elastin denilen aşırı hidrofobik bir protein oluşturur. Tropoelastin üretildikten sonra matrikse salınır ve diğer tropoelastinlerle lizin bağları yaparak büyük elastin ağlarını oluştururlar. Yapının elastikiyetinden hidrofobik parçaları sorumludur. Bu hidrofobik yapısına bağlı olarak sağlıklı dokularda hemen hemen hiç *turnover*'ı olmayıp proteolize dirençli bir durumu vardır. Ancak çeşitli patolojik ve fizyopatolojik durumlarda üretilmekteyken, inflamatuvar zeminde elastaz salınımına bağlı olarak yıkılmaktadırlar. Sağlıklı derinin bir komponenti olan elastin skar

dokusunda üretilmez; skar dokusundaki sertlik ve bu dokunun esnek olmayışı elastinin olmaması ile açıklanabilir.<sup>15,16</sup>

Ekstrasellüler matrikste glikozaminoglikanlar ve peptidoglikanlar da mevcuttur. Dört tip glikozaminoglikan olup bunlar; hyaluronik asit, kondroitin sülfat ve dermatan sülfat, heparan sülfat, keratan sülfattır. Bağ dokudaki fibröz proteinlerin %10'unu oluşturmalarına rağmen kuvvetli negatif yükleri sayesinde sodyumu çekerler ve bu sayede matrikse yüksek miktarlarda su katmış olurlar. Bu sayede turgordan sorumlu olup matriksin sıkıştırıcı güçlere karşı koyabilmesini sağlar. Hyaluronik asit glikozaminoglikanların en basiti olup erişkin dokularında da bulunmaktadır. Fetal dokularda ise oldukça yoğun olup fetuslardaki skarsız iyileşmede önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Diğer glikozaminoglikanlardan farklı olarak hiçbir proteine kovalen bağlarla bağlanmaz ve plazma membranında bulunan enzim kompleksi tarafından hücre yüzeyinden sentezlenir. Yara iyileşmesi sırasında büyük miktarlarda sentezlenir ve ekstrasellüler matriksi genişleterek hücre migrasyonu için yeterli alan sağlarlar. Hücre migrasyonu sonlanınca hyaluronidaz enzimi sayesinde fazla hyaluronik asitler ortadan kaldırılır.

Diğer glikozaminoglikanların proteinlerle birleşmesiyle ise proteoglikanlar oluşur. Hyaluronik asit gibi proteoglikanlar da içerdikleri glikozaminoglikanlar sayesinde hücreler için alan sağlarlar ve hareketlerine yardımcı olurlar. Proteoglikanlar sinyal moleküllerine bağlanarak kimyasal sinyalleşmede de görev alırlar. Örneğin anjiogenezis sırasında FGF ile heparan sülfat arasındaki etkileşim sayesinde anjiogenezis stimüle edilir. Yara iyileşmesinin ilk başlangıcında hyaluronik asit en baskın glikozaminoglikan iken daha sonra yerini keratan sülfat ve dermatan sülfata bırakır. Kondroitin sülfat ve dermatan sülfat kollajen moleküllerinin polimerizasyonunu ve matür fibrillere dönüşmesini sağlar. Ekstrasellüler matriks fibronektin gibi proteinler de içerir. Hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanabildiği gibi matriksteki diğer proteinlere de bağlanabilir. Böylece matriksin düzenlenmesi ve hücre bağlanmalarına yardımcı olur. Fibroblastların yüzeyinde bulunan fibronektin komşu hücre içerisindeki aktin ile transmembranöz integrin aracılığıyla çiftleşir, aktinin kasılması ile fibronektin çekilir ve böylece gerginlik sağlanır.<sup>15,16</sup>

### 2.1.3. Maturasyon ve Yeniden Yapılanma

Bu sürecin en uzun ve en son fazı maturasyon ve yeniden yapılanma fazıdır. Yeniden yapılanma matriksin birikimini ve zaman içinde değişimini içermektedir. Maturasyon, yeni oluşan kollajenlerin düzenli bir şekilde glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar ile sağlamlaştırılmış yeniden yapılanmasını gerektirir. İnflamatuar fazın başlangıcında fibrin pıhtısının oluşup sonrasında tip III kollajen ve yeni damarlardan zengin granülasyon dokusuna dönüşmesi ve daha sonra tip I kollajenden zengin damarlardan fakir kollajenöz skara dönüşmesini içeren tüm yara iyileşme sürecinde yeniden yapılanma gerçekleşmektedir. Yeniden yapılanmanın en önemli özelliği ekstrasellüler matriks bileşenlerinin değişimidir. Normal insan dermisinin kuru ağırlığının %80'i tip I kollajen olup tip III kollajen sadece %10'unu oluşturmaktadır. Yara iyileşmesinin erken fazlarında ise fetus dermisine benzer olarak granülasyon dokusundaki fibroblastlardan salgılanan daha ince tip III kollajenler artmaktadır. Yaranın kapanmasıyla tip III kollajenlerin parçalanması ve tip I kollajenlerin sentezlenmesiyle dermiste tekrar tip I kollajenlerin oranı çoğunlukta olup yaralanmadan önceki duruma dönerler. Bu dönüşüm matriks metalloproteinazların (MMP) etkisiyle gerçekleşmektedir. Tip I kollajenlerin artışına paralel olarak gerilim kuvveti de artmakta ancak en fazla derinin %70-80 gerilim kuvvetine ulaşabilmektedir.

Sağlıklı bir dokuda MMP'lar tespit edilemezken yara iyileşmesi sırasında sitokinler, büyüme faktörleri ve ekstrasellüler matriksin hücre temasları ile indüklenirler. MMP'ların katalitik aktivitesi bunlardan ayrı olarak metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP) tarafından da kontrol edilirler. TIMP'ler MMP'ların doğal inhibitörüdür. TIMP ve MMP arasındaki denge de maturasyon ve yeniden yapılanma fazı için kritiktir.

Uygun yara maturasyonu ve yeniden yapılanmanın olması ile kısa sürede iyileşen ve hemen hemen belirsiz bir skarın oluşmasına neden olurken bu fazın uzaması veya sapması durumunda hipertrofik skar, keloid veya kronik iyileşmeyen skarlara neden olabilir.<sup>11,12,14,15</sup>

Yara kontraksiyonu, yara iyileşmesinin 4-5. gününde başlayıp yaklaşık iki hafta devam etmektedir. Yara kontraksiyonu ekstrasellüler bileşenlerle fibroblast arasındaki karmaşık fakat halen tam anlaşılammış etkileşimler sayesinde olmaktadır. Yara kontraksiyonunun ana komponenti fibroblastların dönüşümü ile oluşan miyofibroblastlardır. Bu hücrelerin fonksiyon ve yapı açısından fibroblast ve düz kas hücreleri ile ortak yanları vardır. Bu hücreler 6. gün ortaya çıkarlar, 15. gün en üst seviyeye ulaşıp daha sonra apoptozise uğrayarak 4. haftada kaybolurlar. Aktin seviyelerinin artmasıyla kasılma özellikleri ön plana çıkar. Bu dönüşümün PDGF ve TGF yardımıyla olduğu düşünülmektedir. Yara kontraksiyonunda MMP'ların da önemli olduğu düşünülmektedir. Fibroblastlar ile kollajenler arasındaki bağlantıları kopararak matriksin kontrakte olmasını sağlarlar.

Yeniden yapılanma fazında fibroblastlar sayıca azalıp damarlar kaybolmaya başlarlar. Doku gücü ilk altı hafta boyunca hızlıca artıp daha sonra 1 yıl boyunca plato çizer. Kollajenler arasındaki köprüleşmeler yara kontraksiyonunu sağlayıp yara gücünü artırsa da daha kırılgan ve daha az elastik bir skarın oluşmasına neden olur. Yeniden yapılanma süreci kollajen üretimi ve yıkımı arasındaki dengeyi göstermektedir.

Fibroblastlardan kollajen üretimi 21. güne kadar yükselip daha sonra sentez hızı azalmaktadır. Ekstrasellüler matriksteki kollajen, fibroblastların inhibitörü olup kollajen miktarının artması ile kollajen sentezi azalmaktadır. Bunun dışında IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  da fibroblastlardan kollajen sentezini azaltmaktadır. Yirmibirinci günde kollajen miktarı en fazla düzeyine çıkmış olsa da yara gerginliği ancak %20-30'a çıkabilmiştir. Yara iyileşmesinin ilk fazlarında kollajenler gelişigüzel düzenlenmiş olup zaman içerisinde daha organize bir hal alırlar ve böylece yaranın gerilim gücü artar.

Yara iyileşmesi ilerledikçe hücreler kaybolmaya başlar ve aselüler matür bir skar oluşmaya başlar. Skarların bir diğer özelliği de deri eklerinin olmamasıdır.<sup>18</sup>

## 2.2. ANORMAL YARA İYİLEŞMESİ

Yara iyileşmesi sırasında çok fazla karmaşık ve birbiri içerisine geçmiş olaylar geliştiği için sonucu etkileyebilecek birçok faktör vardır. Kaybedilen veya hasarlanan doku miktarı, yabancı madde veya bakteri varlığı ve toksik etkenlere maruziyet iyileşmenin süresini etkileyecektir. Hasar ne kadar büyükse iyileşme süresi de o kadar büyük olup oluşan skar da o kadar büyük olur. Ateroskleroz, kalp veya böbrek yetmezliği, kemoterapötik ajan kullanımı gibi kişiye özel nedenler veya yaranın vücuttaki yeri yara iyileşmesini etkilemektedir. Kişi ne kadar yaşlıysa yara iyileşmesi de o kadar yavaştır. Genetik, biyokimyasal ve çevresel faktörlerin anormal yara iyileşmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Anormal yara iyileşmesi ve diğer fibrotik hastalıklarda ekstrasellüler matriks yapılarının ekspresyonunda değişiklikler olduğu gösterilmiştir.

Bir skarın tipi kollajen birikiminin miktarı ile anlaşılmaktadır ve kollajen yıkımı ile denge sağlanmaktadır. Eğer denge iki yönde de bozulursa sonuç kötüdür. Hipertrofik skar ve keloid proliferatif skara bir örnektir. Kollajen birikiminin çok olduğu, kollajen yıkımının azaldığı durumlardır. Mekanik stres, yaş, yaranın vücuttaki lokalizasyonu ve dolaşımdaki büyüme faktörleri ile hormonlar bu skarların gelişiminde etkilidir.<sup>16-18</sup>

### 2.2.1. Keloid

Keloidler orijinal yaranın sınırlarının da ötesine doğru büyüyen skarlar olup nadiren gerilerler. Koyu tenli insanlarda keloid daha sık izlenmektedir. Genetik predispozisyonu olduğu düşünülmektedir. Keloidler, gövdenin üst kısımlarında, kollarda ve yüzde oluşmaya meyillidirler. Keloidlerin önlenmesi imkansız olup tedaviye de dirençlidirler. Bu skarlarda gergin kollajen demetleri olup gelişigüzel düzenlenmişlerdir. Keloidlerde daha kalın ve daha fazla kollajen demetleri olup dermiste aselüler düğümler oluştururlar. Keloidlerin merkezinde hipertrofik skarların aksine hücre azlığı vardır. Tip I ve tip III kollajenler arasındaki oran keloidlerde değişmiştir. Keloidlerde, TGF- $\beta$ 1 ve TGF- $\beta$ 2 mRNA ekspresyonlarının, tip I ve III kollajenlerin fibronektin ekspresyonunun ve tenasinin arttığı, glikozaminoglikanların

iki katına çıktığı, TGF- $\beta$ 3 ekspresyonunun, hücresel bağlanmadan ve düzenli kollajen liflerinin oluşmasından sorumlu dermatopontinin, hyaluronik asidin ve dekorinin ise azaldığı gösterilmiştir. Keloid genellikle 10-30 yaş arası görülmekte olup diğer yaş gruplarında daha nadir olarak görülmektedir.<sup>16-18</sup>

### **2.2.2. Hipertrofik skar**

Hipertrofik skarlar ise orijinal yara sınırları boyunca büyürler ve zamanla küçülebilirler. Hipertrofik skar vücudun herhangi bir yerinde olabilir. Kozmetik olarak kötü olup fonksiyonel problemlere neden olabilirler ve tedaviye rağmen genellikle tekrarlarlar. Hipertrofik skarlar genellikle dermisin derin tabakasına kadar olan yaralanmalarda görülür ve kaşıntılı, yara seviyesinden yüksek, ağrılı ve serttirler. Ekstrasellüler matriks proteinlerinin yapım ve yıkımı arasındaki dengesizlik sonucunda, özellikle inflamatuvar fazın uzamasına bağlı olarak hipertrofik skarların oluştuğu düşünülmektedir. Bu skarlar da normal skarlardan histolojik olarak farklıdır. Bu skarlarda da keloid gibi gergin kollajen demetleri olup gelişigüzel düzenlenmişlerdir. Hipertrofik skarların dermisleri keloidlerin aksine fibroblast, küçük damarlar ve kollajen fibrilleri ile doludur. Hipertrofik skarlardaki fibroblastlarda TGF- $\beta$ 1 ekspresyonunun arttığı, kollajenazın (MMP-1) ise azaldığı ve buna bağlı olarak kollajen birikimin arttığı, fibronektin, tenasin gibi glikoproteinlerle proteoglikanların orantısız olarak arttığı dekorinin ise %75 oranında azaldığı gösterilmiştir. Matriksin yeniden yapılanmasında önemli rolleri olan MMP-2'nin yüksek, MMP-9'un ise düşük düzeylerde olduğu bulunmuştur. Hipertrofik skarların gelişmesinde yaranın derinliği önemli bir faktör olup derin yaralarda hipertrofik skar geliştiği ve bunun dermisin derin tabakalarında olan fibroblastlara bağlı olduğu gösterilmiştir. Derindeki fibroblastlar, yüzeysel fibroblastlara göre daha fazla kollajen üretip daha yavaş çoğalırlar ve daha az kollajenaz aktiviteleri vardır. Hipertrofik skar çoğu zaman önlenebilen bir durumdur. Bir yarada uzamış inflamasyon ve yüzeyin yetersiz kaplanması varsa hipertrofik skar oluşabilir. Gerginliğin fibroblastları aktive etmesi de daha fazla kollajen sentezlenmesine neden olmaktadır. Alttaki kas liflerine dik olan skarlar paralel olanlara göre daha yassı ve daha dar olup daha az kollajen içerirler. Dik açılı olanlarda kas liflerinin kasılması ile yara kenarları birbirlerine



yaklaşırken paralel olanlarda ise kasın kasılması ile yara kenarları arasındaki boşluk daha da artacaktır; bu da gerginliğin artmasına ve skar oluşmasına neden olacaktır. Hipertrofik skarlarda bol miktarda miyofibroblast olduğu gösterilmiştir. Buna bağlı olarak ekstrasellüler matriksin daha fazla üretildiği düşünülmektedir. Normal skarlarda reepitelizasyon tamamlandıktan sonra keratinositler deaktive olurken hipertrofik skarlarda keratinositlerin aktivasyonlarının devam ettiği, proliferasyona ve diferansiasyona devam ettiği gösterilmiştir.<sup>16,18-21</sup>

Proliferatif skarlar ile normal skarlar arasında bilinen bazı biyokimyasal farklar vardır. TGF- $\beta$ 1 ve TGF- $\beta$ 2'nin proliferatif skarlarda normal skarlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Kollajen birikimi fazla olmasına rağmen bu skarlarda kollajen yıkımı düşüktür. MMP-1 (kollajenaz) ve MMP-9 (yara iyileşmesinin erken fazında jelatinaz) aktiviteleri keloid ve hipertrofik skarlarda düşüktür. MMP-2 (yara iyileşmesinin geç fazında jelatinaz) ise hipertrofik skar ve keloidlerde yüksektir.<sup>16</sup> TGF- $\beta$ 'ya karşı antikor ile yapılan çalışmalarda fibrozisin azaldığı gösterilmiştir.<sup>22</sup> Ayrıca büyüme faktörleri ve IFN- $\gamma$  ile yapılan çalışmalarla da fibrozis ve kollajen sentezinin engellenmesi hedeflenmiştir.<sup>23</sup>

### **2.3. FETAL YARA İYİLEŞMESİ**

Fetus, derisindeki yara skarsız iyileşebilen bir varlık olup doku iyileşmesi için ideal bir model olmuştur.<sup>6</sup> Fetustaki yara iyileşmesi erişkindekinden farklıdır. Fetal dokuları hızlıca ve skarsız iyileşirler. Fetal yara iyileşmesinde akut inflamasyon çok azdır, hyaluronik asit fetal yara matriksinin ana bileşeni olup kollajen düzenli bir şekilde organize olur.<sup>3,8</sup> Akut inflamasyonun olmamasının sebebi fetusta polimorfonükleer lökositlerin ve immünglobulinlerin olmamasıdır.<sup>3</sup>

Fetal deri ile erişkin deri arasındaki en önemli farklardan birisi ekstrasellüler matriks yapılarının ekspresyonundadır. Connell ve ark.'larının yaptığı çalışma ile dermal yapıların fetus derisinin skarsız iyileşmesinde önemli bileşen olduğu gösterilmiştir.<sup>9</sup> Gestasyonun erken döneminde ve ortalarında fetal iyileşme hızlı reepitelizasyon, inflamasyon eksikliği ve normal yapının tekrar yapılandırılması ile karakterizedir. Bunun aksine gestasyonun geç döneminde ve erişkinde deri daha

yavaş ve skarla iyileşir; ayrıca normal doku yapısı, genellikle bir miktar fonksiyon kaybı ile birlikte tamamen geri kazanılmaz.<sup>2,9,24</sup>

Fetustaki bir yaranın skarsız iyileşmesi fetusun gestasyonel yaşına ve defektin büyüklüğüne bağlıdır. Lineer skarlar gestasyonun son dönemlerine kadar skarsız iyileşebilirken eksizyonel skarlar gestasyonun erken dönemlerinde bile skarla iyileşebilir.<sup>2,8,25,26</sup> Erişkin ile karşılaştırıldığında fetal yaraları hızlı epitelizasyon, hızlı fibroblast göçü, hızlı ekstrasellüler matriks birikimi ve normal doku yapısının tekrar oluşturulması ile karakterizedir.<sup>8</sup> Bu farkların dışında, fetal yaralarda hyaluronik asidin daha fazla ve daha uzun süre varolması hyaluronik asidin skarsız iyileşmede en önemli faktörlerden biri olduğunu göstermektedir.<sup>26</sup>

### **2.3.1. Fetal Deri Gelişimi**

İnsan embriyosunda ilkel epidermis gestasyonun 20. gününde belirir. Bu epidermis daha sonra, gestasyonun 4-8. haftasında iki tabakalı periderm ve bazal hücre tabakasına dönüşür. Bu dönemde embriyonik dermis hücreden zengindir. Sekizinci haftadan sonra fetal dönem başlar ve üçüncü bir epidermal hücre tabakası oluşmaya başlar. 9. haftada epidermis stratifiye olur, 14. haftada ise keratinizasyon başlar. Bu dönemde primordial kıl folikülleri ve sebace bezler oluşmaya başlar. 16. haftada fetal epidermis, erişkin epidermis komponentlerinin çoğunu içerir. Bu dönemde dermis hücreden zengin embriyonik halden daha fibröz bir yapıya dönüşür. Dermal kollajen birikir, sülfatlı glikozaminoglikanlar hyaluronik asit gibi sülfatsız glikozaminoglikanların yerini alır. 24. haftadan sonra ise fetal deri hızlı büyüme ve maturasyon ile karakterizedir; böylece doğumda erişkin deriden hiçbir farkı kalmamıştır.<sup>4,8</sup>

### **2.3.2. Fetal Çevre**

Fetusun skarsız iyileşmesinin fetal çevreye bağlı olabileceği düşünülerek bu hipotez araştırılmaya başlanmıştır. Fetal derinin sürekli ılık, steril, büyüme faktörü, hyaluronik asit, kondroitin sülfat, fibronektin gibi ekstrasellüler matriks

proteinlerinden zengin amniyon sıvısı ile temas halinde olması, ayrıca serumda IGF-II, hyaluronik asit stimüle edici faktörün fazla olması gibi fetal serumun erişkin serumundan farklı olması fetal yaranın skarsız iyileşmesinden sorumlu olabileceği düşünülp araştırılmıştır. Longaker ve ark.'larının yaptığı çalışmada erişkin dokular fetal kuzu sırtına transplante edilmiştir ve sonuç olarak skarlı iyileştiği gösterilmiştir.<sup>6</sup> Ayrıca intrauterin çevre sabit kalsa da gestasyonun erken dönemlerinde fetus skarsız iyileşirken, gestasyonun geç dönemlerinde skar ile iyileşmektedir.<sup>27</sup> Böylece fetal çevre ve dolaşımının skarsız iyileşmede rolleri olmadığı gösterilmiştir. Skarsız iyileşmenin fetal dokuya özgün olduğunu göstermek amacıyla Lorenz ve ark.'larının yaptığı çalışmada fetal insan yarasının subkütan fare derisinde insan kollajenleri rejenere ederek skarsız iyileştiği gösterilmiştir.<sup>7</sup> Böylece skarsız iyileşmenin fetus dokusuna özgü olduğu ve bundan sorumlu en önemli hücrenin fetal fibroblast olduğu gösterilmiştir.<sup>4,9,27</sup>

### **2.3.3. Fetal Yara İyileşmesi ve Organ Spesifitesi**

Fetal dokularda skarsız yara iyileşmesi doku hasarının miktarına, hasarın olduğu gestasyonel döneme ve hasarın olduğu organa bağlıdır. Büyük bir dokunun hasarlandığı insizyonel bir yara eksizyonel küçük bir yaraya göre daha uzun sürede ve büyük bir ihtimal skar ile iyileşmektedir. Erken gestasyonel dönemde oluşan yara geç dönemde oluşana göre daha az skarlı hatta hiç skar kalmadan iyileşmektedir. Ayrıca diyafram, mide, periton, trakea gibi dokular deri ve kemiğin aksine skarla iyileşmektedir.<sup>4,27-29</sup>

Erken gestasyonel dönem ile geç gestasyonel dönem arasında oluşan geçiş yaraları deri eklerinden yoksun olsa da kollajen retiküler dağılımını koruyup yaralanmayan doku ile benzerlik gösterir. Gestasyonun geç dönemlerinde ise yara iyileşmesi postnatal yaralara benzemekte olup hem deri ekleri yoktur hem de dağınık kollajen demetlerinden oluşmuştur.<sup>4</sup>

### **2.3.4. Fetal Ekstrasellüler Matriks**

Fetal yara iyileşmesinin skarsız olmasının ekstrasellüler matriksteki değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir. Fetal yaralarda erişkin matriksinde bulunan çoğu yapılar üretilmektedir fakat bunların üretilme zamanı ve dağılımları erişkinden oldukça farklıdır. Hyaluronik asit, kollajen, adezyon glikoproteinleri matriksin ana komponentleri olup sentezleri ve organizasyonları fetal ve erişkin yaralarında farklıdır.

#### **2.3.4.1. Kollajen**

Ekstrasellüler matriksin önemli bir komponenti olan kollajenin fetal yaradaki dağılımı retiküler olup normal dokudan farkı yoktur; diğer yandan erişkin yaralarda yara yüzeyine dik olan büyük, paralel kollajen demetleri vardır.<sup>30,27,28</sup> Kollajen sentezi ile fibrilogenezis arasındaki dengenin kollajen yıkımı lehine olması nedeniyle fetal yaraların skarsız iyileştiği düşünülmektedir.<sup>8</sup> Kollajen dağılımından başka kollajen tiplerinin oranında da farklılıklar vardır. Hem fetusta hem de erişkinde tip I kollajen çoğunlukta olsa da fetal deride tip III kollajenin rölatif olarak daha fazla olması skarsız iyileşmenin önemli faktörlerinden biri olduğu düşünülmektedir.<sup>2,8,9,28</sup> Fetus geliştikçe kollajen tipi erişkindekinden olduğu gibi tip I kollajene doğru değişmekte ve aynı oranda skarsız iyileşmeden skarlı iyileşmeye doğru geçmektedir.<sup>2,28</sup> Tip I kollajen daha sert dokularda bulunurken tip III kollajen daha elastik dokularda bulunmaktadır.<sup>30</sup> Kollajenler arasındaki bağlantılar azaldıkça yaraların esnekliği artmaktadır. Kollajen tipine ek olarak kollajenler arasındaki bu bağlantılar da gestasyonel yaşın artmasıyla çoğalmakta ve bunun sonucunda matriksin katılığı ile skar oluşma olasılığı artmaktadır.<sup>2</sup> Hyaluronik asitten zengin bir matriksin kollajen liflerinin düzenli birikmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Hyaluronik asidin fazla olduğu dönemlerde tip III kollajenler ince demetler halinde birikirken gestasyonun ilerleyen zamanlarında hyaluronik asidin azalmasıyla daha geniş kollajen demetleri birikmektedir.<sup>8</sup> Fetal fibroblastlardan kollajen sentezinin erişkin fibroblastlara göre rölatif olarak daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu fark özellikle tip III ve tip IV kollajen için geçerli olup kollajen sentezinde hız kısıtlayıcı bir enzim olan prolil hidrosilazın da aktivitesinin fetal fibroblastlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir.<sup>8,29</sup> Ancak skarsız iyileşmenin bu aktivitelerde artışa değil,

hyaluronik asitten zengin matriks içerisinde kollajen demetlerinin dağılımına bağlı olduğu düşünülmektedir.<sup>29</sup>

#### **2.3.4.2. Glikozaminoglikanlar ve Hyaluronik asit**

Fetal dermisi ve yara matriksi glikozaminoglikanlardan, özellikle hyaluronik asitten zengindir.<sup>2-5,8,9,25,27</sup> Hızlı hücre proliferasyonunun, hareketliliğin ve diferansiasyonun olduğu yerlerde hyaluronik asidin fazla olduğu ve ekstrasellüler matriksin yapısında önemli rolü olduğu bilinmektedir.<sup>2,3,5,8,27</sup> Hyaluronik asit, ekstrasellüler matriksin hidrasyonunu düzenlemektedir ve hyaluronik asidin uzun süreli varolması fetal yaralarda olduğu gibi aşırı düzenli bir ekstrasellüler matriksin oluşmasını sağlamaktadır.<sup>4,8,31,32</sup> Aslında hem fetal yara iyileşmenin hem de erişkin yara iyileşmesinin erken safhalarında hyaluronik asit hem erken hem de yüksek miktarda birikmekte ancak yapılan çalışmalar ile bu birikimin fetuslarda hem daha hızlı hem de daha uzun süreli olduğu gösterilmiştir.<sup>2,4,5,8,27,30,32</sup> Böylece iyileşme için fibrozis ve skar yerine rejenerasyon ve büyüme sağlayabilecek bir ortam hazırlarlar.<sup>5,31</sup> Ayrıca fetuslarda hyaluronik asit stimüle edici faktörün olduğu, erişkin yaralarında ise bu faktörün olmadığı gösterilmiştir.<sup>2-4,9,27,28</sup> Böylece fetal yaralarda, erişkin yaralarında olmayan, hyaluronik asitten zengin bir cevabın oluşturulmasını sağlamaktadır. Fetal kuzuda yapılan çalışmada fetal yara iyileşmesinden erişkin tipi yara iyileşmesine geçiş süresinde hem hyaluronik asidin, hem de hyaluronik asit stimüle edici faktörün düzeylerinin belirgin olarak düştüğü gösterilerek hyaluronik asidin skarsız yara iyileşmesinde önemli rolü olduğunu kanıtlamıştır.<sup>33</sup> Hyaluronik asit bilindiği üzere kollajen sentezini ve kollajenin retiküler düzende dizilmesini stimüle etmektedir. İn-vitro çalışmalarla hyaluronik asidin fibroblastlarda tip III kollajen birikimini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>2</sup> İyileşme hızının ve skar oluşumunun hyaluronik asidin moleküler ağırlığına değil konsantrasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir. Hyaluronik asidin TGF- $\beta$ 3'ü de artırdığı bulunarak skarsız yara iyileşmesinde bu yönden de etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>30</sup> Hyaluronik asidin fetal yaralarda fazla olmasının inflamasyonu azalttığı düşünülmektedir. İnvitro çalışmalarda hyaluronik asit ile lökositlerin kemotaktik ve migrasyon fonksiyonlarının inhibe edildiği gösterilmiştir.<sup>28</sup> Erişkinde yara iyileşmesine yanıt

olarak üretilen TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinler hyaluronik asit ekspresyonunu azaltmaktadırlar, fetal yara iyileşmesinde bu proinflamatuvar sitokinlerinin de az olduğu gösterilmiştir.<sup>28</sup>

### 2.3.4.3. Adezyon Molekülleri ve Proteoglikanlar

Kondroitin sülfat gibi proteoglikanlar, kollajen üzerinde özel bağlanma yerlerine bağlanarak kollajen yıkımını kontrol ederler ve bu sayede yaradaki kollajen dağılımını, fibrilogenezi etkilerler. Fetal deride kondroitin sülfat miktarı erişkininkine göre daha fazladır.<sup>2,9,27</sup> Fetal fare yarasında kondroitin sülfatın kollajen liflerinin oluşumu sırasında var olduğu ancak erişkin yarasında olmadığı gösterilerek skarsız iyileşmede kondroitin sülfatın rolü olduğu gösterilmiştir.<sup>27</sup> Gestasyonun 16. haftasından itibaren kondroitin sülfatın, papiller dermiste ve retiküler dermisen üst kısımlarında olduğu, erişkin derisinde ise sadece bazal membran zonunda ve damarlarda olduğu gösterilmiştir.<sup>9</sup> Fetal ekstrasellüler matrikste bol bulunan bir diğer proteoglikan ise fibromodulindir. Kollajen fibrilogenezi inhibe eder. Maturasyonla fibromodulin miktarı azalır. TGF- $\beta$ 'ya bağlanarak onu inaktive eder ve böylece skarsız iyileşmede etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>2</sup>

Skarsız fetal yara iyileşmesinde fibronektin, tenasin gibi adezyon proteinleri de değişmektedir ve önemli rolleri vardır.<sup>2,34</sup> Fibronektin ve tenasin fetal yara iyileşmesinde erken birikmekte olup başta fibroblast olmak üzere hücrelerin infiltrasyonunun ve reepitelizasyonun hızlı olmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir.<sup>2-4,8,27-29</sup> Fibronektin fetal yaralarda erken birikmenin yanında erişkin yaralarına göre daha fazla miktarda da birikmektedir. Tenasinin yarada ilk görünme zamanıyla yara iyileşme hızının birbirine paralel olduğu düşünülmektedir. Fibronektinin fazla olması hücre bağlanmasını stimüle ederken tenasinin hızlı birikmesinin ise erken hücre migrasyonunu, hızlı matriks birikimini ve epitelizasyonu stimüle ettiği düşünülmektedir.<sup>4</sup> Gestasyonun 13. haftasından itibaren fibronektinin fetal deride dermisen tüm katlarında olduğu erişkin derisinde ise sadece bazal membran zonunda ve damarlarda olduğu gösterilmiştir.<sup>9</sup>

#### **2.3.4.4. Büyüme Faktörleri**

Postnatal yaralarda fibrozisi indükleyen TGF- $\beta$ 1 ve 2'nin fazla olması ve fetal yaralarda rölatif olarak bunların az olması fetusun skarla değil de rejenerasyon ile iyileşmesinin önemli nedenlerinden biridir.<sup>27</sup> FGF de postnatal yaralarda fazla olan bir büyüme faktörü olup çok güçlü anjiogenezis stimülatörüdür. Erişkin yaralarında çok belirgin anjiogenezis varken fetal yaralarda daha az anjiogenezis vardır.<sup>27</sup> Skarsız iyileşen embriyonik yaraların TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 ve PDGF düzeylerinin düşük, TGF- $\beta$ 3 düzeylerinin ise yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>1,2,28</sup> TGF- $\beta$ 3, fetal hücrelerin immatür fenotipte kalmalarını sağlayarak proinflamatuvar sitokinlerin hücre salınımindaki etkilerini sınırlar ve böylece inflamatuvar yanıtı etkileyerek daha az skar oluşmasını sağlar.<sup>2</sup>

#### **2.3.4.5. Yara İyileşmesinden Sorumlu Fetal Hücreler**

Fetal ve erişkin yara iyileşmelerinde inflamasyonun derecesi farklıdır. Gestasyonun ortalarına kadar fetus hemen hemen nötropeniktir. Gestasyonun ilerleyen dönemlerinde inflamatuvar reaksiyonların arttığı gösterilmiştir.<sup>27</sup> Hemostazı başlatmak dışında erişkin trombositlerinin TGF- $\beta$ , PDGF gibi sitokinleri üretme gibi fonksiyonları vardır. Yapılan çalışmalarla fetal trombositlerinin kollajenle karşılaşınca agregasyonlarının kötü olduğu ve TGF- $\beta$ , PDGF gibi faktörleri daha az salgıladığı gösterilmiştir. Trombositlerin skarsız iyileşmede etkileri tam gösterilememiş olsa da indirek olarak inflamasyonun azalması ile skarsız iyileşmede etkili olabileceği düşünülmektedir.<sup>4</sup>

Postnatal yara iyileşmelerinde en erken olaylardan biri nötrofillerin, makrofajların ve lenfositlerin yara bölgesine gelmesidir. Fakat fetal yara iyileşmesinde nötrofiller yara bölgesine gelmemektedir. İyileşme devam ettikçe de erişkin yarasına göre daha az miktarda fetal makrofajlar yara yerine gelmektedir.<sup>4</sup> Fetal makrofajların bölgeye az gelmesinin sebebinin erişkin yaralarda monositin makrofaja dönüşmesini sağlayan TGF- $\beta$ 1'in fetal yaralarda belirgin şekilde az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>2</sup>

Daha sonra yara yerine fetal fibroblastların gelmesiyle matriks oluşturulur. Erken gestasyonel dönemdeki fetal fibroblastların prolil hidroksilaz aktiviteleri de daha fazla olup erişkinlere göre göre daha fazla tip III ve tip V kollajen sentezlerler ve migrasyon hızları da daha fazladır. Erişkin fibroblastlarından farklı olarak fetal fibroblastların hücre yoğunluğu arttıkça ürettikleri hyaluronik asit miktarını azaltmadıkları gösterilmiştir. Fetal fibroblastların yüzeylerindeki hyaluronik asit reseptörleri de erişkinlerdekinden 2-4 kat daha fazladır.<sup>2,4,29</sup> Fetal fibroblastların erişkin fibroblastlarından en önemli farkı makrofaj olmasa da yara onarımını sağlayabilmeleridir. Böylece inflamatuvar kaskad başlatılmadan fetal çevrenin sağladığı sinyallerle fibroblastlar onarım işlemini başlatabilirler.<sup>29</sup>

Yara kontraksiyonundan sorumlu miyofibroblastların erken gestasyonel dönemde fetal yarada olmadığı fakat ilerleyen dönemlerde ise miyofibroblastların fetal yara dokusunda olduğu ve bunun skarsız iyileşme ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.<sup>4</sup>

#### **2.4. SKARSIZ YARA İYİLEŞME SÜRECİNİN TETİKLENMESİNDE EKSTRASELLÜLER MATRİKS ELEMANLARI**

Yara iyileşme sürecinde skarsız iyileşmeden sorumlu tetikleyici unsurlar araştırılmaktadır ve birçok faktör gösterilmiş olsa da halen net olarak bilinmemektedir. Çalışmalarda yara ve iyileşme ile ilgili sitokinler, çeşitli büyüme hormonları, fetuslarda erişkin dokularından ve yaralarından farklı bulunmuştur. Bu etkenleri salgılayan fibroblast, monosit ve trombosit gibi yara iyileşmesinde rol alan hücrelerde de çeşitli farklılıklar gösterilmiştir. Bu etkenlerin tetikleyici ana unsur oldukları ileri sürülebilse de aynı hücreler ve metabolik özelliklerin geçerli olduğu bazı fetal doku yaralanmalarında yine de skar gelişmesi anılan farkların neden değil sonuç olduğunu düşündürmektedir. Amniotik sıvı ile temasın tek başına skar oluşumunu engellemediği erişkin ve fetal dokularda gösterilmesiyle, dikkatler yaralanmadaki hücrel ve kimyasal yanıtı yönelmiştir. Trombosit, beyaz küre, fibrosit gibi iyileşmeye katılan dış hücrelerin aynı olmasına karşın, fetal yaraların bazılarının skar ile iyileşmesi yaralanmaya verilen yanıtın farklılığının dokunun



özelliklerine bağlı olduğunu düşündürmektedir. Skarsız iyileşmeyi tetikleyen ana yapının yaralanan dokunun kendi özellikleri olduğu öncelikle düşünülmelidir. Yaralı dokunun hücresel ve kimyasal yanıtı tetikleyen ana unsurunun ekstrasellüler matriks elemanları olması, dikkatleri ekstrasellüler matrikse yöneltmektedir. Yetişkin derisi ile fetal deri ekstrasellüler matriksin karşılaştırıldığı ayrıntılı çalışmada keratinlerdeki farklar dışında, fibronektin, kondroitin sülfat, hyaluronik asit gibi ekstrasellüler matriks elemanlarının fetal deri dokusunda erişkinden daha fazla olduğu saptanmıştır. Erişkin deri dokusunda bulunan elastin ise fetal dokuda bulunamamıştır. Anılan farkların fetusun skarsız iyileşmesini tetikleyen ana unsur olabileceği öne sürülmüştür. Bunun üzerine kliniğimizde daha önce yapılan çalışmada skarlar ya da skarsız iyileşen fetal dokuların ekstrasellüler matrikslerinde de benzer farklılıklar olup olmadığı araştırıldı. Elastinin fetal skarlı ve skarsız iyileşen dokularda olmayıp erişkin dokularında varolması skarsız iyileşmeden sorumlu olmadığını ortaya çıkardı. Skarsız iyileşen fetal derinin, yetişkinlere göre, yüksek miktarlarda hyaluronik asit içerdiği bilinmekte idi. Bu çalışma ile de skarsız iyileşen fetal dokulardaki hyaluronik asit miktarının, skarlı iyileşen fetal ve yetişkin dokulara göre daha yüksek olduğu saptandı. Bu bulgu hyaluronik asidin ekstrasellüler matrikste fazla olmasının skarsız iyileşmenin önemli bileşenlerinden birisi olduğunu düşündürmektedir. Coolen ve ark.'larının yaptığı çalışmada da ekstrasellüler matriks elemanlarından kondroitin sülfat ve fibronektin skarsız iyileşen fetal deride skarlı iyileşen erişkin derisinden daha fazla olduğu saptandı. Bu proteinlerden birisinin veya bunların hyaluronik asit ile birleşiminin skarsız yara iyileşmesinde temel tetikleyici faktör olabileceği düşünülmektedir.

Skarsız yara iyileşme sürecinin tetiklenmesinde önemli olduğu düşünülen bu ekstrasellüler matriks elemanlarının azlığının veya yokluğunun erişkinde hipertrofik skar ile ilişkili olabileceği ve skar gelişmeden iyileşen erişkin dokularında ise bu elemanların rölatif olarak daha fazla olabileceği öngörülmüştür.

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi ve Patoloji Anabilim Dalları ile birlikte gerçekleştirildi.

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda mammoplasti ameliyatı olmuş hastaların dosyaları geriye dönük olarak taranıp fotoğraf arşivi ile de eşleştirilerek, ameliyat sonrasında hipertrofik skarı olan hastalar bulundu. Daha sonra hipertrofik skar gelişmiş hastalar ile aynı cerrah tarafından, benzer tarihlerde, benzer yaşlarda mammoplasti ameliyatı olan ve hipertrofik skar gelişmeyen hastalar bulundu ve bu şekilde kontrol grubu oluşturuldu. Her hipertrofik skarlı olgu için, anılan özellikleri en fazla taşıyan bir olgu kontrol grubu için seçildi. Bu hastaların mammoplasti ameliyatları sırasında çıkarılan dokular deri dokusunu da içermekteydi ve Patoloji Anabilim Dalı arşivinden ameliyat sonrası gönderilen doku spesimenleri bulundu.

Olgulara ait formalin tespitli ve parafin takipli doku örneklerinin Hemotoksilen-Eozin boyalı kesitleri tekrar gözden geçirildi ve bağ doku oranının en yüksek olduğu doku alanlarını içeren parafin bloklar immünohistokimyasal boyamalar için seçilmiştir. Parafin bloklardan hazırlanan ve lizinli lamlar üzerine alınan 4-5µm kalınlığındaki boyasız kesitlere deparafinizasyon, rehidratasyon, "antigen retrieval" (citrat buffer, AP-9003-125) uygulaması sonrasında Streptavidin biotin peroksidaz yöntemi (Ultravision polyvalent [rabbit-mouse] HRP-AEC kiti) ile immünohistokimyasal boyama basamakları uygulanmıştır. Boyama işlemi sırasında yıkama solüsyonu olarak PBS (AP-9009-10) kullanılmıştır. Kesitlerde fibronektin, kondroitin sülfat, hyaluronik asite karşı primer antikolar kullanılmıştır (Tablo 3.1).

**Tablo 3.1.** İmmünohistokimyasal boyamalarda kullanılan primer antikorlar.

<b>Primer antikor</b>	<b>Klon</b>	<b>Dilüsyon</b>	<b>Firma</b>
Fibronektin	EP5 (sc8422)	1/100	Santa Cruz
Hyaluronik asit	Ab53842	1/500	Abcam
Kondroitin sülfat	CS-56 (ab11570)	1/500	Abcam

Kondroitin sülfat için “goat polyclonal” sekonder antikor (ab97230, Abcam), hyaluronik asit için “rabbit polyclonal” sekonder antikor (ab102299) kullanılmıştır. Primer antikorlar bir gece buzdolabında +4 derecede inkubasyon için bekletilmiştir. İmmünohistokimyasal boyamalar için bir deri örneği pozitif ve negatif kontrol dokuları olarak kullanılmıştır. İmmünohistokimyasal boyalar Olympus BX50 ışık mikroskopunda değerlendirilmiştir. Fibröz bağ doku alanlarındaki kırmızı boyanma alanları pozitif olarak kabul edilmiştir. Yağ doku ve meme parankimine ait glandüler alanlar değerlendirmeye alınmamıştır. İmmünohistokimya boyanmış olan kesitler yarı-kantitatif yöntem ile tek bir patolog tarafından örneklerin hangi gruba ait oldukları bilinmeksizin değerlendirilmiş ve skorlanmıştır (Tablo 3.2)

**Tablo 3.2.** İmmünohistokimyasal boyanmış kesitlerin değerlendirmesinde kullanılan yarı-kantitatif skorlama yöntemi.

(-)	Negatif
(+/-)	İlgili antikor ile fokal zayıf boyanma
(+)	İlgili antikor ile yaygın orta şiddette boyanma
(++)	İlgili antikor ile yaygın kuvvetli boyanma

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama  $\pm$  standart

sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (minimum – maksimum), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve yüzde (%) olarak gösterilmiştir.

Kategorik değişkenler sayı yetersiz olduğundan dolayı Fisher exact testi ile değerlendirilmiştir.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Mammoplasti ameliyatı sonrasında hipertrofik skarı olan toplam 10 hasta vardı. Kontrol grubunda da bu hastalar ile benzer tarihlerde, aynı cerrah tarafından, benzer yaşlarda mammoplasti ameliyatı olan ve skar gelişmeyen 10 hasta bulundu (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Skar grubu ve kontrol grubu.

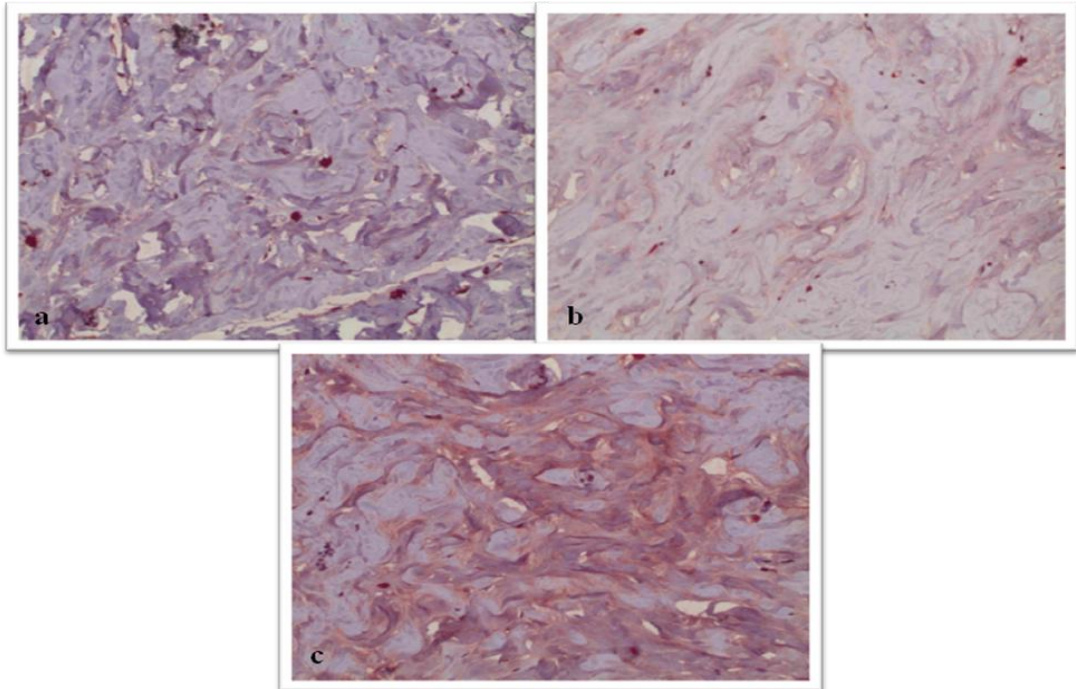
	<b>Yaş (yıl)</b>	<b>Cerrah</b>	<b>Tarih</b>
<b>S1</b>	29	A	P
<b>K1</b>	22	A	P+17gün
<b>S2</b>	39	A	Q
<b>K2</b>	35	A	Q-2gün
<b>S3</b>	41	B	R
<b>K3</b>	51	B	R-9gün
<b>S4</b>	39	A	S
<b>K4</b>	29	A	S+2gün
<b>S5</b>	34	C	T
<b>K5</b>	37	C	T+1gün
<b>S6</b>	21	A	U
<b>K6</b>	28	A	U-10gün
<b>S7</b>	33	C	V
<b>K7</b>	39	C	V+3gün
<b>S8</b>	42	A	X
<b>K8</b>	41	A	X-53gün
<b>S9</b>	20	A	Y
<b>K9</b>	20	A	Y+258gün
<b>S10</b>	37	A	Z
<b>K10</b>	37	A	Z+178gün

Geriye dönük olarak bulunan bu hastaların patoloji spesimenleri değerlendirildiğinde skar grubundan 2 doku örneğinde bağ dokusunun tamamen dökülmüş olduğu saptandı ve çalışma dışı bırakıldı.

Her iki grupta 1'er olguda bağ doku döküldüğünden hyaluronik asit değerlendirilemedi. Geriye kalan tüm doku örneklerinde hyaluronik asidin mevcut olduğu izlendi. 1 olguda hyaluronik asit fokal zayıf, 4 olguda yaygın orta şiddette ve 2 olguda yaygın kuvvetli olarak boyandı. Kontrol grubunda ise olguların 3'ünde fokal zayıf boyanma, 4'ünde yaygın orta şiddette boyanma ve 2'sinde yaygın kuvvetli boyanma oldu (Tablo 4.2, Resim 4.1).

**Tablo 4.2.** Skar ve kontrol grubunda hyaluronik asit ile boyanma derecelerine göre olgu sayıları. (Boyanma (-) yok, Hafif şiddette (+/-) boyanma, Orta şiddette (+) boyanma, Şiddetli (++) boyanma).

Hyaluronik asit	-	+/-	+	++
Skar	0	1	4	2
Kontrol	0	3	4	2

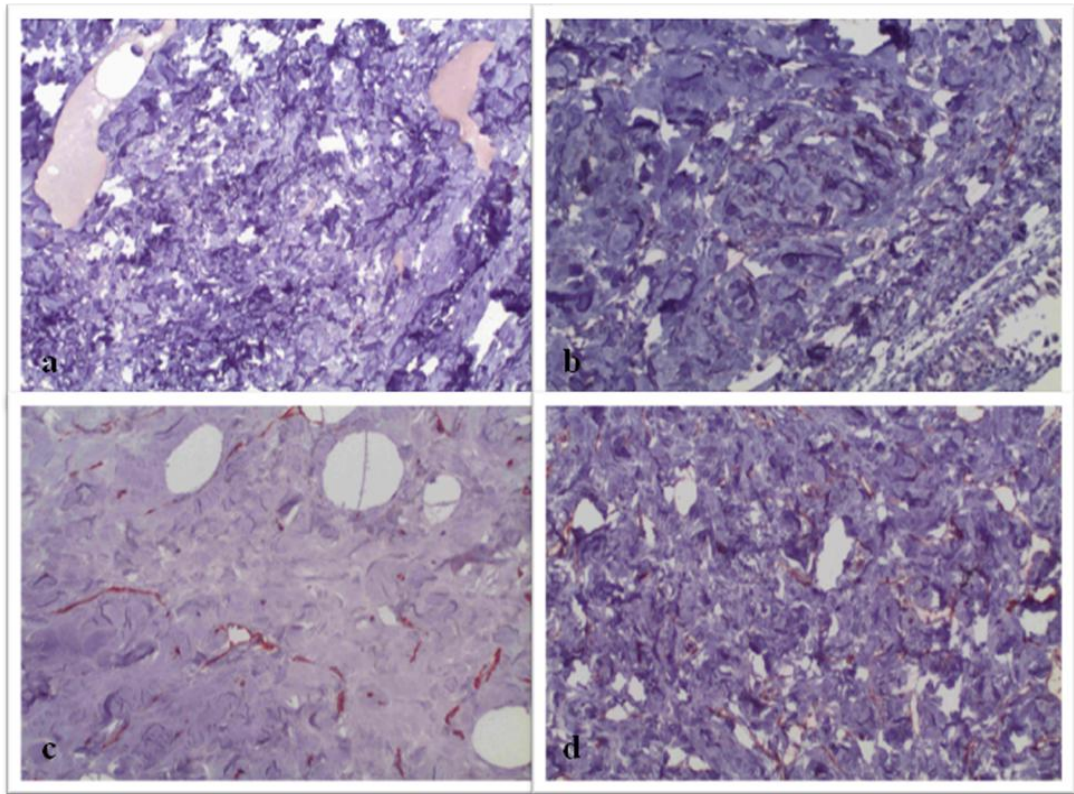


**Resim 4.1** a. Hyaluronik asit. Hafif şiddette (+/-) boyanma, x200, b. Hyaluronik asit. Orta şiddette (+) boyanma, x200, c. Hyaluronik asit: Şiddetli (++) boyanma, x200.

Skar grubunda 4 olguda fibronektin hiç boyanmazken, 1 olguda fokal zayıf, 3 olguda yaygın orta şiddette boyandı. Hiçbir skarlı olguda fibronektin yaygın kuvvetli boyanmadı. Kontrol grubunda ise 2 olguda bağ doku döküldüğünden fibronektin değerlendirilemedi, geriye kalan olguların 3'ünde hiç boyanma olmadı, 1'inde fokal zayıf boyanma, 1'inde yaygın orta şiddette boyanma ve 3'ünde yaygın kuvvetli boyanma oldu. (Tablo 4.3, Resim 4.2)

**Tablo 4.3.** Skar ve kontrol grubunda fibronektin ile boyanma derecelerine göre olgu sayıları. (Boyanma (-) yok, Hafif şiddette (+/-) boyanma, Orta şiddette (+) boyanma, Şiddetli (++) boyanma).

Fibronektin	-	+/-	+	++
Skar	4	1	3	0
Kontrol	3	1	1	3

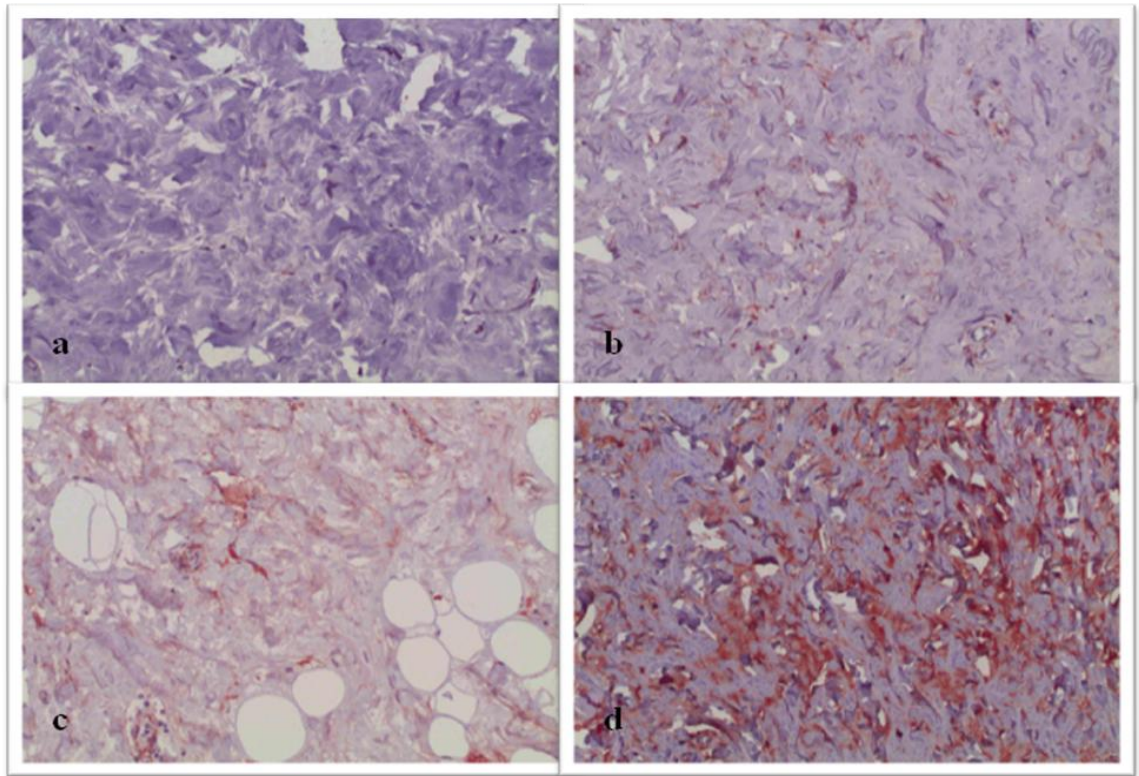


**Resim 4.2.** a. Fibronektin. Boyanma (-) yok, x200, b. Fibronektin. Hafif şiddette(+/-) boyanma, x200, c. Fibronektin. Orta şiddette (+) boyanma, x200, d. Fibronektin. Şiddetli (++) boyanma, x200.

Skar grubunda 2 olguda kondroitin sülfat hiç boyanmazken, 3 olguda fokal zayıf, 2 olguda yaygın orta şiddette ve 1 olguda yaygın kuvvetli boyandı. Kontrol grubunda ise olguların 2'sinde hiç boyanma olmazken 2'sinde fokal zayıf boyanma, 3'ünde yaygın orta şiddette boyanma ve 3'ünde yaygın kuvvetli boyanma oldu. (Tablo 4.4, Resim 4.3)

**Tablo 4.4.** Skar ve kontrol grubunda kondroitin sülfat ile boyanma derecelerine göre olgu sayıları. (Boyanma (-) yok, Hafif şiddette (+/-) boyanma, Orta şiddette (+) boyanma, Şiddetli (++) boyanma)

Kondroitin sülfat	-	+/-	+	++
Skar	2	3	2	1
Kontrol	2	2	3	3



**Resim 4.3.** a. Kondroitin sülfat. Boyanma (-) yok, x200, b. Kondroitin sülfat. Hafif şiddette (+/-) boyanma, x200, c. Kondroitin sülfat. Orta şiddette (+) boyanma, x200, d. Kondroitin sülfat. Şiddetli (++) boyanma, x200.



Skarlı grupta fibronektinin yaygın kuvvetli boyandığı doku örneği sayısı kontrol grubuna göre daha azdı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Kondroitin sülfatın ise yaygın kuvvetli boyandığı doku örneği sayısı kontrol grubuna göre bir miktar daha azdı ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Skarlı grup ile kontrol grubu arasında hyaluronik asidin yaygın orta ve kuvvetli boyandığı doku örnekleri sayısı arasında fark yoktu.

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Yara iyileşmesinin bir sonucu olan skar özellikle cerrahi girişimlerden sonra farklı boyutlarda izlenebilmektedir. Skar oluşumunun en ileri biçimlerinden biri olan hipertrofik skar oluşumu istenmeyen bir sonuç olsa da karşımıza çıkabilmektedir. Bir yaranın normal skarla iyileşmesi bile medikal bir sorun olup fonksiyon kaybı, estetik sorunlar, dokuların büyümesinde kısıtlılık ve psikolojik sorunlara neden olabilir.<sup>1</sup> Skar sadece deride olup estetik sorunlara neden olan bir sıkıntı değildir. Deri dışında diğer organlarda, sistemlerde de ortaya çıkmakta ve ciddi sorunlara neden olmaktadır. Bir yaranın skarsız iyileşebileceğini öğrenmek özellikle cerrahlar başta olmak üzere tüm tıp dallarının dikkatini çekmektedir.

Bir yaranın skarsız iyileşebileceği ilk 1979'da fetus cilt yaralarının skarsız iyileştiğinin gösterilmesiyle anlaşılmıştır.<sup>2</sup> Bu tarihten itibaren fetal yara iyileşmesi ayrıntılı olarak araştırılmıştır. Farklı hipotezler öne sürülmesine ve bu konu üzerine birçok çalışmalar yapılmasına karşın bir yaranın skarsız iyileşmesini tetikleyen veya gerçekleştiren ana unsurların neler olduğu net olarak ortaya konamamıştır.

Mid-gestasyona kadar fetus cildinin hızlı ve skarsız iyileştiği bilinmektedir. Başlangıçta skarsız iyileşmenin nedeni olarak düşünülen fetal çevrenin veya fetal dolaşımın ana etken olmadığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir.<sup>4-7</sup> Erişkin çevrede de fetal derinin skarsız iyileşmesi, erişkin derisinin modülasyonu ile erişkin deri yaralarının da skarsız iyileşebileceği umudunu vermektedir.<sup>8</sup> Bu bulgu fetal derinin skarsız iyileşmeyi tetikleyici özellikleri olduğunu düşündürmektedir. Yaralanma sonucu ekstrasellüler matriks elemanlarının iyileşmeyi başlatan yolakları harekete geçiren ana unsurlar olabileceğinden hareketle, bu elemanların ayrıntılarına yönelik çalışmalar başlamıştır. Yetişkin derisi ile fetal derinin ekstrasellüler matriksinin karşılaştırıldığı ayrıntılı bir çalışmada keratinlerdeki farklar dışında, elastinin fetal deride hiç bulunmadığı, involukrin, fibronektin, kondroitin sülfat ve hyaluronik asitin fetal dokuda erişkinden daha fazla olduğu saptanmıştır.<sup>9</sup> Bu farklı içeriklerden birisinin veya birlikteliklerinin yara iyileşmesindeki farklı gelişimin ana tetikleyicisi olabileceği öne sürülmüştür.

Fetal yara iyileşmesi konusunda ilginç bir gelişme bazı fetal yaraların deri gibi skarsız iyileşemediklerinin gösterilmesidir. Örneğin mide yaralarının yetişkinler gibi skar ile iyileştiği gösterilmiştir.<sup>35,36</sup> Bu önemli farktan yola çıkarak yapılan bir çalışmada skarsız iyileşen fetal dokular ile skar ile iyileşen dokuların ekstrasellüler matriks elemanları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada her iki grup dokular arasında elastin varlığı açısından fark olmadığı saptanmış, bu nedenle skar oluşumu yönündeki yara iyileşmesini tetikleyen etkenin elastin olamayacağı öne sürülmüştür.<sup>10</sup> Ancak skarla iyileşen fetal dokularda hyaluronik asit içeriğinin, yetişkin dokuları gibi, oldukça sınırlı miktarda olduğu görülmüştür. Yazarlar bu farktan yola çıkarak skarsız iyileşmeyi tetikleyen önemli etkenlerden birisinin dokudaki hyaluronik asit içeriğinin zenginliği olduğu yargısına varmışlardır.<sup>10</sup>

Her ne kadar doğumdan sonraki yaraların tümü skar ile iyileşse de, bazı yaraların istenmeyen skar oluşumu ile sonlandığı da bilinmektedir. Klinik açıdan oluşturduğu sorunlardan başka, hipertrofik skar ile iyileşme yarada skar gelişiminin araştırılması için de ilgi çekici bir durumdur. Aynı cerrahlarca gerçekleştirilen ve onarılan birçok cerrahi yara normal olarak iyileşir iken, bazı olgularda ise skar fazlası ile hipertrofiye olmaktadır. Fazla fibrozis ve kollajen birikimi ile sonlanan bu tür yara iyileşmesini neyin tetiklediği de tam olarak bilinmemektedir. Ekstrasellüler matriks elemanları açısından skarlı iyileşmeyi tetiklemeleri olası olan farkların hipertrofik skar oluşumunu da tetikleyip, tetiklemedikleri çalışmamızın ana konusu oldu. Daha önce fetal yara iyileşmesinde skar oluşumu açısından önemli olmadığı gösterilen elastin içeriği çalışılmayarak, hyaluronik asit, fibronektin ve kondroitin sülfat açısından farkları araştırdık.

Hipertrofik skar ile iyileşen olguların dokuları ile normal iyileşen olguların dokularındaki hyaluronik asit ve kondroitin sülfat içerikleri açısından bir fark gözlelemedik. Bu nedenle skar oluşumunda olmasa da, hipertrofik skar gelişiminde bu ekstrasellüler matriks elemanının doku konsantrasyonlarının etkili olmadığını düşünüyoruz. Ancak fibronektin içeriğine bakıldığında normal skar ile iyileşen olguların dokularında daha kuvvetli boyanma olduğuna dair ipuçları gözledik. Gerçi aradaki fark istatistiksel açıdan önemli değilse de, sınırlı olgu sayısı nedeni ile istatistiksel değerlendirme farkı göstermede zayıf kalmış olabilir.

Yapılan çalışmalarda yara iyileşmesi sırasında yara yerine gelerek sitokinleri, büyüme hormonlarını salgılayan trombosit, makrofaj, fibroblast gibi hücrelerde farklılıklar saptanmıştır.<sup>3,5,9,27,29,31</sup> Ancak fizyolojik yolaklar düşünüldüğünde bu farklılıkların skarsız yara iyileşmesinde esas etken oldukları ileri sürülmüş olmasına rağmen aynı hücreler ve metabolik özelliklerin olduğu bazı fetal dokuların yara iyileşmesinde skar gelişmiş olması bu farkların bir sonuç olduğunu düşündürmektedir. Yara yerine gelerek yara iyileşmesine katılan hücrelerin aynı olmasına karşın, yaraların bazılarının skar ile iyileşmesi yaralanmaya verilen yanıtın farklılığının ekstrasellüler matriks proteinleri tarafından farklı uyarılması sonucu farklı yolakların tetiklemelerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Skarsız iyileşmeyi tetikleyen ana yapının yaralanan dokunun kendi özellikleri olduğu öncelikle düşünülmelidir.<sup>9,27,29</sup>

Yaralanma sonrasında, ekstrasellüler matriks elemanlarının miktarlarındaki değişikliklerin yara iyileşmesini düzenleyen sistemlere farklı uyarılar göndererek iyileşmeyi temelden module ettiklerini düşünmekteyiz. Genel olarak bilindiği gibi reseptör düzeyinde uyarıcının konsantrasyonunun artmasıyla alınan cevap artmaktadır. Reseptörlerin afinitesi, sayısı alınan cevaptan sorumlu ana unsur olup konsantrasyon arttıkça bir müddet cevap artmakta, belli bir düzeye geldikten sonra bu etki daha yavaş ortaya çıkmakta ve bir süre sonra konsantrasyon artsa da daha fazla cevap alınmamaktadır. Alınan yanıtın arttırılması için sinerjistik etkiler, reseptöre etki eden yapıların yıkımından sorumlu enzimlerin blokajı veya reseptörlerin sayıca arttırılması ile sağlanabilir.<sup>37</sup> Skarsız iyileşmede etkili olabilecek reseptörlerin çalışması ile ve skarsız iyileşmede dokuda konsantrasyonu fazla bulunan ekstrasellüler matriks elemanlarının reseptör düzeyinde konsantrasyonları veya reseptörlerin sayıca arttırılması ile skarsız iyileşme konusunda bir ilerleme sağlanacağını düşünmekteyiz.

Skarsız iyileşen fetal dokularda fazla bulunan hyaluronik asit, fibronektin ve kondroitin sülfatın bir işlem veya ameliyat öncesinde veya sırasında dokuya verilmesi, dokudaki ilgili reseptörlerin uyarılması veya bu proteinlerin degradasyonundan sorumlu reseptörlerin inhibe edilmesi ile skarlı iyileşmenin komplikasyonlarının azaltılabileceği veya skarsız iyileşmenin sağlanabileceği

düşünülmektedir. Daha önce yapılan bazı çalışmalar ile hyaluronik asitin kullanımı ile skarsız iyileşme açısından başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir.<sup>38-46</sup>

Bu çalışmada kontrol grubu ile çalışma grubu arasındaki farklılıkları en aza indirmek amaçlı çalışma grubu ile aynı cerrah tarafından, yakın zamanda ameliyat edilmiş, benzer yaş grubundaki hastalar kontrol olarak kullanıldığı için kontrol grubu kısıtlılığı vardı. Ayrıca retrospektif bir çalışma olduğundan eski doku spesimenlerinin kullanılması nedeniyle histopatolojik değerlendirmede dokularda beklenmeyen bozulmalar ile karşılaşıldı ve seçilen bazı olgulardan sonuç alınamadı. Bu nedenlerle karşılaştırılan doku spesimen sayıları sınırlı olup istatistiksel değerlendirme, farkı göstermede zayıf kalmış olabilir. Bu yüzden daha geniş olgu sayısı ile yeni bir çalışmaya gerek olduğunu düşünmekteyiz.

## ÖZET

### **Hipertrofik Skar Oluşumu Üzerine Ekstrasellüler Matriks Proteinlerinin Etkisi- Fetal Yara İyileşmesinin Modülasyonu**

**Amaç:** Cerrahi girişimlerden sonra farklı yara iyileşmesi sonuçları izlenebilmektedir. Bu çalışmada hipertrofik skar ile sonuçlanan ve normal iyileşen yetişkin deri dokularında fetal dönemde yara iyileşmesinin modülasyonunda etkili olabileceği düşünülen ve skarsız iyileşen fetal dokularda yüksek konsantrasyonda bulunan ekstrasellüler matriks elemanlarından hyalüronik asit, fibronektin ve kondroitin sülfatın bu yetişkin dokularında konsantrasyon farklarının olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

**Materyal-Metod:** Mammoplasti ameliyatı olmuş hastaların dosyaları geriye dönük olarak taranıp ameliyat sonrasında hipertrofik skarı olan hastalar bulunarak bu hastalar ile aynı cerrah tarafından, benzer tarihlerde, benzer yaşlarda mammoplasti ameliyatı yapılan ve hipertrofik skar gelişmeyen hastalar ile kontrol grubu oluşturuldu. Tüm hastaların doku spesimenleri bulunarak immünohistokimyasal olarak boyandı ve kesitler yarı kantitatif yöntem ile “boyanma yok (-), hafif şiddette boyanma (+/-), orta şiddette boyanma (+), şiddetli boyanma (++)” şeklinde skorlanmıştır ve istatistiksel karşılaştırma Fisher exact kare testi ile yapılmıştır.

**Bulgular:** Hipertrofik skarı olan mammoplastili 10 hasta ile skar gelişmeden iyileşen 10 mammoplastili hasta bulundu. Skar grubundan 2 olgunun dokularının değerlendirilemeyecek kadar dökülmüş olduğu saptandı ve çalışma dışı bırakıldılar. Skarlı grupta fibronektinin yaygın kuvvetli boyandığı doku örneği sayısı kontrol grubuna göre daha azdı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Kondroitin sülfatın ise yaygın kuvvetli boyandığı doku örneği sayısı kontrol grubuna göre daha azdı yine bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Skarlı grup ile kontrol grubu arasında hyalüronik asidin yaygın orta ve kuvvetli boyandığı doku örnekleri sayısı arasında fark yoktu.

**Sonuç:** Yetişkin dokularında fibronektin konsantrasyonunun fazla olmasıyla hipertrofik skar gelişmeden iyileşmenin ilişkili olabileceğini, hyalüronik asit ve kondroitin sülfat konsantrasyonlarının ise etkili olmadığını düşünmekteyiz. Tek merkezli bir çalışma olduğundan karşılaştırılan doku spesimen sayıları sınırlı olup istatistiksel değerlendirme, farkı göstermede zayıf kalmış olabilir. Bu yüzden daha geniş olgu grupları ile yeni bir çalışmaya gerek olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Sözcükler:** Fibronektin, hipertrofik skar, hyalüronik asit, kondroitin, yara iyileşmesi

## SUMMARY

### **The Role of Extracellular Matrix Proteins on Hypertrophic Scar – Modulation of Fetal Wound Healing**

**Aim:** Different wound healing results can be encountered after surgeries. The concentration of hyaluronic acid, fibronectin and chondroitin sulphate are known to be high in fetal tissues which heal without scar. The aim of this study is to investigate whether there are any differences in concentration of these extracellular matrix components between adult tissues which heal with hypertrophic scar and with normal scar.

**Material and Methods:** The charts of patients with mammoplasty were retrospectively evaluated to find patients who encountered hypertrophic scar after surgery. The control group was created by using the patients with similar ages who were operated by the same surgeon on similar dates. Their tissue specimens were stained immunohistochemically and specimens were scored by semi-quantitative technique as “no staining (-), mild staining (+/-), moderate staining (+), intense staining (++)”. Fisher exact chi square test was used for statistical analysis.

**Results:** Ten patients with hypertrophic scar and ten with normal scar formation after mammoplasty operation were found. Two patients from the control group were excluded since connective tissue of the specimens was ruined in time. The number of tissue specimens with intense fibronectin and chondroitin sulphate staining was lower in scar group however these differences were not statistically significant ( $p>0.05$ ). There was no difference in the number of tissue specimens with intense and moderate hyaluronic acid staining between scar and control groups.

**Conclusion:** There may be a relation between high concentrations of fibronectin in adult tissues and scarless healing. However there is no effect of high levels of hyaluronic acid and chondroitin sulphate. The number of tissue specimens was limited and there was no statistically significance since this was a single-center study. In order to have significant results, multi-center study including larger groups is required.

**Key Words:** Chondroitin, fibronectin, hyaluronic acid, hypertrophic scar, wound healing.

## 6. KAYNAKLAR

1. Ferguson MW, O'Kane S. Scar-free healing: from embryonic mechanisms to adult therapeutic intervention. (2004). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **359(1445)**: 839-850.
2. Lo DD, Zimmermann AS, Nauta A, Longaker MT, Lorenz HP. (2012). Scarless fetal skin wound healing update. *Birth Defects Res C Embryo Today* **96(3)**: 237-247.
3. Adzick NS, Longaker MT. (1992). Scarless fetal healing. Therapeutic implications. *Ann Surg* **215(1)**: 3-7.
4. Bullard KM, Longaker MT, Lorenz HP. (2003). Fetal wound healing: current biology. *World J Surg* **27(1)**: 54-61.
5. Longaker MT, Chiu ES, Harrison MR, Crombleholme TM, Langer JC, Duncan BW, Adzick NS, Verrier ED, Stern R. (1989). Studies in fetal wound healing. IV. Hyaluronic acid-stimulating activity distinguishes fetal wound fluid from adult wound fluid. *Ann Surg* **210(5)**: 667-672.
6. Longaker MT, Whitby DJ, Ferguson MW, Lorenz HP, Harrison MR, Adzick NS. (1994). Adult skin wounds in the fetal environment heal with scar formation. *Ann Surg* **219(1)**: 65-72.
7. Lorenz HP, Longaker MT, Perkocho LA, Jennings RW, Harrison MR, Adzick NS. (1992). Scarless wound repair: a human fetal skin model. *Development* **114(1)**: 253-259.
8. Lorenz HP, Adzick NS. (1993). Scarless skin wound repair in the fetus. *West J Med* **159(3)**: 350-355.



9. Coolen NA, Schouten KC, Middelkoop E, Ulrich MM. (2010). Comparison between human fetal and adult skin. *Arch Dermatol Res* **302(1)**: 47-55.
10. Temeltaş E. Fetal Yara İyileşmesinin Modülasyonu: Skarlı ve Skarsız İyileşen Fetal Dokularda Elastin, Hyaluronik Asit gibi Ekstrasellüler Matriks Elemanlarının Değerlendirilmesi. (2010). Danışman: Aktuğ T.
11. Janis JE, Harrison B. (2014). Wound Healing: Part I. Basic Science. *Plast Reconstr Surg* **133(2)**: 199-207.
12. Li J, Chen J, Kirsner R. (2007). Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol* **25(1)**: 9-18.
13. Witte MB, Barbul A. (1997). General Principles Of Wound Healing. *Surg Clin North Am* **77(3)**: 509-528.
14. Rhett JM, Ghatnekar GS, Palatinus JA, O'Quinn M, Yost MJ, Gourdie RG. (2008). Novel therapies for scar reduction and regenerative healing of skin wounds. *Trends Biotechnol* **26(4)**: 173-180.
15. Baum CL, Arpey CJ. (2005). Normal Cutaneous Wound Healing: Clinical Correlation with Cellular and Molecular Events. *Dermatol Surg* **31(6)**: 674-686.
16. Leong M, Phillips LG. (2004). Wound Healing. In *Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice* (eds. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL), pp.183-207.: Elsevier Saunders: Philadelphia.
17. Sidgwick GP, Bayat A. (2012). Extracellular matrix molecules implicated in hypertrophic and keloid scarring. *J Eur Acad Dermatol Venereo* **26(2)**: 141-152.

18. Tuan TL, Nichter LS. (1998). The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation. *Mol Med Today* **4(1)**: 19-24.
19. Zhu Z, Ding J, Shankowsky HA, Tredget EE. (2013). The molecular mechanism of hypertrophic scar. *J Cell Commun Signal* **7(4)**: 239-252.
20. Armour A, Scott PG, Tredget EE. (2007). Cellular and molecular pathology of HTS: basis for treatment. *Wound Repair Regen* **15(1)**: 6-17.
21. Van der Veer WM, Bloemen MC, Ulrich MM, Molema G, van Zuijlen PP, Middelkoop E, Niessen FB. (2009). Potential cellular and molecular causes of hypertrophic scar formation. *Burns* **35(1)**:5-29.
22. Brahmawari J, Serafini A, Serralta V, Mertz PM, Eaglstein WH. (2000). The effects of topical transforming growth factor-beta2 and anti-transforming growth factor-beta2,3 on scarring in pigs. *J Cutan Med Surg* **4(3)**: 126-131.
23. Blom IE, Goldschmeding R, Leask A. (2002). Gene regulation of connective tissue growth factor: new targets for antifibrotic therapy? *Matrix Biol* **21(6)**: 473-482.
24. Mutsaers SE, Bishop JE, McGrouther G, Laurent GJ. (1997). Mechanisms of Tissue Repair: from Wound Healing to Fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* **29(1)**: 5-17.
25. Lovvorn HN 3rd, Cheung DT, Nimni ME, Perelman N, Estes JM, Adzick NS. (1999). Relative Distribution and Crosslinking of Collagen Distinguish Fetal From Adult Sheep Wound Repair. *J Pediatr Surg* **34(1)**: 218-223.
26. Lovvorn HN 3rd, Cass DL, Sylvester KG, Yang EY, Crombleholme TM, Adzick NS, Savani RC. (1998). Hyaluronan Receptor Expression Increases in Fetal Excisional Skin Wounds and Correlates With Fibroplasia. *J Pediatr Surg* **33(7)**: 1062-1069.

27. Adzick NS, Lorenz HP. (1994). Cells, Matrix, Growth Factors, and the Surgeon. The Biology of Scarless Fetal Wound Repair. *Ann Surg* **220(1)**: 10-18.
28. Namazi MR, Fallahzadeh MK, Schwartz RA. (2011). Strategies for prevention of scars: what can we learn from fetal skin? *Int J Dermatol* **50(1)**: 85-93.
29. Roh TS, Rah DK, Park BY. (2001). The fetal wound healing: a review. *Yonsei Med J* **42(6)**: 630-633.
30. Leung A, Crombleholme TM, Keswani SG. (2012). Fetal wound healing: implications for minimal scar formation. *Curr Opin Pediatr* **24(3)**: 371-378.
31. Longaker MT, Chiu ES, Adzick NS, Stern M, Harrison MR, Stern R. (1991). Studies in fetal wound healing. V. A prolonged presence of hyaluronic acid characterizes fetal wound fluid. *Ann Surg* **213(4)**: 292-296.
32. Sawai T, Usui N, Sando K, Fukui Y, Kamata S, Okada A, Taniguchi N, Itano N, Kimata K. (1997). Hyaluronic Acid of Wound Fluid in Adult and Fetal Rabbits. *J Pediatr Surg* **32(1)**: 41-43.
33. Estes JM, Adzick NS, Harrison MR, Longaker MT, Stern R. (1993). Hyaluronate metabolism undergoes an ontogenic transition during fetal development: implications for scar-free wound healing. *J Pediatr Surg* **28(10)**: 1227-1231.
34. Lamme EN, de Vries HJ, van Veen H, Gabbiani G, Westerhof W, Middelkoop E. (1996). Extracellular Matrix Characterization During Healing of Full-Thickness Wounds Treated with a Collagen/Elastin Dermal Substitute Shows Improved Skin Regeneration in Pigs. *J Histochem Cytochem* **44(11)**: 1311-1322.

35. Meuli M, Lorenz HP, Hedrick MH, Sullivan KM, Harrison MR, Adzick NS. (1995). Scar formation in the fetal alimentary tract. *J Pediatr Surg* **30**:392-395
36. Mast BA, Albanese CT, Kapadia S. (1998). Tissue repair in the fetal intestinal tract occurs with adhesions, fibrosis and neovascularization. *Ann Plastic Surg* **41**:140-144.
37. Bourne HR, Zastrow M (2004). Drug receptors and pharmacodynamics. In *Basic and Clinical Pharmacology* (ed. Katzung BG), pp.11-33. Lange Medical Books: San Francisco.
38. Olmos-Zuniga JR, Hernandez-Jimenez C, Diaz-Martinez E, Jasso-Victoria R, Sotres-Vega A, Gaxiola-Gaxiola MO, Villalba-Caloca J, Baltazares-Lipp M, Santillán-Doherty P, Santibáñez-Salgado JA. (2007). Wound healing modulators in a tracheoplasty canine model. *J Invest Surg* **20(6)**:333-338
39. Lataillade JJ, Albanese P, Uzan G. (2010). Implication of hyaluronic acid in normal and pathological angiogenesis. Application for cellular engineering. *Ann Dermatol Venereol* **137(1)**:15-22.
40. Lackgren G, Wahlin N, Skoldenberg E, Neveus T, Stenberg A. (2003). Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with dextranomer/hyaluronic acid copolymer is effective in either double ureters or a small kidney. *J Urol* **170(4 Pt 2)**:1551-1555.
41. Salman MC, Beksac S, Dogan NU. (2009). Use of hyaluronic acid for vaginal stenosis in a woman with a history of imperforate hymen and transverse vaginal septum: a case report. *J Reprod Med* **54(6)**:397-400.
42. Migliore A, Giovannangeli F, Bizzi E, Massafra U, Alimonti A, Laganà B, Diamanti Picchianti A, Germano V, Granata M, Piscitelli P. (2011). Viscosupplementation in the management of ankle osteoarthritis: a review. *Arch Orthop Trauma Surg* **131(1)**:139-147.

43. Altman RD. (2010). Pharmacological therapies for osteoarthritis of the hand: a review of the evidence. *Drugs Aging* **27(9)**:729-745.
44. Cervelli V, Lucarini L, Spallone D, Brinci L, de Angelis B. (2010). Use of platelet rich plasma and hyaluronic acid on exposed tendons of the foot and ankle. *J Wound Care* **19(5)**:186-190.
45. Greco TM, Elenitsas R. (2010). Localization and histological characterization of injected hyaluronic acid in excised nasolabial fold tissue. *J Drugs Dermatol* **9(4)**:399-404.
46. Turlier V, Rouquier A, Black D, Josse G, Auvergnat A, Briant A, Dahan S, Gassia V, Saint-Martory C, Zakaria W, Queille-Roussel C, Grognard-Gourdon C, Thioly-Bensoussan D, Degouy A, Schmitt AM. (2010). Assessment of the clinical efficacy of a hyaluronic acid-based deep wrinkle filler using new instrumental methods. *J Cosmet Laser Ther* **12(4)**:195-202.