

YARA İYİLEŞMESİNDE BAĞ DOKUSUNUN YERİ VE NÖRALTERAPİ YAKLAŞIMI

PLACE OF CONNECTIVE TISSUE AND NEURAL THERAPY APPROACH AT WOUND HEALING

İlhan DEMİRİYLMAZ, MD¹ *, Ali FERAH, MD²

¹Özel İbni Sina Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Kayseri - Turkey
²Özel İbni Sina Hastanesi GETAT Ünitesi Ozon Tedavi Bölümü, Kayseri - Turkey

Özet

Doku yaralanması, kompleks ve dinamik bir süreç olan iyileşme olayını başlatır. Yaralar, bu bölgede depolanan bağ dokusu matriksinde yer alan yeni hücrelerin oluşturduğu skar dokusu ile iyileşir. Yara iyileşmesi iç içe geçmiş 3 fazlı bir süreçtir. Bu süreçler içerisinde bağ dokusunun üstlendiği kompleks ve koordineli bir dizi olay sonucu kemotaksis, fagositoz ve neokollajenez oluşur. Ayrıca, yara iyileşmesi için hayati önem arzeden anjiyogenez, epitelizasyon ve glukozaminoglikan/proteoglikan üretimi de gerçekleşir. Nöralterapi, bu iyileşme sürecini stimüle eden kolay ve etkin bir enjeksiyon tedavisi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Yara iyileşmesi, bağ dokusu, nöralterapi.

Summary

The damage of the tissue initiates the complex and dynamic repairing process. Wounds are heal with scarring where a new cell population exists in a newly deposited connective tissue matrix. Wound healing process can be divided into 3 interlocked phases. Within these phases, connective tissue carries on a complex and coordinated series of events that includes chemotaxis, phagocytosis and neocollagenesis. In addition, angiogenesis, epithelization, and the production of glycosaminoglycans and proteoglycans which are vital for wound healing. Neural therapy is a simple and effective injection treatment that stimulates this healing.

Key words: Wound healing, connective tissue, neural therapy.

Giriş

Yara ve yara iyileşmesi, hekimliğin en eski, en önemli ve en temel konularından biri olmuştur. Hekimlerin görevi, uygun müdahalenin ardından yaranın iyileşebilmesi için en iyi şartları sağlamak olmalıdır. Yara iyileşmesini etkileyen lokal ve sistemik faktörlerin yanında en önemli rol bağ dokusuna aittir. Bağ dokusu yara iyileşmesini sağlayan hücreleri barındırması ve iyileşmeyi sağlayan temel maddeye kaynaklık etmesi açısından çok önemlidir (1). Beden fonksiyonlarının normale döndürülmesi esasına dayalı bir tedavi yöntemi olarak nöralterapi ise bağ dokusu regülasyonunu sağlamak, kan ve lenfatik dolaşımı düzenlemek gibi farklı etki mekanizmaları ile yara iyileşmesine önemli katkı sunmaktadır. (2)

Yara

Yara, cerrahi ya da travmatik nedenlerle canlı dokunun anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünün bozulmasıdır. Davranışına göre akut yara ve kronik yara olarak iki gruba ayrılır. Akut yaralar; etken geçici, onarım süreci düzenli ve iyileşme devamlı olduğundan beklenen sürede iyileşir, anatomik ve fonksiyonel bütünlük daha iyi kazanılır. Kronik yaralar; etken devamlı, onarım süreci gecikmeli, iyileşmeyi engelleyen birçok lokal ve sistemik faktör bulunduğundan, yavaş iyileşen ya da 3 aydan daha uzun sürede iyileşmeyen, anatomik ve fonksiyonel düzelmenin olmadığı yaralardır (3).

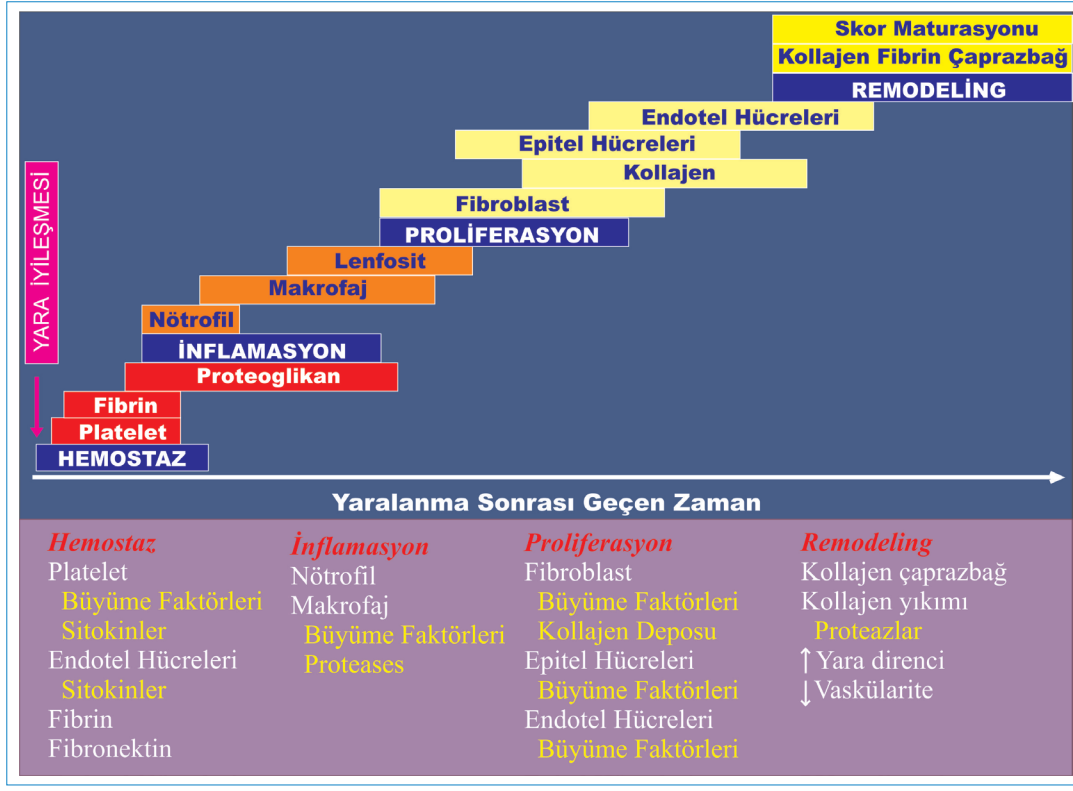
Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi, yaralanmış dokuyu normal durumuna getirmeye çalışan hücresel ve biyokimyasal fizyolojik bir cevaptır.

Yaralar, doku kaybı olup olmamasına, oluş sebebine, enfekte olup olmamasına göre primer, sekonder veya tersiyer iyileşme süreçleri sonunda, skar bırakarak ya da bırakmadan iyileşirler.

* Yazışma Adresi (Adress for Correspondance):

İlhan Demiryılmaz, Op. Dr.
Özel İbni Sina Hastanesi, Hunat Mh. Nuh Naci Yazgan Cad. No.3
Melikgazi - Kayseri - Türkiye
Tel: 00 90 352 222 91 81
demiryilmaz@myynet.com



Şekil 1 | Yara iyileşmesi evrelerinde görev alan hücreler ve ard arda gelişen aktiviteleri.

Bu süreç *fagositoz*, *kemotaksis*, *mitogenez*, *kollajen sentezi* ve *diğer matriks komponentlerinin sentezi* gibi birçok hücrel aktivitenin düzenli ve ardarda çalışması ile gerçekleşir (Şekil 1) (4). İç içe geçmiş ve ahenk içerisindeki bu biyokimyasal olaylar yara iyileşmesinin belli başlı 3 evresini de oluşturur. 1. Evre; Hemostaz ve İnflamasyon Fazı (1-5 gün), 2. Evre; Proliferasyon Fazı (2-22 gün), 3. Evre; Maturasyon ve Remodeling Fazı (21 gün-2yıl).

1. Evre: Hemostaz ve İnflamasyon: Hemostaz evresinde (1-3 gün); damar hasarı sonucu kanama oluşunca refleks olarak vazokonstriksiyon olur, plateletler devreye girer ve ilk fibrin tıkaçını oluşturur. İnflamasyon evresinde (2-5 gün); kan akımı artar. Trombositlerden salınan büyüme faktörleri/sitokinleri nötrofil ve fibroblastlar yaraya çeker. İlk 24 saat içinde yarada nötrofiller hakim olur ve bakteriler ile doku debrislerini fagosite ederler. 24-48 saat sonra yarada hakim olan hücreler makrofajlardır. Makrofajlar hücre atıklarını fagosite eder ayrıca TGF- β , IGF-1, EGF gibi sitokinler salgılayarak hücre proliferasyonunu, matriks sentezini ve anjiogenezi düzenlerler. Bu anlamda makrofajlar yara iyileşmesinde hücrelerin, büyüme faktörlerinin ve matriks komponentlerinin uyum içinde çalışmasını sağlayan bir orkestra şefidir.
2. Evre: Proliferasyon: İnflamatuar fazın sonuna doğru yarada fibroblastlar görülmeye başlar (48-72 saat). Fibroblastlar için en önemli kemotaktik faktör PDGF'dir. Fibroblastların ana metabolik fonksiyonu kollajen, proteoglikan ve elastin sentezidir. Kollajen sentezi (5-7 günlerde pik yapar) ile yara direnci artar. Hücrel proliferasyon 10-14 gün içinde gerçekleşir. Neokapillerizasyon, kontraksiyon,

epitelizasyon ve hücre migrasyonu sonucu granülasyon dokusu oluşur (5-21 gün).

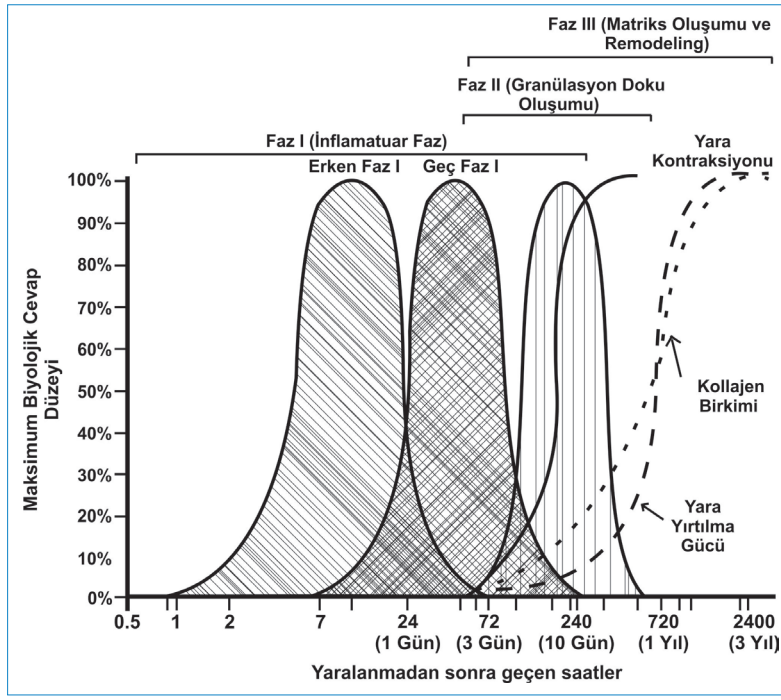
3. Evre: Maturasyon ve Remodeling: Sentez edilmiş kollajenin yeniden düzenlenmesiyle karakterize evredir. Kollajen yapımı ve yıkımı arasında denge oluşur. İnflamatuar hücreler giderek azalır. Erken dönemdeki matriks iskeleti Tip 3 kollajen ve Fibronektin'den oluşurken nihai matriks iskeleti ise Tip 1 kollajen tarafından oluşturulur. Skar dokusunun direnci orijinal dokunun % 80'ine ulaşır. Remodeling süreci 21 gün - 2 yıla kadar devam eder (Şekil 2). Optimum yara iyileşmesinin gerçekleşmesi için, iyi yara beslenmesi sağlanmalı, ağrı azaltılmalı, temiz yara ve yara yüzeyi oluşturulmalı, yaralar travmadan ve enfeksiyondan korunmalı, sistemik koşullar düzeltilmeli veya iyileştirilmeli, giderlerin minimize edilmesi sağlanmalıdır

Büyüme Faktörleri

Ağırlıkları 4000-60000 Dalton arasında değişen, çok az miktarları ile hücrel aktiviteleri etkileyebilen proteinlerdir. Yara iyileşmesinde rolü olan tanımlanmış büyüme faktörlerinin kaynağı ve görevleri Tablo 1'de sunulmuştur (5,6).

Yaralanma sonrası trombositler, hasarlanan dokuya yapışıp pıhtılaşma faktörlerini ve granülleri içindeki büyüme faktörlerini salgılar. Oluşan vazodilatasyonu vazokonstriksiyon takip eder. Yaralanan bölgedeki fibrin olgunlaştıkça hem daha fazla sıvı ve elektrolit kaybını, hem de çevreden gelebilecek kontaminasyonu engeller. Trombositlerin salgıladığı büyüme faktörleri iyileşme sürecini başlatır.

Hasar gören doku, bakteri ve inflamatuar ürünlerin oluşturdukları kemotaktik sinyaller ile polimorf nüveli lökositlerle



Şekil 2 | Zamana göre yara iyileşmesi evrelerinin şematik görünümü.

Tablo 1 | Yara İyileşmesinde Rol Oynayan Büyüme Faktörleri.

Büyüme Faktörü	Kaynağı	Görevleri
Trombosit-kaynaklı büyüme faktörü (Platalet-derived growth factor, PDGF)	Trombositler, makrofajlar endotel hücreleri, düz kas hücreleri	Fibroblast proliferasyonu nötrofil ve makrofaj kemotaksisi ve proliferasyonu, anjiogenez
Transforme edici büyüme faktörü beta (Transforming growth factor β , TGF- β)	Trombosit, nötrofil, lenfosit, makrofaj, birçok doku ve hücre	Fibroblast proliferasyonu, kemotaksis indirekt anjiogenez, diğer büyüme faktörlerinin etkilerine yardım
Epidermal büyüme faktörü (Epidermal growth factor, EGF)	Trombositler(?), tükürük, idrar, anne sütü, plazma	Epitel hücre ve fibroblast proliferasyonu ve granülasyon dokusu oluşumunun uyarılması
Transforme edici büyüme faktörü alfa (Transforming growth factor α , TGF- α)	Aktive makrofajlar (?), trombosit, keratinosit, bazı dokular	EGF'ye benzer
İnterlökinler (Interleukins 1-2, IL-1,2)	Makrofaj, lenfosit, birçok doku ve hücre	Fibroblast proliferasyonu, kollajenaz, nötrofil kemotaksisi
Tümör nekroz faktörü (Tümör necrosis factor, TNF)	Makrofaj, mast hücresi, T lenfositler	Fibroblast proliferasyonu
Lökosit kaynaklı büyüme faktörü (Leucocyte derived growth factor, LDGF)	Makrofaj, mast hücresi T lenfositleri	Bağ dokusu hücreleri için kemoatraktan ve mitojen
Bağ dokusu büyüme faktörü (Connective tissue growth factor, CTGF)	Endotel hücreler, fibroblastlar	Bağ dokusu hücreleri için kemoatraktan ve mitojen
Fibroblast büyüme faktörleri (Fibroblast growth factors, FGF)	Beyin, pitüiter bez, makrofaj diğer doku ve hücreler	Epitel hücre ve fibroblast proliferasyonu, matriks depolanmasını uyarır, anjiogenez, yara kontraksiyonu
Keratinosit büyüme faktörleri (Keratinocyte growth factors, KGF)	Fibroblastlar	Epitel hücre proliferasyonu
İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (İnsülin-like growth factor-1, IGF-1)	Karaciğer, plazma, fibroblastlar	Sülfat proteoglikanlar ve kollajen sentezini, fibroblast proliferasyonunu uyarır
İnsan büyüme hormonu (Human growth hormone, HGH)	Pitüiter bez, plazma	Anabolizma, IGF-1'i uyarır
İnterferonlar (Interferons, IFN)	Lenfositler, fibroblastlar	Fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezinin inhibisyonu

ri (PMNL) yara bölgesine çeker. Kısa bir süre içinde PMNL çevredeki kan damarlarının endoteline yapışmaya ve damar duvarı içinden geçmeye başlarlar. PMNL ana görevi, yaralanan bölgeden bakteri ve yabancı cisimleri uzaklaştırıp enfeksiyon gelişimini engellemektir. Bu süreçte epitelyal hücreler pıhtının altına doğru hareket edip çoğalarak epitel yüzeyini yeniden oluşturmaya başlarlar.

Bağ Dokusu

Epitel, kas ve sinir dokuları arasında devamlılığı sağlayan, hem yapısal hem de fonksiyonel olarak vücut bütünlüğünü koruyan ve bedenin bütün bölümlerini bir arada tutan dokuların ortak adıdır. Hücreler ve hücreler arası maddeden oluşan bağ dokusu, eklemlerin bağları, kirişler, kemik dokusu, kıkırdak doku ve yağ dokusu gibi bedenin yapısına destek olan bütün dokuları kapsar.

BAĞ DOKUSU**Hücreler****Sabit Hücreler**

Fibroblastlar
Myelofibroblastlar
Makrofajlar
Mast hücreleri
Bazofiller
Adipositler
Mezankim hücreleri

Hareketli Hücreler

Lenfositler
Plazma hücreleri
Nötrofiller
Eozinofiller
Monositler

Hücrelerarası madde**(EkstraselülerMatriks)****Bağ Dokusu Lifleri**

Kollajen lifler
Retiküler lifler
Elastik lifler

Temel Madde

Proteoglikan
Glikoprotein
Glukozaminoglikan

Fonksiyonel olarak bağ dokusu;

- Kemik ve kırıkdağlarla vücudun yapısal şeklini sağlar,
- Kan yoluyla bsin ve atıklarını taşır,
- Kemik, kırıkdağ ve yağ dokusu ile vital organları korur,
- Tendon, ligament ve kapsüllerle destek ve iletişimi sağlar,
- Kan ve yağ dokusu ile enerji depolar,
- Kemik iliği ile kan ve lenfatik organların hücrelerini üretir,
- Kan ve lenf yoluyla **doku tamirinde görev alır**, savunmaya destek olur.

Bağ dokusu hücreleri tarafından oluşturulan hücrelerarası madde (hücre dışı matriks/ekstraselüler matriks de-

nir) başlıca iki yapıdan oluşmaktadır: 1) bağ dokusu lifleri, 2) bağ dokusu lifleri ile bağ dokusu hücreleri arasında kalan alanı dolduran **temel madde**. Temel madde: Proteoglikan, Glikoprotein ve Glikozaminoglikanlardan oluşan ve hücre lifleriyle birlikte ekstraselüler alanı oluşturan temel yapıdır. Bu yapı hücre ve dokunun asıl ihtiyaçlarını karşılayan temel ortamı oluşturmaktadır. Mikrosirkülasyon ile hücrelere besin maddelerinin getirilmesi, madde değişimleri ve atık maddelerin uzaklaştırılması bu ortamda gerçekleşmektedir. Böbrekler, akciğerler, karaciğer ve deri gibi detoksifiye edici organların aşırı yük altında kalması durumunda, temel madde toksik atıkların deposu haline gelir ve buradaki yapıları olumsuz etkiler (1,2).

Temel Madde
(Proteoglikan, Glikoprotein,
Glukozaminoglikan, hücre lifleri)

+

Hüresel Komponent
(Monosit, Makrofaj, kan damarları)

+

Hümorale Komponent
(Lenfosit, lenf damarları)

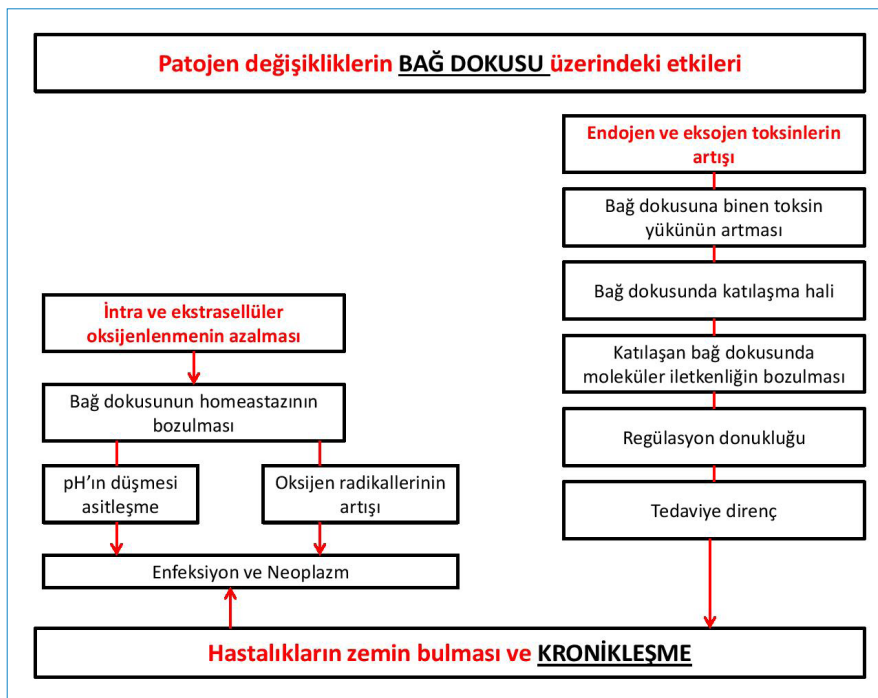
+

Nöronal Komponent
(serbest sinir sonlanmaları)

↓↓↓

TEMEL SİSTEM

Temel madde ile birlikte kan damarları, lenf damarları ve vejetatif sinir lifleri ile serbest sinir sonlanmaları **temel sistemi** oluşturmaktadır. Vücuttaki tüm metabolik olayları ve yaşamsal fonksiyonları düşündüğümüzde bunun ancak



Şekil 3 | Patolojik değişikliklerin Bağ Dokusu üzerine etkisi.



Şekil 4 | Diyabete bağlı ayak yarası olan hastanın, a) tedavi öncesi b) tedavi sonrası görüntüleri.

sağlıklı bir temel madde, regüle bir vejetatif sinir sistemi (VSS) ve sağlıklı bir temel sistem ile mümkün olacağı açıkça görülür. Vücutta iletim, iletişim, enformasyon, transport, elektrolit dengesi, detoksifikasyon, hafıza ve kayıt, savunma, su-hormon-enzim-vitamin-oksijen metabolizmaları gibi birçok karmaşık görevi üstlenen temel sistemdeki en küçük bir aksaklık ciddi sonuçlar doğurabilir. Bağ dokusu yüksek bir depolama ve tamponlama kapasitesine sahip, metabolik reaksiyonlar sonucu oluşan yıkım ürünlerinin birikim yeridir (1) (Şekil 3).

Dolayısıyla bütün kronik hastalıklarda ve yaralanmalarda bağ dokusu yüklenmesi ve disfonksiyonu söz konusudur. Uzun süreli yüklenmelere neden olan olaylarda temel sistem bu bozukluğa karşı reaksiyon geliştirir. Bu şekilde yüklenmiş olan temel sistem ek bir etki ile (ikincil vuruş) karşılaşınca regülasyon sistemi çöker ve bedenin kendini iyileştirme gücü azalır. Temel sistemin bu tür yüklenmelere karşı her zaman hazır bulunması ilgili dokunun VSS tarafından sağlanan sağlam inervasyonuna bağlıdır (1,2).

Nöralterapi (NT)

Bedenimizde bütünlüğü sağlayan muhteşem sistem 500,000 km uzunluğundaki VSS ve temel sistemdir. Nöralterapi, lokal anestezik maddeler kullanarak VSS'ni uyarıp organizmanın regülasyonu yoluyla bozulmuş beden fonksiyonlarının normale döndürülmesini sağlayan bir tedavi yöntemidir (2,7). Rickers'a göre; tüm dolaşım sistemine bakıldığında arter, ven ve lenfatik sistemin sağlıklı olarak çalışabilmesi için sağlıklı bir VSS ye ihtiyaç vardır, sağlıklı bir VSS ise Nöralterapi ile sağlanabilir (2).

Hipoksik ve hasara uğramış dokuda; makrofajlar bakterileri ve hasar görmüş yapıları fagosite edemez, fibroblastlar yeni kollagen üretmez, bunun sonucunda da kronik/iyileşmeyen yara ortaya çıkar. Nöralterapi ile, ağrının azaltılması, doku perfüzyonu ve bağ dokusunun regülasyonu, yara iyileşmesinin hızlanması ve enfeksiyon profilaksisi sağlanır, patolojik nedbe doku gelişimi ve bozucu alan oluşumu engellenebilir.

Primer yaralarda Nöralterapi yaklaşımı; operasyon esnasında ya da yaralanmadan hemen sonra, sargı değişikliğinin-



Şekil 5 | Kronik venöz yetmezliğe bağlı ayak yarası olan hastanın, a) tedavi öncesi b) tedavi sonrası görüntüleri .

de, dikişlerin alınmasında ve kontrollerde intravenöz yolla ve yara kenarlarına uygulamalar şeklinde yapılır. Kronik yaralarda ise; alt ve üst ekstremitte dolaşımını düzenleyici NT tedavi protokolleri, lokal uygulamalar, segment tedavileri, sempatik ganglion enjeksiyonları, sakral kanal enjeksiyonu, intravasküler enjeksiyonlar, bozucu alan araştırılması ve tedavisi, bağ dokusu temizliği (IV prokain-baz infüzyonu veya ağır metal temizliği), tetik nokta enjeksiyonları ve bağırsak florası düzenlenmesi şeklinde uygulanabilir.

Kliniğimizde, nöralterapi uyguladığımız vakalardan ikisine ait yara iyileşmesi görüntüleri Şekil 4 ve 5’de sunulmuştur.

Sonuç olarak, temel madde ve temel sistem düzenlenmesini temel almayan hiç bir tedavi metoduyla tam şifa ve kişiyi sağlığına kavuşturmak mümkün değildir. Nöralterapi, bu bütünlüğü sağlayan VSS ve temel sistem (bağ dokusu) üzerinden etkinliğini gösteren iyi bir yara tedavi şeklidir.

Kaynaklar

1. Acarkan, T. Bağ Dokusu Temel Madde. Barnat. 2011; 13: 24-32
2. Nazlıkul, H. Nöralterapi. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 2010; 35-43
3. Swezey, L. The Difference Between Acute and Chronic Wounds. WoundSource. 2015; 1. <http://www.woundsource.com/blog/difference-between-acute-and-chronic-wounds>
4. Çağlar, M. Yara iyileşmesi. 2007; 1-6 <http://www.odeysel.com/tip/5762/yara-iyilesmesi.html>
5. Çiğner, S. Yara İyileşmesi ve Büyüme Faktörleri. Tüm Yönleriyle Yara İyileşmesi Kitabı (Online) 2017;20-25 http://www.dermaneturk.com/yara_online/buyume_faktor.doc
6. Grazul-Bilska, A.T., Johnson M.L., Bilski, J.J, et al. Wound Healing: The Role of Growth Factors. Drugs of Today. 2003; 39(100): 787-800
7. Brobyn, T.L., Chung, M.K., LaRiccia, P.J. Neural Therapy: An Overlooked Game Changer for Patients Suffering Chronic Pain? Journal of Pain and Relief. 2015; 4 (3): 1-4