

Yara İyileşmesi ve Deneysel Yara Modelleri

Wound Repair and Experimental Wound Models

Gül Baktır 

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Baktır G. Wound Repair and Experimental Wound Models. Experimed 2019; 9(3): 130-7.

ÖZ

Yara iyileşmesi hücreyel, biyokimyasal ve sistemik proseslerde travma ile başlayan bozulmanın yeni doku oluşumu ile normal haline döndürülmesidir. Akut yaralar belirli bir süre içerisinde dokunun normal anatomik ve işlevsel bütünlüğüne geri dönebildiği yaralar olup tedavisi nisbeten problemsizdir. Kronik yaralar ise akut yaraların aksine, genellikle altta yatan bir hastalık nedeniyle yara iyileşme süreçlerinin kesintiye uğraması sonucu anatomik ve işlevsel bütünlüğün sağlanamadığı yaralardır. Kronik yaralar gelişmiş ülkelerde nüfusun önemli bir bölümünü etkileyen, yaşam kalitesini düşüren önemli bir sağlık sorunu olmasının yanı sıra, yara tedavisi sağlık sistemlerine ciddi bir mali yük getirmektedir. Son yıllardaki teknolojik gelişmelerle birlikte, yara tedavisinde kullanılan ilaçlar ve tıbbi cihazlar bakımından önemli ilerlemeler kaydedilmiştir, ancak bu gelişmelere rağmen, yara iyileşme süreçlerindeki karmaşık yapı ve hasta çeşitliliği nedeniyle yara tedavisi alanındaki deneysel araştırmalar, hala önemini korumaktadır. Bu derlemede, yara iyileşmesi ve deneysel yara modellerine odaklanılarak temel kavramlar ve araştırmada kullanılan güncel uygulamalar ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yara, yara iyileşmesi, deneysel yara modelleri

GİRİŞ

Yaralar sıyrık, kesik, batma, ezik, yanık gibi fiziksel travmalar veya hastalıklar gibi birçok farklı nedenle cilt veya mukozanın doku bütünlüğünün bozulması sonucu oluşur ve aynı zamanda damarlar, kas ve sinir gibi yapılarla birlikte iç organ ve dokuları da etkileyebilir. Cilt/mukoza bütünlüğünün tamamıyla bozulmadığı “kapalı yaralar” ezilme, burkulma veya çıkık gibi nedenlerle meydana gelirken, kesik, batma, delinme gibi etkenlerle doku bütünlüğünün bozulmuş olduğu yaralara “açık yaralar” denir. Yatalak hastalarda görülen bası yarası gibi durumlarda ise başlangıçta kapalı olan yara, açık yara haline dönüşebilir.

Akut yaralar belirli bir süre içerisinde belli aşamalardan geçtikten sonra dokunun normal anatomik ve işlevsel bütünlüğüne geri dönebildiği yaralardır. Kronik yaralar (bası yaraları, venöz staz ülserleri, diyabetik yaralar, iskemik yaralar vb.) ise akut yaraların aksine belirli dönemlerden geçmeyen, altta yatan bir hastalık nedeniyle yara iyileşme süreçlerinin kesintiye uğraması sonucu anatomik ve işlevsel bütünlüğün sağlanamadığı yaralardır. Böyle durumlarda basit bir fiziksel travma bile bir türlü iyileşemeyen kronik bir yaraya sebep olabilir. Normal yara iyileşme sürecinin desteklenerek doku onarımının hızlandırılması için öncelikle altta yatan hastalığın teşhis ve tedavi edilmesi gerekir.

ABSTRACT

Wound healing is the restoration of distorted cellular, biochemical and systemic processes with trauma to normalization with new tissue formation. Acute wounds are wounds in which the tissue can return to normal anatomical and functional integrity over a period of time, and treatment is relatively problem-free. Chronic wounds, on the other hand, are wounds in which anatomic and functional integrity cannot be achieved as a result of disruption of wound healing processes due to an underlying disease. Chronic wounds are a major health problem that affects a significant proportion of the population and reduces the quality of life. Moreover, wound care creates a significant financial burden on health systems in developed countries. With the technological advances in recent years, significant progress has been made in terms of drugs and medical devices used in wound treatment, however, despite these developments, experimental research in the field of wound therapy remains important due to the complex structure in wound healing processes and patient diversity. In this review, basic concepts and current applications used in wound research are discussed focusing on wound healing process and experimental wound models.

Keywords: Wound, wound repair, experimental wound models

Kronik yaralar gelişmiş ülkelerde nüfusun önemli bir bölümünü etkileyen, yaşam kalitesini bozan önemli bir sağlık sorunu olmasının yanı sıra tedavisi ciddi bir mali yük getirmektedir (1, 2). Son yıllarda, biyofilm gelişiminin yara kronikleşmesinin temel nedeni olduğu anlaşılmıştır. Yara biyofilmi, yara yüze-

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Gül Baktır **E-posta:** gul.baktir@yeniuyuzuil.edu.tr

Geliş Tarihi/Received Date: 14.10.2019 **Revizyon Tarihi/Received Date:** 21.10.2019 **Kabul Tarihi/Accepted Date:** 25.10.2019



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

yine tutunan, polisakkarit matrise yerleşmiş polimikrobiyal bir kolonidir. Yara içinde kronik enflamatuvar bir duruma sebep olan enzim ve toksinler üretmeleri, antibiyotiklere dirençli kronik yara enfeksiyonuna sebep olmaları, hastalar için hastanede uzun yatış süreleri, sağlık sistemi için ise yüksek maliyet demektir. Yara biyofilmlerine yönelik yeni tedavilerin geliştirilmesi, kronik yaraların tedavi edilebilme umudunu artırarak birçok hastanın hayatını kurtaracaktır (3). Diğer taraftan son yıllarda yara iyileşmesini hızlandırmak ve hastanın yaşam kalitesini artırmak amacıyla elektrik akımı, lazer ışını, radyo dalgaları ve ultrason uygulamasını da kapsayan yeni teknolojiler üzerinde de yoğun olarak çalışılmaktadır (3, 4).

KLİNİK VE ARAŞTIRMA ETKİLERİ

Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi hücre, biyokimyasal ve sistemik proseslerde travma ile başlayan bozulmanın yeni doku oluşumu ile normal haline döndürülmesidir. Yaranın bulunduğu bölge ile bu bölgedeki kan akımı, sitokinler ve büyüme faktörleri, genetik ve immünolojik bozukluklar, diyabet, radyoterapi, kemoterapi, uygun olmayan beslenme, steroid ilaç kullanımı gibi faktörler yara iyileşmesini etkiler. Sağlıklı yara iyileşmesi yeterli doku perfüzyonu, oksijenasyonu ve epitelizasyonu yanında, dokunun iyi beslenmesi ve nemlenmesi ile sağlanır (3). Yara iyileşmesi sırasında gerçekleşen bu süreçlerin başlıca amacı yara gerilim kuvvetinin normal düzeyine getirilmesidir.

Yara iyileşmesinde çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri rol oynar. Sitokinler vücutta hücreler arası iletişimi sağlayan, hücre gelişimini, olgunlaşmasını ve fonksiyonlarını etkileyen protein yapısında moleküller olup büyüme faktörleri sitokinlerin alt grubunu oluşturur. Sitokinler kemotaktik etki ile inflamatuvar hücreler ve fibroblastların yara bölgesine göçü ile hücre proliferasyonunu sağlarlar, angiogenezi aktive ederler, ekstraselüler matriks yapısını sağlarlar (5).

Yara iyileşmesinde rol oynayan sitokinler:

- PDGF (Platelet derived growth factor) - Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
- FGF (Fibroblast growth factor) - Fibroblast büyüme faktörü
- TGF-Beta (Transforming growth factor) - Transforme edici büyüme faktörü
- EGF (Epidermal growth factor) - Epidermal büyüme faktörü
- IGF (Insulin-like growth factor) - İnsülin benzeri büyüme faktörü
- GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) - Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
- IL 1 (Interleukin-1), IL 2 (Interleukin-2) - İnterlökinler
- TNF alfa (Tumor necrosis factor) - Tümör nekroz faktörü alfa

YARA İYİLEŞMESİNİN EVRELERİ

Hemostaz ve İnflamatuvar Faz

Bu evre damarlarda daralma ile kısa süreli hemostazın sağlanmasıyla başlar. Doku hasarı sonrası sitokinler hemen salınarak

iyileşme sürecini yönlendirirler. Damar duvarı zedelendiğinde trombositler açılan damar duvarındaki kollajenle temas ederek geçici pıhtı oluşturur ve hemostaz sağlanır ve inflamatuvar hücreler yara alanına doğru göçerek apoptotik hücreleri ve bakterileri yara bölgesinden uzaklaştırmaya başlar. Yara alanında inflamasyonun klinik belirtileri olan lokalize ödem, ağrı, kızarıklık ve sıcaklık gözlenir. Bu faz, genellikle 1-4 gün içinde tamamlanır (6).

Proliferasyon Fazı (Kollajen Sentezi Fazı)

Yaralanma sonrası 2. gün başlayan ve 3 hafta kadar devam eden bir süreçtir. Bu safhada temel olarak geçiren bir bariyer oluşturulur, reepitelizasyon ve kontraksiyon gelişir, kan desteği için mikro dolaşım düzenlenir ve doku güçlendirilir (6). Yara bölgesindeki inflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler ve büyüme faktörlerine cevap olarak fibroblastlar yeni ekstraselüler matris ve olgunlaşmamış Tip III kollajen sentezlemeye başlar. Kollajen birikimi yaranın gerilmeye karşı direncini hızla artırır. Yara kenarlarındaki bazal tabakadan köken alan epitel hücreleri yaranın üzerinde yeni bir yüzey oluşturur. Yara kontraksiyonu, fibroblastların bir kısmının miyofibroblastlara dönüşümü sonucu, yaranın derinliğine ve konumuna bağlı olarak meydana gelir.

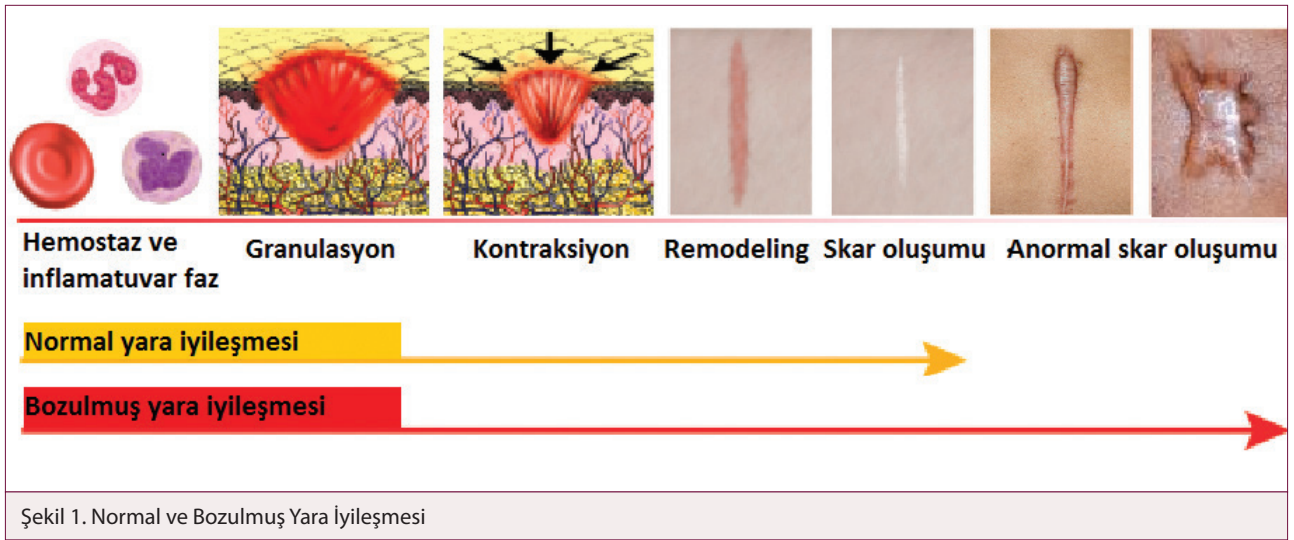
Remodelizasyon (Matürasyon) Fazı

Proliferasyon safhasından sonra 3. haftada başlayan bu evrede yara bölgesindeki fibroblast sayısı azalır, kollajen üretimi dengeye ulaşır ve epitelizasyon tamamlanır. Remodelizasyon, kollajen liflerinin yeniden şekillenmesidir. Bu aşamada yumuşak ve jelatinöz yapıdaki tip III kollajen daha sıkı olan tip I kollajene dönüşür. Kontraksiyonun bir kısmı da bu aşamada gelişir. Yara yaklaşık 6 hafta sonra başlangıçtaki gücünün % 80-95 ini kazanır. Yara alanının renginin soluklaştığı, yara gerilim direncinin arttığı ve skar dokusunun (Şekil 1) olduğu bu evre 6-12 ay, hatta 24 aya kadar devam eder (6, 7).

Yara iyileşme süreci ile ilgili veriler *in vitro* deneyler yanında hayvan deneylerine veya özel teknikler gerektiren modellere dayanmaktadır. Hayvanlarda oluşturulan deneysel yara modellerinde insanda meydana gelen yaralara benzer koşullar sağlanabilmekteyse de, fizyopatolojik farklılıklar bulunmaktadır. Hayvan modelleri, incelenen iyileşme prosesine göre de değişmektedir. Bu derlemede hayvan modelleri iki bölüm altında toplanmıştır. İlk bölümde epitelizasyon, skar oluşumu ve daralma gibi farklı yara iyileşme biçimlerine odaklanan yara modelleri, ikinci bölümde ise bozulmuş doku onarımına odaklanan modeller yer alacaktır.

İN VİTRO MODELLER

In vitro yara modelleri daha çok hücreler arası ve hücre içi sinyal iletimini değerlendirmek için kullanılmakta, ancak fizyolojik koşulları sağlayamamaktadır. *In vitro* modeller hücre ve doku kültürleri ile 3D matrisleri kapsar (8). Hücre kültürü ortamında bir veya birkaç hücre tipinin belirli uyarılara verdiği cevap kaydedilebilir. Hücre kültürleri endotel, fibroblast ve keratinosit hücreleri ile bunların kombine olarak kullanıldığı kültürleri kapsar. Büyüme faktörlerine karşı fibroblastlardan salınan kollajen tipi ve miktarı, endotel proliferasyonu, fibroblast kontraksiyonu gibi süreçler incelenebilmektedir (9, 10). Ancak hücrelerin bazı



uyaranlara tek başına verdikleri cevap, diğer hücrelerle birlikte iken verdikleri cevaptan farklı olduğundan yara iyileşmesi araştırmalarında *in vivo* şartlara daha yakın olan organ ve doku kültürü modelleri de kullanılmaktadır (11, 12). 3D Matrisler ise hücre göçünün *in vitro* olarak üç boyutlu yara bölgesinde değerlendirilmesini sağlar (13).

In vitro yara iyileşme modellerinde kısıtlı sayıda uyarana kısıtlı sayıda hücre tipinin verdiği yanıtlar incelenirken, *in vivo* modellerde normal yara iyileşmesinin farklı aşamalarında oynayan hücre tiplerine ek olarak ekstraselüler matris, sitokinler, büyüme faktörleri, pH, oksijenlenme, sıcaklık, beslenme ve genel sağlık durumu gibi faktörlerin doku onarımına etkisini incelemek mümkündür.

IN VIVO DENEY HAYVANI MODELLERİ

In vivo (deney hayvanı) yara modelleri, yara oluşumunu ve doku onarımını fizyolojik yönden en iyi taklit edebilen kompleks koşulları sağladıkları için halen yara iyileşmesini incelemede kullanılan en fazla tercih edilen modellerdir.

Hayvan modellerinde kemirgenler, domuz, köpek, tavuk, koyun gibi hayvanlar kullanılsa da türler arasında histolojik farklılıklar görülmektedir. Epidermis/dermis kalınlığı insana yakın olduğundan yara iyileşmesinin incelenmesi bakımından insana en yakın deney hayvanı domuzdur. Kemirgen derisi insan deri özelliklerine yakın olmasa da, çalışılması pratik, kolay bakılabilir ve dayanıklı hayvanlar olmaları nedeniyle küçük hayvan modelleri oldukça sık tercih edilmektedir. Fareler üzerinde genetik müdahale yapmak mümkündür ve çok sayıda transjenik fare modeli bulunmaktadır.

Domuzlarda papillalar, subdermis, kıl siklusu, hipodermis kalınlığı insana benzemektedir. Ekrin ter bezleri sadece insanlarda görülürken apokrin ter bezleri insanda perine ve aksillada, domuzlarda ise tüm vücut bölgelerinde yer alır (14-16). Yara iyileşme fare ve sıçan gibi kemirgenlerde kontraksiyonla gelişirken, domuz ve insanlarda granulasyon ve epitelizasyon hakim

mekanizmadır. Kemirgenlerin yara modellerinde kullanımına ilişkin önemli dezavantaj yara iyileşme prosesinin farklı olmasıdır. Bu dezavantajı yenmek için bu modellerde çeşitli modifikasyonlar yapılmıştır (17).

Granuloma Modelleri

Granuloma modelleri deney hayvanının enflamatuvar bir yanıt uyarma yeteneğini ve kollajen serbestleme derecesini incelemek ve ölçmek için kullanılır. Bu amaçla hücrelerin, sıvı ve ekstraselüler matrisin toplanmasını sağlayan polivinil alkol veya selüloz sünger implantlar (18, 19) hayvanın deri altı dokusuna yerleştirilir ve çeşitli zamanlarda toplanan örnekler analiz edilir. Kollajen birikimi, en sık incelenen parametre olup, genellikle kollajen için spesifik bir olan amino asit hidroksiprolin seviyeleri tespit edilerek tahmin edilir. Diğer bir nondinamik yöntemde politetrafluoroetilen endovasküler stent graft (ePTFE; Impira®) ve silikon (silastik) rezervuarlar kullanılmaktadır (20-22). Granülasyon dokusunun toplanmasını sağlayan başka bir non-dinamik yöntem de çelik kafes şeklinde gözenekli silindir "Hunt-Schilling" chamber (23, 24) implantasyonudur. Dinamik yöntemler ise visköz selüloz sünger (21) ve mikrodializ için yarı geçirgen membran problemlerinin implantasyonudur.

İnsizyonel Yara Modelleri

Uzun yıllardır bilinen, sık kullanılan bir yara modeli de insizyonel yara iyileşmesi modelidir. Yara gerim gücünün incelenmesi için en sık kullanılan yöntemdir. Modelde cilt insizyonunu takiben yara ya açık bırakılır ya da primer suture edilir. İşlem sonrasında belirlenen zaman aralıklarında insizyon bölgesinden blok çıkartılır ve gerim gücü ölçmek için tasarlanmış bir cihazda yara kenarlarının birbirinden ayrılması için gerekli kuvvet saptanır. Histopatolojik örnekler alınabilir, sistemik veya topikal yara iyileştirici ajanların etkileri kantitatif olarak ölçülebilir (10). Daha çok kemirgenler için kullanılmış olsa da, domuz veya farklı hayvanlarda kullanılabilecek modelleri tanımlanmıştır (25, 26).

Eksizyonel Yara Modelleri

En sık kullanılan ve en basit yara modelidir, açık bir yara oluşturulur ve yaranın zamana bağlı kapanma oranı kaydedilir.

Granülasyon oluşumu, kollajen birikmesi, reepitelizasyon ve konstriksiyon bu modellerle araştırılabilir. Yaralar farklı derinlik ve büyüklüklerde, tam kat (eksizyonel) ya da kısmi kalınlıkta oluşturulabilir (27). Aynı deney hayvanında birkaç yara açılarak farklı ajanların etkileri incelenebilir. Yara yüzey alanı dijital fotoğraflar ve bazı yazılımlar aracılığıyla takip edilmektedir. Yaraların histolojik değerlendirmesi ve eksize edilen dokularda moleküler biyolojik analizlerin (mRNA, protein, apoptoz) yapılması da kolaydır. Dikkat edilmesi gereken en önemli konu, bazı türlerin açık yaralarının, granülasyon ve yeniden epitelizasyon oluşumuna kıyasla daha ziyade kontraksiyon ile iyileştirmesidir (örn. başta fare olmak üzere kemirgenler) (8).

Yanık Modelleri

Yara iyileşmesini ve termal yaralanmaya sistemik yanıtı incelemek için kullanılan pek çok yanma modeli tarif edilmiştir. Tam veya kısmi kalınlıkta yanık oluşturmak mümkündür. Yanık yarasının kalınlığı, yanma derinliğini belirleyen faktörlere bağlıdır: temas eden maddenin sıcaklığı, temas süresi, cilt kalınlığı ve kanlanma. Eğer kısmi kalınlıkta yanık isteniyorsa düşük derecede bir sıcaklık kısa süre ve daha kalın ciltlere uygulanmalıdır. Temas yanığı oluşturmak için alev veya kaynar suya yerleştirilmiş metal gibi yöntemler kullanılır. Haşlanma, alev, sıcak cisim gibi modellerin yanı sıra elektrik yanığı, yanık yarası kaynaklı sepsis gibi yanık modelleri tanımlanmıştır (28).

Kemirgenlerde yanık modellerinin önemli dezavantajlarından biri, yanık kaynaklı travmaya verilen cevabın şiddetli olması ve hayvanların araştırma bitmeden kaybedilmesidir. Diğer faktörler, farklı hayvan türlerin vücut yüzey alanlarının orantısal olarak insanlardan farklı olması, hayvanda oluşturulan belirli boyuttaki bir yaranın insandaki büyük yanıklarda meydana gelen sistemik değişikliklerin aynısını meydana getirip getirmediğinin tam olarak kestirilememesidir (8).

Donuk Modelleri

Yanık yara iyileşme modelleri kadar yaygın olmasa da, donma yaralarını inceleme amacıyla da modeller geliştirilmiştir. Bu modellerde temel yöntem aşırı soğutulmuş bir cisim belirli sürelerle hayvan derisine temasta tutmak ve bununla bağlantılı doku hasarını ölçmektir (29).

YARA İYİLEŞMESİNİN BOZULMUŞ OLDUĞU DURUMLAR/HASTALIKLAR İÇİN UYGULANAN MODELLER

İnsanda yara iyileşmesini bozan başlıca faktörler arasında malnütrisyon, diyabet, iskemik, yara enfeksiyonu, steroid ve kemoterapötik kullanımı, radyasyon sayılabilir. Bu faktörleri deney hayvanlarında incelemek için çeşitli modeller kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra bası yarası, venöz ülser, hipertrofik skar ve keloid gibi özel yara modelleri de sık görülen bazı klinik durumlar için modellemektir.

Malnütrisyon

Kötü beslenmenin iyileşmeyi engelleyen bir faktör olduğu, beslenme bozukluklarının yara iyileşmesi yanında genel olarak hastalıkların iyileşmesini de kısıtladığı iyi bilinmektedir. Diyetle

protein alımının sınırlandırıldığı çeşitli hipoproteinemi modelleri bulunmaktadır.

Yeterli kalori sağlayan fakat protein içeriği açısından sınırlı olan diyetler de dokuların onarılmasını ve yara iyileşmesini kısıtlamaktadır.

C vitamini, A vitamini, tiamin, çinko, bakır, metiyonin, sistein, arjinin, esansiyel yağ asitleri gibi spesifik bir besin maddesinin kısıtlanması da iyileşmenin bozulmasına veya gecikmesine neden olmaktadır (30, 31).

Enfeksiyon

Bakteri kolonizasyonu veya zayıf bir enfeksiyon gelişmesi enflamatuar süreçleri hızlandırarak yara iyileşmesini desteklemektedir. Makrofajlar iyileşme sürecinin temel düzenleyicileri olup bu hücrelerin uyarılması doku onarımını uyararak hızlandırır (32). Buna karşın, yara özellikle virülen bakteriler ile kaplanmışsa bakteri enzimlerinin olumsuz etkileri nedeniyle yara iyileşme süreci bozulur. Enfeksiyon modelleri lokal veya sistemik olarak geliştirilebilir. Lokal enfeksiyon modeli ile çalışmak basittir ve tekrarlanabilir sonuçların elde edilmesini sağlar; mikroorganizmanın bilinen konsantrasyonda yaraya lokal olarak uygulanmasından ibarettir (33).

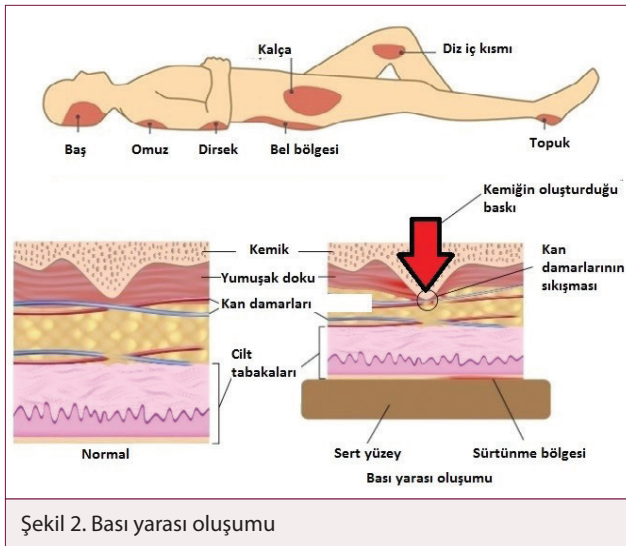
Sistemik enfeksiyon geliştirme yöntemlerinden en iyi bilineni deney hayvanlarına intravenöz veya intraperitoneal *Escherichia coli* infüzyonudur. Diğer bir yöntem, çekal ligasyon ve perforasyon (CLP) yöntemiyle oluşturulan deneysel peritonit modelidir. Kemirgenlerde polimikrobiyal abdominal sepsis oluşturmak için kullanılan oldukça standart diğer bir model asendan kolon stent peritoniti (CASP) modelidir. Bu modelde küçük bir stentin sıçan veya farenin asendan kolonuna cerrahi olarak yerleştirilmesi periton boşluğuna sürekli olarak bağırsak bakterilerinin sızmasına yol açar. Bu süreç peritonit, sistemik bakteriyemi, bağırsak bakterilerinin yol açtığı organ enfeksiyonu, lokal ve sistemik olarak proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokinlerin salınımı ile sonuçlanır (34).

İskemi

Zayıf kan akımı, doku ve deride oksijen eksikliğine, dolayısıyla dokularda hasar gelişmesine, mevcut yaraların da zor iyileşmesine neden olur; bacaklarda görülen, iyileşip tekrar oluşan kronik yaralar gibi. İskemik yara iyileşmesi oluşturmak için kullanılmakta olan "flep modeli" ve "damar ligasyonu modeli" ve "tavşan kulağı damar ligasyonu modeli" olarak bilinen birkaç model mevcuttur (36, 37).

Diyabet

Diyabetin önemli komplikasyonları olan ateroskleroza yol açan makrovasküler bozukluk, lokal kan dolaşımını sınırlayan mikrovasküler bozukluk, ciltte his kaybına yol açan nöropati, enfeksiyonla savaşabilme yeteneğinin zayıflaması diyabette yara iyileşmesini geciktiren temel faktörlerden olup küçük bir yaranın bile ciddi bir enfeksiyona yol açması ve sonunda amputasyona sebep olabilir. Ek olarak, hiperglisemi ile ilgili birçok metabolik değişiklik de yara iyileşmesini etkilemektedir (38).



Şekil 2. Bası yarası oluşumu

Diyabet modelleri insüline bağımlı (tip 1) veya insüline dirençli (tip 2) diyabeti temsil etmek üzere geliştirilmiştir. Deney hayvanlarına çeşitli ilaçlar uygulayarak veya genetik değişiklikler yoluyla diyabet oluşturulabilmektedir. Ancak başlıca dezavantajlar, hiperglisemi derecesinin hayvandan hayvana değişmesi ve kullanılan ilaçların T hücre fonksiyonunda değişme ve fago-sitozda azalma gibi yara iyileşmesinde bozulmaya yol açabilen diğer etkenlere yol açabilmesidir.

Deneysel diyabet oluşturulmasında başta fındık faresi, sıçan gibi kemirgenler yanında tavşan, primatlar gibi pek çok hayvan türü kullanılmaktadır. Genetik olarak diyabetik olan farelerin birçok suşu vardır. En sık kullanılan tür, diyabetik "db / db" fare-dir (C57BL / KsJdb / db veya C57BL / KsJ^{Lepr- / Lepr-}) (39, 40).

Homozigot mutant (db/db) farelerde leptin reseptörü yoktur ve dolayısıyla leptine yanıt alamadığından bu hayvanlarda tip 2 diyabet gelişir. Bu model büyüme faktörleri ve matris metalloproteinazlar gibi yara iyileşmesinde rol oynayan maddelerin incelenmesi için iyi bir araçtır. "Ob/ob" faresinde ise leptin geni yoktur ancak "db/db" farelerine kıyasla bu farelerde diyabet daha zayıf derecede gelişir (41).

İnsüline dirençli diyabet geliştiren ve doku onarımının bozulmuş olduğu sıçan (rat) türleri ise Zucker "fatty", JCR: LP-cp' dir. İnsüline dirençli diyabet geliştiren diğer fare türleri Agouti, Yeni Zelanda Obez ve Spiny' dir, fakat bu hayvanlarda yara iyileşmesi test edilmemiştir. İnsülin eksikliğine bağlı diyabet geliştiren başka hayvan türlerine ait genetik varyantlar da bulunmaktadır: Obez olmayan diyabetik fareler, BB Wistar sıçanları, Çin hamsterleri, Yucatan minyatür domuzu ve bazı köpek ve primat türleri.

İlaçlarla diyabet oluşturmada kullanılan (diabetojenik) ajanlar arasında ditizon, monosodyum glutamat, altın tiyoglukoz, fruktoz ve glukoz yükleme ve anti-insülin serumu bulunmaktadır. Tip 1 diyabet oluşturan alloxan ve streptozotosin ise yıllardan beri yaygın olarak kullanılan diyabet modelleridir (42). Strepto-

zotosin veya alloxan'ın neonatal sıçanlara uygulanması erişkin hayvanlarda Tip 2 diyabet oluşturur. Diğer taraftan erişkin sıçanlara streptozotosini takiben nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) uygulanmasıyla tip 2 diyabet oluşmaktadır.

Cerrahi diyabet modellerinde ise pankreasın rezeksiyonunu takiben Tip 1 diyabet oluşturmak mümkündür.

Bası Yaraları

"Yatak yarası" veya "decubitus ülseri" olarak da bilinen bası yaraları, vücudun fazla basınca maruz kalan kısımlarında oluşur. Sıklıkla yatalak hastalarda, fakat uzun süreli basınca maruz kalan her vücut bölgesinde, örneğin tekerlekli sandalyeye bağlı kişilerde oturma kemikleri üzerinde gelişebilir (Şekil 2).

Literatürde sıçan, tavşan, kobay, köpek ve domuzlarda geliştirilmiş bası yarası modelleri tanımlanmıştır (43-45). Örneğin yaranın altına, kasın üzerine gelecek şekilde bir bariyer yerleştirerek yarayı «germek» (27), cilt altına bir parça paslanmaz çelik ve ardından metal plaka üzerine bir mknatis yerleştirerek cilde baskı oluşturmak (46) veya plakayı kas altına yerleştirerek "bası yarası" oluşturma gibi metodlar uygulanmıştır.

Hipertrofik Skar ve Keloid

Hipertrofik skar, yara iyileşmesi sürecindeki bozukluk nedeniyle aşırı hücre üretimi sonucu anormal nedbe dokusu oluşmasıdır. Normalde yara iyileşme süreci tamamlandığında doku onarımı durur. Hipertrofik skarda ise, bağ dokusu oluşma miktarını düzenleyen lokal hormon/enzim mekanizmalarındaki bozukluk sonucu üretimin devam eder, kollajen aşırı miktarda oluşur ve kabarık bir nedbe dokusuna sebep olur. Hipertrofik skarlar başlıca göğüs, omuzlar, kulak memeleri, üst kol ve yanaklarda oluşur, en sık cerrahiden (%40- 70) ve yanık yaralarından (%90) sonra gözlenir, genellikle yara bölgesiyle sınırlıdır.

Keloid ise normal olarak ve tamamen iyileşmiş bir yara izinde, iyileşmeyi takip eden 6 ay 1 sene sonra, kaşıntı ve ağrı ile birlikte bağ dokusu (kollajen) üretiminin yeniden başlamasıyla oluşur. Keloidde oluşan nedbe dokusu yara sınırları içinde kalmayıp çevreye yayılır. Keloidin kanserden farkı, kanser dokusunda hücre sayısı artış gösterirken keloidde bağ dokusu artışı olmasıdır (47).

Hipertrofik skarları araştırmak amacıyla bir modelde bağımsızlık yetersizliği olan atimik ("çıplak") farelere insan hipertrofik skarları nakledilmiş, bir diğerinde iskemik tavşan kulağı modelinde kronik yara oluşturulmuş, ancak skarlar kalıcı olmadığından iki modelde de başarılı olunamamıştır. "Kırmızı Duroc Domuz"larda ise yüzeysel yaralar iz bırakmaz, ancak derin bir yara oluştuğunda iyileşme gecikir ve hipertrofik skar belirtileri gözlenir. En başarılı model ise 3D matrislerde üretilmiş keratinosit kültürlerine insan kaynaklı mezenkimal kök hücre eklenmesini içerir (48).

Steroidlerin, Kemoterapötiklerin ve Radyasyonun Yara İyileşmesine Etkileri

Akut veya kronik steroid ilaç uygulaması hemen hemen her tür iyileşme prosesini bozmak için kullanılabilir (49). Steroidlerin iltihabi baskılayıcı, hücre çoğalmasını engelleyici ve doku rejenerasyonunu bozucu etkileri A vitamini ve bazı büyüme faktörleri

ile reversibldir. Kemoterapötik ilaçlar ise hızlı çoğalan hücreleri öldürerek etki ederler; bu arada yaranın iyileşmesi için elzem olan rejeneratif hücrelerin yaraya göçünü ve proliferasyonunu da önlediklerinden yara iyileşmesini geciktirici ve bozucu tesirleri aşıkardır. Radyasyon da kemoterapiye benzer şekilde hücre proliferasyonunu, dolayısı ile doku onarımını engeller (50).

İNSANLARDA DOKU ONARIMI MODELLERİ

İnsan fetüsünde doku onarımının belirgin yara izi bırakmadan gerçekleşmesi, fetal hayvan modellerinin geliştirilmesine yol açmıştır: tavşan (51), fare (52), koyun (53). Bazı hayvan modelleri arasında fetal ciltteki yara iyileşme özelliklerinde farklılıklar olduğu, bu nedenle insandaki duruma ekstrapolasyonun güçleştiği görülmüştür. Örneğin fetal koyun eksizyonel cilt yaraları kontrakte olarak iyileşir, fetal tavşan eksizyonel yaraları iyileşmez, fetüs büyüdükçe genişlemeye devam eder. Etik kısıtlamalar nedeniyle insan fetal cilt yara iyileşmesi çalışmaları yapılamadığından, atimik (*nu/nu*) "çıplak" farelere yerleştirilen insan fetal cilt greftleri kullanılarak bir yara iyileşmesi modeli geliştirilmiştir (54). İnsan fetüs cilt greftlerinin yetişkin "çıplak" farelere subkütan olarak aktarıldıktan sonra oluşturulan yaranın iz bırakmadan iyileşebildiği, skarsız yara iyileşmesinin fetüs serumu ya da intrauterin amniyon sıvısına bağlı olmadığı ve subkütan greftlerin aksine, kütanöz fetal cilt greftlerin skar bırakarak iyileştiği gözlenmiştir. Bu model ile hem subkütan hem de kütan greftlerdeki spesifik büyüme faktörlerinin ve ekstraselüler matriks bileşenlerinin ekspresyonunu sistematik olarak çalışmak mümkündür.

Diğer modellerde insan fetüslerinden elde edilen dokular kullanılmaktadır. "Fetal doku araştırmaları"nda, hücre hatları oluşturmak veya bunları transplantasyon materyali olarak kullanmak amacıyla ölü fetüslerden alınan hücreler kullanılır. Fetal dokuların başlıca kaynağı indüklenmiş veya doğal düşüklerdir.

DeneySEL ve klinik kanıtlar, fetüsün yara oluşumuna erişkindekinden farklı şekilde yanıt verdiğini göstermektedir. Akut inflamasyon neredeyse hiç gelişmez, hyaluronik asit, yara matrisinin önde gelen bileşenidir, kollajen ise bol miktarda birikir, doku belirgin yara izi kalmadan onarılır. Yetişkin memelilerde ise sadece oral mukozada minimal veya hiç skar oluşumu olmadan rejeneratif iyileşme gerçekleşir. Skar ve fibroz, pek çok hastalığın ortak sorunu olduğundan, fetal yara iyileşmesini kontrol eden biyolojik mekanizmalar tanımlanarak yetişkin yara iyileşme sürecini modüle etmek için bu bulgulardan yararlanılmaktadır.

Son yıllarda fetal ve sağlam erişkin dermisi içeren veya taklit eden ürünler, umut verici klinik sonuçlarla "yara iyileşmesi pazarı"na sunulmaktadır (55).

İNSAN VE HAYVANDA ORAL MUKOZA MODELİ

Fetüs cildine benzer şekilde, insanda oral mukozada yara iyileşmesi cilttekine nazaran daha hızlı ilerler ve mukozal yaralarda nadiren skar oluşur. Bu ilginç bulguyu açıklayabilmek amacıyla Wong JW ve ark (56), yaptıkları deneylerde kırmızı Duroc domuzların oral mukozaya ve derilerinde yara iyileşmesi ve skar

gelişimini karşılaştırmış, ayrıca domuzlardaki oral mukozal yara iyileşmesini insanlarda oluşturulan benzer yaralarla kıyaslamışlardır. Bulgular, cilt ile karşılaştırıldığında yara oluşumundan 49 gün sonra domuz oral mukozasında hem klinik hem de histolojik düzeyde skar oluşumunda azalmaya işaret etmiştir. Skarlar da tip I prokollajen immünopozitif hücre ve fibronektin içeriği önemli ölçüde artmış, oral mukozal yaralarda uzun süreli tenascin-C birikmesi gözlenmiştir (57).

Domuz oral mukozal yaraları insan oral mukozal yaralarına moleküler kompozisyon, klinik ve histolojik skar skorları bakımından benzediğinden, domuz oral mukozasının skarsız yara iyileşmesini sağlayan biyolojik süreçleri incelemek için uygun bir model olduğu düşünülmektedir.

SONUÇ

Kronik iyileşmeyen yaralar, çok sayıda hastayı etkileyen, gerek hastaya, gerekse sağlık sistemine ciddi finansal yük getiren önemli sağlık sorunlarıdır. Kronik yaralar süregelen iltihaplı bir durum içinde olmalarına rağmen, dinamik özellik taşırlar ve uygun yara ve skar tedavisi, anomalitelerin tanımlanmasını, uygun ilaçların ve büyüme faktörlerinin uygulanmasını ve çevresel koşulların yönetimini gerektirir. Yara tedavisi teknolojileri, ilaç ve tıbbi cihaz pazarının için büyük bir bölümünü oluşturur; yara iyileşmesinde/kapanmasında yer alan ürünlerin pazardaki payları 15 milyar doları aşmış, yara izi önleme ve giderme ürünlerinde ise bu pay 12 milyar dolara ulaşmıştır (58). Son zamanlarda, yara tedavisindeki teknolojik gelişmelerle birlikte önemli ilerlemeler kaydedilmiştir, ancak bu gelişmelere rağmen yara tedavisi alanındaki deneysel araştırmalar, yara iyileşmesindeki karmaşık yapı ve hasta çeşitliliği nedeniyle hala önemini korumaktadır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: The author has no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The author declared that this study has received no financial support.

REFERENCES

- 1 Mercandetti M, Cohen AJ. Wound healing and repair. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1298129-overview>
- 2 Macdonald J, Asiedu K. WAWLC: World Alliance for Wound and Lymphedema Care. Wounds 2010; 22: 55-9.
- 3 Rajpaul K. Biofilm in wound care. Br J Community Nurs 2015; Suppl Wound Care: S6, S8, S10-1. [CrossRef]
- 4 Larsen JA, Overstreet J. Pulsed radio frequency energy in the treatment of complex diabetic foot wounds: two cases. J Wound Ostomy Continence Nurs 2008; 35: 523-7. [CrossRef]

5. Öztöpalan DF, Işık R, Durmuş AS. Yara iyileşmesinde büyüme faktörleri ve sitokinlerin rolü. *Dicle Üniv Vet Fak Derg* 2017; 10: 83-8.
6. Coşkun Ö, Uzun G, Dal D ve ark. Kronik yarada tedavi yaklaşımları. *Gülhane Tıp Derg* 2016; 58: 207-28.
7. Shih B, Garside E, McGrouther DA, Bayat A. Molecular dissection of abnormal wound healing processes resulting in keloid disease. *Wound Repair Regen* 2010; 18: 139-53. [\[CrossRef\]](#)
8. Greenhalgh DG. Models of wound healing. *J Burn Care Rehabil* 2005; 26: 293-305. [\[CrossRef\]](#)
9. Bettinger DA, Yager DR, Diegelmann RF, Cohen IK. The effect of TGF-beta on keloid fibroblast proliferation and collagen synthesis. *Plast Reconstr Surg* 1995; 98: 827-33. [\[CrossRef\]](#)
10. Aydın OE, Tan Ö, Çinal H, Kara M, Çakmak MA. Deneysel Yara Modelleri. *Türkiye Klinikleri J Plast Surg-Special Topics* 2015; 4: 5-11.
11. Strande LF, Foley ST, Doolin EJ, Hewitt CW. In vitro bioartificial skin culture model of tissue rejection and inflammatory/immune mechanisms. *Transplant Proc* 1997; 29: 2118-9. [\[CrossRef\]](#)
12. Emanuelsson P, Kratz G. Characterization of a new in vitro burn wound model. *Burns* 1997; 23: 32-6. [\[CrossRef\]](#)
13. Nandi S, Brown AC. Characterizing cell migration within three-dimensional in vitro wound environments. *J Vis Exp* 2017; 126: doi: 10.3791/56099. [\[CrossRef\]](#)
14. Dorsett-Martin WA. Rat models of skin wound healing: a review. *Wound Repair Regen* 2004; 12: 591-9. [\[CrossRef\]](#)
15. Sullivan TP, Eaglstein WH, Davis SC, Mertz P. The pig as a model for human wound healing. *Wound Repair Regen* 2001; 9: 66-76. [\[CrossRef\]](#)
16. Wong VW, Sorkin M, Glotzbach JP, Longaker MT, Gurtner GC. Surgical approaches to create murine models of human wound healing. *J Biomed Biotechnol* 2011; doi: 10.1155/2011/969618. [\[CrossRef\]](#)
17. Reid RR, Said HK, Mogford JE, Mustoe TA. The future of wound healing: Pursuing surgical models in transgenic and knockout mice. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 578-85. [\[CrossRef\]](#)
18. Diegelmann RF, Lindblad WJ, Cohen IK. A subcutaneous implant for wound healing studies in humans. *J Surg Res* 1986; 40: 229-37. [\[CrossRef\]](#)
19. Kurkinen M, Vaheri A, Roberts PJ, Stenman S. Sequential appearance of fibronectin and collagen in experimental granulation tissue. *Lab Med* 1980; 43: 47-51. [\[CrossRef\]](#)
20. Sprugel KH, McPherson JM, Clowes AW, et al. Effects of growth factors in vivo: I. Cell ingrowth into porous subcutaneous chambers. *Am J Pathol* 1987; 129: 601-13.
21. Viljanto J. Cellstick: a device for wound healing studies in man. Description of the method. *J Surg Res* 1976; 20: 115-9. [\[CrossRef\]](#)
22. Diegelmann RF, Kim JC, Lindblad WJ, Smith TC, Harris TM, Cohen IK. Collection of leukocytes, fibroblasts, and collagen within an implantable reservoir tube during tissue repair. *J Leukocyte Biol* 1987; 42: 667-72. [\[CrossRef\]](#)
23. Schilling JA, Joel W, Shurby HM. Wound healing: a comparative study of the histochemical changes in granulation tissue contained steel wire mesh cylinders and polyvinyl sponges. *Surgery* 1959; 46: 702-10.
24. Hunt TK, Twomey P, Zedfeldt B, Dunphy JE. Respiratory gas tensions and pH in healing wounds. *Am J Surg* 1967; 114: 302-7. [\[CrossRef\]](#)
25. Wong VW, Beasley B, Zepeda J, Dauskardt RH, Yock PG, Longaker MT, et al. A Mechanomodulatory Device to Minimize Incisional Scar Formation. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2013; 2: 185-94. [\[CrossRef\]](#)
26. Kilpadi DV, Lessing C, Derrick K. Healed porcine incisions previously treated with a surgical incision management system: mechanical, histomorphometric, and gene expression properties. *Aesthetic Plast Surg* 2014; 38: 767-78. [\[CrossRef\]](#)
27. Galiano RD, Michaels VJ, Dobryansky M, Levine JP, Gurtner GC. Quantitative and reproducible murine model of excisional wound healing. *Wound Repair Regen* 2004; 12: 485-92. [\[CrossRef\]](#)
28. Greenhalgh DG, Gamelli RL. Immunomodulators and wound healing. *J Trauma* 1987; 27: 510-4. [\[CrossRef\]](#)
29. Auerbach LJ, Galvez MG, De Clerck BK, Glotzbach J, Wehner MR, Chang EI, et al. A novel mouse model for frostbite injury. *Wilderness Environ Med* 2013; 24: 94-104. [\[CrossRef\]](#)
30. Levenson SM, Gruber CA, Rettura G, Gruber DK, Demetriou AA, Seifter E. Supplemental vitamin A prevents the acute radiation-induced defect in wound healing. *Ann Surg* 1984; 200: 494-512. [\[CrossRef\]](#)
31. Alvarez OM, Gilbreath RL. Thiamine influence on collagen during the granulation of skin wounds. *J Surg Res* 1982; 32: 24-31. [\[CrossRef\]](#)
32. DeHaan BB, Ellis H, Wilks M. The role of infection on wound healing. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 138: 693-700.
33. Levenson SM, Kan-Gruber D, Gruber C, Molnar J, Seifter E. Wound healing accelerated by *Staphylococcus aureus*. *Arch Surg* 1983; 118: 310-20. [\[CrossRef\]](#)
34. Traeger T, Koerner P, Kessler W, Cziupka K, Diedrich S, Busemann A, et al. Colon Ascendens Stent Peritonitis (CASP) - a Standardized Model for Polymicrobial Abdominal Sepsis. *J Vis Exp* 2010; 46: doi: 10.3791/2299. [\[CrossRef\]](#)
35. Buras JA, Holzmann B, Sitkovsky M. Animal Models of sepsis: setting the stage. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 854-65. [\[CrossRef\]](#)
36. Corral CJ, Siddiqui A, Wu L, Farrell CL, Lyons D, Mustoe TA. Vascular endothelial growth factor is more important than basic fibroblastic growth factor during ischemic wound healing. *Arch Surg* 1999; 134: 200-5. [\[CrossRef\]](#)
37. Serin ve Bayramiçli M. Experimental Rat Flap Models 2018; Available from: <https://www.intechopen.com/books/issues-in-flap-surgery/experimental-rat-flap-models> [\[CrossRef\]](#)
38. Greenhalgh DG. Wound healing and diabetes mellitus. *Clin Plastic Surg* 2003; 30: 37-45. [\[CrossRef\]](#)
39. Brown RL, Breeden MP, Greenhalgh DG. PDGF and TGF-alpha act synergistically to improve wound healing in the genetically diabetic mouse. *J Surg Res* 1994; 56: 562-70. [\[CrossRef\]](#)
40. Tsuboi R, Rifkin DB. Recombinant basic fibroblast growth factor stimulates wound healing in healing-impaired db/db mice. *J Exp Med* 1990; 172: 245-51. [\[CrossRef\]](#)
41. Goodson WH III, Hunt TK. Wound collagen accumulation in obese hyperglycemic mice. *Diabetes* 1986; 35: 491-5. [\[CrossRef\]](#)
42. Rerup CC. Drugs producing diabetes through damage of insulin secreting cells. *Pharmacol Rev* 1970; 22: 485-518.
43. Daniel RK, Wheatley DC, Priest DL. Pressure sores and paraplegia: an experimental model. *Ann Plast Surg* 1985; 15: 41-9. [\[CrossRef\]](#)
44. Hyodo A, Reger SI, Negami S, Kambic H, Reyes E, Browne EZ. Evaluation of a pressure sore model using monoplegic pigs. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96: 421-8. [\[CrossRef\]](#)
45. Peirce SM, Skalak TC, Rodeheaver GT. Ischemia reperfusion injury in chronic pressure ulcer formation: A skin model in the rat. *Wound Rep Reg* 2000; 8: 68-76. [\[CrossRef\]](#)
46. Reid RR, Sull AC, Mogford JE, Roy N, Mustoe TA. A novel murine model of cyclical cutaneous ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res* 2004; 116: 172-80. [\[CrossRef\]](#)
47. Shaheen A. Comprehensive review of keloid formation. *Clin Res Dermatol* 2017; 4: 1-18. [\[CrossRef\]](#)
48. Van den Broek LJ, Limandjaja GC, Niessen FB, Gibbs S. Human hypertrophic and keloid scar models: principles, limitations and

- future challenges from a tissue engineering perspective. *Exp Dermatol* 2014; 23: 382-6. [\[CrossRef\]](#)
49. Laato M, Heino J, Kahari VM, Niinikoski J, Gerdin B. Epidermal growth factor (EGF) prevents methylprednisolone-induced inhibition of wound healing. *J Surg Res* 1989; 47: 354-9. [\[CrossRef\]](#)
50. Reinisch JF, Puckett CL. Management of radiation wounds. *Surg Clin N Am* 1984; 64: 795-802. [\[CrossRef\]](#)
51. Somasundaram K, Prathrap K. Intra-uterine healing of skin wounds in rabbit foetuses. *J Pathol* 1970; 100: 81-6. [\[CrossRef\]](#)
52. Whitby DJ, Ferguson MW. The extracellular matrix of lip wounds in fetal, neonatal and adult mice. *Development* 1991; 112: 651-68.
53. Longaker MT, Chiu ES, Adzick NS, Stern M, Harrison MR, Stern R. Studies in fetal wound healing. V. A prolonged presence of hyaluronic acid characterizes fetal wound fluid. *Ann Surg* 1991; 213: 292-6. [\[CrossRef\]](#)
54. Lorenz HP, Longaker MT, Perkoča LA, Jennings RW, Harrison MR, Adzick NS. Scarless wound repair: a human fetal skin model. *Development* 1992; 114: 253-9.
55. Moore AL, Marshall CD, Barnes LA, Murphy MP, Ransom RC, Longaker MT. Scarless wound healing: Transitioning from fetal research to regenerative healing. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2018; 7: doi: 10.1002/wdev.309. [\[CrossRef\]](#)
56. Wong JW, Gallant-Behm C, Wiebe C, Mak K, Hart DA, Larjava H, et al. Wound healing in oral mucosa results in reduced scar formation as compared with skin: Evidence from the red Duroc pig model and humans. *Wound Repair Regen* 2009; 17: 717-29. [\[CrossRef\]](#)
57. Midwood KS, Chiquet M, Tucker RP, Orend G. Tenascin-C at a glance. *J Cell Sci* 2016; 129: 4321-7. [\[CrossRef\]](#)
58. Han G, Ceilley R. Chronic wound healing: a review of current management and treatments. *Adv Ther* 2017; 34: 599-610. [\[CrossRef\]](#)