

Bölüm 1

YARA İYİLEŞMESİ

Serkan BİLGİN¹

Günümüzde moleküler biyolojideki ilerlemeler, yara iyileşmesinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Optimal iyileşme için karmaşık moleküler süreçler uygun ve kesin olmalıdır. Son yıllarda, normal ve anormal yara iyileşmesini inceleyen literatürler katlanarak artmaktadır. Yara iyileşmesini hızlandırma yetenekleri için çok sayıda büyüme faktörü izole edilmiş ve test edilmiştir (Werner & Grose,2003), (Clark,2013). Yeni doku kültürü teknikleri kullanılarak yapılmış çalışmalar, iyileşme sürecinde, çeşitli hücrelerin iyi düzenlenmiş rollerini açıklığa kavuşturmuştur (Bell & ark.,1981). Özellikle fetal sistem üzerine yapılan çalışmalarda elde edilen minimal yara izi sonuçları yara iyileşmesinde yeni bakış açılarının oluşmasına yol açmıştır (Longaker & ark.,1991), (Longaker & ark.,1994), (Mackool & ark.1998). 2000'li yılların başlarında çalışmalarına başlanan transgenik hayvan modelleri deneylerinin yaygınlaşması sonucunda, iyileşme sürecindeki yaralarda hangi proteinlerin hangi işlevi olduğunu anlamamız daha da kolaylaşmıştır (Martin,1997). Bu sebeple yara onarım sürecine ilişkin bilgilerin entegrasyonu, yeni tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olabilir.

Normal Yara İyileşmesinin Temel Özellikleri

Cildin yaralanması sonucu, iltihaplanma, yeni doku oluşumu ve doku tadilatı dahil olmak üzere bir dizi olay başlar ve bu da yaralı bölgenin en azından kısmi rekonstrüksiyonuna yol açar (Clark,1996). Onarım işlemi, çeşitli büyüme faktörlerinin, sitokinlerin ve düşük moleküler ağırlıklı bileşiklerin, yaralı kan damar serumundan ve degranüle edici trombositlerden salınmasıyla, yaralanmadan hemen sonra başlatılır. Ciltte bulunan kan damar yapısının bozulması ayrıca çapraz bağlı fibrin ve kandaki fibronektin, vitronektin ve trombospondin gibi hücre dışı matriks proteinlerinden oluşan bir kan pıhtısı oluşumuna yol açar (Clark,1993). Meydana gelen bu kan pıhtısının dış çevrede bulunan mikroorganizmalara karşı bir engel olması yanında ayrıca iyileştirme işleminin sonraki aşamalarında gerekli olan büyüme faktörlerinin rezervuarı olarak da işlevleri vardır. Yaralanmadan birkaç saat sonra, enflamatuar hücreler yara dokusunda görülmeye başlarlar. Yara yerine ilk gelen hücre nötrofiller iken bunu monositler ve lenfositler izler. Kontamine edici mikroorganizmalara karşı savunma olarak çok çeşitli proteinazlar ve reaktif oksijen türleri üretirler ve hücre döküntülerinin fagositozunda rol

¹Batman Bölge Devlet Hastanesi Acil Tıp Kliniği, serk42@hotmail.com

oyunlar. Bütün bu savunma fonksiyonlarına ek olarak, enflamatuar hücreler de yara onarımının proliferatif fazını başlatan önemli bir büyüme faktörü ve sitokin kaynağıdır. Son olarak yara kenarındaki keratinositlerin göçü ve çoğalması başlar ve bunu yaranın çevresindeki dermal fibroblastların çoğalması izler. Bu hücreler daha sonra geçici matrikse göç eder ve büyük miktarda hücre dışı matriks biriktirir. Ayrıca, yara fibroblastları kasılma özelliği kazanır ve yara kasılmasında önemli bir rol oynayan hücre tipi olan myofibroblastlara dönüşür. Anjiyogenez ile yeni kan damarlarının oluşumu meydana gelir. Elde edilen yara bağ dokusu, çok sayıda kılcal damarın tanecikli görünümü nedeniyle granülasyon dokusu olarak bilinir. Son olarak, sürekli kollajen sentezi ve kollajen katabolizması ile karakterize edilen granülasyon dokusundan olgun yara izine bir geçiş meydana gelir. Oluşan bu skar dokusu mekanik olarak yetersiz ve anatomik olarak normal deride görülen saç kökleri, yağ bezleri ve ter bezleri gibi ekleri yoktur. Skarlaşma ayrıca aşırı olabilir ve hipertrofik skarlara ve keloidlere yol açar (Mackool, Gittes & Longaker,1998), (Martin ,1997).

Epidermis ile sınırlı olan yaralanmalara erozyon denir. Yaralanma dermisi de içine alacak kadar derine inmiş ise o zaman ülser olarak adlandırılır. Ülserler, adneksal yapıların tutulumu ile orta-dermise kadar uzanım göstermesi ile kısmi kalınlıkta ülser olarak veya tüm dermisi tutması ile tam kalınlıkta olmak üzere ikiye ayrılabilirler. Mevcut yaraların derinliği, bu yaranın skar ile iyileşip iyileşmediğini belirlediğinden özellikle ilgi çekicidir (Dunkin & ark.,2007). Dermal yaralanmalar çoğu zaman skarla iyileşirken, erozyonlar skar izi olmadan iyileşebilirler. Özellikle kısmi kalınlıktaki yaraların, kıl folliküllerinde ve yara yatağında keratinosit rezervuarına sahip olması bu yaraların yara yatağından ve kenarlarından iyileşmesine olanak sağlar. Ancak tam kalınlıkta yaralanmalar yüzey geriliminin artması nedeniyle kozmetik şekil bozukluğuna neden olabilir. Tam kalınlıkta yaralarda yüzey geriliminin artmasının nedeni tam olarak belli olmazken fibroblastlara veya miyofibroblastlara bağlı olduğu düşünülmektedir (Berry & ark.,1998).

Primer ve Sekonder Yara İyileşmesi

Primer yara iyileşmesi, yara kenarları yaklaştırılması veya kapatılması tekniği kullanılarak genellikle sütür veya zımba yardımıyla onarılan yara şeklindedir. Uç uca yapılan kapatma uygulamaları, greftler ve flepler primer yara iyileşmesi için uygulanan yaygın cerrahi tekniklerdir.

Sekonder yara iyileşmesi, bir yaranın kendi kendine iyileşmesine izin verilmesidir. Bir yaranın sekonder iyileşme süreci için gereken zamanın belirlenmesinde birçok etken vardır. Yaranın derinliği (yani derin yaralar, yüzeysel yaralardan daha uzun sürer), yaranın anatomik konumu (örneğin içbükey yüzeyler dışbükey yüzeylerden daha iyidir), yaranın damarsal olarak beslenme durumu (damar çapının daha dar olması daha hızlı kapanma), altta yatan komorbiditeler (örneğin, diyabet, tütün kullanımı) ve sekonder enfeksiyonlar bu süreci belirleyen faktörlerdir (Zitelli,1984).

Farklılıklar göz önüne alınmaksızın, yara iyileşmesinin hem primer hem de sekonder formları, aşağıda tarif edildiği gibi iyileşmenin dört aşamasına uğrar.

Yara İyileşmesi Fazları

İyileşme süreci tüm fazları ile değerlendirildiği zaman normal iyileşme ile ilgili temel moleküler ve biyolojik süreçler birbiriyle koordineli bir şekilde devam ederken fazlar arası geçiş keskin sınırlarla bölünemez. Yine de onarım işlemini birbirileri ile koordineli dört aşamada değerlendirmek gerekmektedir (Tablo 1).

1. Hemostaz
2. Enflamasyon
3. Proliferasyon
4. Remodeling

1. Hemostaz

Yara iyileşmesinin hemostaz fazında amaç, ilk yaralanmanın neden olduğu kan ve lenfatik sıvının dışarı akışını durdurmaktır. Hemostatik cevap hızlı, lokalize ve dikkatle düzenlenmelidir. Vazokonstriksiyon, yaralanmaya verilen ilk ve hızlı bir yanıttır, burada damar endotelyumunun bozulması, damarın spazm oluşturmaya neden olan tromboksanlar ve prostaglandinler gibi enflamatuvar faktörleri salgılar (Baum & Arpey,2005). Trombositler, yara iyileşmesinin bu ilk aşamasında yer alan ana hücre tipi olarak kabul edilir. Cilt yaraları ile ilgili trombositlerin aktivasyonuna kollajen ve trombin gibi güçlü trombosit aktivatörleri aracılık eder. Trombositler vasküler bozulma yerinde aktive edilir ve kanamayı durdurmak için ilk yanıt olarak bir trombosit tıkaçı oluşmasını sağlarlar. Aktifleştirildikten sonra, trombositler önemli yapısal değişikliklere uğrar ve bu da onları son derece yapışkan hale getirir. Ekstrinsik ve intrinsik pıhtılaşma yolları da yara-dan salınan faktörler tarafından aktive edilir ve fibrin çapraz bağlı pıhtı oluşumu ile sonuçlanır (Broughton, Janis & Attinger,2006), (Packham,1994). Pıhtıda bulunan trombositler aynı zamanda, enflamatuvar hücrelerin ve fibroblastların yara bölgesine göçünü destekleyen büyüme faktörlerini ve proinflamatuvar sitokinleri de serbest bırakır (Szpaderska & ark.,2003).

2. Enflamasyon

Yara iyileşmesinin enflamasyon safhasında hedef, enfeksiyona sebep olabilecek mikroplarla mücadele etmek ve gerekli büyüme faktörlerini serbest bırakmak için enflamatuvar hücreleri yara çevresine getirmektir. Enflamatuvar fazın erken evresi polimorfonükleer lökositler (PMNL) tarafından baskınken daha sonraki aşamada makrofajlar baskındır. Yaralanmadan 6 saat sonra, yara içinde PMNL' ler kolayca bulunur ve maksimum sayıları 24-48 saatte elde edilir. PMNL' ler doku debridmanında ve enfeksiyöz ajanların kontrolünde önemli bir rol oynar. Reaktif oksijen radikalleri (ROS) ve proteazlar dahil olmak üzere çeşitli antimik-

robiyal maddeler salmaktadırlar. Aktive olmuş PMN' ler ayrıca IL-8 ve TNF gibi proinflatuar sitokinler salgırlar (Hart,2002).

Yaralanmadan 2-3 gün sonra, monositler etraftaki kan damarlarından yara bölgesine girerler. Damardan çıktuktan sonra monositler makrofaj olarak adlandırılır. Erken inflamatuvar faz sırasında makrofajlar PMNL'lerin yanında çalışır. Bu makrofajlar M1 makrofajları olarak adlandırılır ve IL-1, nitrik oksit üretimini ve enfeksiyöz ajanların temizlenmesini içeren enflamatuvar özellikler sergiler. Enflamatuvar fazın sonraki aşamalarına (3-4 gün) girerken, makrofajlar bir anti-enflamatuvar, profibrotik fenotip şeklinde hareket ederler. Enflamatuvar fazın bu bölümünde baskın olan makrofajlar M2 makrofajları olarak adlandırılır. M2 makrofajları, IL-10 üretirler ve debrislerin yok edilmesinde, anjiyogenezde ve doku yeniden biçimlenmesinde rol oynar. M2 makrofajları aynı zamanda, yaralanmış dokuyu çevreleyen yaralanmamış dokudan yara bölgesine fibroblastların alınmasına yardımcı olan TGF- β gibi büyüme faktörlerini de üretir (Koh & DiPietro,2011), (Mosser & Edwards,2008), (Mahdavian & ark.,2011). Fibroblastların yara yerinde görülmesi yara iyileşmesinin bir sonraki aşamasına, Proliferatif Faz'a yol açar.

3. Proliferasyon

Yara iyileşmesinin proliferatif fazında amaç, yaralanma bölgesinde sağlıklı granülasyon dokusu yaratmaktır. Ortamda bulunan üç hücre granülasyon dokusunun oluşumunda rol alır: Makrofajlar, fibroblastlar ve endotel hücreleri. Yaralanmadan 5-7 gün sonra makrofajlar tarafından toplanan fibroblastlar ağırlıklı olarak Tip III kollajeni kullanarak yeni kollajenin ortaya çıkmasına yardımcı olurlar ve sonuçta sağlam yapılı fibroz yapı oluşur. Kollajene ek olarak, fibroblastlar glikozaminoglikanlar, fibronektin ve tenaskin salgırlar. Bu maddeler hücre dışı yara matriksinin bileşenleridir ve hücre yapışmasını, göçünü ve çoğalmasını kolaylaştırmaya yardımcı olurlar (Darby & ark.,2014).

Makrofajlar, diğer faktörlerin yanı sıra *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* üretimi yoluyla yeni kan damarlarının (diğer bir deyişle anjiyogenez) başlanmasına yardımcı olur (Jetten & ark.,2014). Ekstraselüler yara matriksinde bulunan VEGF ve proteinler, endotel hücreleri aktive etmeye yardımcı olur (Wilgus & DiPietro,2012). Endotel hücrelerinin oluşturduğu yeni kan damarları, metabolik olarak aktif yara dokusunun gerektirdiği besinleri sağlamanın yanı sıra hipoksik ve asidik ortamı tersine çevirmeye yardımcı olur. Sağlıklı granülasyon dokusu son derece vasküler olup pembe-kırmızı bir renk verir. Ekstraselüler matriks ile sağlanan bir çerçeve yanı sıra iyi bir vasküler besin kaynağı ile keratinositler yeniden epitelizasyona yol açan granülasyon dokusuna yönlendirilir. Yaralanma derinliğine bağlı olarak, keratinositler yara bölgesinin çevresine ve / veya adneksiyal yapılara girebilir. Keratinosit Büyüme Faktörü tarafından uyarılan keratinositlerin göçü ve çoğalması sonu-

cunda yarayı köprüleyen ince bir epitel tabakası meydana gelir (Guo & Dipietro,2010).

Temiz ve kirlenmemiş bir yarada, yara iyileşmesinin proliferatif fazı 4 hafta sürebilir, bundan sonra iyileşmenin dördüncü aşaması, remodeling (yeniden biçimlendirmeye) safhası başlar.

4. Remodeling

Yara iyileşmesinin remodeling aşamasında yara, ilk yaralanma meydana geldikten sonra yıllarca sürebilen sabit değişiklikler geçirir. Granülasyon dokusunun skar dokusuna dönüşümünde yatan mekanizmalar büyük ölçüde belirsizdir. Proliferatif fazda oluşan yara matriksi bozulur ve yeni bileşenler sentezlenir. Bu bozunma ve sentez arasındaki denge, bir skarın normal veya anormal olup olmadığını (örneğin atrofik skar, hipertrofik skar, keloid) belirler (Bayat, McGrouther & Ferguson,2003). Remodeling aşamasında, fibroblastlar yarayı kontrakte etmeye yardımcı olan miyofibroblastlara dönüştürülür ve ayrıca geçici hücre dışı matriksin kalıcı kollajenöz matrikse yer değiştirmesi de bu aşamadır. Maksimum kontraksiyon 12. haftada başarılı ve sonuçta oluşan yeni yaranın direnci, orijinal cildin kontraksiyon direncinin%80'i kadardır (Diegelmann & Evans,2004). Sonuç olarak, remodeling aşamasında, vasküler yapılar gerilemektedir ve herhangi bir rezidüel inflamatuvar hücrenin apoptosisi veya sızıntısı vardır.

Tablo 1. Yara İyileşmesinin Fazları

İyileşme Fazı	Yaralanma Sonrası Zaman	Fazda Katılan Hücreler	İşlev Veya Etkinlik
1. Hemostasis	Hemen	• Plateletler	• Pıhtılaşma • Büyüme faktörlerinin serbest bırakılması
2. Enflamasyon	1-4 Günler	• Nötrofiller • Makrofajlar • Monositler	• Fagositoz
3. Proliferasyon	4-21 Günler	• Makrofajlar • Perisitler • Lenfositler • Anjiyositler • Nörositler • Fibroblastlar • Keratinositler • Epitel	• Tamir hatasını tespit etme • Cilt fonksiyonunu yeniden kurmak • Cildin kapatması
4. Remodeling	Gün 21-2 Yıl.	• Fibrositler • Fibroblastlar	• Yüzey gerilimini geliştirmek

Anormal Yara İyileşmesi

Normal yara iyileşmesi sonucu oluşan olgun skar normal cildin eşdeğeri değildir, ancak cildin bariyerini restore etme amacına ulaşılır. İyileşme fazlarının sonucunda meydana gelen normotrofik skar, yara iyileşme yanıtlarının spektrumundaki orta noktayı temsil eder. Hipertrofik yara veya keloid şeklinde sonuçlanan yara iyileşmeleri, aşırı aktif şekilde gerçekleşen iyileşme süreci sonucunda meydana gelir. Kronik yaralarda ve atrofik skarlarda ise iyileşme süreci yetersizdir veya çoğu kez eksiktir. Fonksiyonel yara iyileşmesi önemli bir klinik ve sosyoekonomik problemdir.

Kronik Yaralar

Kronik bir yara, 6 hafta boyunca devam eden iyileşmeyen bir yaradır ve genellikle kendi başına bir hastalık varlığı yerine alta yatan bir hastalığın belirtisidir. Eksik iyileşme sonucu oluşan kronik yaraya yol açan en sık faktörler arasında venöz yetmezlik, iskemi, diyabet; daha az görülen nedenler olarak da vaskülit, hiperkoagulopati, yetersiz beslenme ve bazı uygun olmayan terapiler (örneğin hidroksiüre) gösterilebilir (Stadelmann, Digenis & Tobin,1998) , (Nwomeh, Yager & Cohen,1998) , (Falanga,2004), (Goldman,2004), (Velnar, Bailey & Smrkolj,2009). Düşük kan akımı, düzensiz enflamatuvar yanıt, yara yeri enfeksiyonu ve büyüme faktörü eksikliği kronik yara oluşumuna katkıda bulunabilir. Sebep ne olursa olsun kronik bir yara, hücre çoğalması ve göçünde proteolizi ve bozulmaları artırmıştır. İnflamatuvar hücreler, başta PMN'ler ve M1 makrofajları, kronik bir yara içinde yüksek sayılarda mevcut olabilir ve bunun sonucunda da hücre dışı matriks ve çevre hücrelere zarar veren reaktif oksijen radikallerinin (ROS) üretimine yol açar (Brancato & Albina,2011). Ayrıca, ROS ve enflamatuvar hücreler tarafından üretilen diğer faktörler proteolitik enzimlerin üretimini indükler. Bu proteolitik enzimler, keratinositlerin yara bölgesine göçünü engelleyen ve bu nedenle yeniden epitelizasyonu önleyen hücre dışı matris bileşenlerini bozar (Yager & Nwomeh,1999), (Tregrove & ark.,1999). Miyofibroblastlar da kronik yara ortamından etkilenir ve sayılarındaki bir azalma gecikmiş iyileşmeye yol açar (Van De Water, Varney & Tomasek,2013).

Fibroproliferatif Bozukluklar

Hipertrofik ve keloidal skarlaşma fazla skar dokusunun varlığı ile tanımlanır. Hipertrofik skarlarda fazla skar dokusu, hasarın orijinal sahasının sınırı ile sınırlıdır; keloidal skarlarda ise yara izi dokusu hasar bölgesinin ötesine uzanır. Hipertrofik skarlaşma, yara iyileşmesinin uzun süreli enflamatuvar fazı ile ilişkilidir. Ayrıca, bazı yaralanma tipleri de hipertrofik skar oluşumu için bir eğilime sahiptir (örn yanık yaralanması ve derin dermiste travma) (Zhu & ark.,2013). Diğer yandan keloid skarları, henüz kesinleşmemiş bir genetik etkiye sahiptir. Keloid oluşumu ağırlıklı olarak koyu tenli bireylerde görülür ve kalıtsallık eğilimi

vardır. Hem hipertrofik hem de keloid yara izleri kozmetik olarak üzücü olabilir ve kontraktürlere sekonder zayıflatıcı olabilir. Bu bozuklukların patofizyolojisini tam olarak anlamadığımız için, özellikle keloidler için etkili tedavi sınırlıdır (Al-Attar & ark.,2006). Keloidlerde ve skarlarda bulunan fibroblastların normal deridekilerden fonksiyonel olarak farklı olduğu bulunmuştur. Apoptoza girmek veya kollajen üretimini azaltmak yerine keloidlerde ve hipertrofik skarlardaki fibroblastlar aktif kalır. Hipertrofik skarlardaki fibroblastlardan bir profibrotik sitokin olan TGF- β salınımının daha yüksek seviyelerde olduğu ve kollajeni ayıran kollajenaz seviyelerinin daha düşük görülmüştür (Tuan & Nichter,1998). Hipertrofik skarlara kıyasla, keloidal fibroblastlar hiperproliferatifdir ve Tip I kollajen oranında Tip I ile Tip III kollajen oranında artmış Tip I kollajen seviyeleri görülmüştür (Uitto & ark.,1985).

Cilt sağlığı çeşitli iç ve dış faktörlerden etkilenebilmektedir ve bu faktörler ayrıca yara iyileşmesini de etkilemektedir. Bu nedenle, cilt sağlığının devamlılığını sağlamak ve yaraların iyileşmesini desteklemek için klinisyenlerin hem cilt anatomisinin karmaşık yapısını hem de yara iyileşmesi süreçlerini bilmesi, uygun tedavi protokollerini planlaması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Al-Attar, A. Mess, S. Thomassen, J. M. Kauffman, C. L. and Davison, S. P. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg* 117(1), 286–300 (2006).
2. Baum, C. L. and Arpey, C. J. Normal cutaneous wound healing: Clinical correlation with cellular and molecular events. *Derm Surg* 31(6), 674–86 (2005); discussion 86.
3. Bayat, A. McGrouther, D. A. and Ferguson, M. W. Skin scarring. *Br Med J*. 326(7380), 88–92 (2003).
4. Bell, E. Ehrlich, H. P. Buttle, D. J. and Nakatsuji, T. Living tissue formed in vitro and accepted as skin-equivalent tissue of full thickness. *Science* 211(4486), 1052–1054 (1981).
5. Berry, D. P. Harding, K. G. Stanton, M. R. Jasani, B. and Ehrlich, H. P. Human wound contraction: Collagen organization, fibroblasts, and myofibroblasts. *Plast Reconstr Surg* 102(1), 124–131 (1998); discussion 32–34.
6. Brancato, S. K. and Albina, J. E. Wound macrophages as key regulators of repair: Origin, phenotype, and function. *Am J Pathol* 178(1), 19–25 (2011).
7. Broughton, G. 2nd, Janis, J. E. and Attinger, C. E. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 117(7), 12S–34S (2006).
8. Clark Raf. Wound repair. Overview and general considerations. In: *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair* (2nd ed.), edited by Clark RAF. New York: Plenum, 1996, p. 3–50.
9. Clark Ra. Regulation of fibroplasia in cutaneous wound repair. *Am J Med Sci* 306: 42–48, 1993.
10. Clark, R. *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*: Springer Science & Business Media, (2013).
11. Darby, I. A. Laverdet, B. Bonte, F. and Desmouliere, A. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 7, 301–311 (2014).

12. Diegelmann, R. F. and Evans, M. C. Wound healing: An overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci* 9, 283–289 (2004).
13. Dunkin, C. S. Pleat, J. M. Gillespie, P. H. Tyler, M. P. Roberts, A. H. And McGrouther, D. A. Scarring occurs at a critical depth of skin injury: Precise measurement in a graduated dermal scratch in human volunteers. *Plast Reconstr Surg* 119(6), 1722–1732 (2007); discussion 33–34.
14. Falanga, V. The chronic wound: Impaired healing and solutions in the context of wound bed preparation. *Blood Cells Mol Dis* 32(1), 88–94 (2004).
15. Goldman, R. Growth factors and chronic wound healing: Past, present, and future. *Adv Skin Wound Care* 17(1), 24–35 (2004).
16. Guo, S. and Dipietro, L. A. Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 89(3), 219–229 (2010).
17. Hart, J. Inflammation. 1: Its role in the healing of acute wounds. *J Wound Care* 11(6), 205–209 (2002).
18. Jetten, N. Verbruggen, S. Gijbels, M. J. Post, M. J. De Winther, M. P. And Donners, M. M. Anti-inflammatory M2, but not pro-inflammatory M1 macrophages promote angiogenesis in vivo. *Angiogenesis*. 17(1), 109–118 (2014).
19. Koh, T. J. and DiPietro, L. A. Inflammation and wound healing: The role of the macrophage. *Expert Rev Molecul Med* 13, e23 (2011).
20. Longaker, M. T. Chiu, E. S. Adzick, N. S. Stern, M. Harrison, M. R. And Stern, R. Studies in fetal wound healing. V. A prolonged presence of hyaluronic acid characterizes fetal wound fluid. *Ann Surg* 213(4), 292–296 (1991).
21. Longaker, M. T. Whitby, D. J. Ferguson, M. W. Lorenz, H. P. Harrison, M. R. and Adzick, N.S. Adult skin wounds in the fetal environment heal with scar formation. *Ann Surg* 219(1), 65–72 (1994).
22. Mackool, R. J. Gittes, G. K. and Longaker, M. T. Scarless healing. The fetal wound. *Clin Plast Surg* 25(3), 357–365 (1998).
23. Mahdavian Delavary, B. van der Veer, W. M. van Egmond, M. Niessen, F. B. and Beelen, R. H. Macrophages in skin injury and repair. *Immunobiol* 216(7), 753–762 (2011).
24. Martin P. Wound healing—aiming for perfect skin regeneration. *Science* 276: 75–81, 1997.
25. Mosser, D. M. and Edwards, J. P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol* 8(12), 958–969 (2008).
26. Nwomeh, B. C. Yager, D. R. and Cohen, I. K. Physiology of the chronic wound. *Clin Plast Surg* 25(3), 341–356 (1998).
27. Packham, M. A. Role of platelets in thrombosis and hemostasis. *Can J Physiol Pharmacol* 72(3), 278–84 (1994).
28. Stadelmann, W. K. Digenis, A. G. and Tobin, G. R. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *Am J Surg* 176(2A), 26S–38S (1998).
29. Szpaderska, A. M. Egozi, E. I. Gamelli, R. L. and DiPietro, L. A. The effect of thrombocytopenia on dermal wound healing. *J Invest Dermatol* 120(6), 1130–1137 (2003).
30. Trengove, N. J. Stacey, M. C. MacAuley, S. Bennett, N. Gibson, J. Burslem, F. et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: The role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen* 7(6), 442–452 (1999).
31. Tuan, T. L. and Nichter, L. S. The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation. *Mol Med Today* 4(1), 19–24 (1998).
32. Uitto, J. Perejda, A. J. Abergel, R. P. Chu, M. L. and Ramirez, F. Altered steady-

- state ratio of type I/III procollagen mRNAs correlates with selectively increased type I procollagen biosynthesis in cultured keloid fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 82(17), 5935–5939 (1985).
33. Van De Water, L. Varney, S. and Tomasek, J. J. Mechanoregulation of the myofibroblast in wound contraction, scarring, and fibrosis: Opportunities for new therapeutic intervention. *Adv Wound Care* 2(4), 122–141 (2013).
 34. Velnar, T. Bailey, T. and Smrkolj, V. The wound healing process: An overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Inter Med Res* 37(5), 1528–1542 (2009).
 35. Werner, S. and Grose, R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 83(3), 835–870 (2003).
 36. Wilgus, T. A. and DiPietro, L. A. Complex roles for VEGF in dermal wound healing. *J Invest Dermatol* 132(2), 493–494 (2012).
 37. Yager, D. R. and Nwomeh, B. C. The proteolytic environment of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 7(6), 433–441 (1999).
 38. Zhu, Z. Ding, J. Shankowsky, H. A. and Tredget, E. E. The molecular mechanism of hypertrophic scar. *J Cell Commun Signal* 7(4), 239–252 (2013).
 39. Zitelli, J. A. Secondary intention healing: An alternative to surgical repair. *Clin Dermatol* 2(3), 92–106 (1984).