

BÖLÜM 10

KRONİK YARADA TIME YAKLAŞIMI

Murat AKIN ¹

Mustafa Kaan GENÇALP ²

GİRİŞ

Yara iyileşmesinin iyi bilinen dört evresi mevcuttur; bunlar hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve olgunlaşma evreleridir. Kronik yaralar; akut hasara verilen bu normal yanıt silsilesinden birinde yaşanan kusur sonucu olarak ortaya çıkan iyileşmeme, kronik bir döngü oluşturma, tekrarlayan travma hâlidir. Bu süreç zaman ilerledikçe kapanmayan, kimi zaman inflamme, çoğunlukla da bireyin yaşam kalitesini ciddi derecede düşüren bir sorun olarak sonuçlanır.

İşte bu yaraların yönetiminde Schultz ve ark. tarafından (1) yara yatağı hazırlığı kavramı 2003 yılında ortaya konmuştur. Sonraki yıl, bu yaraların iyileşme sürecinde gerekli olan yara yatağı hazırlığınının 4 basamağı TIME konsepti (Tissue, Inflammation/Infection, Moisture, Epithelial Edge) olarak tanımlandı. Bugün klinik uygulamalarda, yara bakım merkezlerinde yaygın olarak kabul görmüş, sistematik bir yaklaşım olarak pratik uygulamada yerini almıştır.

TARİHİ SÜREÇ

Kronik yara modelleri tarihi süreçte esasen akut yaraların iyileşme süreçleri üzerindeki göz-

lemlere dayalı kurulmuştur. 1960'lı yıllardan bu yana kronik yaralar konusunda artan bilgi birikimi ile bu yaraların biyolojisi ve patofizyolojileri daha anlaşılır olmuştur. Oysa ki kronik yaranın, akut yaradan açıkça farklı bir bileşimi mevcuttur. Bu bileşim nekrotik yükü arttıracak nitelikte destrüktif olabileceği gibi, eksudatif bir sıvı üretecek şekilde inflamatuvar da olabilir. Örneğin; kronik yaralardan elde edilen sıvının ekstraselüler matriks proteinlerini ve büyüme faktörlerini yok edecek matriks metalloproteinazlar (MMP) ve serin proteazlar (elastaz) gibi proteazlar yönünden oldukça zengin olduğu, dolayısıyla da yarayı iyileştirecek keratinosit, fibroblast ve endotel hücrelerinin proliferasyonunu sınırlandırıcı nitelikte olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (2,3). Benzer biçimde Mendez ve ark. kronik venöz ülser sıvılarından alınan sıvı örneklerinin yenidoğan prepisyumundan elde edilen fibroblastlarda hücre yaşlanmayı tetiklediğini ortaya koymuştur (4).

Yara tedavileri geçmişte bakıldığında yarayı basitçe korumak, çeşitli bitkilerle sarmaktan başlayıp, özellikle 1990'lı yıllarda gelişen biyomühendislik ürünü deri ve topikal büyüme faktörlerinin kullanımı gibi günümüzün modern

¹ Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD., makin@gazi.edu.tr

² Dr. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD., kaangencalp@hotmail.com

dokusu kökenli, hatta sentetik olabilirler. Kullanımları konusunda güncel veriler sınırlı olsa da ekstremitelerdeki kronik yaralarda kullanımını destekleyecek kanıt mevcuttur (32-33).

- ▶ Elektromanyetik terapi sürekli veya aralıklı salınan manyetik alanlar vasıtasıyla hücre proliferasyonunu indüklemeye etkilidir. Etki mekanizması henüz tanımlanmamıştır.
- ▶ Rekombinant insan PDGF ürünü olan Becaplermin günümüzde kullanımda etkinliği gösterilmiş tek büyüme faktörüdür. Rando-mize kontrollü çalışmalar diyabetik ayak ülserlerinde kullanımının güvenli olduğunu, plasebodan üstün nitelikte ancak aselüler matrislerden geride olduğunu göstermiştir (34-35). Toplamda 922 hastayı içerecek şekilde yapılan dört çalışmada en az sekiz haftalık iyileşmeyen alt ekstremitte ülserlerinde topikal PDGF'nin plaseboya kıyasla tam iyileşmede %39'luk bir artış gösterdiği izlenmiştir (36). Daha önemlisi, topikal PDGF'nin etkinliğinin esasen debridman sıklığı ile arttığı, buradan yola çıkarak da yara yatağı hazırlığındaki temel prensiplerinin uygulamada ileri tekniklerin verimliliği arttırdığı ortaya konmuştur (37).
- ▶ Metalloproteinazlar üzerinde inhibitör etkisi bulunan doksisisiklinin de diyabetik ayak ülserlerinde etkili olduğu, proinflamatuvar süreçlerde ortaya çıkan MMP'lerin yıkımını sağlayarak yaranın kronik döngüden kurtulup akut evreye döndüğü pilot bir çalışmada gösterilmiştir (38).

SONUÇ

Yara yatağı hazırlığı süreci ve bu süreçte TIME kavramlarının etkin kullanımı klinisyene hastaya özgü uygulanabilecek bir tedavi planı sunduğu kadar yaranın değerlendirilmesinde de sistematik olmayı sağlar. Şimdiye kadar sahip olduğumuz bilgiler ışığında kronik ve hatta işi

bir adım ileri götürerek akut yaraların da tedavi algoritmasında TIME kavramlarının klinik kullanımında yeri olduğu açıktır. Bize düşen, gelişen yeni teknoloji ürünlerini ve tedavi metotlarını prensiplerimiz çerçevesinde hazırlanmış bir yara-ya uygulamak ve sonuçları iyi dizayn edilmiş çalışmalar ile bilim ışığında paylaşmaktır.

KAYNAKLAR

1. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, Romanelli M, Stacey MC, Teot L, Vanscheidt W. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen* 2003;11:S1-28.
2. Bucalo B, Eaglstein WH, Falanga V. Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid. *Wound Repair Regen* 1993;1:181-6.
3. Raffetto JD, Mendez MV, Marien BJ, Byers HR, Phillips TJ, Park HY, Menzoian JO. Changes in cellular motility and cytoskeletal actin in fibroblasts from patients with chronic venous insufficiency and in neonatal fibroblasts in the presence of chronic wound fluid. *J Vasc Surg* 2001;33:233-41.
4. Mendez MV, Raffetto JD, Phillips T, Menzoian JO, Park HY. The proliferative capacity of neonatal skin fibroblasts is reduced after exposure to venous ulcer wound fluid: a potential mechanism for senescence in venous ulcers. *J Vasc Surg* 1999;30:734-43.
5. Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2000;8:347-52.
6. Schultz GS, Barillo DJ, Mazingo DW, Chin GA. Wound bed preparation and a brief history of TIME. *Int Wound J* 2004;1:19-32.
7. Harries RL, Bosanquet DC, Harding KG. Wound bed preparation: TIME for an update. *Int Wound J* 2016; 13 (suppl. S3):8-14
8. Falanga V. Wound bed preparation and the role of enzymes: a case for multiple actions of therapeutic agents. *Wounds* 2002;14:47-57.
9. Fowler E, van Rijswijk L. Using wound debridement to help achieve the goals of care. *Ostomy Wound Manage* 1995;41:23S-35S.
10. Gethin G, Cowman S, Kolbach DN. Debridement for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD008599.
11. Smith F, Dryburgh N, Donaldson J, Mitchell M. Debridement for surgical wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD006214.
12. Rodeheaver GT. Wound cleansing, wound irrigation, wound disinfection. In: Krasner D, Kane D, editors. *Chronic wound care: a clinical source book for healthcare professionals*. Wayne, PA: Health Management Publications, Inc., 1997:97-108.
13. Harding KG, Moore K, Phillips TJ. Wound chronicity

- and fibroblast senescence--implications for treatment. *Int Wound J* 2005;2:364–8.
14. Lukashev ME, Werb Z. ECM signalling: orchestrating cell behaviour and misbehaviour. *Trends Cell Biol* 1998;8:437–41.
 15. Leaper DJ, Schultz G, Carville K, Fletcher J, Swanson T, Drake R. Extending the TIME concept: what have we learned in the past 10 years? *Int Wound J* 2014; 9 (Suppl. 2):1–19
 16. Sibbald RG, Williamson D, Orsted HL, Campbell K, Keast D, Krasner D, Sibbald D. Preparing the wound bed — debridement, bacterial balance and moisture balance. *Ostomy Wound Manage* 2000;46:14–35.
 17. Sibbald RG, Orsted H, Schultz GS, Coutts P, Keast D. Preparing the wound bed 2003: focus on infection and inflammation. *Ost Wound Mgt* 2003;49:24–51.
 18. Hoiby N, Bjarnsholt T, Moser C, Bassi GL, Coenye T, Donelli G, Hall-Stoodley L, Hola V, Imbert C, Kirkegaard M, Møller K, Lebeaux D, Oliver A, Ullmann AJ, Williams C. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:S1–25.
 19. Thomson CH. Biofilms: do they affect wound healing? *Int Wound J* 2011;8:63–7.
 20. Attinger C, Wolcott R. Clinically addressing biofilm in chronic wounds. *Adv Wound Care* 2012;1:127–32.
 21. Jones V, Harding K, Stechmille J, Schultz G. Acute and chronic wound healing. In: Baranoski S, Ayello EA, editors. *Wound care essentials practice principles*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins, 2007:64–76.
 22. Hinman CD, Maibach H. Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wounds. *Nature* 1963;200:377–8.
 23. Winter GD. Formation of scab and the rate of epithelialisation of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature* 1962;193:293–4.
 24. Barnett A, Berkowitz RL, Mills R, Vistnes LM. Comparison of synthetic adhesive moisture vapor permeable and fine mesh gauze dressings for split-thickness skin graft donor sites. *Am J Surg* 1983;145:379–81.
 25. Mandy SH. A new primary wound dressing made of polyethylene oxide gel. *J Dermatol Surg Oncol* 1983;9:153–5.
 26. Phillips TJ, al-Amoudi HO, Leverkus M, Park HY. Effect of chronic wound fluid on fibroblasts. *J Wound Care* 1998;7:527–32.
 27. Trengove NJ, Bielefeldt-Ohmann H, Stacey MC. Mitogenic activity and cytokine levels in non-healing and healing chronic leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2000;8:13–25.
 28. Dowsett C. Exudate management: a patient-centred approach. *J Wound Care* 2008;17:249–52.
 29. Eisenhardt SU, Schmidt Y, Thiele JR, Iblher N, Penza V, Torio-Padron N, Stark GB, Bannasch H. Negative pressure wound therapy reduces the ischaemia/reperfusion-associated inflammatory response in free muscle flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011;65:640–9.
 30. Ennis WJ, Valdes W, Gainer M, Meneses P. Evaluation of clinical effectiveness of MIST ultrasound therapy for the healing of chronic wounds. *Adv Skin Wound Care* 2006;19:437–46.
 31. Chambers AC, Leaper DJ. Role of oxygen in wound healing: a review of evidence. *J Wound Care* 2011;20:160–4.
 32. Iorio ML, Shuck J, Attinger CE. Wound healing in the upper and lower extremities: a systematic review on the use of acellular dermal matrices. *Plast Reconstr Surg* 2012;130:232S–41.
 33. Reyzelman AM, Bazarov I. Human acellular dermal wound matrix for treatment of DFU: literature review and analysis. *J Wound Care* 2015;24:128–34.
 34. Brigido SA. The use of an acellular dermal regenerative tissue matrix in the treatment of lower extremity wounds: a prospective 16-week pilot study. *Int Wound J* 2006;3:181–7.
 35. Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. *Diabetes Care* 1998;21:822–7.
 36. Smiell JM, Wieman TJ, Steed DL, Perry BH, Sampson AR, Schwab BH. Efficacy and safety of becaplermin (recombinant human platelet-derived growth factor-BB) in patients with non-healing, lower extremity diabetic ulcers: a combined analysis of four randomized studies. *Wound Repair Regen* 1999;7:335–46.
 37. Chin GA, Thigpin TG, Perrin KJ, Modawer LL, Schultz GS. Treatment of chronic ulcers in diabetic patients with a topical metalloproteinase inhibitor, doxycycline. *Wounds* 2003;15:315–23.
 38. Bates-Jensen BM. Pressure ulcer assessment and documentation: the Pressure Sore Status Tool. In: Krasner D, Kane D, editors. *Chronic wound care*, 2nd edition. Wayne, PA: Health Management Publications, 1997:38.