

KUTANÖZ YARA ARAŞTIRMALARINDA HAYVAN MODELLERİ

38 BÖLÜM

Çağrı TURAN
Nurcan METİN

GİRİŞ

Dermatoloji alanında yeni ilaç ve tedavilerin keşfi için hayvan deneyleri vazgeçilmezdir. Cilt hastalıklarının yaygınlığı ve kozmetik ürün talebinin yüksekliği göz önüne alındığında ürün geliştirme sürecinde hayvan deneylerine olan ihtiyacın çokluğu anlaşılabılır. Enflamatuvar ve otoimmün hastalıklardan androgenetik alopeşiye, cilt kanserlerinde akneye, yara iyileşmesinden kronik güneş hasarına kadar birçok rahatsızlık için trans-genetik veya normal hayvan modelleri geliştirilmiştir (1).

KUTANÖZ YARA İYİLEŞMESİ

Kutanöz yara iyileşmesi, lokal ve sistemik faktörlerden etkilenen çoklu doku tiplerini içeren karmaşık ve çok yönü olan biyolojik bir süreçtir. İç içe geçmiş 4 fazdan oluşmaktadır: Hemostaz, enflamasyon, yeni doku formasyonu (proliferasyon), yeniden modellenme (remodelling) (2,3).

Hemostaz fazı: Travma sonrası öncelikle katekolamin salınımı nedeniyle ortalama 5-10 dakika kadar süren geçici bir vazokonstriksiyon meydana gelir. Bu sırada koagülasyon kaskadı da aktive olur. Trombositlerin adezyonu, agregasyonu neticesinde granüllerindeki *transforming*

growth factor-β (TGF- β) ve *platelet-derived growth factor* (PDGF) gibi önemli büyüme faktörlerin, kemotaktik ve vazoaktif mediatörlerin salınımı ile pıhtılaşma ve kompleman sistemi aktive olur. Fibrin tıkaç oluşumu ile kanama durur (2)

Enflamasyon fazı: Salınan mediatörler, sitokinler ve aktive olan kompleman sistemi nedeniyle hemostazı takiben vazodilatasyon ve ödem gelişir. Nötrofillerin bölgeye çağırılması ile eritem, ısı artışı gibi diğer enflamasyon bulguları da ortaya çıkar. İlk 48 saatte bölgeye hâkim hücreler nötrofillerken, 3. günden sonra sonra monositler ve ardından monositlerden farklılaşan makrofajlar doku onarımının temel taşlarını döşemeye başlarlar. Bölgede haftalarca kalan makrofajlar fagositozla ve salgıladıkları matriks metalloproteinaz enzimleriyle ölü dokuların temizlenmesini sağlarken, salgıladıkları sitokin ve kemokinlerle yara iyileşmesinde kritik roller alırlar (3,4). Öyle ki nötrofil yokluğunda yara iyileşmesinin durmadığı fakat makrofaj yokluğunda yara iyileşmesinin bozulduğu gözlemlenmiştir (5). Bu nedenle yara iyileşmesinde makrofajlar orkestra şefine benzetilebilir. 5-7 gün sonra bölgeye gelen lenfositler fibroblast proliferasyonunu, migras-

modeli ile insana uyarlanabilen sonuçlara ulaşılabilmektedir. Şüphesiz transgenetik çalışmaların ışığında yeni yara modelleri ile ümit vaat eden gelişmeler olacaktır.

Anahtar Kelimeler: yara iyileşmesi, eksizyonel yara modelleri, yüzeysel yara modelleri, atelli yara modelleri, kronik yara modelleri, transgenetik yara modelleri

KAYNAKLAR

1. Avci P, Sadasivam M, Gupta A, et al. Animal models of skin disease for drug discovery. *Expert opinion on drug discovery*. 2013; 3 (8): 331-355. Doi: 10.1517/17460441.2013.761202.
2. Gonzalez ACdO, Costa TF, Andrade Zda, et al. Wound healing-A literature review. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2016; 5 (91): 614-620. Doi: 10.1590/abd1806-4841.20164741
3. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *Journal of International Medical Research*. 2009; 5 (37): 1528-1542. Doi: 10.1177/147323000903700531.
4. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, et al. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008; 7193 (453): 314-321. Doi: 10.1038/nature07039
5. Adamson R. Role of macrophages in normal wound healing: an overview. *Journal of wound care*. 2009; 8 (18): 349-351. Doi: 10.12968/jowc.2009.18.8.43636.
6. Zhao R, Liang H, Clarke E, et al. Inflammation in chronic wounds. *International journal of molecular sciences*. 2016; 12 (17): 2085. Doi: 10.3390/ijms17122085.
7. Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC, et al. Epithelialization in wound healing: a comprehensive review. *Advances in wound care*. 2014; 7 (3): 445-464. Doi: 10.1089/wound.2013.0473.
8. Rousselle P, Montmasson M, Garnier C. Extracellular matrix contribution to skin wound re-epithelialization. *Matrix Biology*. 2019; (75): 12-26. Doi: 10.1016/j.matbio.2018.01.002.
9. Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, et al. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *Journal of Surgical Research*. 2009; 2 (153): 347-358. Doi: 10.1016/j.jss.2008.04.023.
10. Wietecha MS, DiPietro LA. Therapeutic approaches to the regulation of wound angiogenesis. *Advances in wound care*. 2013; 3 (2): 81-86. Doi: 10.1089/wound.2011.0348.
11. Morton LM, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds: differential diagnosis and evaluation of chronic wounds. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016; 4 (74): 589-605. Doi: 10.1016/j.jaad.2015.08.068.
12. Enoch S, Leaper DJ. Basic science of wound healing. *Surgery (Oxford)*. 2008; 2 (26): 31-37. Doi: 10.1383/surg.23.2.37.60352.
13. Abdullahi A, Amini-Nik S, Jeschke MG. Animal models in burn research. *Cell Mol Life Sci*. 2014; 17 (71): 3241-3255. Doi: 10.1007/s00018-014-1612-5.
14. Fang RC, Mustoe TA. Animal models of wound healing: utility in transgenic mice. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2008; 8 (19): 989-1005. Doi: 10.1163/156856208784909327.
15. Shaw TJ, Martin P. Wound repair at a glance. *Journal of cell science*. 2009; 18 (122): 3209-3213. Doi: 10.1242/jcs.031187.
16. Sisco M, Mustoe TA. (2003). Animal Models of Ischemic Wound Healing. DiPietro LA, Burns AL (Ed.), *Wound Healing Methods and Protocols* içinde. (1st ed., pp. 55-65). New Jersey: Springer
17. Chien S. Ischemic rabbit ear model created by minimally invasive surgery. *Wound repair and regeneration*. 2007; 6 (15): 928-935. Doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00285.x.
18. Reid RR, Said HK, Mogford JE, et al. The future of wound healing: pursuing surgical models in transgenic and knockout mice. *J Am Coll Surg*. 2004; 4 (199): 578-585. Doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.05.262.
19. Galiano RD, Michaels Jt, Dobryansky M, et al. Quantitative and reproducible murine model of excisional wound healing. *Wound Repair Regen*. 2004; 4 (12): 485-492. Doi: 10.1111/j.1067-1927.2004.12404.x.
20. Wilhelm KP, Wilhelm D, Bielfeldt S. Models of wound healing: an emphasis on clinical studies. *Skin Research and Technology*. 2017; 1 (23): 3-12. Doi: 10.1111/srt.12317.
21. Chung TY, Peplow PV, Baxter GD. Laser photobiostimulation of wound healing: defining a dose response for splinted wounds in diabetic mice. *Lasers Surg Med*. 2010; 9 (42): 656-664. Doi: 10.1002/lsm.20981.
22. Metcalfe AD, Ferguson MW. Tissue engineering of replacement skin: the crossroads of biomaterials, wound healing, embryonic development, stem cells and regeneration. *Journal of the Royal Society Interface*. 2007; 14 (4): 413-437. Doi: 10.1098/rsif.2006.0179.
23. Heng MC. Wound healing in adult skin: aiming for perfect regeneration. *International journal of dermatology*. 2011; 9 (50): 1058-1066. Doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.04940.x.
24. Larson BJ, Longaker MT, Lorenz HP. Scarless fetal wound healing: a basic science review. *Plastic and reconstructive surgery*. 2010; 4 (126): 1172. Doi: 10.1097/PRS.0b013e3181eae781.
25. Dai T, Kharkwal GB, Tanaka M, et al. Animal models of external traumatic wound infections. *Virulence*. 2011; 4 (2): 296-315. Doi: 10.4161/viru.2.4.16840.
26. Demidova TN, Gad F, Zahra T, et al. Monitoring photodynamic therapy of localized infections by bioluminescence imaging of genetically engineered bacteria. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2005; 1 (81): 15-25. Doi: 10.1016/j.jphotobiol.2005.05.007
27. Trostrup H, Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, et al. What is new in the understanding of non healing wounds epidemiology, pathophysiology, and therapies. *Ulcers*. 2013; (2013): Doi: 10.1155/2013/625934.
28. Han G, Ceilley R. Chronic wound healing: a review of current management and treatments. *Advances in therapy*. 2017; 3 (34): 599-610. Doi: 10.1007/s12325-017-

0478-y.

29. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 2010; 6 (140): 871-882. Doi: 10.1016/j.cell.2010.02.029.
30. Ozgentaş H, Shenaq S, Spira M. Development of a TRAM flap model in the rat and study of vascular dominance. *Plastic and reconstructive surgery*. 1994; 7 (94): 1012-1017; 1025-1026. Doi: 10.1097/00006534-199412000-00015
31. Peirce SM, Skalak TC, Rodeheaver GT. Ischemia-reperfusion injury in chronic pressure ulcer formation: a skin model in the rat. *Wound repair and regeneration*. 2000; 1 (8): 68-76. Doi: 10.1046/j.1524-475x.2000.00068.x.
32. Dahiya P. Burns as a model of SIRS. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*. 2009; (14): 4962-4967. Doi: 10.2741/3580
33. Pereira CT, Herndon DN. The pharmacologic modulation of the hypermetabolic response to burns. *Advances in surgery*. 2005; (39): 245-261. Doi: 10.1016/j.yasu.2005.05.005.
34. King AJ. The use of animal models in diabetes research. *British journal of pharmacology*. 2012; 3 (166): 877-894. Doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01911.x.
35. Martin P. Wound healing--aiming for perfect skin regeneration. *Science*. 1997; 5309 (276): 75-81. Doi: 10.1126/science.276.5309.75.
36. Hu MS, Cheng J, Borrelli MR, et al. An improved humanized mouse model for excisional wound healing using double transgenic mice. *Advances in wound care*. 2018; 1 (7): 11-17. Doi: 10.1089/wound.2017.0772.
37. Kim I, Mogford JE, Chao JD, et al. Wound epithelialization deficits in the transforming growth factor- α knockout mouse. *Wound repair and regeneration*. 2001; 5 (9): 386-390. Doi: 10.1046/j.1524-475x.2001.00386.x.
38. Demidova-Rice TN, Salomatina EV, Yaroslavsky AN, et al. Low-level light stimulates excisional wound healing in mice. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*. 2007; 9 (39): 706-715. Doi: 10.1016/j.jphotobiol.2005.05.007.
39. Diyarbakırlıoğlu M, Bağhaki S, Ercan A, et al. Effect of fresh human amniotic membrane on radiation-induced wounds in a murine experimental model. *European Journal of Plastic Surgery*. 2018; 3 (41): 279-284. Doi: 10.1007/s00238-017-1380-1.