

Yara Fizyolojisi ve Deneysel Yara Modelleri: Geleneksel Derleme

Wound Physiology and Experimental Wound Models: Traditional Review

^{1b} Rabia Edibe PARLAR KÖPRÜLÜ^a, ^{1b} Gökçe MUTLU^b, ^{1b} Esra İPEKÇİ^b, ^{1b} Mehmet Evren OKUR^c

^aİstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, İstanbul, Türkiye

^bSağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, İstanbul, Türkiye

^cSağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji ABD, İstanbul, Türkiye

ÖZET Yara, vücuda gelebilecek bir yaralanma sonucu cildin epidermisinde hasar oluşması ve derinin normal anatomisinin ve fonksiyonlarının bozulması olarak tanımlanır. Yara iyileşmesi, kazayla veya kasıtlı olarak meydana gelen travma sonrası derinin bütünlüğünü korumak için önemli bir fizyolojik süreçtir. Normal yara iyileşmesi, hemostaz/inflamatuvar faz, inflamasyon, proliferatif faz ve yeniden şekillenme fazı dâhil olmak üzere birbirini takip eden ve üst üste binen 4 fazı içerir. Yara iyileşmesi; yaş, eşlik eden hastalık, beslenme ve hijyen gibi birçok faktör tarafından etkilenmektedir. Aşırı yara iyileşmesi (hipertrofik skar ve keloid) veya kronik yara (ülser), bozulmuş fizyolojik yara iyileşme süreçlerinin göstergesidir. Yaraların temelde akut/kronik olarak ayrılmasının yanında, olduğu bölge (ağız, göz, deri vb.) ve oluşumuna göre (travmaya bağlı yara, diyabetik yara ve yanık yaraları) sınıflandırılması, bakımı ve tedavisi açısından farklılıklar oluşturmaktadır. Genel olarak topikal antiseptikler ile yapılan geleneksel yara bakımının yanında günümüzde otoplastikler, allograftlar, kültürlü epitelyal otoplastikler ve biyoyoumlu ve biyobozunur polimerlere dayalı yara pansumanları gibi tedavi seçenekleri de bulunmaktadır. Deneysel yara modelleri, terapötik potansiyele sahip yeni ajanları test etmek, doku onarım mekanizmasının patogenezi incelemek ve yeni biyobelirteçleri saptamak için gereklidir. *In silico*, *in vitro* ve *in vivo* dâhil olmak üzere yara iyileşme sürecini incelemek için çeşitli modeller kullanılmıştır. Bunun yanında, hiçbir deneysel yara modeli fizyolojik yara iyileşmesini tam olarak temsil etmediği için farklı modelleri içeren uygun bir kombinasyon kullanılmalıdır. Bu derlemede; yara tipleri, yara iyileşmesi, *in vitro* ve *in vivo* deneysel yara modelleri tartışılmaktadır.

ABSTRACT Wound is defined as damage to the epidermis of the skin and disruption of the normal anatomy and functions of the skin as a result of an injury to the body. Wound healing is an important physiological process to preserve the integrity of the skin after accidental or intentional trauma. Normal wound healing includes four consecutive and overlapping phases, including the hemostasis/inflammatory phase, the inflammation, the proliferative phase, and the remodeling phase. Wound healing; it is affected by many factors such as age, concomitant disease, nutrition and hygiene. Excessive wound healing (hypertrophic scar and keloid) or chronic wound (ulcer) is indicative of impaired physiological wound healing processes. In addition to the acute/chronic division of wounds, the classification according to the region (mouth, eye, skin etc.) and formation (traumatic wound, diabetic wound and burn wounds) creates differences in terms of care and treatment. In addition to traditional wound care with topical antiseptics in general, treatment options such as autografts, allografts, cultured epithelial autografts and wound dressings based on biocompatible and biodegradable polymers are now available. Experimental wound models are required to test new agents with therapeutic potential, to study the pathogenesis of tissue repair mechanism, and to detect new biomarkers. Various models have been used to study the wound healing process, including *in silico*, *in vitro*, and *in vivo*. In addition, an appropriate combination of different models should be used, as no experimental wound model is fully representative of physiological wound healing. In this review, wound types, wound healing, *in vitro* and *in vivo* experimental wound models are discussed.

Anahtar Kelimeler: Yara; yara bakımı; yara iyileşmesi; yara modelleri; yara tedavisi

Keywords: Wound; wound care; wound healing; wound models; wound treatment

Yara insan yaşamının kaçınılmaz bir parçasıdır. Çoğu durumda bir kaza, enfeksiyon, ameliyat veya bilinmeyen bir etiyoloji ile yaralar oluşabilir.¹ Bilimsel anlamda yara iyileşmesi, birçok hücrenin ve ya-

pının iş birliğini içeren temel bir fizyolojik süreçtir.² Daha spesifik olarak yara iyileşmesi, tam ve yüksek düzeyde programlanmış 4 aşamada sağlanır: Hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekil-

Correspondence: Mehmet Evren OKUR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji ABD, İstanbul, Türkiye
E-mail: mehmetevren.okur@sbu.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 29 Jan 2022

Received in revised form: 06 May 2022

Accepted: 06 May 2022

Available online: 26 May 2022

2630-5569 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

lenme.³ Bir yaranın sağlıklı bir şekilde iyileşmesi için tüm bu aşamaların uygun sıra ve zaman diliminde gerçekleşmesi gerekir. Bununla birlikte, eksik veya bozulmuş yara iyileşmesine neden olan sürecin bir veya daha fazla aşamasını birçok faktör etkileyebilir.⁴ Çeşitli büyüme faktörleri, kemokinler ve sitokinleri içeren karmaşık bir sinyal sisteminin yara iyileşme sürecini koordine ettiği unutulmamalıdır.¹ Diyabetik ayak ülserleri, venöz ülserler ve ayrıca basınç yaraları dâhil olmak üzere birçok yara ve ülser türü gecikmiş iyileşme, sürekli iltihaplanma ve hücre dışı matris işlevinde bozulma gösterir. Daha sonra bu tür yaralar kronik iyileşme süreci içinde yer alırken; esas olarak bakteriyel, iplikli mantarlar ve mayalar tarafından kolonize edilerek iyileşme sürecini daha fazla uzatır.³

YARALARIN SINIFLANDIRILMASI

SÜRESİNE GÖRE YARALAR

Akut Yaralar

Akut yaralar; etiyojisi aniden ortaya çıkan, genellikle normal bir zaman dilimi içinde iyileşen deri sistemindeki bozulmalardır.⁵ Akut yaralar, sıcaklığın veya elektriğin neden olduğu travmatik yarayı, yüzeysel yanık yarasını ve cerrahi yarayı içerirler.^{6,7}

Kronik Yaralar

Klinik olarak, 3 aylık standart bakımdan sonra iyileşmeyen bir cilt kusuru olarak tanımlanır.⁸ Kronik yaralar, inflamatuvar yapıda olan ve iyileşme sürecini engelleyen büyük hacimlerde eksüda üretimi ile karakterizedir.⁹ Kronik yaralarda 4 ana doku tipi bulunabilir; bunlar sarı renkli kabuklu, siyah renkli nekrotik, pembe renkli epitel ve kırmızı renkli granülasyon dokularıdır. Doku renklerindeki değişikliklerin saptanması ve takibi, kronik yaraların iyileşme sürecinin bir göstergesi olarak kullanılabilir.¹⁰

ETİYOLOJİSİNE GÖRE YARALAR

Basınç Ülserleri

Basıncı yaraları, kronik rahatsızlıkları olan kişilerde yaygın olarak görülen ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden deri ve/veya alttaki dokuda gerçekleşen lokalize yaralanmalardır.¹¹ Normal kılcal basınç, vücudun

farklı bölgelerinde 16-33 mmHg arasında değişirken, 33 mmHg'dan fazla dış basınç, kan damarını tıkar ve bası noktalarını çevreleyen dokular anoksik hâle gelir.¹² Bu basınç, kritik bir süre boyunca devam ederse de hücre ölümü meydana gelerek yumuşak doku nekrozu ile nihayetinde ülserasyon meydana gelir.¹²

Diyabetik Ayak Yaraları

Diabetes mellitus (DM), kronik yaraların önde gelen nedenlerinden biridir.¹³ DM'li hastalarda hiperglisemi, dislipidemi, insülin direnci ve oksidatif stres gibi çeşitli biyokimyasal bozukluklar doku hasarlarına neden olabilir.¹⁴ Yara bölgesinde artan oksidatif stres, proliferasyon fazının ilerlemesini geciktirerek, gerçekleşmesi gereken yara iyileşme aşamalarını geciktirir.¹⁵ İnflamatuvar dengenin sağlanamaması sonucunda da diyabetik bir yara oluşur.¹⁶ Diyabetik hastalarda uygun olmayan ayakkabı kullanımı, yanık, dış yaralanma ve tinea pedis mevcudiyeti diyabetik ayak yarasına yol açabilir.¹⁷

Yanık Yaraları

Yanık yarası; ateş kaynaklı kuru ısı ile buhar veya sıcak sıvı kaynaklı ısı ile x-ışını veya güneş radyasyonu ile ya da ısıtılmış nesnelere veya elektrikle aşırı enerji transferi sonucu oluşan cilt deformitesidir.¹⁸ Ciddi yanık yaralanmaları, deri altı dokusunda uzun süreli inflamatuvar reaksiyona neden olduğundan cildin iyileşme potansiyelini azaltır.¹⁹ Uzun süreli inflamatuvar yanıt; lokal doku ödemi, iskemi ve oksidatif hasara yol açtığından yanık yarasının ilerlemesine neden olur. Patofizyolojisinde ise bozulmuş kan akışı, aşırı yangısal kaskadlar, oksijen serbest radikalinin neden olduğu hasar ve kontrolsüz programlanmış hücre ölümü olmak üzere birçok mekanizma rol oynamaktadır.²⁰

Yanık yarasında 2 tip patolojik skar oluşabilir, bunlar; hipertrofik skar (HS) ve keloiddir.²¹ HS'ler, genellikle yaralanmadan kısa bir süre sonra ortaya çıkan, orijinal yara bölgesiyle sınırlı kalmış ve kalınlaşmış fibrotik bir alan olarak görünen dermal komplikasyonlardır.²² Keloidler ise orijinal yara bölgesinin sınırlarını aşan, yaralanmadan aylar veya yıllar sonra ortaya çıkan ve gerileme eğilimi göstermeyen komplikasyonlardır.²²

Travmaya Bağlı Yaralar

Travmatik yaralar; sıyrıklar, küçük cilt kesileri, yırtılmalar, geniş doku hasarı veya kaybı, kemik veya iç organlarda hasar şeklinde olabilen yaralardır.²³ Künt travma, delici travma, ezilme yaralanması, patlama yaralanması ve hayvan ısırıkları travmatik yaraya sebep olabilir.²⁴

YARA İYİLEŞMESİ

Yara iyileşme süreci dinamik bir süreçtir.²⁵ Yara iyileşmesinde keratinositler, endotel hücreleri, fibroblastlar ve inflammatuar hücreler ile sitokinler, büyüme faktörleri ve hücre dışı matrisi dâhil tüm hücre tipleri yer alır. Ayrıca normal yara iyileşmesinin gerçekleşmesi için bu hücre tiplerinin, büyüme faktörlerinin ve enzimlerin etkileşiminin yüksek düzeyde entegre olması gerekir.²⁶

HEMOSTAZ VE KOAGÜLASYON FAZI

Hemostaz süreci deri yaralanmalarında kan damarları bozularak kanama gerçekleştiğinde başlar. Hemostazın ilk adımı, kan damarının kan akışını kısıtlamak için daralmasıdır.⁶ Yaralanmaya maruz kalan alt endotel, kollajen ve doku faktörü, trombosit agregasyonunu aktive eder.²⁷ Aktive edilen trombositler açıkta kalan kollajen yüzeylerine agregasyon ve tutunma göstererek pıhtı oluşumunda çok önemli bir rol oynar.²⁸ Trombositler, degranülasyonla birlikte yara bölgesinde toplanarak pıhtıyı oluşturmak için kemotaktik faktörlerin (kemokinler) ve büyüme faktörlerinin salınmasını sağlar.²⁷ Trombosit kaynaklı büyüme faktörünün, dönüştürücü büyüme faktörü betanın ve vasküler endotelial büyüme faktörünün [vascular endothelial growth factor (VEGF)] serbest bırakılması ile vazodilatasyon ve yakındaki kan damarlarının geçirgenliğinde artış gerçekleşir.²⁸ Pıhtılaşma kaskadının uyarılması, fibrin tıkaçının oluşumuyla sonuçlanır. Fibrin tıkaçı ise fibronektin ile birlikte hasarlı dokuyu bir arada tutarak inflammatuar hücrelerin ve fibroblastların toplanması için geçici bir matris sağlar ve kan damarlarının genişlemesine izin verir.²⁶

İNFLAMATUAR FAZ

İnflamasyon, yaralanmadan sonra hasarlanan kan damarının transüda sızdığında başlayan ve şişmeye

neden olan yara iyileşmesinin ikinci aşamasıdır.²⁹ İnflamatuvar evre genellikle yaklaşık 24-48 saat sürer ve 1 haftaya kadar devam edebilir. Bu aşamanın temel özelliği; kanamanın kontrolü, bakteriyel enfeksiyonun önlenmesi ve yaradaki hücre kalıntılarının uzaklaştırılmasıdır.³⁰

ERKEN İNFLAMATUAR FAZ

Erken inflamatuvar fazda, lokal vazodilatasyon, ekstrasvasküler boşluğa kan ve sıvı ekstrasvazasyonu, lenfatik drenajın tıkanması, kızarıklık, şişme ve ısı gibi başlıca iltihap belirtileri gerçekleşebilir.⁷ Yara yatağındaki iltihabi reaksiyonlar, lökositlerin devreye girmesine yardımcı olan özel adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indükler.³¹ En yaygın beyaz kan hücreleri olan nötrofiller, dolaşımdan yaraya hızla sızarak yara bölgesine toplanır.³² Nötrofiller, patojenlerle ölü hücrelerin fagositozunda yer alan birincil inflammatuar hücrelerdir.³¹ Ek olarak; nötrofiller, monositleri/makrofajları çekmek için kemokinleri salgılar.³³ Nötrofiller tarafından salgılanan katyonik peptidler, eikozanoidler ve proteinazlar gibi çeşitli maddeler ölü hücrelerin ve bakterilerin uzaklaştırılmasına yardımcı olur. Ayrıca yan ürün olarak oksijen türevli serbest radikal türlerini üreterek yara yatağını enfeksiyona karşı korur.³⁴

GEÇ İNFLAMATUAR FAZ

Erken inflamatuvar fazda nötrofillerin yaraya akışıyla birlikte dolaşan monositler yaraya girer ve yaralanmadan yaklaşık 3 gün sonra monositler de makrofajlara farklılaşır. Ayrıca yara onarımının bu fazında, yara yatağında T hücreleri ortaya çıkar ve yaranın rezolüsyonunu etkiler. Hasardan yaklaşık 72 saat sonra nötrofil sayısı azalır ve baskın inflamatuvar hücreler makrofajlar olur.³⁵ Makrofajlar, inflamasyonun düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir.³⁶ Başlangıçta makrofajlar proinflamatuvar olup; interlökin (IL)-12, IL-1 β , IL-6, tümör nekrozis faktör alfa ve nitrik oksit sentaz gibi sitokinler üretirler. Normal yara onarımı sırasında ise proliferatif fazı tetiklemek için zamanla antiinflamatuvar alt tipleri baskın hâle gelir.³⁷ Makrofajlar, nötrofillere kıyasla daha üstün fagositoz kapasitesine sahiptir ve bir sonraki aşamaya ilerlemenin yolunu açan büyüme faktörlerini üretirler. Bu büyüme faktörlerinin fibroblastlar, keratinositler ve en-

dotel hücreleri üzerinde proliferatif etkileri vardır.³⁸ Bu sayede makrofajlar, hem anjiyogenez sırasında hem de yeniden şekillenme aşamasında bağ, endotel-yal ve epitelyal doku proliferasyonunu uyarırlar.³⁹

ÇOĞALMA (PROLİFERASYON) FAZI

Hasardan yaklaşık 2-10 gün sonra ortaya çıkar. Proliferatif faz; yara fibroblastlarını, keratinositleri ve endotel hücrelerini kapsar, çok sayıda hücre ve bağ dokusu birikimi ile karakterize edilir.⁴⁰

FİBROBLAST GÖÇÜ

Fibroblastlar, tüm dokuların yapısal iskelesini oluşturan ekstraselüler matriks [extracellular matrix (ECM)] maddelerinin (kollajen, fibronektin, glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar ve hiyalüronik asit) üretilmesinde önemli bir rol oynayan temel biyosentetik hücrelerdir.⁴¹ Fibroblastlar; göç edebilen, çoğalan ve biyosentetik olarak aktif hücreler olan sessiz hücrelerden modüle edilerek göç, büyüme ve farklılaşmaya aracılık ederler.⁴²

KOLLAJEN SENTEZİ

İnsanlardaki ana yapısal protein olan kollajen, derideki protein içeriğinin 3/4'ünü oluşturur.⁴³ Çoğalma fazında kollajen sentezi hızı, matriks metalloproteinazlar (MMP) tarafından yıkımından daha fazla olacak şekilde artar. Kollajen birikimi geçici ECM'nin yerini alır ve skar oluşumuna yol açabilir. Bu aşamanın sonunda yara kollajeni ve diğer matris proteinleri bozularak sentez hızı normal seviyelere döner.²⁶ Ayrıca kollajen sentezi de dinamik bir süreç olduğundan kollajen sentez oranları farklı dokular ve farklı yaşlar arasında önemli değişiklikler gösterir.⁴⁴

ANJİYOGENEZ VE GRANÜLASYON DOKUSU OLUŞUMU

Proliferatif fazda meydana gelen farklı olaylar arasında anjiyogenez özel bir öneme sahiptir, çünkü yara doku sağkalımı ve doku iyileşmesi için temel oluşturur. Anjiyogenez, önceden var olan damarlardan yeni damarların oluşumu olarak tanımlanır ve mikrosirkülasyonla vasküler yeniden şekillenmenin temel belirleyici faktörüdür.⁴⁵

VEGF sinyal yolu, anjiyogenezin ana düzenleyicisidir.⁴⁶ Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü 2 (VEGFR2), VEGF sinyaline birincil yanıt

verir.⁴⁷ Endotel hücreleri, VEGFR-2'yi eksprese ederek mitojenik ve kemotaktik tepkileri pozitif olarak harekete geçirir, böylece endotelial göç ve proliferasyon düzenlenir.^{46,47}

Endotel progenitor hücreler [endothelial progenitor cells (EPC)], endotel hücrelerin bakımı ve onarımı için kritik bir öneme sahiptir. EPC'ler aynı zamanda proanjiyojenik sitokinler için kaynak olmaları, çoğalabilmeleri, göç edebilmeleri ve farklılaşabilmeleri sayesinde anjiyogeneze katkı sağlarlar. EPC'ler, normal yara iyileşmesi sırasında etkin bir şekilde yeniden şekillenen mikrosirkülasyona alınır, böylece yara revaskülarizasyonunun gerçekleşmesini ve yaranın zamanında iyileşmesini sağlarlar.⁴⁸

YENİDEN ŞEKİLLENME (REMODELİNG) FAZI

Yara iyileşmesinin son adımı olan yeniden şekillenme fazında, mevcut hücrelerin apoptozu ile yeni hücrelerin üretimi arasında bir dengeye ihtiyaç duyulur. ECM ile olgunlaşmamış kollajenin (Tip III kollajen) kademeli olarak bozulması ve olgun kollajen (Tip I kollajen) oluşumu, bu aşamada kritik öneme sahiptir.⁴⁹

Yaralanmadan haftalar sonra başlayan yeniden şekillenme fazında MMP'ler, biriken ECM'yi parçalar ve liflerin düzenini yeniden şekillendirir. Yaranın kapanması için fibroblastlar miyofibroblastlara doğru farklılaşır ve üstün gerilme mukavemeti elde etmek için Tip III kollajen olarak adlandırılan retiküler kollajen parçalanır, Tip I kollajen olarak adlandırılan fibriller kollajen ile değiştirilir.⁵⁰ Ek olarak lisil enzimi, kollajen lifleri arasında çapraz bağlar oluşturarak yara dokusunun bütünlüğünün daha da iyileşmesini sağlar.⁵¹

DENEYSEL YARA MODELLERİ

Hayvan modelleri, çeşitli cilt hastalıklarını ve tedavi yöntemlerini incelemek için tercih edilen model olmuştur; bununla birlikte, beşerî ilaçları test etmek için hayvan modellerini kullanmanın artan maliyetleri ve etik kısıtlamaları nedeniyle diğer modeller iyi bir alternatif sunmaktadır.⁵²

İN SİLİCO

İn silico hesaplama modelleri, teoride hücre büyümesini ve yara iyileşmesinin aşamalarını anlamada

yardımcı olabilir. Ayrıca yara rejenerasyonuna yardımcı olacak etkili doku iskelesi ve doku yapıları tasarlamak için de kullanılabilirler. *İn silico* modellerin dezavantajı, insan derisinin biyofiziksel özelliklerinden yoksun olmaları ve *in vitro* veya *in vivo* modellerle biyolojik olarak doğrulanana kadar teorik kalmasıdır. İyileşme aşamalarını değerlendirmek için çeşitli matematiksel denklemler kullanılmaktadır.^{53,54}

İN VİTRO

İn vitro modeller, skar oluşumu patogenezi ve iyileşme süreçlerini anlamak için kullanılır, ancak skar tedavileri için kullanılmaz. Günümüzde 3 ana model kullanılmaktadır. Bunlar; tek katmanlı hücre kültürleri, ortak kültürlü hücre kültürleri ve deri eksplantları veya 3D kültürler.⁵⁵

In Vitro Yara Çalışmalarında Kullanılan Modeller

Tek katmanlı hücre kültürü

Tek katmanlı hücre kültürü, sonuçların görüntülenmesinde kolay, ucuz ve nispeten hızlı bir yöntemdir. Hücrelerin tek katmanları, örneğin insan epidermal keratinositleri, genellikle steril bir yaralama aleti (scratch testi) kullanılarak parçalanır. Hücrelerin yeniden birleşmesini incelemek için çeşitli faktörler uygulanır. İnsan derisi, birbiriyle etkileşime giren birden fazla hücre tipini içeren çok karmaşık bir organdır ve fibroblastlar veya keratinositler tek başına bu konunun karmaşıklığının yeterli bir şekilde anlaşılmasını sağlayamaz.⁵²

Ortak kültürlü hücre kültürü

Keratinositlerin ve fibroblastların tek katmanlarını kullanan trans-kuyu sistemleri, araştırmacıların keratinosit-fibroblast etkileşimini incelemesini sağlamaktadır.⁵⁵ Bu sistemde, lökositlerin aktif göçünü belirleyecek düzeyde gözenek boyutuna sahip bir filtre zarı yardımıyla 2'ye ayrılan bir bölme kullanılır. Hücreler zarın bir ucuna, diğer ucu test edilen çözeltiliye daldırılmış olarak yerleştirilir. Cihaz bir süre inkübe edilir ve ardından filtre membranı çıkarılır, sabitlenir. Hücreler daha sonra migrasyon sayısını ölçmek için sayılır.⁵²

Ortak kültürler, hücre-hücre etkileşimi konusunda araştırmacılara normal tek katmanlı kültürlerden daha fazla bilgi sağlar. Keratinositler ve fibroblastlar arasındaki etkileşimi anlamak, yara iyileşmesi ve skar oluşumu hakkında fikir elde edebilmek için önemlidir.⁵⁶ Bununla birlikte ortak kültürler, deride gerçekleşen iyileşme süreçlerinin 2 boyutlu olarak anlaşılmasını sağlar. Tek katmanlı kültürlere göre ortak kültür ile daha fazla bilgi elde edilmesine rağmen *in vivo* çalışmalardan elde edilen sonuçlara kıyasla hâlen yetersizdir. Ortak kültürler sadece 2 hücre tipini kullanır. Bununla birlikte, aslında yara iyileşmesi birden fazla hücre tipinin uyumlu bir şekilde çalışması ile karakterizedir. Mevcut modellerde bağışıklık hücreleri, endotel hücreleri ve fibroblastlar bir arada çalışılmamıştır.⁵⁵

Deri eksplantı (*Ex vivo*)

Deri eksplantı, deri altı tabakalarının ve yağ içeriğinin çıkarıldığı ve kalan dokunun ekildiği organotipik bir hücre kültürüdür. Bu model, farklı terapötiklerin farmakolojik etkilerini değerlendirmenin yanında derideki yara onarımını ve inflamasyonu incelemek için kullanılmaktadır.⁵² Tek hücreli kültür ve ortak kültür modellerinin aksine deri eksplantları, hücreler arası etkileşimi gösteren 3D bir yapı sağlama avantajına sahiptir. Canlı organizmalardaki hücrelerin biyofiziksel ve biyokimyasal açıdan mikro-çevresi de bu modelde gösterilebildiği gibi yara iyileşmesinin ayrılmaz bir parçası olan hücre-matriks etkileşimi de bu modelde gösterilebilmektedir. Bununla birlikte deri eksplantları, deri onarımı ve skar oluşumunun anlaşılması için gerekli olan innervasyondan yoksundur ve aynı zamanda epitel hücrelerin deskuamasyonu gözlemlenemez.⁵⁷

In Vitro Yara Çalışmalarında Kullanılan Teknikler

Yara çalışmalarında "Scratch" testi

Tek tabakalar, iyileşen bir yaradaki epitel hücrelerinin göçünü ve çoğalmasını belirleyen "scratch" testi için idealdir. "Scratch" testi, bir yarayı simüle etmek için bir pipet ucu veya diğer uygun malzemeler kullanılarak bir hücre tek tabakasının çizilmesini içerir.⁵⁸ Hücrelerin çoğalma ve oluşturulan boşluğu (çizik) kapatmak için göç etme hızı, yara iyileşme mekanizmaları hakkında bilgi sağlar.⁵⁹

Yara çalışmalarında mikroakışkan teknolojisi

Mikroakışkanlar, yara iyileştirme çalışmaları alanına yeni bir boyut sunmaktadır.⁵⁹ Literatürde, yara iyileşmesinde hücre göçünü göstermek için mikroakışkan teknolojisinin kullanıldığı çeşitli çalışmalar bulunmaktadır.⁶⁰⁻⁶²

IN VIVO YARA MODELLERİ

In Vivo Yara Modellerinde Kullanılan Hayvan Tipleri

Domuz

Domuzlar, 1900'li yıllardan beri yara kontraksiyonundan ziyade reepitelizasyon da dâhil olmak üzere insan yaralarına çarpıcı benzerlikleri nedeniyle yara iyileşmesi için prelinik modellerden biri olarak kabul edilir. Domuzların, kemirgenlere göre insanlarla anatomik, fizyolojik ve metabolik olarak daha fazla homolog özelliğe sahip olmaları yara iyileşmesi için onları daha iyi bir seçim hâline getirir.⁶³ Domuz derisi, insan derisine (30-140 µm) benzer şekilde 50-120 µm aralığında epidermis kalınlığına sahiptir.⁶⁴

Gine domuzu (Kobay)

Kobay, kısa boyu ve kolay kullanımı nedeniyle klinik öncesi çalışmalarda sıklıkla kullanılan bir hayvandır. Kılısız gine domuzu (HL-GP) tipi kobay, insanlarla cilt benzerlikleri nedeniyle yara iyileşme çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. HL-GP epidermisi, farklı katmanlar, tırtıklı/tırtıksız bazal keratinositler ve sık dermal papilla ile insan derisi-ninkine aynı kalınlıktadır.⁶⁵

Tavşan

Tavşan, fare ve sıçanlardan sonra yaygın olarak kullanılan bir laboratuvar hayvanıdır. Tavşanların kulağı, hipoksinin yara iyileşmesindeki etkisinin incelenmesi ve iskemik yaralar oluşturulması amacıyla en çok tercih edilen organdır.⁶⁴ Yaygın kullanımının nedeni, yara iyileşmesi için kontraksiyondan ziyade epitelizasyon ve granülasyonu takip eden vasküler bir tabanın olmamasıdır.⁶⁶ Ek olarak, tavşandaki açık yaralar, kulak kıkırdağındaki sabitlenme özelliğinden dolayı epitelizasyonun kolayca ölçülmesine izin verir.⁶⁷

Sıçan

Sıçan, özellikle akut yara ve diyabetik yara iyileşmesi ile ilgili çalışmalarda sıklıkla kullanılan deney hay-

vanlarından biridir. Nispeten daha küçük olmaları nedeniyle kullanım kolaylığı, maliyet etkinliği ve genetik değiştirilebilirlik, onları diğer hayvanlara kıyasla benzersiz kılmıştır. Bununla birlikte sıçanlar, insanlardan farklı fizyolojiye, daha kısa yaşam süresine ve daha küçük vücut boyutuna sahiptir. Sıçan ve insanlar benzer deri katmanlarına sahip olsalar da kalınlıkları arasında önemli bir fark vardır. Sıçan deri altı tabakası, insan derisinde bulunmayan Panniculus carnosus'tan oluşur. Bu ince tabaka, sıçanlarda yaraların daha hızlı kapanmasını sağlar.⁶⁴

Fare

Fareler, akut ve diyabetik yara iyileşmesinin incelenmesi için sıklıkla tercih edilen deney hayvanlarından biridir. Sıçanlara benzer gevşek bir cilde ve Panniculus carnosus tabakasına sahiptir ve iyileşmeyi öncelikle reepitelizasyondan ziyade kontraksiyon ile sağlar. Fareler, sıçanlara benzer cilt katmanlarını, yara iyileşme modellerini, avantajları ve dezavantajları paylaşır. Yara iyileşmesi ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğu fare ve sıçanlarda yapılmaktadır.⁶⁸

IN VIVO YARA MODELLERİ

Eksizyonel Yara Modeli

Bu modelde sıçanlara 80 mg/kg ketamin HCl intraperitoneal enjeksiyonu ile anestezi uygulanır ve ardından sıçanların sırtındaki kıllar tıraş edilir. Daha sonra sıçanların dorsal göğüs bölgesine ölçü alınarak cerrahi bıçak ve makas yardımı ile 2 cm²lik dairesel alan çıkarılarak derinliği 2 mm'den fazla olmayan eksizyon yapılır.⁶⁹ Hayvanlar ayrı kafeslere konulur ve çalışma boyunca gözlemlenir. Yara yüzey alanı, geleneksel bir yöntem olan grafik kâğıdı kullanılarak düzenli aralıklarla (0, 7, 14, 21. gün) hesaplanır. Ayrıca yara çevresini ve yüzey alanını tahmin etmek için cetvel yöntemi, ölçek kâğıdı yöntemi, bilgisayar destekli planimetrik ölçümler, standartlaştırılmış fotoğrafçılık ve video görüntü analiz teknikleri gibi birkaç başka yol bulunmaktadır. Yara alanı ölçümü, yara kontraksiyon oranını değerlendirmek için sabit zaman aralıklarına göre yapılmaktadır.⁷⁰

İnsizyonel (Kesi) Yara Modeli

Bu model, iyileşmiş dokunun ve yara skarlanmasının kalitesini ölçmek için iyi bilinen bir yöntemdir.⁷¹ Bu

modelde gerilme mukavemeti (iyileşen cildi açmak için gereken kuvvet) önemlidir. Sıçan derisine cerrahi bıçak (No. 9) yardımıyla 6 cm uzunluğunda ve 2 mm derinliğinde kesi yapıldıktan sonra, sıçanın tıraşlı sırtında kesi yarası oluşturulur, deri, cerrahi alet yardımıyla dikilir.⁶⁴

Yanık Yara Modeli

Diğer yara modelleri yanıklardan tamamen farklıdır, çünkü yanık yaralarında yaranın derecesi ve her tabakaya olan etkisi tamamen farklıdır. Bu karmaşık durumu incelemek için yanık yarası modelleri geliştirilmiştir. Yanık oluşturmanın sıcak mum, buhar, sıcak hava, sıcak yüzey, elektrik çarpması, kuru ısıtmalı pirinç çubuk, metal tarak, paslanmaz çelik ısıtmalı çubuk ve etanol banyosu yöntemi gibi farklı yolları vardır. Bu modelde yaklaşık 10 mm çapında silindirik bir metal çubuk yardımıyla oluşturulan yara, 30 sn ısıtılır ve hemen anestezi altında sıçanların tıraşlanmış derisine bastırılır. Yüzde yara kontraksiyonu ve epitelizasyon süreleri bu model kullanılarak değerlendirilebilir.⁷²

Tavşan Kulağı Yara Modeli

Tavşan kulak yarası modelinin, insan yara iyileşme süreçlerine (yeniden epitelizasyon ve granülasyon) homolog olarak benzer olması dikkat çekicidir. Bu model, bir iskemi modeli olmasının yanında hipergranülasyonu incelemek için de kullanılmıştır.⁷³

Ölü Alan Yara Modeli

Ölü alan modeli, granülasyon dokusundaki fiziksel değişiklikleri, kollajen doku parametrelerini, serbest radikalleri, antioksidanları, dokunun yara iyileşme potansiyelini ve kollajen gücünü değerlendirmek için kullanılır.⁷⁴ Bu modelde, hayvanların dorsal paravertebral lomber cilt bölgesine küçük bir enine kesi yapılarak ölü boşluk yarası oluşturulur. Lomber bölgeye implante edilmiş bir polipropilen tüp (2,5×0,5 cm) ile 10 günlük tedaviden sonra tüp üzerinde oluşan granülasyon dokusu dikkatlice toplanır ve granülasyon dokusunun kopma mukavemeti ölçülür.⁶⁴

Basınç Ülseri Modeli

İlk olarak hayvanın sırt derisine bir kesi yapılır ve deri altına çelik plaka veya mıknatıs implante edilir. Daha sonra, sandviç şeklinde olacak şekilde implante edilen plaka veya mıknatısın üzerine dışarıdan başka bir mıknatıs tutulur. Bir hafta sonra 2 mıknatıs, 1 ülser oluşumu gerçekleşmiş sıkıştırılmış deri ile birlikte çıkartılır. Basınçtan kaynaklanan ülser modelinin bazı sınırlamaları da vardır. İlk olarak, insan ve kemirgenlerin derisinde anatomik farklılıklar mevcuttur. İkinci olarak, mıknatıs normal derinin üzerine değil de zaten hasarlı olan kesik derinin altına yerleştirilmektedir.⁷⁵

SONUÇ

Sonuç olarak insanlığın her zaman karşılaşılabileceği bir sorunu olan yaranın oluşmasını önlemek hiçbir zaman mümkün olmayacaktır. Yaraların bakım ve tedavilerinin de özelleştiği günümüzde; yara oluşumunu anlamak, sınıflandırmak ve tedaviyi planlamak gittikçe önem kazanmaktadır. Bunun yanında, fizyolojik yara iyileşme süreçlerinin karmaşık yapısının anlaşılması ve iyileşme üzerinde etkili farmakolojik ajanların, cihazların ve yöntemlerin değerlendirilmesi için uygun deneysel yöntemin seçilmesi önem arz etmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Joshi A, Joshi VK, Pandey D, Hemalatha S. Systematic investigation of ethanolic extract from *Leea macrophylla*: Implications in wound healing. *J Ethnopharmacol*. 2016;191:95-106. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
2. Gonzalez AC, Costa TF, Andrade ZA, Medrado AR. Wound healing-a literature review. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5):614-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
3. Han G, Ceilley R. Chronic wound healing: a review of current management and treatments. *Adv Ther*. 2017;34(3):599-610. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
4. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010;89(3):219-29. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
5. Wynn M. The Benefits and harms of cleansing for acute traumatic wounds: a narrative review. *Adv Skin Wound Care*. 2021;34(9):488-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
6. Kaviyalakshmi M, Mekala M. Review on potency of encapsulated and unencapsulated form of vitamin C produced from agricultural wastes against acute and chronic wound healing. *Int J Pharm Res*. 2021;13(3). [[Crossref](#)]
7. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol*. 2007;25(1):9-18. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
8. Sen CK. Human wounds and its burden: an updated compendium of estimates. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2019;8(2):39-48. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
9. Thomas DC, Tsu CL, Nain RA, Arsat N, Fun SS, Sahid Nik Lah NA. The role of debridement in wound bed preparation in chronic wound: a narrative review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;71:102876. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
10. Mukherjee R, Tewary S, Routray A. Diagnostic and prognostic utility of non-invasive multimodal imaging in chronic wound monitoring: a systematic review. *J Med Syst*. 2017;41(3):46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
11. Nasiri E, Mollaei A, Birami M, Lotfi M, Rafiei MH. The risk of surgery-related pressure ulcer in diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;65:102336. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
12. Agrawal K, Chauhan N. Pressure ulcers: back to the basics. *Indian J Plast Surg*. 2012;45(2):244-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
13. Greenhalgh DG. Wound healing and diabetes mellitus. *Clin Plast Surg*. 2003;30(1):37-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Kido D, Mizutani K, Takeda K, Mikami R, Matsuura T, Iwasaki K, et al. Impact of diabetes on gingival wound healing via oxidative stress. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189601. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
15. Li J, Du R, Bian Q, Zhang D, Gao S, Yuan A, et al Topical application of HA-g-TEMPO accelerates the acute wound healing via reducing reactive oxygen species (ROS) and promoting angiogenesis. *Int J Pharm*. 2021;597:120328. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Zhou X, Guo Y, Yang K, Liu P, Wang J. The signaling pathways of traditional Chinese medicine in promoting diabetic wound healing. *J Ethnopharmacol*. 2022;282:114662. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Ahmad W, Khan IA, Ghaffar S, Al-Swailmi FK, Khan I. Risk factors for diabetic foot ulcer. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2013;25(1-2):16-8. [[PubMed](#)]
18. Ullah S, Mansoor S, Ayub A, Ejaz M, Zafar H, Feroz F, et al. An update on stem cells applications in burn wound healing. *Tissue Cell*. 2021;72:101527. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Oryan A, Alemzadeh E, Alemzadeh E, Barghi M, Zarei M, Salehiniya H. Effectiveness of the adipose stem cells in burn wound healing: literature review. *Cell Tissue Bank*. 2021 Sep 24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Sadeghipour H, Torabi R, Gottschall J, Lujan-Hernandez J, Sachs DH, Moore FD Jr, et al. Blockade of IgM-mediated inflammation alters wound progression in a swine model of partial-thickness burn. *J Burn Care Res*. 2017;38(3):148-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
21. Patel PA, Bailey JK, Yakuboff KP. Treatment outcomes for keloid scar management in the pediatric burn population. *Burns*. 2012;38(5):767-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Vrijman C, van Drooge AM, Limpens J, Bos JD, van der Veen JP, Spuls PI, et al. Laser and intense pulsed light therapy for the treatment of hypertrophic scars: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2011;165(5):934-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Edlich RF, Rodeheaver GT, Thacker JG, Lin KY, Drake DB, Mason SS, et al. Revolutionary advances in the management of traumatic wounds in the emergency department during the last 40 years: part II. *J Emerg Med*. 2010;38(2):201-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Iheozor-Ejiofor Z, Newton K, Dumville JC, Costa ML, Norman G, Bruce J. Negative pressure wound therapy for open traumatic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD012522. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Shi C, Wang C, Liu H, Li Q, Li R, Zhang Y, et al. Selection of appropriate wound dressing for various wounds. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:182. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Blakytyn R, Jude E. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *Diabet Med*. 2006;23(6):594-608. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med*. 2011;17(1-2):113-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. Qing C. The molecular biology in wound healing & non-healing wound. *Chin J Traumatol*. 2017;20(4):189-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Schultz GS, Chin GA, Moldawer L, Diegelmann RF, Fitridge R, Thompson M. Principles of wound healing. Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists [Internet]. Adelaide: University of Adelaide Press; 2011. p.423-50. [[Crossref](#)]
30. Tsourdi E, Barthel A, Rietzsch H, Reichel A, Bornstein SR. Current aspects in the pathophysiology and treatment of chronic wounds in diabetes mellitus. *Biomed Res Int*. 2013;2013:385641. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. Ellis S, Lin EJ, Tartar D. Immunology of wound healing. *Curr Dermatol Rep*. 2018;7(4):350-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Sinno H, Prakash S. Complements and the wound healing cascade: an updated review. *Plast Surg Int*. 2013;2013:146764. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Ridiandries A, Tan JTM, Bursill CA. The role of chemokines in wound healing. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):3217. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
34. Shah A, Amini-Nik S. The role of phytochemicals in the inflammatory phase of wound healing. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):1068. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Koh TJ, DiPietro LA. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage. *Expert Rev Mol Med*. 2011;13:e23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]

36. Eming SA, Wynn TA, Martin P. Inflammation and metabolism in tissue repair and regeneration. *Science*. 2017;356(6342):1026-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Wolf SJ, Melvin WJ, Gallagher K. Macrophage-mediated inflammation in diabetic wound repair. *Semin Cell Dev Biol*. 2021;119:111-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Singh S, Young A, Mcnaught CE. The physiology of wound healing. *Surg*. 2017;35(9):473-7. [[Crossref](#)]
39. Mahdavian Delavary B, van der Veer WM, van Egmond M, Niessen FB, Beelen RH. Macrophages in skin injury and repair. *Immunobiology*. 2011;216(7):753-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Su WH, Cheng MH, Lee WL, Tsou TS, Chang WH, Chen CS, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for wounds: pain relief or excessive scar formation? *Mediators Inflamm*. 2010;2010:413238. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, Chaponnier C, Brown RA. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3(5):349-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Eckes B, Nischt R, Krieg T. Cell-matrix interactions in dermal repair and scarring. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2010;3:4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. Leite SN, Jordão Júnior AA, Andrade TAM de, Masson D dos S, Frade MAC. Modelos experimentais de desnutrição e sua influência no trofismo cutâneo. *An Bras Dermatol*. 2011;86(4):681-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Zhou S, Salisbury J, Preedy VR, Emery PW. Increased collagen synthesis rate during wound healing in muscle. *PLoS One*. 2013;8(3):e58324. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Ribatti D, Crivellato E. "Sprouting angiogenesis", a reappraisal. *Dev Biol*. 2012;372(2):157-65. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Gerhardt H, Golding M, Fruttiger M, Ruhrberg C, Lundkvist A, Abramson A, et al. VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia. *J Cell Biol*. 2003;161(6):1163-77. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
47. Miettinen M, Rikala MS, Rys J, Lasota J, Wang ZF. Vascular endothelial growth factor receptor 2 as a marker for malignant vascular tumors and mesothelioma: an immunohistochemical study of 262 vascular endothelial and 1640 nonvascular tumors. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(4):629-39. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Moustakas A, Heldin P. TGF β and matrix-regulated epithelial to mesenchymal transition. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840(8):2621-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Tsai HW, Wang PH, Tsui KH. Mesenchymal stem cell in wound healing and regeneration. *J Chin Med Assoc*. 2018;81(3):223-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Finnerty CC, Jeschke MG, Branski LK, Barret JP, Dziewulski P, Herndon DN. Hypertrophic scarring: the greatest unmet challenge after burn injury. *Lancet*. 2016;388(10052):1427-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
51. Kim HS, Sun X, Lee JH, Kim HW, Fu X, Leong KW. Advanced drug delivery systems and artificial skin grafts for skin wound healing. *Adv Drug Deliv Rev*. 2019;146:209-39. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Sami DG, Heiba HH, Abdellatif A. Wound healing models: a systematic review of animal and non-animal models. *Wound Med*. 2019;24(1):8-17. [[Crossref](#)]
53. Ud-Din S, Bayat A. Non-animal models of wound healing in cutaneous repair: In silico, in vitro, ex vivo, and in vivo models of wounds and scars in human skin. *Wound Repair Regen*. 2017;25(2):164-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Yadav E, Yadav P, Verma A. In silico study of Trianthema portulacastrum embedded iron oxide nanoparticles on glycogen synthase kinase-3 β : a possible contributor to its enhanced in vivo wound healing potential. *Front Pharmacol*. 2021;12:664075. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
55. 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(6):382-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
56. Werner S, Krieg T, Smola H. Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing. *J Invest Dermatol*. 2007;127(5):998-1008. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Cho H, Won CH, Chang SE, Lee MW, Park GH. Usefulness and limitations of skin explants to assess laser treatment. *Med Lasers*. 2013;2(2):58-63. [[Crossref](#)]
58. Liang CC, Park AY, Guan JL. In vitro scratch assay: a convenient and inexpensive method for analysis of cell migration in vitro. *Nat Protoc*. 2007;2(2):329-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Vidmar J, Chingwaru C, Chingwaru W. Mammalian cell models to advance our understanding of wound healing: a review. *J Surg Res*. 2017;210:269-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Zhang M, Li H, Ma H, Qin J. A simple microfluidic strategy for cell migration assay in an in vitro wound-healing model. *Wound Repair Regen*. 2013;21(6):897-903. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
61. Li J, Zhu L, Zhang M, Lin F. Microfluidic device for studying cell migration in single or co-existing chemical gradients and electric fields. *Bio-microfluidics*. 2012;6(2):24121-2412113. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
62. Wei Y, Chen F, Zhang T, Chen D, Jia X, Wang J, et al. A tubing-free microfluidic wound healing assay enabling the quantification of vascular smooth muscle cell migration. *Sci Rep*. 2015;5:14049. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
63. Remoué N, Bonod C, Fromy B, Sigauco-Roussel D. Animal models in chronic wound healing research: for innovations and emerging technologies in wound care. *Innov Emerg Technol Wound Care*. 2020;197-224. [[Crossref](#)]
64. Sanapalli BKR, Yele V, Singh MK, Thaggikuppe Krishnamurthy P, Karri VVSR. Preclinical models of diabetic wound healing: a critical review. *Biomed Pharmacother*. 2021;142:111946. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Sueki H, Gammal C, Kudoh K, Kligman AM. Hairless guinea pig skin: anatomical basis for studies of cutaneous biology. *Eur J Dermatol*. 2000;10(5):357-64. [[PubMed](#)]
66. Suckow MA, Brammer DW, Rush HG, Chrisp CE. Biology and diseases of rabbits. *Lab Anim Med*. 2002;329-64. [[Crossref](#)] [[PMC](#)]
67. Ren HT, Hu H, Li Y, Jiang HF, Hu XL, Han CM. Endostatin inhibits hypertrophic scarring in a rabbit ear model. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2013;14(3):224-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
68. Naldaiz-Gastesi N, Goicoechea M, Alonso-Martín S, Aiastui A, López-Mayorga M, García-Belda P, et al. Identification and characterization of the dermal panniculus carnosus muscle stem cells. *Stem Cell Reports*. 2016;7(3):411-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
69. Okur ME, Ayla Ş, Çiçek Polat D, Günel MY, Yoltaş A, Biçeroğlu Ö. Novel insight into wound healing properties of methanol extract of Capparis ovata Desf. var. palaestina Zohary fruits. *J Pharm Pharmacol*. 2018;70(10):1401-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
70. Gharaboghaz MNZ, Farahpour MR, Saghais S. Topical co-administration of Teucrium polium hydroethanolic extract and Aloe vera gel triggered wound healing by accelerating cell proliferation in diabetic mouse model. *Biomed Pharmacother*. 2020;127:110189. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

71. Chithra P, Sajithlal GB, Chandrakasan G. Influence of aloe vera on the healing of dermal wounds in diabetic rats. *J Ethnopharmacol.* 1998;59(3):195-201. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
72. Okur ME, Ayla Ş, Yozgatlı V, Aksu NB, Yoltaş A, Orak D, et al. Evaluation of burn wound healing activity of novel fusidic acid loaded microemulsion based gel in male Wistar albino rats. *Saudi Pharm J.* 2020;28(3):338-48. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
73. Breen A, Mc Redmond G, Dockery P, O'Brien T, Pandit A. Assessment of wound healing in the alloxan-induced diabetic rabbit ear model. *J Invest Surg.* 2008;21(5):261-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
74. Shrivastav A, Mishra AK, Ali SS, Ahmad A, Abuzinadah MF, Khan NA. In vivo models for assesment of wound healing potential: a systematic review. *Wound Med.* 2018;20:43-53. [[Crossref](#)]
75. Vaena MLHT, Sinnecker JP, Pinto BB, Neves MFT, Serra-Guimarães F, Marques RG. Effects of local pressure on cutaneous blood flow in pigs. *Rev Col Bras Cir.* 2017;44(5):498-504. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]