

Dr Tarık Z. NURSAL  
Dr. Ataç BAYKAL  
Dr. Erhan HAMALOĞLU

## YAŞLILARDA YARA İYİLEŞMESİ: FARK VAR MI?

WOUND HEALING  
in the ELDERLY:  
Is THERE  
a DIFFERENCE?

### ÖZET

Yara iyileşmesi, yaralanma sonucu organizmada gelişen son derece kompleks bir biyokimyasal olaylar zinciridir. Yara iyileşmesi, kabaca hemostaz ve inflamasyon, proliferasyon ve maturasyon olarak adlandırılan ayrı ama birbiriyle iç-içe olan üç aşamadan oluşur. Bu aşamalardan herhangi birindeki bozukluk yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler. Yaşlanma sürecinde vücuttaki genel fizyolojik değişiklikler çerçevesinde bu aşamalarda da bazı farklılıklar ortaya çıkar. Bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar verilmiştir. Ancak genel olarak değerlendirildiğinde, ek sistemik hastalığı olmayan veya bu hastalığı kontrol altında olan yaşlılarda, yara iyileşmesinde klinik öneme yol açan bir bozukluk yoktur.

**Anahtar Sözcükler:** Yaşlılık, Yara iyileşmesi, Cerrahi.

### ABSTRACT

Wound healing is the result of a cascade of complex biochemical reactions incited by injury. Wound healing consists of three separate but overlapping phases defined as hemostasis and inflammation, proliferation, and maturation. Impairment in one of these phases adversely effects the wound healing. In accordance with the physiologic changes of the aging process, the phases of wound healing are also effected. Studies on this subject yielded contradictory results. General notion is that there is no clinically significant impairment in wound healing in the elderly, unless there are coexisting chronic diseases. Burn wounds in the elderly are an exception to this notion.

**Key Words:** Elderly, Wound healing, Surgery.

**Geliş:** 04.01.1999

**Kabul:** 09.02.1999

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı-ANKARA

**İletişim:** Dr. Tarık Z. NURSAL: Platin Sok. Platin Çıkmazı 11/12 A. Ayrancı 06540/ANKARA  
Tel: (0312)3104292 e-mail: tznursal@ada.net.tr

## YARA İYİLEŞMESİ

Dokuda, yaralanma sonucu yara iyileşmesi ile sonlanan organize ve karmaşık birtakım hücrel ve biyokimyasal olaylar gelişir. Yara iyileşmesi ayrı, ancak birbirleriyle içi içe geçen 3 ayrı aşamadan oluşur (27).

### 7. Hemostaz ve inflamasyon

Yaralanma ile birlikte damarlar açılır ve açığa çıkan subendotelial kollajene trombositlerin adezyon ve agregasyonu sonucu pıhtılaşma süreci başlar. Ayrıca trombositlerden sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanır. Oluşan pıhtı buraya gelecek olan nötrofil, monosit, fibroblastlar için bir yapı iskelesi görevi görür. İnflamasyon, artmış vasküler geçirgenlik ve prostaglandinlerle birlikte kemotaktik faktörlerin (kompleman, interlökin-1, TNF, TGF, bakteri yıkım ürünleri) salınması sonucu yaraya çeşitli hücreler göç eder. Bunlardan ilki nötrofillerdir. Daha sonra makrofaj ve lenfositler gelir. Ancak bu hücrelerin etkili olabilmesi için aktive olmaları gerekir. Özellikle makrofajların etkin çalışması önemlidir. Bu hücreler, hücre yıkım ürünlerini, bakterileri ve artıkları yokeder. Ayrıca makrofajlar sitokinler aracılığı ile lenfositleri ve nitrikoksit aracılığı ile monosit, fibroblast ve endotel hücrelerini aktive eder. Steroidler, hücre göçünü, proliferasyonu ve anjiyonezi, diabet ise infla-matuar hücrelerin aktivasyonunu ve kemotaksisi engelleyerek inflamasyon yanıtını azaltır ve yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilerler.

### 2. Proliferasyon

Aktive makrofajlar ve trombositlerden salınan sitokinler bu aşamada ağırlıklı işlevi olan fibroblast ve endotel hücrelerini aktive eder. Endotel hücrelerinin proliferasyonu anjiyonezis ve yeni damarların oluşumunu, fibroblastların proliferasyonu ise yeni kollajen ve bağ dokusu yapımını başlatır.

### 3. Maturasyon ("remodeling")

Bu aşamanın en önemli özelliği yarada kollajen birikiminin olmasıdır. Yeni yarada bağ dokusunun ilk proteinleri fibrin ve fibronektindir. Daha sonra matriks yapımına yardımcı olacak glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar, fibrin ve fibronektinin yerini alır. Son olarak, yarada ağırlıklı bulunan kollajen yapımı başlar. Kollajen ilk önce ince fib-riller şeklindedir, ancak kalınlıkları giderek artar ve gerilme çizgilerine göre organize olurlar. Maturasyon uzun bir süreçtir (yaklaşık bir yıl). Yaranın mekanik gücü giderek artar ve üç ay sonra normal gerilme gücünün yaklaşık %80'ine ulaşır. Ancak hiçbir zaman normal derinin gücüne erişemez.

## YAŞLILARDA YARA İYİLEŞMESİ

Yaşlılarda yara iyileşmesinin çeşitli aşamalarında değişiklikler olur. Bu değişiklikler sadece yaş ile değil ek sistemik hastalıklarla da (DM, ateroskleroz vb.) ilgilidir.

### Ek hastalığı olmayan yaşlılarda yara iyileşmesi

Yara iyileşmesinin inflamasyon aşamasında yaşlılarda bazı yavaşlamalar olur. Bunlardan en önemlisi yaraya makrofaj ve lenfosit göçünde gecikme olmasıdır (3,5). Bu gecikme ile birlikte yaradaki enfeksiyona karşı direnç ve doku yıkım artıklarının temizlenmesinde azalma gözlenebilir.

Proliferasyon aşamasında da belirli gecikmeler gösterilmiştir. Ancak bu konuda çelişkili kanıtlar bulunmaktadır. Yara iyileşmesinde önemli bir role sahip olan anjiyonezis, yaradaki endotel hücrelerinin proliferasyonuna bağlıdır. Yaşlı sıçanların yara endotel hücrelerinin platelet derived growth factor (PDGF) stimülasyonuna verdiği yanıt gençlere göre daha azdır (16). Ancak bunun tam tersi olarak yaşlı sıçanlarda anjiyonezisin daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (3,17).

Yara iyileşmesinin üçüncü aşamasında da bazı değişiklikler saptanmıştır. İlerleyen yaşla birlikte, yaranın mekanik kuvvetinden sorumlu olan kollajen sentezinin azaldığı belirtilmiştir (3,24). Ancak kollajen düzeyi azalmakla birlikte ekstraselüler matriks organizasyonunda fetal yara organizasyonundakine benzer bir gelişim saptanmıştır (3). Bunun da daha az iz kalan bir yaraya yol açtığı düşünülmüştür (3,4). Ayrıca sağlıklı yaşlılarda yapılan başka bir çalışmada kollajen sentezinde bir bozukluk olmadığı, ancak epitelizasyonun geciktiği vurgulanmıştır (11).

Yara iyileşmesinin üçüncü aşamasında yaralanma sonucu oluşan potansiyel boşluğu azaltmak için yarada kontraksiyon gelişir. Bunun yararları ise daha az miktarda yapı taşı ile yaranın kapatılabilmesi ve enfeksiyon riskine karşı daha az açık yüzey bırakılmasıdır. Yara kontraksiyonundan sorumlu olan fibroblastların in vitro aktivitesinde ileri yaşla birlikte bir değişiklik saptanmamıştır (13,20). Bu nedenle ek sistemik hastalığı olmayan yaşlılarda bu aşamanın etkilenmediği düşünülmektedir.

Yara iyileşmesinde eski matriksin yıkımının düzenlenmesi de önem taşımaktadır. Bu işlemde sorumlu olan enzimler genel olarak doku proteazları olarak tanımlanır. Bu proteazların aktivitesini kontrol eden özgül inhibitör proteinler (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-TIMP) genç insanlarda iyileşmenin üçüncü gününde yüksek düzeye ulaşırken yaşlılarda sadece bazal seviyede kalır (2). Gençlerde böylece iyileşme sürecinde doku yıkım proteazları inhibe olurken, yaşlılarda bu durum gerçekleşmez.

Yaşlılarda immobilizasyon, yemek hazırlama ve sindirimdeki zorluklar nedeniyle beslenme düzeyi yeterli olmayabilir. Bunun sonucunda gelişebilecek protein, C vitamini, tiamin, çinko ve magnezyum eksikliği yara iyileşmesinde gecikmeye neden olmaktadır (25).

Yapılan yara iyileşmesi çalışmalarının çoğu deri üzerinde gerçekleştirilmiştir. Ancak unutulmamalıdır ki yara iyileşmesi farklı dokularda farklı şekilde seyreder. Örneğin deride yalnızca fibroblastlar kollajen üreten kolonda bu üretimin kaynağı hem fibroblast hem de düz kas hücreleridir.

Farklı dokularda yara iyileşmesinin incelendiği başlıca alanlardan biri gastrointestinal sistem yara iyileşmesidir. Yaş ilerledikçe, ortaya çıkan gastrointestinal sistem hastalıkları artmaktadır. Bu konuyla ilgili yapılan deneysel çalışmalar değerlendirildiğinde; yaşlı deneklerde, gastrointestinal sistemin yara iyileşmesinde bir bozukluk saptanmamıştır. Sıçanlarda mide ve duodenuma yapılan kesilerde yaşlı sıçanlardaki iyileşme gençlerle karşılaştırılabilir düzeydedir (9). Aynı şekilde kolona yapılan rezeksiyon ve anastomozlarda da yara iyileşmesinde bir olumsuzluk saptanmamıştır (15,22). Klinik gözlemler de bu bulguları desteklemekte olup, sağlıklı yaşlılarda yapılan gastrointestinal sistem anastomozları genç hastalara göre daha yüksek bir risk taşımamaktadır.

Yaşlanma ile birlikte özellikle hareketsizlik ve kadınlarda postmenapozal estrogen hormonu yetersizliği ile birlikte osteoporoz sık olarak gözlenmektedir. Bu nedenle klinikte kemik kırıkları iyileşmesinde sorunlar yaşanmaktadır. Kemik iyileşmesinin deneysel olarak değerlendirildiği yaşlı sıçanlarda geç dönemde (80. gün) kemik iyileşmesinde azalma olmaktadır (6). Ancak bu olumsuz etki büyüme hormonu verilerek giderilebilmektedir (7).

Sağlıklı yaşlılarda yanık olguları hariç, deneysel olarak bildirilmiş bu genel değişikliklerin; klinik olarak bir değişikliğe yol açmadığı düşünülmektedir.

#### ***Yaşlılarda sık görülen sistemik hastalıklar ve yara iyileşmesi***

Normal dokunun korunması ve yarada inflamatuvar yanıtın başlaması için duyu sinirlerinin ve ağrı hissini iyi işlev görmesi önemlidir. Yaşlılarda diyabete bağlı gelişen nöropati bu aşamada önemlidir. Ayrıca yaşlı sıçanlarda duyu sinir peptidi olan substance P ve calcitonin generated peptide verilmesi yara kontraksiyonunu ve iyileşmesini arttırmaktadır (12).

İlerleyen yaşla birlikte damarlarda aterosklerotik plaklar oluşur. Bu durumun da lokal perfüzyonu azaltacağı ve yara iyileşmesini etkileyeceği ileri sürülmüştür. Deneysel iskemi yaratılan yaşlı sıçanların yaralarında gençlere göre iyileşmede gecikme olmakta (18), ancak bu olumsuz etki hiperbarik oksijen tedavisi ile düzeltilebilmektedir (19). Bu nedenle yaşlı hastalar yara iyileşmesi açısından hipoksiye daha duyarlıdır. Postoperatif devrede bu durum gözönünde tutulmalı, yaşlı hastalarda perfüzyon ve oksijenasyonun yeterli olması sağlanmalıdır.

#### ***Yanık ve yaşlılar***

Yara iyileşmesinden bahsederken yaşlılarda yanık konusu özellikle irdelenmelidir. Yaşlılarda yara iyileşmesinde meydana gelen olumsuz değişiklikler klinikte en çarpıcı olarak yanık sonrasında açığa çıkar. İnsanlar yaşlandıkça dermis incilir, deri katlantıları ortadan kaybolarak cilt atrofiye olur (8). Bu durum yaşlılarda yanık mortalitesinin, benzer yanıkları olan daha genç insanlara göre çok daha yüksek olmasının en önemli nedenlerindedir

(14,21,23,28). Ayrıca derinin incilmesi yanık derecesinin değerlendirilmesini güçleştirir. Yaşlılarda yağ dokusu içeren greftler genellikle yaşamazlar. Diğer önemli bir olumsuzluk ise greftlerin alındığı donör yerinin ne kadar ince olursa olsun çok yavaş iyileşmesidir (10). Bu durum hastanede kalma süresinin uzamasına ve hastane enfeksiyonlarının artmasına yol açar.

#### **SONUÇ**

Yapılan çalışmalardaki çelişkili sonuçlar yaşlılarda yara iyileşmesi konusunda tam bir fikir birliğine varılmasını engellemektedir. Ayrıca bu çalışmaların bir kısmı uygunsuz hayvan modelleri seçimi; ve ek hastalıkların analizde devre dışı bırakılması nedeniyle eleştirilmiştir (1). Mevcut olan bilgiler genel olarak değerlendirildiğinde ise yaşlılarda yara iyileşmesi; eşlik eden bir hastalık olmadığı sürece, fazla etkilenmemektedir (26). İleri yaştaki yanık hastalarında yara iyileşmesindeki değişiklikler ise önemli sorunlara yol açmaktadır.

#### **KAYNAKLAR**

1. Ashcroft GS, Horan MA, Ferguson MW. The effects of ageing on cutaneous wound healing in mammals. *J Anat* 1995; 187: 1-26.
2. Ashcroft GS, Herrick SE, Tarnuzzer RW, Horan MA, Schultz GS, Ferguson MW. Human ageing impairs injury-induced in vivo expression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP)-1 and -2 proteins and mRNA. *J Pathol* 1997; 183:169-76.
3. Ashcroft GS, Horan MA, Ferguson MW. Aging is associated with reduced deposition of specific extracellular matrix components, an upregulation of angiogenesis, and an altered inflammatory response in a murine incisional wound healing model. *J Invest Dermatol* 1997; 108:430-7.
4. Ashcroft GS, Kielty CM, Horan MA, Ferguson MW. Age-related changes in the temporal and spatial distributions of fib-rillin and elastin mRNAs and proteins in acute cutaneous wounds of healthy humans. *J Pathol* 1997; 183:80-9.
5. Ashcroft GS, Horan MA, Ferguson MW. Aging alters the inflammatory and endothelial cell adhesion molecule profiles during human cutaneous wound healing. *Laboratuvar Invest* 1998; 78:47-58.
6. Bak B, Andreassen TT. The effect of aging on ifacture healing in the rat. *Calcif Tissue Int* 1989; 45:292-7.
7. Bak B, Andreassen TT. The effect of growth hormone on fracture healing in old rats. *Bone* 1991; 12:151-4.
8. Gilchrest BA. Age associated changes in the skin. *J Am Geriat Soc.* 1982; 20:139-142.
9. Gottrup F. Healing of incisional wounds in stomach and duodenum. The influence of aging. *Acta Chir Scand* 1981; 147:363-9.
10. Heimbach D, Mann R, Engrav L. Evaluation of the burn wound. Management decisions. Herndon DN (Ed.): *Total Burn Care*. WB Saunders, UK, 1996, s. 81-88.

11. Holt DR, Kirk SJ, Regan MC, Hurson M, Lindblad WJ, Barbul A. Effect of age on wound healing in healthy human beings. *Surgery* 1992; 112:293-7.
12. Khalil Z, Helme R. Sensory peptides as neuromodulators of wound healing in aged rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996; 51:354-61.
13. Kono T, Tanii T, Furukawa M, Mizuno N, Kitajima J, Ishii M, Hamada T. Correlation between ageing and collagen gel contractility of human fibroblasts. *Acta Derm Venerol* 1990; 70:241-4.
14. Ostrow LB, Bongard FS, Sacks ST, McGuire A, Trunkey DD. Burns in the elderly. *Am Fam Physician*. 1987; 35: 149-54.
15. Peterson TI, Kissmeyer-Nielsen P, Laurberg S, Christensen H. Impaired wound healing but unaltered colonic healing with increasing age: an experimental study in rats. *Eur Surg Res* 1995; 27:250-7.
16. Phillips GD, Stone AM. PDGF-BB induced chemotaxis is impaired in aged capillary endothelial cells. *Mech Ageing Dev* 1994; 73:189-96.
17. Phillips GD, Stone AM. Proliferation of wound derived capillary endothelial cells: young versus aged. *Mech Ageing Dev* 1994; 77:141-8.
18. Quirinia A, Viidik A. The impact of ischemia on wound healing is increased in old age but can be countered by hyperbaric oxygen therapy. *Mech Ageing Dev* 1996; 91: 131-44.
19. Quirinia A, Viidik A. The influence of age on the healing of normal and ischemic incisional skin wounds. *Mech Ageing Dev* 1991; 58:221-32.
20. Reed M J, Vernon RB, Abrass IB, Sage EH. TGF- $\beta$ 1 induces the expression of type I collagen and SPARC, and enhances contraction of collagen gels, by fibroblasts from young and aged donors.
21. Saffle J, Larson C, Sullivan J, Shelby J. The continuing challenge of burn care in the elderly. *Surgery*. 1990; 108:534-43.
22. Stoop M J, Dirksen R, Hendriks T. Advanced age alone does not suppress anastomotic healing in the intestine. *Surgery* 1996; 119:15-9.
23. Tejerina C, Reig A, Codina J, Safont J, Mirabet V. Burns in patients over 60 years old; epidemiology and mortality. *Burns* 1992; 18:149-52.
24. Uitto J. Connective tissue biochemistry of the aging dermis. Age-associated alterations in collagen and elastin. *Clin Geriatr Med* 1989; 5:127-47.
25. Utley R. Nutritional factors associated with wound healing in the elderly. *Ostomy Wound Manage* 1992; 38:22-7.
26. Van de Kerkhof PCM, Van Bergen B, Spruijt K, Kuiper JP. Age-related changes in wound healing. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19:369-74.
27. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin N Amer* 1997; 77:509-528.
28. Zoch G, Meissl G, Bayer S, Kyril E. Reduction of mortality rate in aged burn patients. *Burns* 1992; 18:153-6.