

BÖLÜM 17

YARA TEDAVİSİNDE BÜYÜME HORMONLARININ ETKİLERİ VE UYGULAMALARI

A. Çağrı UYSAL ¹

Burak ÖZKAN ²

AKUT VE KRONİK YARA

Yara iyileşmesi oldukça iyi programlanmış ve birbiri içine geçmiş fazlardan oluşan kompleks bir süreçtir. Enflamatuvar, proliferatif ve remodelling fazları olarak özetlenebilecek yara iyileşmesi süresinde birçok hücre ve salgıladıkları mediyatör ve büyüme hormonları etkili olmaktadır ¹

Primer olarak kapatılan cerrahi yaralarda süreç daha kısa olsa da yara kendi haline bırakıldığında yaklaşık bir ay içinde küçülme ve kapanması beklenir. Akut yaraların sebepleri daha çok travma, geçirilmiş cerrahilerdir. Bir ay süre içerisinde kapanmayan yaralara kronik yara denilmektedir. Kronik yarada yara iyileşmesi genellikle inflamatuvar veya proliferatif fazda kalmakta ve yara iyileşmesi düzeninde bozulma meydana gelmektedir. En sık venöz ülser, nöropatik ve iskemik yaralar kronik yara sebepleridir ². Yara iyileşmesini sabit kaldığı süreden çıkarabilmek için birçok büyüme faktörü denenmiş ve bir kısmı tedavi amaçlı kullanıma başlanmıştır. Bu bölümde yara tedavisinde etkili olan büyüme hormonları anlatılacaktır.

BÜYÜME HORMONLARININ TANIMI

Büyüme hormonları yara iyileşmesinin her aşamasında rolleri olan peptid yapıda düzenleyicilerdir ³. Büyüme hormonları yara iyileşmesinde görev alan makrofaj, trombosit, fibroblast, keratinosit, endotel gibi birçok hücre grubundan salgılanırlar. Büyüme faktörleri kendi salgılandığı hücrede otokrin, komşu hücrelerde parakrin ve uzak hücrelerde endokrin yanıtı neden olurlar ⁴. Herhangi bir hücre tarafından salgılanan bir büyüme hormonunun etkinliği başka bir hücre tarafından salgılanan başka bir büyüme hormonu tarafından azaltılabilir. İki farklı hücre salgıladıkları büyüme hormonları ile birbirlerinin işlevlerini etkileyebilirler. Büyüme hormonları yara iyileşme mekanizmasında, hücrelerin birbirleri ile haberleşme yöntemi ve olarak tanımlanabilir.

Bu zamana kadar yara iyileşmesinde rolü olduğu gösterilmiş büyüme hormonları; epidermal büyüme faktörü (EBF), vasküler endotelial büyüme faktörü, Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü, Plateletten köken alan büyüme faktörüdür. Başlıca büyüme faktörleri, salgılandıkları hücreler ve görevleri **Tablo-1'de** özetlenmiştir.

¹ Prof. Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD., cagriuyosal@hotmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD., drburakozkan@gmail.com

dırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur³⁸. Henüz bir preparatı mevcut değildir.

Büyüme Hormonlarının Etkileri

Büyüme hormonları yara iyileşme mekanizmasındaki hücrelerin birbirleri ile haberleşmesiyle sağlamlaştırmakla kalmamakta, ek olarak salgılandığından sonra ilgili reseptörlerine bağlanarak kemotaksisi, ekstraselüler matriksde depozisyonu, hücrede proliferasyon ve anjiyogenezisi tetiklerler.

Hâlihazırda her türlü yara iyileşme mekanizması içerisinde, yara ve çevre ortamında organizmanın kendi ürettiği büyüme hormonları, kısır döngü içinde kalmış kronik yara iyileşme sürecinde yeterli miktarda üretilemeyebilir. Her ne kadar her kronik yaranın fizyolojisi farklılık gösterse dahi, dışarıdan büyüme faktörlerinin kronik yaraya tatbiki, yaranın akut yaraya dönüşmesinde faydalı olabilmektedir.

Yarılma ömürleri kısa da olsa, enjekte edilen kronik yarada proliferatif faz da kısır döngü içine girmiş ve granülasyon oluşturulamayan yaralarda etkinlikleri kanıtlanmıştır. Düzensiz kullanımlar, hücrelerdeki reseptör azalmasını (down-regülasyonu) engellemektedir. Diğer tedavi yöntemleri ile kombine olarak kullanılabilirler. Hiçbir zaman greft veya flep gibi rekonstrüksiyon seçeneklerine alternatif olmamak ile birlikte, rekonstrüksiyon basamaklarında diğer tedavilere destek amaçlı kullanılabilirler.

Büyüme Hormonlarının Kar Maliyet Analizi

Yapay büyüme hormonları protein yapıları ve üretim süreçleri nedeni ile yüksek maliyetlidirler. Ek olarak yarılma ömürlerinin kısa olmasından ötürü belli aralıklar ile ve çoklu dozlarda kullanılmaları gerekir. Soğuk zincir maliyeti arttıran diğer faktörlerden bir tanesidir.

Literatürde faydaları istatistiksel olarak gösterilmiş ise de, sonuçlar yüzde yüz etkin değildir. Bu nedenle maliyet büyüme hormonlarının kullanımlarındaki en önemli dezavantajdır.

Konvansiyonel pansumanlara göre EBF tedavisi daha pahalı gözükmekteyse bile yapılan maliyet analizi çalışmaları, bu tedavinin kar maliyet analizinin olumlu olduğunu göstermektedir. Ülkemizde 24 uygulamalı standart EBF tedavisi maliyeti 30,000 ABD doları civarında tutmaktadır⁷. Tedavinin Wagner 3 hastalarda amputasyon oranlarını düşürdüğü gösterilmiştir. Ampüte edilen hastaların tedavi maliyetlerinin, rehabilitasyon ve protez ile 70.000 doların üzerinde seyrettiği düşünülürse, EBF tedavisinin etkinliği anlaşılacaktır³⁹.

TKBF ile ilgili birkaç maliyet etkinliği çalışması yapılmıştır. ABD içinde ve ABD dışında yürütülmüş bu çalışmalarda günlük 100 ug becaplermin jelin, ülsersiz süreyi uzattığı, yara alanını küçülttüğü, hastane yatış ve ziyaret süresini kısalttığı, nüksü azalttığı ve amputasyon oranını düşürdüğü gösterilerek, tedavi efektif bulunmuştur⁴⁰.

SONUÇ

Büyüme faktörleri, yara iyileşmesi süresince düzenleyici ve anahtar rol oynayan peptid yapılarıdır. Birçok hücre tarafından salgılanarak yara iyileşme fazlarındaki ahengi sağlayan büyüme faktörleri, rekombinant teknolojiyle kronik yaralarda kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan maliyet çalışmalarında amputasyon oranları ve nükslerde anlamlı azalma sağlandığı gösterilen büyüme faktörlerinin, maliyetlerinin azalması ve kullanım sıklığının artması kronik yarayla mücadelede geçmişe mukayese ile ekonomik ve zaman anlamında tasarruf kazandıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Janis JE, Kwon RK, Lalonde DH. A practical guide to wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125(6):230e-44e.
2. Werdin F, Tenenhaus M, Rennekampff HO. Chronic wound care. *Lancet*. 2008 Nov 29;372(9653):1860-1862
3. Bennett N.T., Schultz G.S.: Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and

- their receptors. *Am J Surg* 1993; 165: pp. 728- 737.
4. Stadelmann W.K., Digenis A.G., Tobin G.R.: Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *Am J Surg* 1998; 176: pp. 26S-38S.
 5. Cohen S.: Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem* 1962; 237: pp. 1555-1562.
 6. Brown G.L., Curtsinger L., Jurkiewicz M.J., et. al.: Stimulation of healing of chronic wounds by epidermal growth factor. *Plast Reconstr Surg* 1991; 88: pp. 189-194.
 7. Kahraman M, Misir A, Kizkapan TB, Ozcamdalli M, Uzun E, Mutlu M. The Long- Term Outcomes Following the Application of Intralesional Epidermal Growth Factor in Patients With Diabetic Foot Ulcers. *J Foot Ankle Surg.* 2019 Mar;58(2):282-287
 - Gomez-Villa R, Aguilar-Rebolledo F, Lozano-Platonoff A et. al. Epidermal growth factor in foot ulcers. *Wound Repair Regen.* 2014; 22: 497- 503.
 8. Berlanga-Acosta J, Gavilondo-Cowley J, Lopez-Saura P, González-López T, Castro-Santana MD, López-Mola E, Guillén-Nieto G, Herrera-Martinez L: Epidermal growth factor in clinical practice: a review of its biological actions, clinical indications and safety implications. *Int Wound J.* 2009; 6: pp. 331-346.
 9. Gomez-Villa R, Aguilar-Rebolledo F, Lozano-Platonoff A et. al. Epidermal growth factor in foot ulcers. *Wound Repair Regen.* 2014; 22: 497-503.
 10. Mohan VK. Recombinant human epidermal growth factor (REGEN-D 150): effect on healing of diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Dec;78(3):405-11
 11. Viswanathan V, Juttada U, Babu M. Efficacy of Recombinant Human Epidermal Growth Factor (Regen-D 150) in Healing Diabetic Foot Ulcers: A Hospital- Based Randomized Controlled Trial. *Int J Low Extrem Wounds.* 2020 Jun;19(2):158-164
 12. Frank S., Hubner G., Breier G., et. al.: Regulation of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. Implications for normal and impaired wound healing. *J Biol Chem* 1995; 270: pp. 12607-12613.
 13. Wartiovaara U, Salven P, Mikkola H, Lassila R, Kakkonen J, Joukov V et al. Peripheral blood platelets express VEGF-C and VEGF which are released during platelet activation. *Thromb Haemost* 1988; 80: 171-175.
 14. McCourt M, Wang JH, Sookhart S, Redmond HP. Proinflammatory mediators stimulate neutrophil-directed angiogenesis. *Arch Surg* 1999; 134: 1325-1332.
 15. Bates, D.O., PritchardJones, R.O. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *Lower Extremity Wounds* 2003; 2: 107-120.
 16. Baumgartner I, Pieczek A, Manor O, Blair R, Kearney M, Walsh K et al. Constitutive expression of phVEGF165 after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischaemia. *Circulation* 1998; 97: 1114-1123.
 17. Hanft JR, Pollak RA, Barbul A, van Gils C, Kwon PS, Gray SM, Lynch CJ, Semba CP, Breen TJ. Phase I trial on the safety of topical rhVEGF on chronic neuropathic diabetic foot ulcers. *J Wound Care.* 2008 Jan;17(1):30-2, 34-7
 18. Reed JA, Albino AP, McNutt NS. Human cutaneous mast cells express basic fibroblast growth factor. *Lab Invest* 1995;72: 215-222
 19. Barrientos, S., Brem, H., Canic, M.C., Golinko., M.S., and Stojadinovic, O. (2008). Growth factors and cytokines in wound healing, *Wound Repair and Regeneration*,16(5), 585-601
 20. Hui, Q., Jin, Z., Li, X., Liu, C., and Wang, X.(2018). FGF Family: From Drug Development to Clinical Application. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(7), 1875
 21. Fu X, Shen Z, Chen Y, Xie J, Guo Z, Zhang M, Sheng Z. Randomised placebo- controlled trial of use of topical recombinant bovine basic fibroblast growth factor for second-degree burns. *Lancet.* 1998 Nov 21;352(9141):1661-4
 22. Hayashida K., Akita S.: Quality of pediatric second-degree burn wound scars following the application of basic fibroblast growth factor: results of a randomized, controlled pilot study. *Ostomy Wound Manag* 2012; 58: pp. 32-36.
 23. Hayashi M, Muramatsu H, Nakano M, Ito H, Inoie M, Tomizuka Y, Inoue M, Yoshimoto S. Experience of using cultured epithelial autografts for the extensive burn wounds in eight patients. *Ann Plast Surg.* 2014 Jul;73(1):25-9
 24. Ichioka S, Ohura N, Nakatsuka T. The positive experience of using a growth factor product on deep wounds with exposed bone. *J Wound Care.* 2005 Mar;14(3):105-9
 25. Ross R., Raines E.W., Bowen-Pope D.F.: The biology of platelet-derived growth factor. *Cell* 1986; 46: pp
 26. Bowen-Pope D.F., Malpass T.W., Foster D.M., et. al.: Platelet-derived growth factor in vivo: levels, activity, and rate of clearance. *Blood* 1984; 64: pp. 458- 469.
 27. Martin P.I., Hopkinson-Woolley J., McCluskey J.: Growth factors and cutaneous wound repair. *Prog Growth Factor Res* 1992; 4: pp. 25-44.
 28. Wieman T.J., Smiell J.M., 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: pp. 822-827.
 29. Louis D.N., Cavenee W.K.: Neoplasms of the central nervous system. DeVita V.T.Hellman S.Rosenberg S.A.Cancer: principles & practice of oncology.2001. Lippincott Williams & WilkinsPhiladelphia.pp. 2092.
 30. Smith C.H., Allen M.H., Groves R.W., Barker J.N.: Effect of granulocyte macrophage-colony stimulating factor on Langerhans cells in normal and healthy atopic subjects. *Br J Dermatol* 1998; 139: pp. 239-246.
 31. Cianfarani F, Tommasi R., Failla C.M., et. al.: Granulocyte/macrophage colony stimulating factor treat-

- ment of human chronic ulcers promotes angiogenesis associated with de novo vascular endothelial growth factor transcription in the ulcer bed. *Br J Dermatol* 2006; 154: pp. 34-41.
32. Robson M., Kucukcelebi A., Carp S.S., et. al.: Effects of granulocyte- macrophage colony stimulating factor on wound contraction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: pp. 41-46.
 33. Groves R.W., Schmidt-Lucke J.A.: Recombinant human GM-CSF in the treatment of poorly healing wounds. *Adv Skin Wound Care* 2000; 13: pp. 107-112.
 34. Tavakkol A., Elder J.T., Griffiths C.E., et. al.: Expression of growth hormone receptor, insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and IGF-1 receptor mRNA and proteins in human skin. *J Invest Dermatol* 1992; 99: pp. 343.
 35. Ando Y., Jensen P.J.: Epidermal growth factor and insulin-like growth factor I enhance keratinocyte migration. *J Invest Dermatol* 1993; 100: pp. 633.
 36. Semenova E., Koegel H., Hasse S., et. al.: Overexpression of mIGF-1 in keratinocytes improves wound healing and accelerates hair follicle formation and cycling in mice. *Am J Pathol* 2008; 173: pp. 1295.
 37. Jeschke M.G., Herndon D.N.: The combination of IGF-I and KGF cDNA improves dermal and epidermal regeneration by increased VEGF expression and neovascularization. *Gene Ther* 2007; 14: pp. 1235.
 38. Hirsch T., Spielmann M., Velandar P., et. al.: Insulin-like growth factor-1 gene therapy and cell transplantation in diabetic wounds. *J Gene Med* 2008; 10: pp. 1247.
 39. Romero Prada M, Roa C, Alfonso P, Acero G, Huérfano L, Vivas-Consuelo D. Cost-effectiveness analysis of the human recombinant epidermal growth factor in the management of patients with diabetic foot ulcers. *Diabet Foot Ankle*. 2018 Jun 26;9(1):1480249.
 40. Gilligan AM, Waycaster CR, Motley TA. Cost-effectiveness of becaplermin gel on wound healing of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen*. 2015 May-Jun;23(3):353-60.