

Bölüm 9

DIYABETİK AYAK ÜLSERLERİ TEDAVİSİNDE BÜYÜME FAKTÖRLERİNİN ROLÜ

Ayşe Tuğba SOYDAN¹
Mehmet KURT²
Sevil ALKAN³

GİRİŞ

Büyüme faktörleri, vücuttaki hücrelerin büyümesini ve farklılaşmasını ve ayrıca doku onarımını destekleyen polipeptitlerdir (1). Diyabetik ayak ülserasyonu (DAÜ) sürecinde rol oynayan büyüme faktörleri; trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), hipoksiyle indüklenebilir faktörler (HIFs), dönüştürücü büyüme faktörü beta-1 (TGF- β -1)'dir (2). Büyüme faktörleri normal ve bozulmuş yara iyileşme sürecinde rol oynarlar. Büyüme faktörleri hücre sayısında hızlı artıştan sorumludur ve bu yüzden DAÜ' da yara iyileşmesi sürecinde kullanılabilir. Son zamanlarda çeşitli klinik çalışmalarda büyüme faktörlerinin yara iyileşme sürecindeki olumlu etkisi vurgulanmaktadır (3).

Diyabet, kan glikoz seviyesinin normal değer aralığında seyretmediği, insülin sekresyonunda, etkisinde veya her ikisindeki bozukluklara bağlı gelişen bir metabolik hastalıktır. Diyabetin üç ana tipi vardır. Tip-1 diyabet pankreasdaki insülin sekresyonundan sorumlu beta hücrelerinin kaybı sonucu; tip-2 diyabet periferik insülin direnci sonucu; gestasyonel diyabet ise özellikle üçüncü trimesterde meydana gelen glikoz toleransındaki bozulma sonucu oluşur (4).

Diyabetin yetişkinlerde yüksek insidansa sahip olduğu bildirilmiştir (5). Diyabet ile ilişkili semptomlara poliüri, polifaji, polidipsi, hiperglisemi, retinopati, nefropati, ayak ülserleri örnek verilebilir. Hastalar, alt ekstremitte kaybı açısından

¹ Arş. Gör. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD
atugbasoydan@gmail.com

² Arş. Gör. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD
dr_mehmet91@hotmail.com

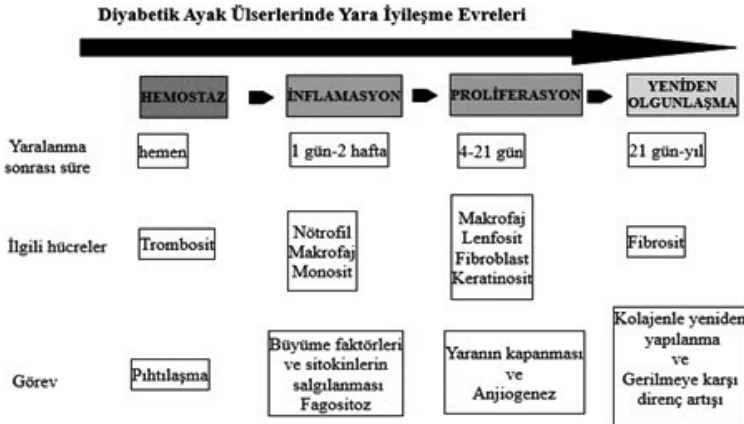
³ Dr. Öğr. Üyesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD s-ewil@hotmail.com

yüksek riske sahiptir. Amputasyon ve amputasyona yol açan ana nedenler periferik nöropati, enfeksiyon, periferik vasküler hastalık ve ayak ülserleridir.

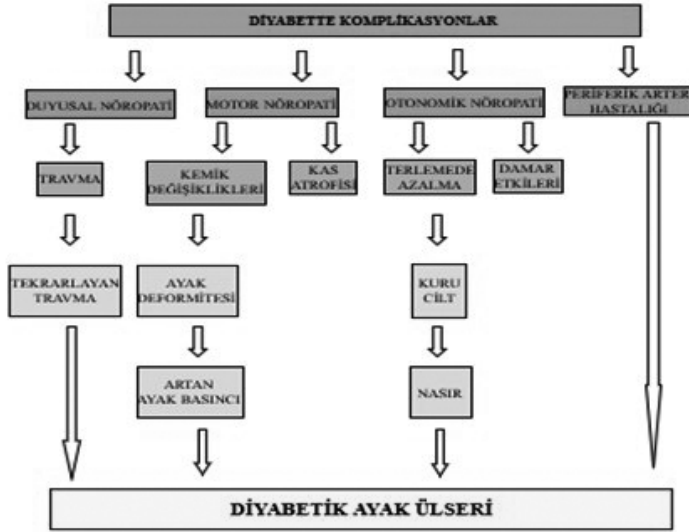
Diyabetik ülserler esas olarak epitelin kaybı sonucu oluşan lezyonlardır. Ayrıca bu abrazyonlar daha derin katmanlar olan dermise ve bazen de kaslar ve kemiğe kadar ilerleyebilirler. DAÜ alt ekstremitte amputasyonuna yol açan en önemli predispozan faktördür. Diyabetik popülasyonun yaklaşık % 4-10 civarının ayak ülserinden müzdarip olduğu tahmin edilmektedir (6). Ayakta ülserasyon insidansındaki artıştan sorumlu olan çeşitli risk faktörleri; cinsiyet (erkekler daha yüksek riske sahiptir), 10 yıldan fazla süredir diyabet hastası olmak, yüksek vücut kitle indeksine (BMI) sahip olmak, diyabetik nöropati, periferik arter hastalığı, glisemik kontrolün düşük olması ve pençe parmak, düztabanlık, halluks valgus gibi ayaktaki yapısal anormallikler ve şekil bozukluklarıdır (7). Nöropatinin sorumlu olduğu nöropatik ayak ve nöropati dışında oklüziv vasküler hastalığın primer rol oynadığı nöroiskemik ayak olarak diyabetik ayak iki kategoriye ayrılmıştır (8).

Yara iyileşmesi, fibroblastlar, trombositler, endotel hücreleri, makrofajlar ve keratinositler gibi hücrelerin aktivasyonu ile gerçekleşen süreçtir. Yara iyileşmesi hemostaz, inflamasyon, fibroplazi ve olgunlaşmadan oluşan dört faz içerir. Yara iyileşmesinin aşamaları Şekil 1'de özetlenmiştir.

Yara iyileşmesinde fibroblast ve makrofajlar tarafından VEGF salınımı; epitel hücrelerinde nitrik oksit sentazın fosforilasyonu ve nihai aktivasyonunun gelişmesi için hipoksi indüksiyonu gereklidir. Yara iyileşme süreci diyabet hastalarında kan şekeri seviyesi nedeni ile yavaşlar (9). Bu bölümde DAÜ tedavisinde önemli bir rol oynayan çeşitli büyüme faktörlerine odaklanmayı amaçladık.



Şekil 1: Diyabetik Ayak Ülserlerinde Yara İyileşme Evreleri (10)



Şekil 2: Diyabetik Ayak Ülserlerinde Risk Faktörleri (10)

1. DİYABETİK AYAK ÜLSERASYONUNDAN SORUMLU FAKTÖRLER

DAÜ diyabetle ilgili yaygın komplikasyonlardan biridir. Diyabetik ayak ülseri patogenezinde birçok risk faktörü (Şekil 2) rol oynamaktadır. DAÜ oluşmasında rol oynayan ana faktörler periferik vasküler hastalık kaynaklı iskemi ve periferik nöropatidir. DAÜ vakalarının yaklaşık %90'ında motor, duyu ve otonom sinir liflerini etkileyen sinir hasarı gözlenmektedir ve bu durum diyabetik nöropati olarak adlandırılır (11). İntrensek ayak kaslarını innerve eden sinirlerin hasar görmesi sonucu etkilenen ayağın fleksiyon ve ekstansiyonunda dengesizliğe neden olur. Bu anatomik ayak deformasyonları cildin bozulmasına ve ülserasyona yol açar.

Periferik diyabetik nöropati, tekrarlayan yaralanmalarla sonuçlanan ayaklarda duyu kaybının olduğu bir durumdur. Bu his kaybı nedeniyle yaralar fark edilmez ve kötüleşmeye devam ederek ayak ülserasyonuna yol açar. Özellikle ayak amputasyonuna yol açan periferik arter hastalığı olan hastalarda ülser enfeksiyonla daha da kötüleşir. Ayak ülserinin bir başka nedeni de periferik arter hastalığıdır ve daralmış arterler nedeni ile uzuvlara kan temininin azalması ile sonuçlanan dolaşım sisteminin işlevsel bozukluğudur. Bu dolaşım bozukluğunun sonucu olarak kardiyovasküler hastalıkların yanı sıra ayak ülseri riski artar (12). Yaralı bir uzuv, artan bir kan akış hızı gerektirir ve kan akışındaki herhangi bir azalma, uzuv amputasyonuna kadar ilerleyen ayak ülserasyonuna neden

olur (13). Diyabetik ayak ülseri ayrıca halluks valgus, pençe ayak parmakları, düztabanlık gibi ayak yapısındaki deformiteler ile kemik ve eklem yapısında yıkıma ve fonksiyon kaybına neden olan Charcot nöropatisi gibi yaygın olmayan, ayak plantar basıncına bağlı olarak da ortaya çıkar. Bu risk faktörlerine ek olarak, cinsiyet, sigara kullanımı, görme bozukluğu, bozulmuş kan şekeri seviyeleri de ülserasyona neden olan faktörlerdir (14). Çalışmalar, ayak ülseri prevalansının kadınlardan çok erkeklerde daha yaygın olduğunu göstermektedir (15). Sağlık kuruluşuna erişim eksikliği ve yetersiz eğitim gibi bazı sosyoekonomik faktörlerin de sık ayak ülseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14).

2. DİYABET HASTALARINDA ÜLSER GELİŞİMİ

Diyabetik hastalarda ülserler motor, duyu ve otonomik nöropatinin senkron etkilerinin bir sonucudur. Motor nöropatiler ayak deformitelerine ve ayaktaki biyokimyasal anormalliklere neden olur. Duyusal nöropati, ayaktaki korunmayı sağlayan duyu kaybıdır. Ayrıca, otonomik nöropati ayaktaki terlemenin azalmasına ve bunun sonucunda kuru cilde neden olur (16). Bu nöropatilerin kombine etkisi sonucu diyabetik ülser oluşumunun başlangıç aşaması olan kallus (nasır) oluşur. Kallus oluşumu sonrası gerçekleşen tekrarlayan travma, stres ve tekrarlayan yaralanmalar derinin parçalanmasına ve dolayısıyla ayak ülserlerinin oluşmasına neden olur (16).

3. ÜLSER LEZYONUNDA ÇEŞİTLİ BÜYÜME FAKTÖRLERİNİN TERAPÖTİK ROLÜ

Büyüme faktörleri, çeşitli hücre sinyal yollarını modüle ederek hücrelerin büyümesini ve dokuların onarımını düzenleyen moleküllerdir. Sadece sağlıklı yara iyileşmesinde değil, aynı zamanda bozulmuş yara iyileşme sürecinde de rol alırlar. Büyüme faktörleri, hücresel çoğalmayı, göçü (migrasyon), kemotaksiyi, ekstraselüler matriks oluşumunu, hücre bütünlüğünün kurulmasını ve anjiyogenezi indükleyerek yara iyileşmesinde rol oynar. Büyüme faktörlerinin yara iyileşme sürecini güçlendirmedeki etkisi çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalarla gösterilmiştir. Diyabetik ayak ülserlerinin iyileşme sürecinde rol oynayan en sık çalışılan büyüme faktörleri PDGF, FGF, EGF, VEGF ve TGF- β 1'dir (17-19). Yara iyileşme süreci, yaranın uygun şekilde kapanmasını sağlayan birkaç büyüme faktörü ve hücre gerektirir. Büyüme faktörlerinin salgılanmasındaki azalma ve büyüme faktörlerinin yıkımındaki artış, yara iyileşmesinde gecikmeye neden olabilir. Bu nedenle, büyüme faktörleri DAÜ tedavisinde etkili bir terapötik ajan olarak yer alabilir.

Çeşitli büyüme faktörleri kaynağı ve etki mekanizmaları ile birlikte Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Çeşitli Büyüme Faktörleri Kaynağı ve Etki Mekanizmaları			
Büyüme Faktörü	Tanım	Kaynak	Mekanizma
PDHF	Dört peptidten oluşan bir aileyi temsil eder ve dört gen (A, B, C ve D) tarafından kodlanır. Bu dört peptit, homo- veya heterodimer (AA, AB, BB, CC ve DD) oluşumu ile aktive olur.	Trombosit, fibroblast, makrofaj, damar endotel hücreleri	Fibroblast, nötrofiller, monositler için kemoatraktan Fibroblastların çoğalmasını ve ekstraselüler matriks üretimini teşvik eder.
FGF	Heparin ve heparin sülfata bağlanır. FGF ailesi 22 üye ve 5 farklı reseptör içerir.	Fibroblast, makrofaj, endotel hücreleri	Ekstraselüler matriksin artan hücresel proliferasyonu, migrasyonu, epitelizasyonu, restorasyonu ve yeniden modellenmesi
EGF	EGF ailesi proteinlerinin kurucu üyesi	Trombosit, fibroblast, makrofaj	İyileşme süresinde azalma
VEGF	PDGF büyüme faktörleri ailesinin bir alt ailesi. Beş izoform; VEGF-A, plasental büyüme faktörü, VEGF-B, VEGF-C ve VEGF-D’yi içerir.	Trombosit, fibroblast, makrofaj, keratinosit	Keratinositlerin artan proliferasyonu ve göçü ve VEGFR2 mRNA ekspresyon seviyesindeki upregülasyon
KGF	FGF-7 olarak da bilinen bir sinyal molekülü.	Fibroblast	Yeniden epitelizasyon ve granüler doku oluşumu ile gelişmiş iyileşme, epitel hücreleri için mitojen
TGF- α	TGFA geni tarafından kodlanır. EGFR’ye bağlanır.	Trombosit, makrofaj, keratinosit	Anjiyogenez uyarır
TGF- β 1-3	EGF protein ailesinin üyesi. EGFR ile etkileşime girerek işlev görür.	Trombosit, fibroblast, makrofaj, keratinosit	Makrofajlar için kemoatraktan, fibroblastlar için mitojen, granülasyon dokusu oluşumunu uyarır
IGF	Proinsülin ile ilgili	Fibroblast, makrofaj, nötrofil, hepatosit	Yeniden epitelizasyon ve fibroblast çoğalmasını artırır

A.Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)

PDGF, trombositler ve yaralı kapiller (kılcal) damarların lokal fibroblastları tarafından salınır ve yaraya iletilir (20). A ve B olmak üzere iki zincirinden oluşan 30 kDa'lık (kilodalton) bir dimerdir. Daha sonra C ve D zinciri olmak üzere iki ek zincir tanımlanmıştır. Bu zincirler, sırasıyla 7, 22, 4 ve 11. kromozomlarda bulunan gen tarafından kodlanır (21). PDGF, homo-heterodimerik büyüme faktörleri ailesi olarak PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PDGF-CC ve PDGF-DD'yi içerir (22). PDGF'nin dört izoformu (A, B, C ve D) dimerleri oluşturur ve aşağı akış tirozin kinaz reseptörünü aktive ederek aktin filamentinin yeniden düzenlenmesine ve miyofibroblastların oluşumunu indükleyen fibroblast hücrelerinin çoğalmasına neden olur (23). PDGF, diyabetik yara iyileşmesinin çeşitli aşamalarında rol oynar. PDGF bazlı topikal müdahaleler, nöropatik diyabetik ayak ülserlerinde tedavi ve iyileşmenin başlatılması için kullanılır. PDGF'nin yaralara uygulanmasının, fibroblastların ve inflamasyona dahil olan hücrelerin akışını önemli ölçüde arttırdığı bulunmuştur.

PDGF'nin ayrıca ekstraselüler matriks proteininin birikmesini ve kollajen oluşumunu arttırdığı bilinmektedir (24). Ayrıca PDGF, hücrel bir kemoatraktan olarak işlev görür ve fibroblastlar, nötrofiller ve monositler gibi çeşitli hücrelerin yarananma bölgesine göçünü teşvik eder. Ayrıca PDGF, fibroblast hücrelerinin miyofibroblastlara farklılaşmasından da sorumludur, böylece kollajen liflerinin kasılmasını sağlar ve yarayı destekler (25). Kronik alt ekstremitte nörotrofik ülserlerinin iyileşmesinde rekombinant insan PDGF'sinin (rhPDGF) topikal uygulamasının etkinliği Steed tarafından rapor edilmiştir (26). Bennett ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada iyileşmeyen, iyi perfüze ülserlerin tedavisinde PDGF'nin topikal uygulamasının faydası bildirilmiştir (27). Mandial ve arkadaşları tarafından hazırlanan bir rapora göre (28), ekzojen günlük PDGF uygulaması, alt ekstremitede iyileşmeyen diyabetik ülserlerin iyileşmesinde etkili ve güvenlidir. Ayrıca, PDGF'nin topikal uygulaması ülserin kapanma hızını ve ülser bölgesinde granülasyon dokusu oluşumunu artırır. PDGF-BB'yi Sindekan-4 Proteolipozomlar (S4PL'ler) gibi bir güçlendirici ile birlikte verme yaklaşımının, PDGF-BB'nin yara iyileştirme aktivitesini önemli ölçüde arttırdığı bulunmuştur. Bu, sindekan-4'ün verilmesinin, PDGF-BB'nin yara iyileştirme aktivitesini arttırmak için etkili ve yararlı bir yöntem olduğunu göstermektedir (29). Rangaswamy ve arkadaşları benzer bir çalışmada rhPDGF ile tedavi edilen hastaların yaralarının, tedavi edilmeyen kontrol grubuna göre daha fazla kasıldığını bildirilmiştir (30). Bu çalışmalar, PDGF pansumanlarının daha etkili olduğunu ve diyabetik yaraların ve ülserlerin iyileşmesinde kullanılabileceğini

göstermektedir. PDGF, Regranex/Becaplermin olarak satılmaktadır ve ayrıca ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından klinik kullanım için onaylanmıştır (31). Diyabetik ayak ülserinin Becaplermin ile tedavisinin yanı sıra, yaranın iyi bakımının ayak ülserinin tedavisinde daha etkili olduğu bulunmuştur (32).

B. Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)

EGF ailesi; EGF, TGF- α ve heparin bağlayıcı EGF gibi üyeleri içerir. EGF, reseptörü EGFR'ye bağlanarak ve hücre büyümesini, çoğalmasını ve farklılaşmasını uyararak etki eder. EGF, trombositler, makrofajlar, monositler tarafından üretilir ve yara çevresindeki epitel hücrelerinin büyümesini uyarır. Ayrıca düz kas hücreleri ve fibroblastlar üzerinde de etkilidir (33). EGF'nin DAÜ tedavisindeki rolü çeşitli klinik çalışmalarla belirlenmiştir. Erken yara onarımında, EGF nin epitelizasyonu uyardığı ve ayrıca DAÜ gibi kronik yaralarda iyileşme sürecini uyardığı bildirilmektedir (34). DAÜ'de rhEGF'nin (rekombinant insan epidermal büyüme faktörü) rolü Wagner derece 1 ve 2 (diyabetik ayak ülserleri için en yaygın kullanılan sınıflandırma sistemi) ülserlerinde Singla ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bildirilmiştir (35). 50 hasta içeren bu çalışmada rhEGF uygulamasının ülserin iyileşme süresini azaltabileceği sonucuna varılmıştır. rhEGF'nin lezyon içine uygulandığı 50 hastayla yapılan çift-kör kontrollü bir başka bir çalışmada, rhEGF'nin ülserlerin iyileşme oranını artırdığını ve ayrıca yaranın epitelizasyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (36). Kronik diyabetik ayak ülserlerinde rhEGF'nin etkinliği de rapor edilmiştir (37). 294 hastayı ve dört randomize kontrollü çalışmayı içeren yeni bir çalışmada, rhEGF'nin DAÜ iyileşme oranını artırma potansiyeli ve iyileşme sürecini dört kat hızlandırdığı gösterilmiştir (38). Başka bir araştırmaya göre diyabet hastalarının EGF ile tedavisi hastaların %76'sında tam iyileşme sağlamıştır (39). Geleneksel povidon-iyot pansuman grubuyla karşılaştırıldığında, topikal olarak EGF ile tedavi edilen grubun 7 haftada yara iyileşme olasılığı %100'dür. Ayrıca bu çalışmanın sonucunda EGF'nin topikal olarak uygulandığında iyileşmeyen ülserlerin sayısında azalmaya neden olduğunu gösterilmiştir (40). Genetik olarak tasarlanmış bir EGF formu olan Regen-DTM *E. coli*'den klonlonark ekspres edilmesiyle elde edilmektedir. Regen-DTM 150 μ g/g dozunda kullanılan topikal bir jeldir ve yara tamamen iyileşene kadar günde iki kez uygulanır. Regen-DTM ile yürütülen klinik deney, yaklaşık 9 haftalık bir iyileşme oranı ve yaklaşık %86'lık bir başarı oranı göstermiştir (41). EGF'nin başka bir formu, dermal sprey solüsyonu (50 mg/mL) olan Easyef'tir. Bu molekül jenerik adı Nepidermin olan ve yara tamamen kapanana kadar günde iki kez uygulanması önerilen bir rekombinant insan EGF'sidir. Güney

Kore ve Vietnam'da Easyef ile yapılan klinik denemelerde %50'den fazla tam iyileşme gösterilmiştir (42). Bu çalışmaların sonuçları, DAÜ tedavisinde EGF'nin potansiyel rolünü göstermektedir.

C. Dönüştürücü Büyüme Faktörü β (TGF- β)

TGF- β , toplu olarak TGF- β süper ailesi olarak anılan bir sitokinler grubunun bir üyesidir. TGF- β epitel hücrelerinin büyümesini, farklılaşmasını, organizasyonunu, apoptozunu düzenler. Memelilerde bulunan formlar TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3'tür. Ayrıca baskın form TGF- β 1'dir. TGF- β üreten hücreler makrofajlar, fibroblastlar, keratinositler, lenfositler ve trombositlerdir (43). Yara iyileşmesi sürecinde erken üretilen TGF- β 1 konsantrasyonunda 5-7 gün sonra bir artış gözlenir (44). TGF- β 1, inflamatuvar hücrelerin kemotaksisini ve ekstraselüler matriksin sentezini uyarır (43). TGF- β ayrıca fibronektin ve kollajenin üretimini ve ekstraselüler matrikse dahil edilmesini artırır (49). Crowe ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, TGF- β 1 yokluğunun yara iyileşme sürecini geciktirdiğini gözlemişlerdir (45). Genç iskemik tavşan derisinde TGF- β 1'in topikal uygulamasının, granülasyon dokusu oluşum oranını artırarak yara onarım sürecini uyardığı bulunmuştur (46). Sıçanlarda distal uzuv yaraları ve perfore kulak zarı gibi kısmi ve tam kalınlıktaki yaraların iyileşmesinde lokal TGF- β uygulamasının faydaları bildirilmiştir (47).

Ayrıca, TGF- β 'nin insanlarda hipertrofik skarların ve kronik ülserlerin iyileşmesinde de yer aldığı rapor edilmiştir (48).

D. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)

FGF, asidik FGF (aFGF/FGF-1), bazik FGF (bFGF/FGF-2), birkaç onkojenik protein (int-2, hst/K-FGF) ve KGF dahil olmak üzere yakından ilişkili bir polipeptit ailesidir. Bunlar arasında aFGF, bFGF ve KGF yara iyileşmesinin en önemli düzenleyicileridir (49). Hem aFGF hem de bFGF, heparin sülfata karşı güçlü bir afiniteye sahiptir ve bu onları her zaman ekstraselüler matriksle ilişkili çözünmez moleküller haline getirir. Bazik FGF'nin hedefi, yara iyileşmesi sürecinde yer alan hücrelerin çoğu dahil olmak üzere birçok hücreye sahiptir. Yara iyileşme sürecinde yer alan hücrelerin çoğu dahil olmak üzere bazik FGF'nin hedefinde çok sayıda hücre vardır (50). FGF, endotel hücreleri, nöral hücreler, keratinositler ve düz kas hücreleri tarafından üretilir (43). FGF, hem in vitro hem de in vivo yara iyileşmesinde yer alan bir dizi hücrenin (endotel hücreleri, kondrositler, miyoblastlar ve epitel hücreleri) çoğalmasını ve göçünü uyarır (51). Asidik ve bazik FGF anjiyogenez sürecinde rol oynayan anjiyogenik

faktörlerdir. Anjiyogenez esas olarak yaraların ve kırıkların iyileşmesi sürecinde meydana geldiğinden, FGF en çok iyileşen dokularda değerlendirilir (52). ERK 1/2 proteinlerinin fosforilasyonundaki artışını bFGF'deki artışın takip ettiği gözlenir ve bu da FGF'nin yara iyileşmesini ERK 1/2 sinyal kaskadı ile düzenlediğini gösterir (53). FGF'nin diyabetik yaranın iyileşmesinde önemli bir faktör olarak kabul edilmesine rağmen DAÜ tedavisinde kullanımı pek bildirilmemiştir. Periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde rekombinant insan bFGF'sinin kullanımına ilişkin yakın tarihli bir çalışma, rekombinant bFGF'nin yara rejenerasyonunu destekleyebileceğini ancak etkinliğinin klinik düzeyde tatmin edici olmadığını göstermiştir (54). Bazı klinik çalışmalar, bFGF'nin yara iyileşmesinde kullanıldığını bildirmiştir (55), ancak daha sonra bFGF'nin ekzojen uygulamasının yaranın kapanmasını desteklemediği ve bFGF'nin yara bölgelerindeki diğer moleküller tarafından uzaklaştırılarak yara bölgelerinde kalamadığı gösterilmiştir (56). Bir rekombinant insan bFGF formu olan ve Fiblast® olarak isimlendirilen spreynin kullanımı Uchi ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (57). Liyofilize toz formdadır ve genel adı Trafermindir ve spreynin benzeri bir formülasyondadır. Formülasyon ülser bölgesinden 5 cm uzaklıktan günde yaklaşık 30 µg dozda uygulanır. Birkaç dokunun ekstraselüler matriksine bağlanır ve iyileşme sürecini iyileştirdiği gösterilmiştir (57). Ayrıca, bFGF başka ilaçlarla birleştirilirse, DAÜ tedavisi için etkinliği geliştirilebilir.

E. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü(VEGF)

VEGF, yapı olarak PDGF ve plasental büyüme faktörüne benzer ve esas olarak tümör hücrelerinde dolaşan moleküllere kan damarlarının geçirgenliğini arttırmada rol oynadığı keşfedilmiştir (58). VEGF esas olarak tümör hücreleri, endotel hücreleri, makrofajlar, perisitler, düz kas hücreleri, lenfositler, monositler, granüositler ve megakaryositler tarafından üretilir (59). VEGF, potansiyel anjiyojenik aktiviteye sahip hücreye özgü bir mitojendir. Anjiyogenez esas olarak yaraların ve kırıkların iyileşmesi sırasında ortaya çıkar. Yaranın onarımı sırasında anjiyogenez, yara iyileşmesi için gerekli temel besin maddelerini sağlar ve granülasyon dokusu oluşumuna yardımcı olur (60). Yaralanmadan sonraki bir gün içinde VEGF mRNA/protein oranında bir artış bildirilmiştir (61). Tavşan trakeal rekonstrüksiyonu (62) ve kulağın dermal ülseri durumunda (63), VEGF uygulaması yoluyla iyileşme sürecinde bir hızlanma bildirilmiştir. Ayrıca, VEGF ile gen terapisi tavşan kulağı yaralarında granüler doku birikimini arttırmış (64) ve sıçan derisindeki yaranın iyileşmesini arttırmıştır (65). Bu çalışmalar, VEGF'nin gen transfeksiyon yöntemi ile verilmesinin yaraların tedavisinde VEGF'nin

büyük potansiyelini ortaya koymaktadır. Ayrıca, DAÜ'lü hastalarda, DAÜ'süz hastalara göre VEGF-A seviyesinde bir azalma gözlenmiştir. Bu ayrıca yaranın zayıf iyileşmesinin nedeni olduğu varsayılan VEGF reseptörü-2 seviyesinde bir azalmaya yol açar (66). Amoli ve arkadaşlarının çalışmasında VEGF'nin DAÜ'deki rolünü daha da doğrulanmıştır (67). Çalışmada, AA genotiplerinin ve VEGF geninin A alellerinin düşük sıklığının, diyabetik hastaların ayaklarındaki ülser insidansı ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir (67). Rekombinant insan VEGF'si (Telbermin), 2008'de kronik nöropatik DAÜ üzerinde bir faz I çalışmasından geçmiştir. Deneme, tip 1 ve 2 diyabetli 55 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastalar 29 ve 26 kişilik iki gruba ayrıldılar. İlk grup Telbermin alırken, ikinci grup plasebo grubu idi. Telbermin'in ülserin iyileşme hızını artırma ve ülserin iyileşme süresini azaltma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (68). Lois ve arkadaşları, FGF-2 yüklü nanoparçacıkların ve VEGF ile fibrin bazlı moleküllerin kullanımının diyabetik fare modellerinde yaranın iyileşmesini destekleyebileceğini bildirmiştir (69). Yukarıdaki çalışmalar diyabetik ülserlerin tedavisinde VEGF'nin rolünü ortaya koymaktadır ve ayrıca diğer bileşenlerle birlikte rhVEGF'nin DAÜ tedavisinde yenilikçi bir terapötik yaklaşım olarak kullanılabilirliğini öne sürmektedir.

F. Keratinosit Büyüme Faktörü (KGF)

KGF, epitel hücrelerinin büyümesini, çoğalmasını, göçünü ve morfogenezini destekleyen, böylece yaralı doku ve derinin onarımını sağlayan eden heparin bağlayıcı bir büyüme faktörüdür. Keratinositler, yara iyileşmesinin epitelizasyon fazında yara üzerinde epitel oluşturur ve ayrıca yarada kollajen birikimini indükler (70). rhKGF-2'nin bir formu olan Repifermin'in kronik venöz staz ülserlerinin iyileşmesinde kullanıldığı bildirilmiştir (71). Çalışmalarda, Repifermin'in yara iyileşme sürecini önemli ölçüde hızlandırdığı ve Repifermin ile tedavi edilen hastaların %75'inin plaseboya kıyasla yara kapanmasını sağladığını bildirilmiştir.

G. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)

Daha önce somatomedin olarak bilinen IGF, karaciğerde üretilir ve sırasıyla glikojen ve glikozaminoglikanlar üreten IGF-1 ve IGF-2 olmak üzere iki formda bulunur. Trombositlerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve yarada pıhtılaşma sırasında trombositler tarafından salınır. Diyabetik farelerde ve insanlarda epidermal bazal tabakada IGF-1 seviyesinin düştüğü ve IGF-2'nin arttığı bildirilmiştir. Ayrıca yaralanmadan sonra hem IGF-1 hem de IGF-2'nin ekspresyonu gecikir. Bütün bunların sonucunda yara iyileşmesinde gecikme olur (72). Yaranın iyileşmesi sırasında IGF, DAÜ olan hastalarda hücre granülasyona katılır. Diyabetli hastalarda IGF-1 ekspresyonu düşer ve bu da hücre

granülasyonunda başarısızlığa yol açar. IGF, fibroblastlar ve keratinositler için güçlü bir mitojendir ve ekstraselüler matrisi üretimini artırır (73).

4. DAÜ'DEKİ MOLEKÜLER HEDEFLER VE TAŞIYICI SİSTEMLER

DAÜ'nin yönetimi, DAÜ'nin modülasyonunda doğrudan veya dolaylı olarak yer alan moleküler hedeflere dayanmaktadır. Önceki bölümlerde de anlatıldığı gibi DAÜ'de moleküler hedefleri arasında PDGF, EGF, VEGF, FGF, IGF, KGF ve TGF gibi büyüme faktörleri yer alır. Birçok ajan, büyüme faktörlerinin ve anjiyogenezi stimüle eden faktörlerin ekspresyonunu baskılayarak veya artırarak bu moleküler hedefleri doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebilir. DAÜ tedavisinde büyüme faktörleri, ikili büyüme faktörleri, sitokin modülatörleri, antiinflamatuvar ilaçlar, matris metalloproteinaz (MMP) inhibitörleri, ekstraselüler matrisi stimülatörleri gibi çeşitli yaklaşımlar değerlendirilmiş ancak çok az başarı göstermiştir.

DAÜ tedavisinde büyüme faktörlerinin kullanımında iki noktaya dikkat edilmelidir. Birincisi, büyüme faktörlerinin terapötik amaçlar için etkili bir şekilde kullanılması, dağıtım sistemine bağlıdır. Bu alan; polimer jeller, örtülü pansumanlar, hazne cihazları ve nanoparçacıkların kullanımı gibi özel dağıtım platformlarının kullanımıyla kapsamıştır (74,75). Mikro ve nanoküreler, Poli Laktik-Ko-Glikolik Asit (PLGA), jelatin ve kitosan gibi doğal ve sentetik malzemeler kullanılarak sentezlenir (76). Büyüme faktörlerini yakalamak için, biyouyumluluğu ve biyobozunurluğu nedeniyle PLGA en yaygın kullanılan polimerdir. Aynı zamanda daha az hidrofilitiktir, daha az su emer ve ilacın sürdürülebilir salınımını sağlayacak şekilde yavaşca bozunur (77,78). Ayrıca PLGA'nın degradasyonu ile anjiyogenezi uyarılır, pro-kollajen faktörleri aktive edilir ve yara bölgesinde endotel hücrelerini toplayan laktat üretilir. %85,6'lık bir kapsülleme verimliliği gösteren insan rekombinant EGF yüklü PLGA mikroküreleri, Dong ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (78). Klinik öncesi ve klinik çalışmalar, EGF-PLGA-MS'nin yaralara topikal olarak uygulanmasının, tek başına insan rekombinant EGF'sinin kullanılmasına kıyasla artmış bir fibroblast proliferasyon oranı ve ayrıca yara iyileşmesini iyileştirdiğini bildirmiştir. Başka bir çalışmada, arap sakızı, kalsiyum ve pektin ile birlikte alg yapıştırıcının nanomorfolojisine dayanan biyo-ilhamlı hidrojelilerin bFGF ile kombine edildiğinde yara iyileşmesi için umut verici bir tedavi olarak hizmet ettiğini ve hücre proliferasyonunu, yara epitelizeasyonunu ve kolajen birikimini arttırdığını bildirilmiştir (79).

Büyüme faktörü tedavisinde dikkat edilmesi gereken ikinci önemli nokta, kronik enflamasyon bölgelerinde karmaşık mikro ortamların oluşması ve bunun sonucunda tek bir büyüme faktörü ile tedavi edilmesinin zorlaşmasıdır

(80). Bunun için geliştirilen strateji, yara mikroçevresindeki proteazlara direnebilecekleri şekilde büyüme faktörlerinin sürekli olarak uygulanmasıdır. Ayrıca, olumlu sonuçlar elde etmek için büyüme faktörünün uygun zamanda ve uygun konsantrasyonda uygulanması gereklidir. Uygun yara bakımı, fibroblastlar, trombositler vb. gibi birkaç hücre tipinin kombine etkisi ile yapılır (81). Son zamanlarda, cerrahi dikişlerle ilgili heyecan verici bir çalışma, standart cerrahi ipliklerin, yara bölgesinde hem oksijen hem de rekombinant büyüme faktörü salmak için genetiği değiştirilmiş bir mikroalg formuyla biyolojik olarak aktive edilebileceği bildirilmiştir (82). Gen tedavisi, yara tedavisi için başka yeni bir seçenektir. Shi ve arkadaşları, yaraların tedavisi için sıçanlarda yaptığı çalışma sonucu, DAÜ tedavisi için VEGF-A ve PDGF-B genlerinin transferini ve pozitif sonuçlar bildirmiştir (83). Bununla birlikte, bu alan daha kapsamlı bir araştırmayı gerektirir ve araştırmalarla DAÜ için daha faydalı tedavi seçeneklerini değerlendirme devam edecektir.

SONUÇLAR

Bozulmuş yara iyileşmesi, diyabetik hastalarda diyabetle ilişkili yaygın bir komplikasyondur. Birkaç çalışma, DAÜ tedavisinde büyüme faktörlerinin önemini bildirmiştir. Diyabetik hastalarda ülserlerin iyileşmesinde yer alan moleküler adımlar da DAÜ yönetimine katkıda bulunmak için eleştirel bir şekilde incelenmiştir. İkili büyüme faktörleri, sitokin modülatörleri, antiinflamatuvar ilaçlar, MMP inhibitörleri ve anjiyogenez stimülatörlerinin kullanımı gibi daha yeni yaklaşımlar geliştirmek için önemli iyileştirmeler yapılmıştır. DAÜ'nin tedavisi için çeşitli bileşikler bildirilmiş olmasına rağmen, bunların etkinliği, yan etkileri ve maliyet etkinliği konusundaki endişe devam etmektedir. Ayrıca, bu bileşiklerin bütünlüğü, kararlılığı ve salım etkinliği önemli bir husustur ve kapsamlı prelinik ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma, araştırmacılara büyüme faktörleri için (tek veya kombinasyon halinde) yeni dağıtım sistemleri tasarlama konusunda umut veriyor. Kombine farmasötik ürünlerin kullanımına dayalı ilaç dağıtım sistemleri, DAÜ tedavisi için gelecekteki yenilikçi yaklaşımlardan biri olarak görünmektedir. Tedavinin etkinliğini artırmak için büyüme faktörleri, pansumanlar ve skafold gibi malzemelerin bir kombinasyonu kullanılabilir. Tedavide kullanılan biyomalzemelerin her birinin salım etkinliği, arzu edilen sonuçlara ulaşmak için düzenli olarak kontrol edilmeli ve yara bölgesindeki büyüme faktörlerinin bozulması en aza indirilmelidir. Bu yaklaşımların etkinliğinin değerlendirilmesinde ileri çalışmalar gerektirmektedir.

KAYNAKÇA

1. McGrath MH. Peptide Growth Factors and Wound Healing. Clin Plast Surg. 01 Temmuz 1990;17(3):421-32.
2. Full article: Becaplermin gel in the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers [İnternet]. [a.yer 21 Şubat 2023]. Erişim adresi: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/cia.s1106>
3. Park JW, Hwang SR, Yoon IS. Advanced Growth Factor Delivery Systems in Wound Management and Skin Regeneration. Molecules. Ağustos 2017;22(8):1259.
4. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus | Diabetes Care | American Diabetes Association [İnternet]. [a.yer 21 Şubat 2023]. Erişim adresi: https://diabetesjournals.org/care/article/37/Supplement_1/S81/37753/Diagnosis-and-Classification-of-Diabetes-Mellitus
5. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. World J Diabetes. 25 Haziran 2015;6(6):850-67.
6. Prevalence of diabetic foot syndrome and its risk factors in the UK | Journal of Wound Care [İnternet]. [a.yer 21 Şubat 2023]. Erişim adresi: <https://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/jowc.2010.19.8.77711>
7. Risk Factors for Plantar Foot Ulcer Recurrence in Neuropathic Diabetic Patients | Diabetes Care | American Diabetes Association [İnternet]. [a.yer 21 Şubat 2023]. Erişim adresi: <https://diabetesjournals.org/care/article/37/6/1697/29712/Risk-Factors-for-Plantar-Foot-Ulcer-Recurrence-in>
8. Edmonds ME, Foster AVM. ABC of wound healing: Diabetic foot ulcers. BMJ. 01 Mayıs 2006;332(Suppl S5):0605190.
9. Anacardic Acid Inhibits the Catalytic Activity of Matrix Metalloproteinase-2 and Matrix Metalloproteinase-9 | Molecular Pharmacology [İnternet]. [a.yer 21 Şubat 2023]. Erişim adresi: <https://molpharm.aspetjournals.org/content/82/4/614.short>
10. Zubair M. Diabetic Foot Ulcer: A Review. Am J Intern Med. 2015;3(2):28.
11. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, vd. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. Diabetologia. 01 Ekim 1996;39(11):1377-84.
12. Avogaro A, Fadini GP. Microvascular complications in diabetes: A growing concern for cardiologists. Int J Cardiol. 15 Eylül 2019;291:29-35.
13. Ja D. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). J Vasc Surg. 2000;31:S1-296.
14. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, vd. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. Diabetologia. 01 Ocak 2007;50(1):18-25.
15. Benotmane A, Mohammedi F, Ayad F, Kadi K, Azzouz A. Diabetic foot lesions: etiologic and prognostic factors. Diabetes Metab. 01 Nisan 2000;26(2):113-7.
16. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. N Engl J Med. 15 Haziran 2017;376(24):2367-75.
17. JCI - Stimulation of granulation tissue formation by platelet-derived growth factor in normal and diabetic rats. [İnternet]. [a.yer 21 Şubat 2023]. Erişim adresi: <https://www.jci.org/articles/view/112243>
18. Buckley A, Davidson JM, Kamerath CD, Woodward SC. Epidermal growth factor increases granulation tissue formation dose dependently. J Surg Res. 01 Ekim 1987;43(4):322-8.
19. Broadley KN, Aquino AM, Hicks B, Ditesheim JA, McGee GS, Demetriou AA, vd. Growth factors bFGF and TGB beta accelerate the rate of wound repair in normal and in diabetic rats. Int J Tissue React. 01 Ocak 1988;10(6):345-53.
20. Role of PDGF in fibrotic diseases and systemic sclerosis | Rheumatology | Oxford Academic [İnternet]. [a.yer 21 Şubat 2023]. Erişim adresi: https://academic.oup.com/rheumatology/article/47/suppl_5/v2/1784746

21. Fredriksson L, Li H, Eriksson U. The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms. *Cytokine Growth Factor Rev.* 01 Ağustos 2004;15(4):197-204.
22. Heldin CH, Eriksson U, Östman A. New Members of the Platelet-Derived Growth Factor Family of Mitogens. *Arch Biochem Biophys.* 15 Şubat 2002;398(2):284-90.
23. Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines | *Physiological Reviews* [İnternet]. [a.yer 21 Şubat 2023]. Erişim adresi: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.2003.83.3.835>
24. Pierce GF, Mustoe TA, Altrock BW, Deuel TF, Thomason A. Role of platelet-derived growth factor in wound healing. *J Cell Biochem.* 1991;45(4):319-26.
25. Heldin CH, Rönstrand L. The Platelet-Derived Growth Factor Receptor. İçinde: *Receptor Phosphorylation.* CRC Press; 1989.
26. Steed DL, Study Group the DU. Clinical evaluation of recombinant human platelet – derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. *J Vasc Surg.* 01 Ocak 1995;21(1):71-81.
27. Bennett SP, Griffiths GD, Schor AM, Leese GP, Schor SL. Growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers. *Br J Surg.* 01 Şubat 2003;90(2):133-46.
28. Mandial V, Gupta M, Sharma R. Evaluation of recombinant human platelet derived growth factor-BB in healing of chronic diabetic foot ulcers. *Int J Contemp Med Res.* 2017;4:1607-10.
29. Das S, Majid M, Baker AB. Syndecan-4 enhances PDGF-BB activity in diabetic wound healing. *Acta Biomater.* 15 Eylül 2016;42:56-65.
30. Rangaswamy P, Rubby SA, Prasanth K. Prospective study of platelet derived growth factor in wound healing of diabetic foot ulcers in Indian population. *Int Surg J.* 2017;4(1):194-9.
31. Becaplermin: recombinant platelet derived growth factor, a new treatment for healing diabetic foot ulcers: Expert Opinion on Biological Therapy: Vol 2, No 2 [İnternet]. [a.yer 21 Şubat 2023]. Erişim adresi: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14712598.2.2.211>
32. Kantor J, Margolis DJ. Treatment Options for Diabetic Neuropathic Foot Ulcers: A Cost-Effectiveness Analysis. *Dermatol Surg.* 2001;27(4):347-51.
33. Servold SA. Growth factor impact on wound healing. *Clin Podiatr Med Surg.* 01 Ekim 1991;8(4):937-53.
34. Human Epidermal Growth Factor Enhances Healing of Diabetic Foot Ulcers | *Diabetes Care* | American Diabetes Association [İnternet]. [a.yer 21 Şubat 2023]. Erişim adresi: <https://diabetesjournals.org/care/article/26/6/1856/26382/Human-Epidermal-Growth-Factor-Enhances-Healing-of>
35. Singla S, Garg R, Kumar A, Gill C. Efficacy of topical application of beta urogastrone (recombinant human epidermal growth factor) in Wagner's Grade 1 and 2 diabetic foot ulcers: Comparative analysis of 50 patients. *J Nat Sci Biol Med.* 2014;5(2):273-7.
36. Gomez-Villa R, Aguilar-Rebolledo F, Lozano-Platonoff A, Teran-Soto JM, Fabian-Victoriano MR, Kresch-Tronik NS, vd. Efficacy of intralesional recombinant human epidermal growth factor in diabetic foot ulcers in Mexican patients: A randomized double-blinded controlled trial. *Wound Repair Regen.* 2014;22(4):497-503.
37. Dumantepe M, Fazliogullari O, Seren M, Uyar I, Basar F. Efficacy of intralesional recombinant human epidermal growth factor in chronic diabetic foot ulcers. *Growth Factors.* 04 Mart 2015;33(2):128-32.
38. Efficacy of Topical Recombinant Human Epidermal Growth Factor for Treatment of Diabetic Foot Ulcer: A Systematic Review and Meta-Analysis - Shaowei Yang, Zhijun Geng, Kui Ma, Xiaoyan Sun, Xiaobing Fu, 2016 [İnternet]. [a.yer 21 Şubat 2023]. Erişim adresi: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1534734616645444?journalCode=ijla>
39. Hong JP, Jung HD, Kim YW. Recombinant Human Epidermal Growth Factor (EGF) to Enhance Healing for Diabetic Foot Ulcers. *Ann Plast Surg.* Nisan 2006;56(4):394.

40. Manoharan DrGV, Venkatesh DrG, Shanmugam DrS. A Comparative Study on Wound Healing with Topical Application of Human Epidermal Growth Factor verses Application of Povidone-Iodine in Diabetic Wounds. *Sch J Appl Med Sci*. Haziran 2016;4(6):2302-6.
41. Mohan VK. Recombinant human epidermal growth factor (REGEN-D™ 150): Effect on healing of diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract*. 01 Aralık 2007;78(3):405-11.
42. The efficacy and safety of epidermal growth factor in treatment of diabetic foot ulcers: the preliminary results - Tuyet - 2009 - *International Wound Journal* - Wiley Online Library [İnternet]. [a.yer 21 Şubat 2023]. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1742-481X.2009.00594.x>
43. Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: Biochemical properties of growth factors and their receptors. *Am J Surg*. 01 Haziran 1993;165(6):728-37.
44. Yang L, Qiu CX, Ludlow A, Ferguson MWJ, Brunner G. Active Transforming Growth Factor- β in Wound Repair: Determination Using a New Assay. *Am J Pathol*. 01 Ocak 1999;154(1):105-11.
45. Crowe MJ, Doetschman T, Greenhalgh DG. Delayed Wound Healing in Immunodeficient TGF- β 1 Knockout Mice. *J Invest Dermatol*. 01 Temmuz 2000;115(1):3-11.
46. Wu L, Xia YP, Roth SI, Gruskin E, Mustoe TA. Transforming Growth Factor- β 1 Fails to Stimulate Wound Healing and Impairs Its Signal Transduction in an Aged Ischemic Ulcer Model: Importance of Oxygen and Age. *Am J Pathol*. 01 Ocak 1999;154(1):301-9.
47. Van Den Boom R, Wilmink JM, O'Kane S, Wood J, Ferguson MWJ. Transforming growth factor- β levels during second- intention healing are related to the different course of wound contraction in horses and ponies. *Wound Repair Regen*. 2002;10(3):188-94.
48. Beck PL, Rosenberg IM, Xavier RJ, Koh T, Wong JF, Podolsky DK. Transforming Growth Factor- β Mediates Intestinal Healing and Susceptibility to Injury in Vitro and in Vivo Through Epithelial Cells. *Am J Pathol*. 01 Şubat 2003;162(2):597-608.
49. Gerwins P, Sköldenberg E, Claesson-Welsh L. Function of fibroblast growth factors and vascular endothelial growth factors and their receptors in angiogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 01 Haziran 2000;34(3):185-94.
50. Kibe Y, Takenaka H, Kishimoto S. Spatial and temporal expression of basic fibroblast growth factor protein during wound healing of rat skin. *Br J Dermatol*. 01 Ekim 2000;143(4):720-7.
51. Takehara K. Growth regulation of skin fibroblasts. *J Dermatol Sci*. 01 Aralık 2000;24:S70-7.
52. The Role of Growth Factors in Wound Healing: *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* [İnternet]. [a.yer 21 Şubat 2023]. Erişim adresi: https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/1996/07000/The_Role_of_Growth_Factors_in_Wound_Healing.29.aspx
53. Yang SL, Han R, Liu Y, Hu LY, Li XL, Zhu LY. Negative pressure wound therapy is associated with up-regulation of bFGF and ERK1/2 in human diabetic foot wounds. *Wound Repair Regen*. 2014;22(4):548-54.
54. Khoshkam V, Chan HL, Lin GH, Mailoa J, Giannobile WV, Wang HL, vd. Outcomes of regenerative treatment with rhPDGF-BB and rhFGF-2 for periodontal intra-bony defects: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2015;42(3):272-80.
55. Robson MC, Phillips LG, Lawrence WT, Bishop JB, Youngerman JS, Hayward PG, vd. The safety and effect of topically applied recombinant basic fibroblast growth factor on the healing of chronic pressure sores. *Ann Surg*. Ekim 1992;216(4):401-8.
56. Effect of Topical Basic Fibroblast Growth Factor on the Healing of Chronic Diabetic Neuropathic Ulcer of the foot: A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled study | *Diabetes Care* | American Diabetes Association [İnternet]. [a.yer 21 Şubat 2023]. Erişim adresi: <https://diabetesjournals.org/care/article/18/1/64/19248/Effect-of-Topical-Basic-Fibroblast-Growth-Factor>
57. Uchi H, Igarashi A, Urabe K, Koga T, Nakayama J, Kawamori R, vd. Clinical efficacy of basic fibroblast growth factor (bFGF) for diabetic ulcer. *Eur J Dermatol*. 01 Eylül 2009;19(5):461-8.

58. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor - ProQuest [İnternet]. [a.yer 21 Şubat 2023]. Erişim adresi: <https://www.proquest.com/openview/269a0d50c8aca44bd76f714064f865ea/1?pq-origsite=gscholar&cbl=48876>
59. Svendsen MN, Werther K, Nielsen HJ, Kristjansen PEG. VEGF and Tumour Angiogenesis. Impact of Surgery, Wound Healing, Inflammation and Blood Transfusion. Scand J Gastroenterol. Ocak 2002;37(4):373-9.
60. Nissen NN, DiPietro LA. Angiogenic mediators in healing wounds. Angiogenesis Health Dis GM Rubanyi Dekker MEEds. 2000;417:417-27.
61. Howdieshell TR, Callaway D, Webb WL, Gaines MD, Procter CD, Sathyanarayana, vd. Antibody Neutralization of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibits Wound Granulation Tissue Formation. J Surg Res. 01 Nisan 2001;96(2):173-82.
62. Dodge-Khatami A, Backer CL, Holinger LD, Mavroudis C, Cook KE, Crawford SE. Healing of a free tracheal autograft is enhanced by topical vascular endothelial growth factor in an experimental rabbit model. J Thorac Cardiovasc Surg. 01 Eylül 2001;122(3):554-61.
63. Corral CJ, Siddiqui A, Wu L, Farrell CL, Lyons D, Mustoe TA. Vascular Endothelial Growth Factor Is More Important Than Basic Fibroblastic Growth Factor During Ischemic Wound Healing. Arch Surg. 01 Şubat 1999;134(2):200-5.
64. Breitbart AS, Grande DA, Laser J, Barcia M, Porti D, Malhotra S, vd. Treatment of Ischemic Wounds Using Cultured Dermal Fibroblasts Transduced Retrovirally With PDGF-B and VEGF121 Genes. Ann Plast Surg. Mayıs 2001;46(5):555.
65. Deodato B, Arsic N, Zentilin L, Galeano M, Santoro D, Torre V, vd. Recombinant AAV vector encoding human VEGF165 enhances wound healing. Gene Ther. Haziran 2002;9(12):777-85.
66. Zhou K, Ma Y, Brogan MS. Chronic and non-healing wounds: The story of vascular endothelial growth factor. Med Hypotheses. 01 Ekim 2015;85(4):399-404.
67. Amoli MM, Hasani-Ranjbar S, Roohipour N, Sayahpour FA, Amiri P, Zahedi P, vd. VEGF gene polymorphism association with diabetic foot ulcer. Diabetes Res Clin Pract. 01 Ağustos 2011;93(2):215-9.
68. Phase I trial on the safety of topical rhVEGF on chronic neuropathic diabetic foot ulcers | Journal of Wound Care [İnternet]. [a.yer 21 Şubat 2023]. Erişim adresi: <https://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/jowc.2008.17.1.27917>
69. Losi P, Briganti E, Errico C, Lisella A, Sanguinetti E, Chiellini F, vd. Fibrin-based scaffold incorporating VEGF- and bFGF-loaded nanoparticles stimulates wound healing in diabetic mice. Acta Biomater. 01 Ağustos 2013;9(8):7814-21.
70. Gardner JC, Wu H, Noel JG, Ramser BJ, Pitstick L, Saito A, vd. Keratinocyte growth factor supports pulmonary innate immune defense through maintenance of alveolar antimicrobial protein levels and macrophage function. Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol. Mayıs 2016;310(9):L868-79.
71. Robson MC, Phillips TJ, Falanga V, Odenheimer DJ, Parish LC, Jensen JL, vd. Randomized trial of topically applied repifermin (recombinant human keratinocyte growth factor-2) to accelerate wound healing in venous ulcers. Wound Repair Regen. 2001;9(5):347-52.
72. Blakytyn R, Jude EB, Martin Gibson J, Boulton AJM, Ferguson MWJ. Lack of insulin-like growth factor 1 (IGF1) in the basal keratinocyte layer of diabetic skin and diabetic foot ulcers. J Pathol. 2000;190(5):589-94.
73. Mason RM, Wahab NA. Extracellular Matrix Metabolism in Diabetic Nephropathy. J Am Soc Nephrol. Mayıs 2003;14(5):1358.
74. Demidova-Rice TN, Hamblin MR, Herman IM. Acute and Impaired Wound Healing: Pathophysiology and Current Methods for Drug Delivery, Part 2: Role of Growth Factors in Normal and Pathological Wound Healing: Therapeutic Potential and Methods of Delivery. Adv Skin Wound Care. Ağustos 2012;25(8):349-70.
75. Smith DM, Simon JK, Baker Jr JR. Applications of nanotechnology for immunology. Nat Rev Immunol. Ağustos 2013;13(8):592-605.

Güncel Genel Cerrahi Çalışmaları IV

76. Gainza G, Villullas S, Pedraz JL, Hernandez RM, Igartua M. Advances in drug delivery systems (DDSs) to release growth factors for wound healing and skin regeneration. *Nanomedicine Nanotechnol Biol Med*. 01 Ağustos 2015;11(6):1551-73.
77. Porporato PE, Payen VL, De Saedeleer CJ, Pr at V, Thissen JP, Feron O, vd. Lactate stimulates angiogenesis and accelerates the healing of superficial and ischemic wounds in mice. *Angiogenesis*. 01 Aralık 2012;15(4):581-92.
78. Dong X, Xu J, Wang W, Luo H, Liang X, Zhang L, vd. Repair effect of diabetic ulcers with recombinant human epidermal growth factor loaded by sustained-release microspheres. *Sci China C Life Sci*. 01 Kasım 2008;51(11):1039-44.
79. Zhang X, Kang X, Jin L, Bai J, Liu W, Wang Z. Stimulation of wound healing using bioinspired hydrogels with basic fibroblast growth factor (bFGF). *Int J Nanomedicine*. 04 Temmuz 2018;13:3897-906.
80. Dwivedi C, Pandey I, Pandey H, Patil S, Mishra SB, Pandey AC, vd. In vivo diabetic wound healing with nanofibrous scaffolds modified with gentamicin and recombinant human epidermal growth factor. *J Biomed Mater Res A*. 2018;106(3):641-51.
81. Akita S, Hayashida K, Takaki S, Kawakami Y, Oyama T, Ohjimi H. The neck burn scar contracture: a concept of effective treatment. *Burns Trauma* [ nternet]. 01 Aralık 2017 [a.yer 21 Şubat 2023];5. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1186/s41038-017-0086-8>
82. Centeno-Cerdas C, Jarqu n-Cordero M, Ch vez MN, Hopfner U, Holmes C, Schmauss D, vd. Development of photosynthetic sutures for the local delivery of oxygen and recombinant growth factors in wounds. *Acta Biomater*. 01 Kasım 2018;81:184-94.
83. Shi R, Lian W, Han S, Cao C, Jin Y, Yuan Y, vd. Nanosphere-mediated co-delivery of VEGF-A and PDGF-B genes for accelerating diabetic foot ulcers healing in rats. *Gene Ther*. Eylül 2018;25(6):425-38.