

Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörlerinin Rolü

Dr. Zerrin Yuluğkural

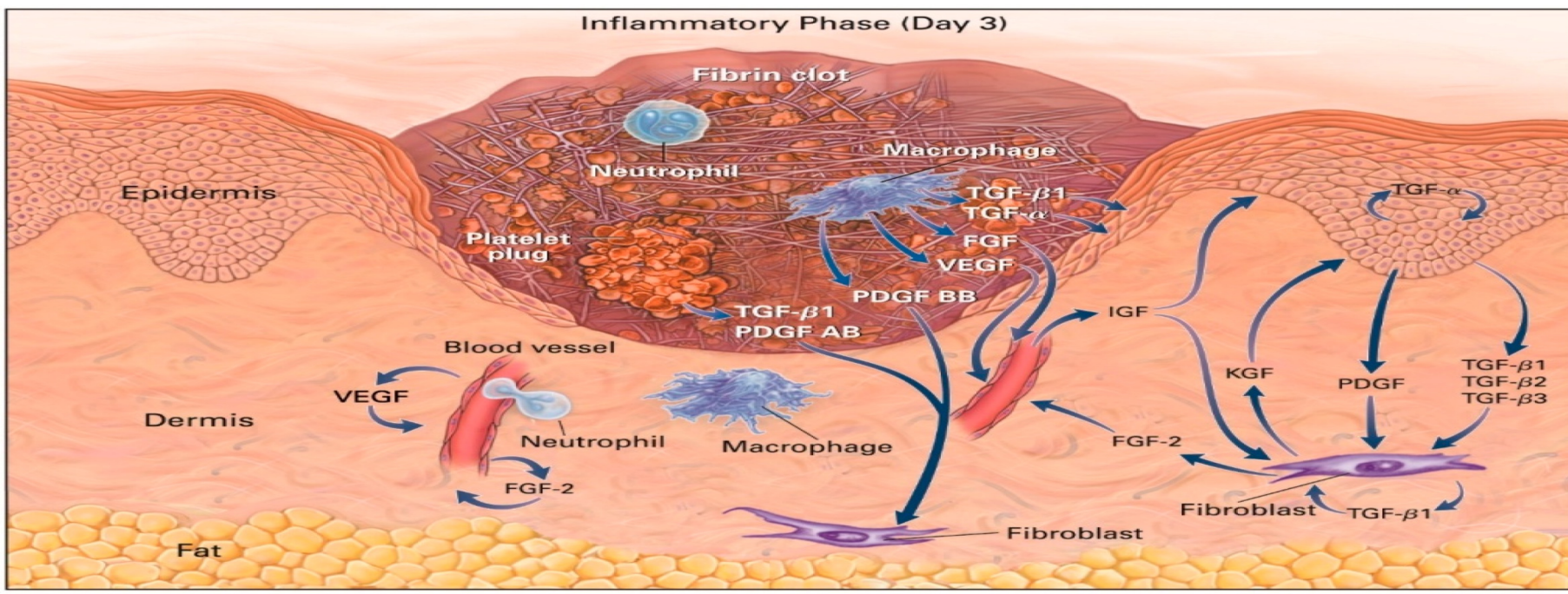
Antalya 2022

Yara iyileşmesi doğal bir süreç;

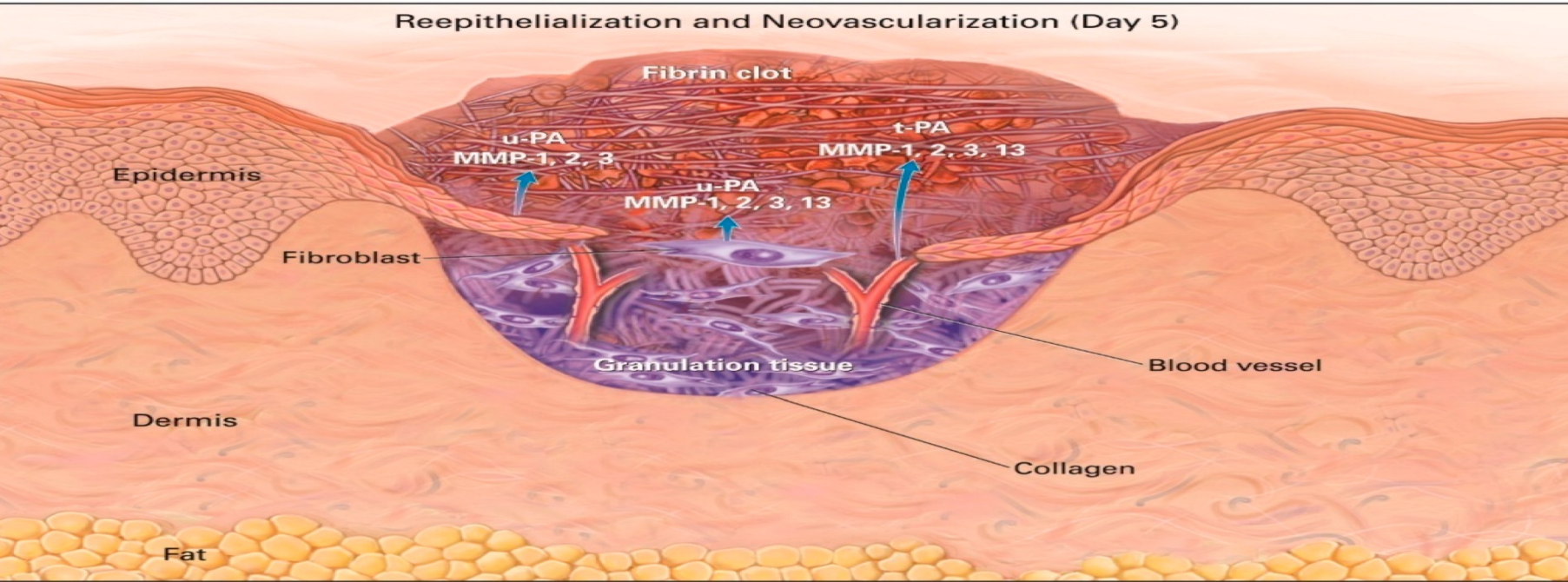
- Hemostaz ve inflamasyon (0-5 günler)
- Proliferasyon (5 günden 3 haftaya)
granülasyon
kontraksiyon
epitelizasyon
- Yeniden şekillenme (3 haftadan sonraki süreç)

Doku hasarı ardından

- Trombosit aktivasyonu
- Büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımı
- Fibroblast, keratinosit, endotel hücrelerinin aktivasyonu



A



B

Yaralanmadan 3 (**A**) ve 5 gün (**B**) sonraki cilt yaraları. Fibroblast büyüme faktörü (FGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), keratinosit büyüme faktörü (KGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi büyüme faktörleri) ve matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) ve plazminojen aktivatörü (PA) gibi proteazların hücre hareketi için gerekli olduğu düşünülür Clark, RA Kutanöz yara iyileşmesi. *N. E J. Med.* 1999 , 341, 738-746

- Akut yara
sorunsuz, düzenli iyileşme
- Kronik yara
sorunlu, bozulmuş düzen,
büyüme faktörlerindeki eksiklik!
enflamasyon ve proliferasyonda uzama
zayıf yeniden epitelizasyon ve bozulmuş anjiyogenez
granülasyon dokuda eksiklik
uzamış yeniden şekillenme

sağlık kalitesi açısından sıkıntı
sağlık ekonomisinde ek yük

Kronik yaralar;

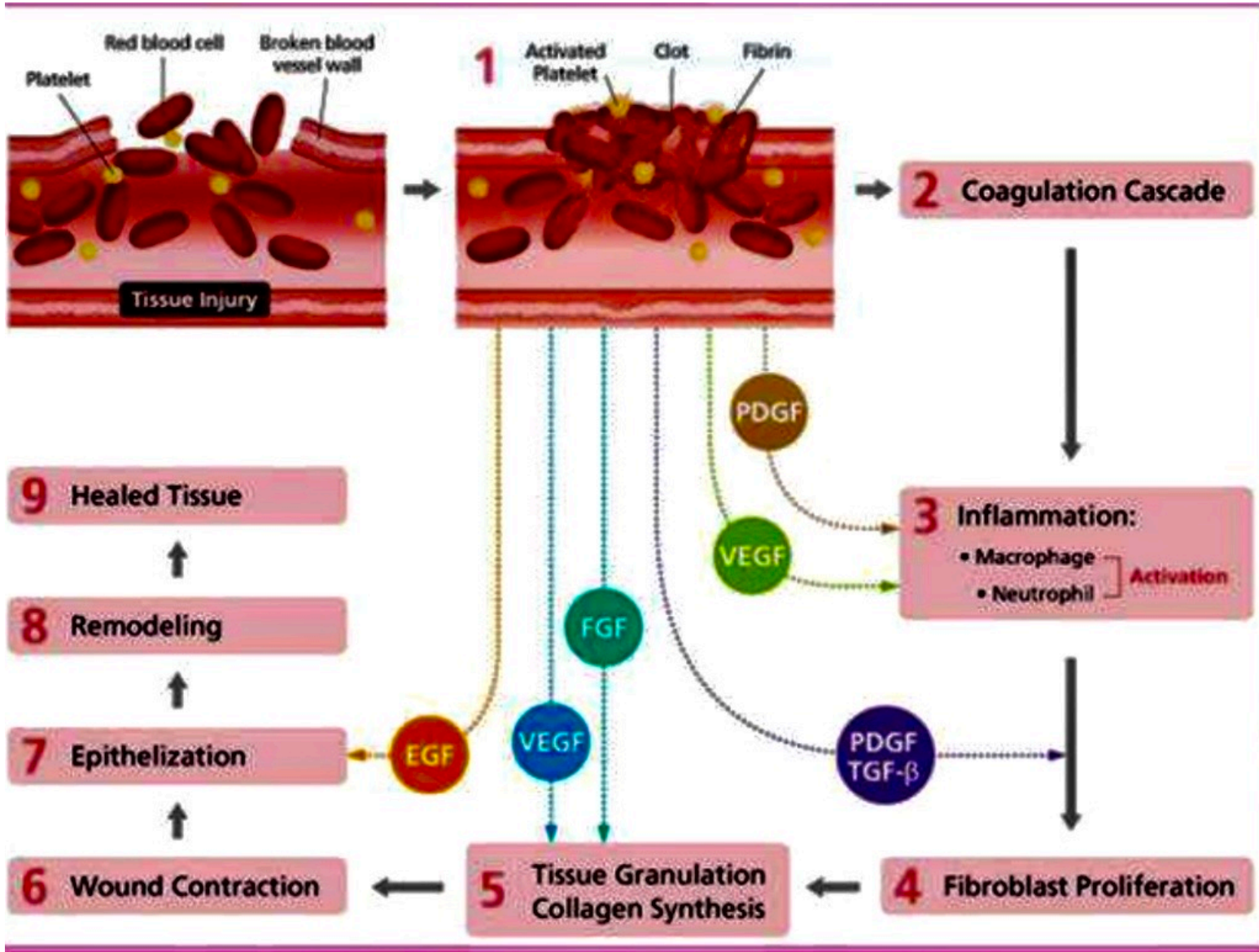
- Ölü doku
- Kontaminasyon/ yabancı cisim
- Anjiogenezde azalma
- Yara yüzeyinde bakteri yükü artışı sonucu biyofilm gelişimi
- Düzenli debridmanlar ile yara iyileşmesi için uygun alan oluşturmak

Etyoloji

- Diabetes mellitus
- Arteriovenöz bozukluklar
- Lenfatik sistem hastalıkları
- Bađ doku sorunları
- Obezite/malnutrisyon
- Kemoterapi/radyoterapi
- Mekanik etkiler
- Kronik hastalıklar
- Enfeksiyon

- Trombositten zengin plazma (PRP)
büyüme faktörlerini içeren ve uyaran bir kaynak olarak
- Rekombinant yolla üretilmiş çeşitli büyüme faktörleri
topikal/intralezyoner/sistemik

Growth Factor	Cell Source	Primary Action in Wound Healing
PDGF family		
PDGF	Platelets Fibroblasts Macrophages Vascular endothelial cells Vascular smooth muscle cells	<ul style="list-style-type: none"> • Chemotactically attracts fibroblasts, neutrophils, monocytes, and smooth muscle cells to the wound • Activates macrophages to release growth factors • Promotes fibroblast proliferation and production of extracellular matrix
VEGF	Platelets Fibroblasts Macrophages Keratinocytes	<ul style="list-style-type: none"> • Stimulates (lymph)angiogenesis • Enhances endothelial cell migration and proliferation
EGF family		
EGF	Platelets Fibroblasts Macrophages	<ul style="list-style-type: none"> • Stimulates the proliferation of keratinocytes, fibroblasts, vascular endothelial cells • Enhances the production of fibronectin
TGF- α	Platelets Macrophages Keratinocytes	<ul style="list-style-type: none"> • Similar to EGF • Induces angiogenesis
IGF family		
IGF	Fibroblasts Macrophages Neutrophils Hepatocytes	<ul style="list-style-type: none"> • Promotes re-epithelialization • Stimulates fibroblast proliferation
FGF family		
bFGF	Fibroblasts Macrophages Endothelial cells	<ul style="list-style-type: none"> • Acts as a mitogen for fibroblasts • Induces angiogenesis • Stimulates granulation tissue formation, matrix remodeling, and re-epithelialization
KGF	Fibroblasts	<ul style="list-style-type: none"> • Acts as a mitogen for epithelial cells
TGF-β family		
TGF- β 1-3	Platelets Fibroblasts Macrophages Keratinocytes	<ul style="list-style-type: none"> • Acts as a potent chemoattractant for macrophages • Acts as a mitogen for fibroblasts • Stimulates or inhibits proliferation of various cells • Promotes granulation tissue formation and its tensile strength



Topikal kullanım ile büyüme faktörleri;

- Hücre proliferasyonu ve anjiogeneizde artış sağlar

Platelet-derived growth factor (PDGF) (becaplermin)

- Nötrofiller, makrofajlar, fibroblastlar ve düz kas hücreleri gibi hücrelerin çoğalma ve kemotaksislerini arttırarak yara alanında inflamatuvar yanıtı başlatmak
- Yara iyileşmesinin epitelizasyon aşamasında, insülin growth faktör (IGF)-1 ve trombospondin-1 gibi büyüme faktörlerini uyarmak ve hareketliliğini arttırmak
- Jel form
- FDA onayı ile diabetik ayak ve kronik yarada kullanım
- Malignite riski?

- Plasebo/standart yara bakımı/rhPDGF karşılaştırmasında metaanaliz sonucu iyileşme daha iyi
- Diabetik ayakta etki belirgin
- Pahalı (maliyet etkinliği ülkeler ve ekonomileriyle orantılı)

Metabolism.2014 Oct;63(10):1304-13.

Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)

- İntradermal uygulama
- Randomize bir çalışmada plaseboya göre oldukça, kendi içinde 200/400mg doz için yüksek dozda yara iyileşmesinde daha iyi başarı

Zhang L, Chen J, Han C. A multicenter clinical trial of recombinant human GM-CSF hydrogel for the treatment of deep second-degree burns. Wound Repair Regen 2009; 17:685.

- Venöz ülserlerde kullanımda iki çalışma ile başarılı olduğu bildirimi

Marques da Costa R, Jesus FM, Aniceto C, Mendes M. Double-blind randomized placebocontrolled trial of the use of granulocytemacrophage colony-stimulating factor in chronic leg ulcers. Am J Surg 1997;173(3): 165-8.

Da Costa RM, Ribeiro Jesus FM, Aniceto C, Mendes M. Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose- ranging study of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with chronic venous leg ulcers. Wound Repair Regen 1999;7(1):17-25

- Bazı çalışmalarda ise plasebodan farksız bildirim

Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)

- Sistemik uygulama (im/iv/sc)

- Metaanalizde;

Yara iyileşmesi ve enfeksiyonun çözülmesinde etkisiz

Amputasyon ve alt ekstremitte cerrahisini azaltmakta etkili

Hastanede yatış süresini azaltmakta etkili

Cruciani M, Lipsky BA, Mengoli C, de Lalla F. Granulocyte-colony stimulating factors as adjunctive therapy for diabetic foot infections. Cochrane Database Syst Rev. 2013;17;(8):CD006810.

Epidermal Growth Faktör (EGF)

- Pek çok vücut sıvısında mevcut (kan, tükürük, gözyaşı, süt gibi)
- Trombositler, makrofajlar ve fibroblastlar tarafından üretilir
- Keratinositler, fibroblastlar, vasküler endotel ve düz kas hücreleri üzerine otokrin ve parakrin etki
- Hücre çekirdeğinde bulunan transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ile hücre çoğalması uyarır
- Granülasyonu arttırma
- Neovaskülarizasyonu uyarma
- Epitelizasyonu arttırma
- Miyofibroblast aktivasyonu
- Antienflamatuar, antiapoptotik, nörotrofik ve nöroprotektif etkinlik

- Intralezyoner uygulama (granülasyon dokusuna yakın)
haftada 3 kez
- Biyofilm ve proteaz aktivitesinden korunmak amacıyla derin doku uygulaması
- Enfeksiyon varlığında sorunlu
- Fibroblastları uyararak ve yara iyileşme hızını arttırarak etkili bir yara tedavisi sağlayabilir
- Amputasyon oranını azaltabilir

- Diabetes mellitus
- Dolaşım bozuklukları
- Kemik, tendon ekspozisyonu
- Kontralateral ekstremitte kaybı
- Amputasyon kararı
- Rekonstrüksiyonda sıkıntılı hastalar

- Topikal kullanımda kronik venöz ülserlerde ülser iyileşme ve küçülmesinde plaseboya göre istatistiksel olmasa da başarı

Falanga V, Eaglstein WH, Bucalo B, et al. Topical use of human recombinant epidermal growth factor (h-EGF) in venous ulcers. J Dermatol Surg Oncol 1992;18:604.

Fibroblast büyüme faktörü (FGF)

- Keratinositler, fibroblastlar, endotelial hücreler, düz kas hücreleri, kondrositler ve mast hücreleri kaynaklı
- Akut yara sırasında FGF-2 üretiminde artış, granülasyon dokusu oluşumu, yeniden epitelizasyon ve doku yeniden şekillenmesinden sorumlu
- Çeşitli ekstraselüler matriks bileşenlerinin sentezi ve birikimi ve artan keratinosit motilitesi

Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF)

- Birkaç üyeden oluşur
- VEGF-A gibi üyelerden biri yoluyla, biyolojik süreçler, erken anjiyogenez ve özellikle endotel hücre göçü.
- VEGF-A uygulamasının bir hayvan modelinde diyabetik iskemik uzuvlarda bozulmuş anjiyogenez sürecini düzelttiği ve diyabetik yaraların yeniden epitelizasyon sürecini iyileştirdiği bildirilmiştir

Song S-H, Lee M-O, Lee J-S, et al. Genetic modification of human adipose-derived stem cells for promoting wound healing. *J Dermatol Sci.* 2012;66:98–107.

Table 4. Showing application of growth factors and cytokines in wounds healing.

Growth factor	Brand name	Administration	Wound type
Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	Leukine	Subcutaneous injection	Chronic venous ulcers
Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor	Leucomax		Second-degree burns
Recombinant human platelet-derived growth factor	Regranex	Topical	Diabetic foot ulcers Pressure ulcers
Recombinant human vascular endothelial growth factor.	Telbermin	Topical	Diabetic foot ulcers
Recombinant human basic fibroblast growth factor.	N/A	Topical	Pressure ulcers