

# Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)'nün Yara İyileşmesindeki Rolü

Ali Türkyılmaz\*, Nevin Çelebi\*, Bilge Gönül\*\*

## Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)'nün Yara İyileşmesindeki Rolü

**Özet :** Yara iyileşmesi işlemi, derinin yırtılması, deri proteinlerinin radyasyona, değişik kimyasal maddelere ya da aşırı ısı değişimine maruz kalmasından hemen sonra başlar. Bir çok hücre tipi ve biyokimyasal mekanizmanın rol aldığı bu kapalı süreçte, travma oluşmasını takiben yaralı bölgeye salıverilen büyüme faktörleri, bu bölgeye olan hücre göçünü kolaylaştırarak epitel hücrelerinin ve fibroblastların büyümesini uyarır. Bu kapalı süreçte yeni kan damarları ve matris doku oluşarak yaralı bölgenin şeklinde değişiklik meydana gelir. Çeşitli hayvan deneyleri ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar, epidermal büyüme faktörü (EGF)'nün yara iyileşme sürecini hızlandırdığını göstermiştir. Yara iyileşme sürecinin hızlandırılmasında üzerinde en fazla çalışılan büyüme faktörleri; EGF, Trombosit Türevi Büyüme Faktörü (PDGF), Fibroblast Büyüme Faktörleri (FGFs),  $\alpha$  ve  $\beta$  Dönüştürücü Büyüme Faktörleridir. Bu makalede yara iyileşmesi süreci ve EGF'nün yara iyileşmesindeki etkileri tartışılmaktadır.

**Anahtar kelimeler :** Yara iyileşmesi, epidermal büyüme faktörü.

## The Role of Epidermal Growth Factor (EGF) in Wound Healing

**Summary:** The process of wound healing begins immediately following surface lesions or when skin proteins become exposed to radiation, chemical damage or extreme temperatures. Wound repair requires close control of regenerative process, involving numerous cell types and complex interactions between multiple biochemical cascades. Growth factors released in the traumatized area promote cell migration into the wound area, stimulated the growth of epithelial cells and fibroblasts, initiate the formulation of new blood vessels (angiogenesis), and remodeling of the effected region. Different human and animal studies have shown that exogenously added growth factors can accelerate that the normal healing process.

The growth factors have also been used successfully in humans to treat previously incurable wounds. The most intensively studied growth factors are EGF, FGFs, PDGF, TGF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ s. The process of wound healing and the effects of EGF in wound healing has been discussed in this review.

**Key Words :** Wound healing, epidermal growth factor

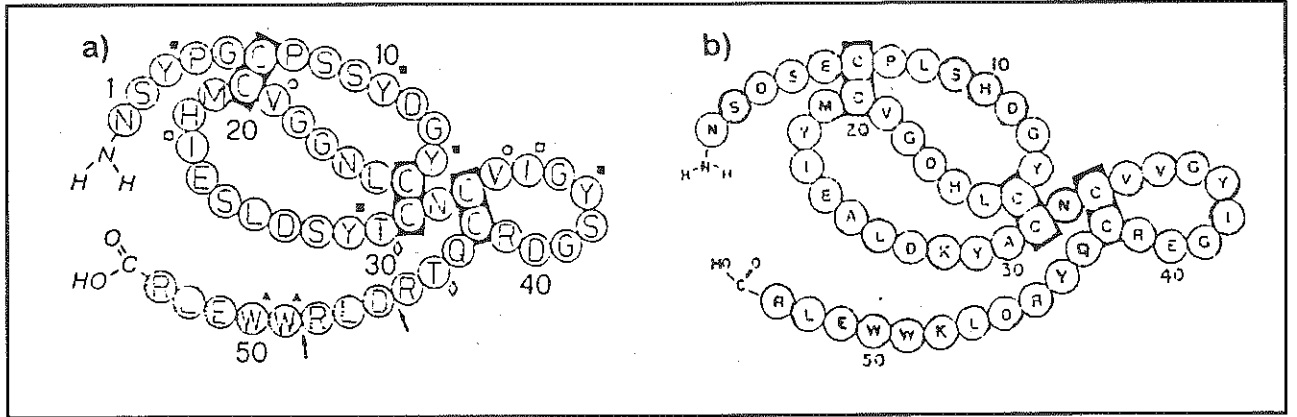
## Giriş

Epidermal büyüme faktörü (EGF) bir çok memeli türünün değişik doku ve vücut sıvılarında bulunan<sup>1</sup>, 53 aminoasitten oluşmuş mitojenik bir polipeptittir<sup>2,3</sup> (Şekil 1). Tek zincirden oluşan, molekül ağırlığı<sup>4</sup> 6000 olan bu polipeptit yapıda, 1-20, 14-31 ve 32-53. aminoasitler arasında disülfid bağları bulunmaktadır<sup>5</sup>. EGF ilk kez 1962 yılında farelerin tükrük bezlerinden izole edilmiştir<sup>6,7</sup>. Yara iyileşmesini hızlandırmak için potansiyel olarak incelenen büyüme faktörlerinden biridir<sup>3</sup>. En fazla mezodermal hücreler tarafından salgılanan EGF, korneal endotelial hücreler, fibroblastlar ve sinir sistemi destek dokusu hücreleri üzerinde mitojenik aktiviteye sahiptir. Aynı zamanda bir sitokin olan

EGF, emriyोजenezis, yeni kan damarlarının oluşması ile doku ve vasküler sistemin tamirinde önemli fonksiyonlara sahiptir<sup>6</sup>. Sıçan ve farelerde erken diş çıkışı ve göz kapağı açılışına<sup>8</sup>, tavşan ve koyunlarda mide asit sekresyonu inhibisyonuna, akciğer gelişiminin hızlanmasına neden olur<sup>9</sup>. EGF'nün amnion hücrelerinde<sup>10</sup>, A 431 (insan vulvar epidermoid karsinoma) hücrelerinde ve yara iyileşmesi sürecinde PGE<sub>2</sub> sentezini arttırdığı<sup>11,12</sup> bildirilmiştir. Ayrıca EGF'nün işlevleri arasında DNA sentezini ve hücre çoğalmasını başlatma, RNA ve protein sentezinin aktivasyonu ile ekstrasellüler makromoleküllerin sentezinin aktivasyonu da bulunmaktadır<sup>13</sup>. Yapılan araştırmalar sonucunda insan ve fare kaynaklı EGF yapılarının aynı olmadığı, fakat biyolojik aktivitelerinin ise aynı olduğu bulunmuştur<sup>14</sup>.

\* G.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı 06330, Etiler, Ankara

\*\* G.Ü. Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı 06300, Beşevler, Ankara



Şekil 1. a) Fareden izole edilen<sup>2</sup>, b) İnsandan izole edilen<sup>3</sup> epidermal büyüme faktörleri'nin yapısı.

EGF'nün kanserle ilişkisi reseptör düzeyinde birçok tümör çeşidinde<sup>15,16</sup>, hücre kültürlerinde<sup>17</sup> ve deney hayvanlarında<sup>18-20</sup> incelenmiştir. Hücre dışı, hücre zarı ve hücre içi kısımlar taşıyan EGF reseptörünün SRC onkojen ailesi ile birçok bölge açısından homoloji gösterdiği bilinmektedir<sup>21</sup>.

EGF hüresel düzeyde etkisini gösterebilmek için reseptörüne bağlanarak hücre içi bazı olayların tetiklenmesini sağlar(Şekil 2)<sup>22</sup>.

Günümüze kadar yapılan bu çalışmalara bakılarak EGF'nün etkisini üç ana başlıkta toplamak mümkündür. Bunlar :

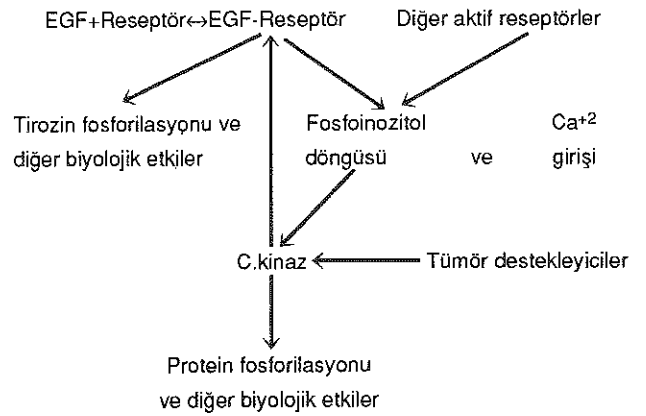
- 1- Normal büyümeye olan etkisi
- 2 - Neoplastik büyümedeki rolü
- 3 - Yara iyileşmesindeki etkisi<sup>23</sup>.

### Yara İyileşme Süreci

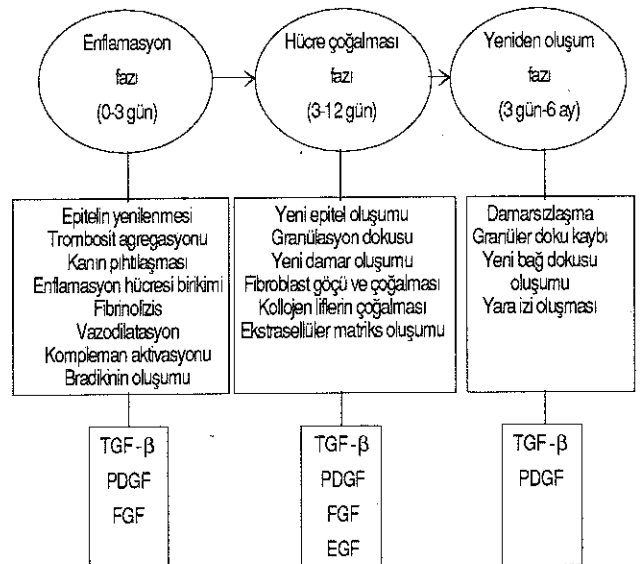
Şekil 3'de görüldüğü gibi yara iyileşmesi başlıca üç fazla gerçekleşmektedir<sup>24,25</sup>. Bunlar :

- 1 - Enflamasyon fazı (0-3 gün)
- 2 - Hücre üretim fazı (3-12 gün)
- 3 - Yeniden oluşum fazı (3 gün - 6 ay)

İyileşme olayı aslında birinin içinde öbürünün evrimleştiği süreçlerden oluşan bir bütündür<sup>26</sup>.



Şekil 2. EGF'nün reseptörüne bağlanması ile hücrede başlatılan olaylar<sup>22</sup>. EGF reseptörüne bağlanınca tirozin kalıntıları üzerinde protein fosforilasyonu ve fosfoinozitol (PI) döngüsünün stimülasyonunu sağlar. PI döngüsü veya tümör oluşumunu destekleyen faktörler protein kinaz C'yi aktive ederler, bu da geri dönüşlü inhibisyon ile reseptörü inhibe eder.



Şekil 3. Doku yara iyileşmesi için yollar<sup>25</sup>.

### 1- Enflamasyon fazı

İyileşme yara civarındaki damarların dilate olması ve kanın yaralı bölgeye sızmasıyla başlar. Damar dışına çıkan trombositlerin, damar dışındaki dokulara ve kalıntılara yapışması sonucu pıhtılaşma görülür. Bunun sonucunda trombositlerden, trombosit kökenli büyüme faktörleri (Platelet Derived Growth Factor; PDGF),  $\alpha$  ve  $\beta$  dönüştürücü büyüme faktörleri (Transforming Growth Factors; TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ) gibi faktörler salıverilir<sup>25,27</sup>. Enflamasyon hücreleri, yara bölgesindeki nötrofiller, bunları takip eden lenfositler, monositler ve makrofajlardır<sup>25</sup>.

### 2- Hücre Üretim Fazı

Bu faz, yeni kan damarlarının ve granülasyon dokusu adı verilen yeni dokunun oluşmasıyla ilişkilidir. Hücre üretim fazı boyunca fibroblastlar, endotelial hücreler ve epitel hücreleri yaralı bölgeye doğru göç ederler. Hücrelerin bu hareketi, trombosit egresyonu süresince kemotaktik faktörler tarafından da stimüle edilir. Diğer faktörler ise, plazminojen aktivatörü, limfokinazlar, iltihap sekresyon ürünleri (hiyaluronik asit), makrofaj sekresyon ürünleri (interlökin-1; IL-1) ve endotelial hücrelerin üretimine yardım ederler. Başlangıçta, ekstrasellüler matriksin granülasyon dokusu, küçük miktarda kollajen iplikçikleri, büyük miktarda interfibriler matriks ve değişik sayıda enflamasyon hücrelerini içerir.

Başlangıçta granüler doku oldukça çok damar içermektedir. Bununla birlikte, yara dokusu sonradan damarsız hale dönüşür. Epitel hücreleri ve makrofajlardan salıverilen anjiyogenik faktörler ve ekstrasellüler matriksteki heparin, yeni kan damarlarının oluşumunda rol oynamaktadır. Yeniden epitel oluşumu yaralanma saati içinde başlar<sup>25</sup>.

### 3- Yeniden oluşum fazı

Yara iyileşmesinin en son fazıdır. Bu faz süresince elastin ve kollajen iplikçiklerinin her ikisinin de dokuda yerleşmesi, granülasyon dokusunun damarsızlaşmasını etkiler. Eski kollajen ile aynı zamanda üretilen yeni kollajen, yara oluşumu süresince kollajenaz ve diğer enzimleri azaltıcı yönde etki gösterir. Yaralı doku bulunduğu yere ve koşullara bağlı olmak üzere en geç birkaç ay içinde tamir edilir<sup>25</sup>.

Epitelizasyon tamamlandığında sürecin devamını sağlayan bu faktörlerin üretimi, şimdilik ayrıntısını bilmediğimiz bir mekanizmayla durur<sup>26</sup>

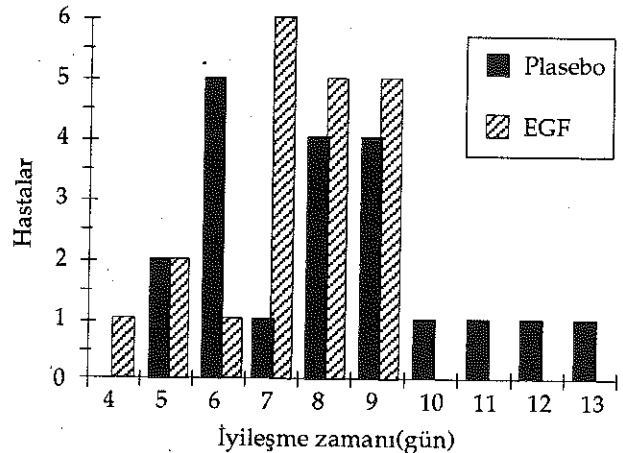
### Epidermal Büyüme Faktörü'nün Yara İyileşmesinde Kullanılması

EGF'nün korneal endotelial hücreler, fibroblastlar, sinir sistemi destek dokusu hücreleri üzerinde mitojenik aktiviteye sahip olması<sup>6</sup>, gastrik asit sekresyonunu inhibe etmesi<sup>28</sup> yanında embriyonun gelişmesi ve yeni kan damarlarının oluşması üzerinde etkili bulunması sonucu, üzerinde yoğun çalışmalar yapılmıştır<sup>6</sup>. Bu çalışmalar özellikle dermal yara<sup>12</sup> ve yanıkların<sup>29-35</sup>, oküler<sup>14,36-41</sup> ve gastrointestinal sistem<sup>28,42-58</sup> yaralarının iyileştirilmesi üzerinde yoğunlaşmıştır.

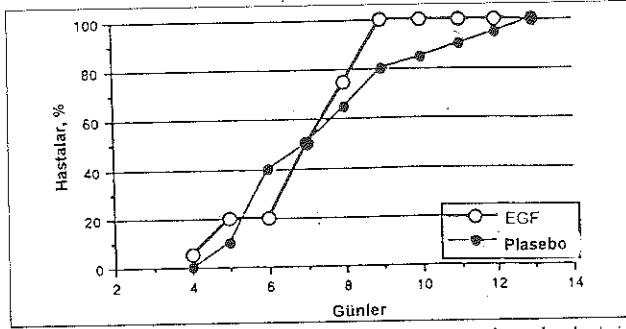
### EGF'nün Oküler Yara İyileşmesinde Etkisi

Bazı Avrupa ülkelerinde EGF'nün göz yaralarında yerel tedavi olarak uygulanmasına izin verilmiştir. ABD'de ise ilacın çok çeşitli yaralardaki kullanımı sınırlanmaktadır<sup>26</sup>.

Cellini ve arkadaşları<sup>14</sup> EGF içeren ticari bir preparatı (Gentel®, İsviçre) herpetik korneal ülseri olan hastalara uygulamışlardır. Bu çalışma, iki grup toplam 40 hastada plasebo-kontrol grupları oluşturularak çift kör uygulamalar şeklinde yapılmıştır. Bu preparatın uygulanması ile epitel dokunun yenilenmesinin kontrol grubuna oranla daha hızlı olduğu, EGF'nün de iyi tolere edildiği gözlenmiştir. Sonuçta herpetik korneal ülseri olanlarda EGF'nün iyileşme süresini azalttığı gözlenmiştir (Şekil 4,5).



Şekil 4. Korneal ülserin tamamen iyileşmesi için geçen zaman (gün)'a bağlı olarak plasebo ya da EGF uygulanması ile iyileşen hastaların dağılımı<sup>14</sup>.



Şekil 5. EGF ya da plasebo olarak tedavi gören hastalarda iyileşen hastaların yağlı mal oranı<sup>14</sup>.

EGF'nün korneal yara üzerindeki etkisinin incelendiği diğer bir çalışmada, fare-EGF (1 mg/L) ve insan-EGF (1-100 ng/L) içeren tampon çözeltiler tavşanlarda oluşturulan korneal yaralara uygulanmıştır<sup>38</sup>. Kontrol grubuna sadece pH 7.4 tampon çözeltisinin uygulandığı bu çalışmada, çözeltiler günde 1,2 ya da 4 kez olacak şekilde uygulanmıştır. Topikal uygulamadan 9 gün sonra gerek fare (Tablo 1), gerekse insan-EGF'nün (Tablo 2) korneal yara üzerinde etkili olduğu bulunmuş ve intraoküler basıncın anlamlı olacak şekilde arttığı gözlenmiştir. İnsan-EGF'nün 10 mg/L konsantrasyonda günde iki kez uygulanması neticesinde, maksimum etki sağlandığı görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 1. Fare-EGF ile tedavi sırasında korneal yaranın oluşumunu takiben dokuzuncu günde tam kalınlıktaki korneal yaranın kuvveti<sup>38</sup>

fare-EGF, mg/L	Uygulama sıklığı günde	No.	Ortalama±S.H. Intraoküler basınç, mmHg
1.0	1	5	767±76
1.0	2	5	841±54
Fosfat tamponu	2	34	340±116

Her iki EGF değeri fosfat tamponuna göre anlamlı büyük bulunmuştur. EGF değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p<.01).

Tablo 2. İnsan-EGF ile tedavi sırasında korneal yaranın oluşumunu takiben dokuzuncu günde tam kalınlıktaki korneal yaranın kuvveti<sup>38</sup>

insan-EGF, mg/L	Uygulama sıklığı günde	No.	Ortalama±S.H. Intraoküler basınç, mmHg
1.0	1	6	378±12
1.0	2	6	365±12
1.0	4	6	382±27
10	1	6	608±69*†
10	2	5	856±41*†
10	4	5	788±140*
100	1	5	526±83
100	2	6	354±81
Fosfat tamponu	1	11	280±30
Fosfat tamponu	2	34	340±116
Fosfat tamponu	4	25	214±131

\* Bu değerler fosfat tamponu uygulanmış kontrol grubuna göre anlamlı büyük bulunmuştur (p<.01). † Bu değerler birbirinden anlamlı farklıdır (p<.01).

Farelerde oluşturulmuş korneal alkali yanıklarına EGF dozaj formlarının etkisinin incelendiği diğer

bir çalışmada<sup>41</sup>, araştırmacılar yaptıkları incelemeler sonucunda çözelti tipi preparatın yara çapında yapmış olduğu azalma karbopol 940 jeliyle hazırlanan preparata oranla fazla olmuştur (Tablo 3, Şekil 6). Korneal yara iyileşmesi sırasında bütün gruplarda histolojik çalışma yapılarak sonuçlar birbiriyle kıyaslanmıştır. Çalışmada, 15. günün sonunda yapılan histolojik incelemeler sonunda, epitelium tabakasının, kontrol grubunun ince, buna karşın % 0.9 a/h NaCl çözeltisi ile tedavi edilen grupta düzensiz, jel tipi preparatla tedavi edilen grupta ise diffüz vakuoller görünümde olduğu görülmüştür. EGF içeren jel uygulanmış farelerde atipik hücreler ve hücre içi vakuoller oluşmuştur. EGF çözeltisi uygulanmış farelerde ise, epitel hücrelerinin normal görünüşte ve tabakalı olduğu görülmüştür.

Tablo 3. Değişik EGF dozaj formlarının farelerde oluşturulmuş korneal yaralarının iyileşmesine etkisi<sup>41</sup>

Gruplar	Günlük tedavi periyotlarında yara çapı		
	0	7	15
Kontrol (n=5)	1.8±0.2	1.6±0.2	1.±0.1††
SF (n=15)	1.4±0.2§	1.28±0.24§	0.84±0.16††
Jel (n=15)	2±0.3	1.7±0.25	1.5±0.2†
SF+EGF (n=15)	1.8±0.15	0.6±0.1*°	0.2±0.1††
Jel+EGF (n=15)	1.8±0.32	1±0.3*°	0.4±0.15††

Kontrol, tedavi uygulanmamış; SF, %0.9 a/h NaCl; Jel, %0.2, Karbopol 940; EGF, 100 ng/ml.

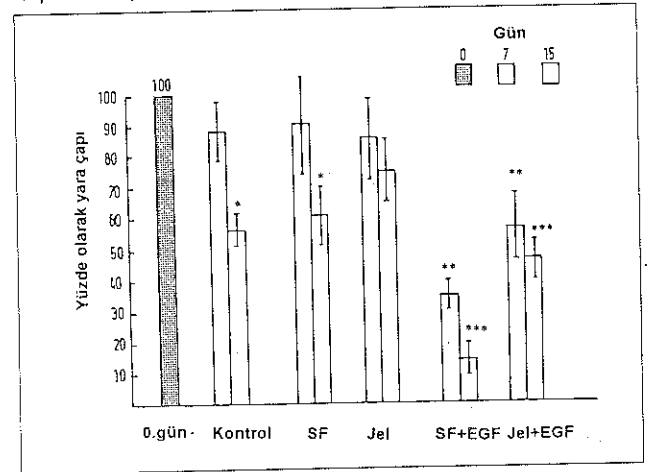
\* p < 0.01 (0 ve 7. günler arasında kıyaslama).

† p < 0.01 (0 ve 15. günler arasında kıyaslama).

‡ p < 0.01 (7 ve 15. günler arasında kıyaslama).

§ p < 0.02 (Kontrol ve tedavi edilen gruplar arası kıyaslama).

|| p < 0.001 (Kontrol ve tedavi edilen gruplar arası kıyaslama).



Şekil 6. Farklı EGF dozaj formları ile tedavi edilen farelerde korneal yara iyileşmesi. Kontrol, göze tedavi uygulanmamış; SF, göze %0.9 a/h NaCl çözeltisi uygulanmış; jel, göze %0.2'lik karbopol 940 jeli uygulanmış. EGF ile tedavide, 100 ng/ml EGF içeren jel ya da SF çözeltisinin 5µl'si topikal olarak göze uygulanmıştır. Yaranın 0.gündeki ortalama çapı %100 olarak alınmıştır. Yaranın 7. ve 15. günlerindeki çapı 0.gündeki yara çapı ile kıyaslanmıştır ve % olarak ifade edilmiştir. \* 7. ve 15. günler arasında anlamlı farklılık (p<.05), \*\* 7. günde tedavi grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık (p<.05), \*\*\* 15. günde tedavi ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık (p<.005)<sup>41</sup>.

### EGF'nün Dermal Yara İyileşmesinde Etkisi

Brown ve arkadaşlarının<sup>30</sup> yapmış oldukları bir çalışmada, araştırmacılar gümüş sulfadiyazin kremiyle birlikte EGF deri nakli için açılan yaralar üzerine uygulamışlardır. Bu karışımla tedavi edilen hastalarda % 50 iyileşme süresi bir gün, tam iyileşme süresi ise 1.5 gün kadar kıaldığı; iki farkın da anlamlı olduğu (tam iyileşme süresi, yaranın büyüklüğüne bağlı olarak 9-17 gün arasında değişmekte) bulunmuştur.

Bir başka çalışmada da, gümüş sulfadiyazin kremi içine karıştırılmış EGF'nün yaraları debridman, deri grefti ve damarlandırma (vasküler rekonstrüksiyon) gibi işlemlere karşın iyileşmeyen dokuz hasta üzerindeki etkileri araştırılmıştır<sup>32</sup>. Biri dışında hastaların tümünün bu yeni tedaviye yanıt verdiği gözlenmiştir.

Daha önce değişik zamanlarda değişik araştırmacılar tarafından yapılmış çalışmalarda<sup>24,29</sup>, EGF'nün yavaş salım sağlayan çok tabakalı lipozomlar, kollojen jeller gibi formülasyonlarının yaraların gerilme kuvvetini arttırdığı, epitel dokunun yeniden oluşumunu hızlandırdığı bulunmuştur. Bu bulgulardan hareketle yapılan bir çalışmada araştırmacılar, farelerde oluşturdukları yaraların dermal yara kuvvetine EGF dozaj formlarının etkisini incelemişlerdir<sup>35</sup>. Yapılan çalışmalar sonucunda, EGF içeren karbopol 940 jel tipi kontrollü salım yapan preparatın yara gerilme kuvvetini çözeltili şekilde hazırlanan preparata oranla daha fazla arttırdığı bulunmuştur (Tablo 4).

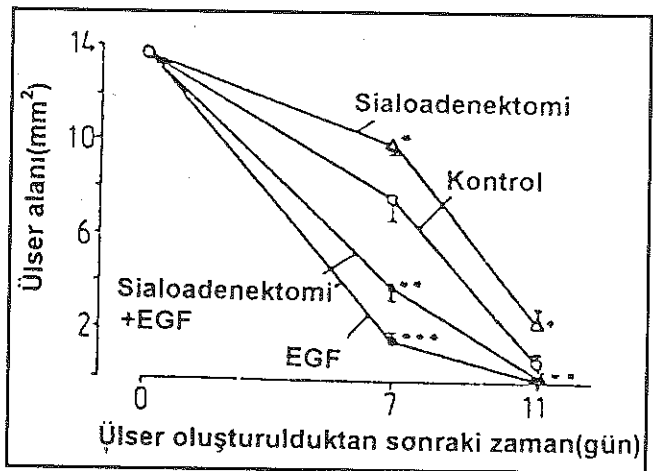
**Tablo 4.** Değişik EGF dozaj formlarının farelerde yara gerilim kuvvetine etkisi<sup>35</sup>

	Yara Gerilme Kuvveti	
	7. gün	15. gün
Kontrol(n=5)	0.75±0.25	1.4±0.5
SF(n=5)	0.75±0.5	1.4±0.5
Jel(n=5)	0.5±0.25	1.2±0.25
SF+EGF(n=15)	1.25±0.2	1.9±0.2
Jel+EGF(n=15)	1.4±0.2	3.95±0.75

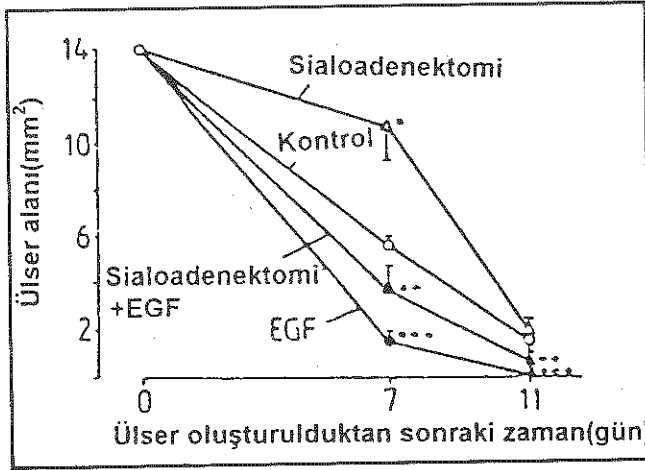
Kontrol, tedavi uygulanmamış; SF, % 0.9 a/h NaCl; Jel, % 0.2, Karbopol 940; EGF, 100 ng/ml.

### EGF'nün Gastrointestinal Ülserlerin İyileşmesindeki Etkisi

Konturek ve arkadaşları<sup>28</sup>, kronik gastrointestinal sistem ülseri olan sıçanlara, EGF ve bir tetradecapeptid olan Somatotropin'i ile birlikte ve ayrı ayrı uygulamaları neticesinde ülserlerin iyileşmesi üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Çalışmada sıçanlarda asetik asit ile 13.8 mm<sup>2</sup>'lik mide-barsak ülserleri oluşturulmuştur. Tükrük bezleri çıkartılmış kontrol grubundaki sıçanlarda, ülser alanlarında artış, EGF ile tedavi edilmemiş ve tükrük bezleri çıkarılmamış kontrol grubundaki sıçanların ülser alanlarında ise anlamlı azalma olduğu gözlenmiştir. EGF ile tedavi edilen tükrük bezleri çıkarılmış sıçanlarda ise ülser alanlarında anlamlı azalma olmuştur (Şekil 7,8). Bu çalışmada sıçanlardaki EGF salın salığı bezlerinin çıkarılması neticesinde, immunoreaktif EGF'nün azalmasına bağlı olarak mide ve barsak ülserlerinin iyileşme hızının azaldığı görülmüştür. Mide ve barsak ülserlerindeki alanlar incelendiğinde, parenteral uygulamanın (subkütan; s.c.) oral uygulamaya oranla daha etkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte EGF'nün oral yoldan uygulanması sonucu ülser alanındaki azalma kontrol grubuna oranla anlamlı olmuştur(Tablo 5). Tablo 6'da da görüldüğü gibi, her iki ülser tipinde de ülser alanlarındaki maksimum azalma, EGF ve Somatotropin'in birlikte s.c. uygulanması neticesinde elde edilmiştir.



**Şekil 7.** Günde üç defa 10 µg/kg dozda s.c. olarak uygulanan EGF'nün tükrük bezleri çıkartılmış veya çıkartılmamış sıçanlarda asetik asitle indüklenmiş mide ülserinde 7. ve 11. gün sonundaki ülser alanları<sup>28</sup>.



Şekil 8. Günde üç defa 10 µg/kg dozda s.c. olarak uygulanan EGF'nün tükrük bezleri çıkartılmış veya çıkartılmamış sıçanlarda asetik asitle indüklenmiş barsak ülserinde 7. ve 15. gün sonundaki ülser alanları<sup>28</sup>.

Tablo 5. Tükrük bezleri çıkartılmış veya çıkartılmamış sıçanlarda, asetik asit ile indüklenmiş mide ve barsak ülserlerinde 30 µg/kg.gün EGF'nün oral uygulanmasından 7 ve 11 gün sonra ülserli bölgenin alanındaki değişim<sup>28</sup>

	Ülser alanı (mm <sup>2</sup> )			
	Mide ülseri		Barsak ülseri	
	7. gün	11. gün	7. gün	11. gün
<b>Tükrük bezleri çıkartılmamış</b>				
Kontrol	7.8±1.5	0.8±1.3	5.9±1.4	1.0±0.4
EGF (oral)	0.4±0.2 <sup>a</sup>	0.2±0.2	2.7±0.4 <sup>a</sup>	0.5±0.4
<b>Tükrük bezleri çıkartılmış</b>				
Kontrol	10.2±0.9	2.7±0.3	10.5±1.4	1.8±0.6
EGF (oral)	3.5±0.4 <sup>a</sup>	0.2±0.1 <sup>a</sup>	4.1±0.9 <sup>a</sup>	0.8±0.4

Deneyin ortalaması ± S.H. <sup>a</sup> p < 0.05, \* Kontrol grubu değerlerine göre anlamlı azalma.

Tablo 6. Tükrük bezleri çıkartılmış veya çıkartılmamış sıçanlarda, asetik asit ile indüklenmiş mide ve barsak ülserlerinde 90 µg/kg.gün dozda Somatostatin, 30 µg/kg.gün EGF ve bunların kombinasyonlarının subkütan uygulanmasından 7 gün sonra ülserli bölgenin alanındaki değişim<sup>28</sup>

	Ülser alanı (mm <sup>2</sup> )	
	Mide Ülseri	Barsak Ülseri
<b>Tükrük bezleri çıkartılmamış</b>		
Kontrol	7.2±1.6	5.4±1.3
Somatostatin (s.c.)	6.4±1.9	3.9±1.2
EGF (s.c.)	2.9±0.8 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>
Somatostatin+EGF	8.2±2.5 <sup>b</sup>	6.1±1.4 <sup>b</sup>
<b>Tükrük bezleri çıkartılmış</b>		
Kontrol	2.2±2.4	10.8±2.4
Somatostatin(s.c.)	9.1±2.6	8.9±2.2
EGF(s.c.)	5.0±0.8 <sup>a</sup>	4.6±1.0 <sup>a</sup>
Somatostatin+EGF	8.9±1.8 <sup>b</sup>	7.8±1.9 <sup>b</sup>

Deneyin ortalaması ± S.H. <sup>b</sup> p < 0.05, Kontrol grubu değerlerine göre anlamlı azalma. <sup>a</sup> p < 0.05, Yalnız EGF ile elde edilen değerlerin üzerinde anlamlı artış.

EGF'nün parenteral ve oral uygulanmaları neticesinde 100 mg doku başına DNA ve RNA içeriklerindeki artış en fazla parenteral yol ile gerçekleşmiştir. Her iki uygulama neticesinde mide ve barsak sistemindeki DNA ve RNA içeriği ve organ ağırlığında artış görülmüştür.

Bir başka çalışmada ise, sıçanlarda oluşturulmuş kronik barsak ülserinde sentetik insan-EGF/Urogastron (EGF/URO)'un oral uygulanması sonucunda iyileşme oranı incelemiştir<sup>45</sup>. Bu çalışmada uygulanan EGF/URO'un dozundaki artışına bağlı olarak ülseri iyileşen sıçan sayısında da artış görülmüştür (Tablo 7). Aynı çalışmada EGF/URO etkisi bir H<sub>2</sub> reseptör antagonisti olan simetidin ile karşılaştırılmıştır. EGF/URO'un simetidine oranla ülser üzerinde daha etkili olduğu, EGF'nün simetidin ile birlikte kullanılması sonucu maksimum iyileşme sağlandığı, istatistik değerlendirme sonucu (p<0.002) görülmüştür (Şekil 9). Ayrıca Tablo 8'de görüldüğü gibi, EGF'nün bazal ve gastrik asit sekresyonlarını azalttığı saptanmıştır.

Tablo 7. Oral uygulanmış sentetik insan-EGF/URO'un sıçanlarda oluşturulmuş kronik barsak ülserinin iyileşmesine etkisi<sup>45</sup>

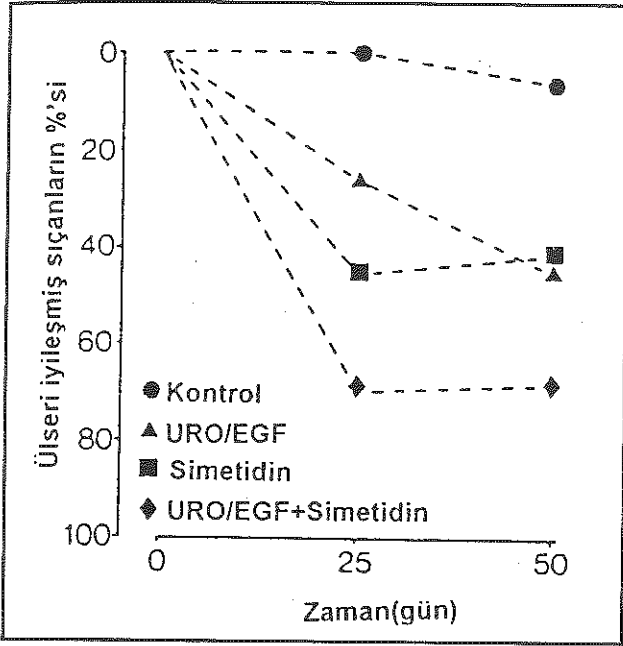
EGF/URO dozu (nmol/kg.gün)	n	Ülseri iyileşen sıçan sayısı
Kontrol	-	0
EGF/URO	0.5	4
EGF/URO	5	5 <sup>a</sup>
EGF/URO	50	11 <sup>b</sup>

EGF/URO, epidermal growth faktör/urogastrone. <sup>a</sup> p < 0.05 Kontrol grubu ile kıyaslama. <sup>b</sup> p<0.002 Kontrol grubu ile kıyaslama.

Tablo 8. Sıçanlarda bazal ve pentogastrin ile stimüle edilmiş gastrik asit sekresyonuna intravenöz uygulanmış sentetik insan-EGF/URO'un etkisi<sup>45</sup>

	n	Bazal asit sekresyonu	Pentogastrin ile stimüle edilmiş sekresyon
		(µmol H <sup>+</sup> /60dak.)	(µmol H <sup>+</sup> /60dak.)
Kontrol (i.v. tuz çözeltisi)	10	61 (29-76)	336 (260-464)
EGF/URO (0.02 nmol/kg.saate)	10	52 (21-69)	293 (243-418)
EGF/URO (0.2 nmol/kg.saate)	10	71 (38-118)	348 (236-480)
EGF/URO (2.0 nmol/kg.saate)	10	37 <sup>b</sup> (17-51)	112 <sup>b</sup> (82-170)

EGF/URO, epidermal growth faktör/urogastrone. Değerler ortalama ve aralık olarak verilmiştir. <sup>a</sup> p<0.05 Kontrol grubu ile kıyaslama. <sup>b</sup> p<0.02 Kontrol grubu ile kıyaslama



Şekil 9. Sisteamin ile indüklenmiş kronik barsak ülserinin iyileşmesinde insan-EGF/URO (5 nmol/kg.gün) ve simetidin (2 mmol/kg.gün)'in oral uygulanmasının etkileri. Sıçanlarda 25 ve 50 gün sonra ülser iyileşmesinde farklılık gözlenmemiştir<sup>45</sup>.

## Sonuç

Büyüme faktörleri, yaralanmayı takip eden ilk olaylarda ve sonradan gelişen matriks oluşumu değişikliklerinde etki eden ve böylece yaranın gerilme direncini artıran, yara iyileşmesi safhalarında rol alan faktörlerdir. Diğer büyüme faktörlerinin yanında EGF'nün de, geliştirilmiş çeşitli model sistemlerde yapılan basit lokal uygulamalar ile, yara iyileştirme oranını artırdığı görülmüştür. Yapılan çalışmalar sonucunda EGF'nün dermal, oküler ve gastrointestinal bölgedeki yaraların iyileşmesinde etkili olduğu ve yara iyileşme zamanını azalttığı gözlenmiştir. Yapılacak araştırmalar neticesinde, EGF ve diğer büyüme faktörlerinin, iyileşmesi güç olan yaraların iyileşmesinde rutin olarak kullanılması mümkün olabilecektir. Yara iyileşmesinde her bir büyüme faktörünün etkisi yanında değişik büyüme faktörlerinin aralarındaki ilişkiler, halen yoğun bir şekilde üzerinde çalışılan akademik ve endüstriyel araştırma alanlarını kapsamaktadır. Normal iyileşme sürecinin anlaşılması, eksojen büyüme faktörlerinin formülasyonlarının yara onarım işlemindeki etkisini optimize etmesi açısından önemlidir. Peptit yapısındaki bu büyüme faktörleri,

proteaz enzimleri varlığında hızla yıkılır ve degradasyona bağlı olarak, istenen aktiviteyi gösteremezler. Bu nedenle, EGF ve diğer büyüme faktörlerini enzimatik degradasyondan koruyacak, ayrıca değişik uygulama yerlerine uygun pH, tonisite özelliklerini taşıyan ve kontrollü salım yapan formülasyonların hazırlanması gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Marti, U., Jo Burwen, S., Jones, A.L., "Biological Effects of Epidermal Growth Factor, with Emphasis on the Gastrointestinal Tract and Liver: An update", *Hepatology*, 9(1), 126-138, 1989.
2. Menegatti, E., Scalia, S., Bortolotti, F., Ascenzi, P., De Marco, A., "Controlled Proteolysis of Mouse Epidermal Growth Factor", *Int. J. Peptide Protein Res.*, 34, 161-165, 1989.
3. Dibiasse, M.D., Rhodes, C.T., "The Design of Analytical Methods for Use in Topical Epidermal Growth Factor Product Development", *J. Pharm. Pharmacol.*, 43, 553-558, 1991.
4. Rashidbaigi, A., "Growth factors: Characteristics and Applications", *Pharm. Technol.*, May, 26-34, 1990.
5. McDonald, N., Murray-Rust, J., Blandell, T., "Structure-function Relationships of Growth Factors and Their Receptors", *Brit. Med. Bull.*, 45 (2), 554-569, 1989.
6. Klegerman, M.E., Plotnikoff, N.P., "Proteins as Biological Response Modifiers", in Klegerman, M.E., Groves, M.J., (Eds), *Pharmaceutical Biotechnology*, Interpharm Press, USA, 1992.
7. Fisher, D.A., Lakshmanan, J., "Metabolism and Effects of Epidermal Growth Factor and Related Growth factors in Mammals", *Endocr. Rev.*, 11(3), 418-442, 1990.
8. Erbaş, D., Gönül, B., Söylemezoğlu, T., "Submandibular Bez Ekstresi ve İçindeki Epidermal Growth Faktör Aktivitesi", *D.Ü. Tıp Fak. Der.*, 15(1-2), 620-624, 1988.
9. Laborde, N.P., Grotin, M., Buoneflor, G., "Ontogenesis of Epidermal Growth Factor in Liver of BALB mice", *Endocrinal Metab.*, 18, E28-E32, 1988.
10. Cassey, M.L., Korte, K., MacDonald, P.C., "Epidermal Growth Factor Stimulation of Prostaglandin E<sub>2</sub> biosynthesis", *Amnion Cells J. Biol. Chem.*, 263(16), 7346-7354, 1988.
11. Gönül, B., Söylemezoğlu, T., Gözükar, I., "Denerve farelerde EGF'nin Plazma PGE<sub>2</sub> Düzeylerine Etkisi", *D.Ü. Tıp Fak. Der.*, 16(1), 58-62, 1989.
12. Gönül, B., Söylemezoğlu, T., Yanıçoğlu, L., Güvendik, G., "Effects of Epidermal Growth Factor on Serum Zinc and Plasma PGE<sub>2</sub> Levels of Mice with Pressure Sores", *Prostaglandins*, 45(2), 153-157, 1993.

13. Laato, M., Niinikoski, J., Gerdin, B., Lebel, L., "Stimulation of Wound Healing by Epidermal Growth Factor", *Ann. Surg.*, 203(4), 379-381, 1986.
14. Cellini, M., Baldi, A., Caramazza, N., De Felice, G.P., Gazzaniga, A., "Epidermal Growth Factor in the Topical Treatment of Herpetic Corneal Ulcers", *Ophthalmologica*, 208, 37-40, 1994.
15. Sobol, R.E., Astarita, R.W., Hofeditz, C., Masui, H., Fairshter, R., Royston, I., Mendelson, J., "Epidermal Growth Factor Receptor Expression in Human Lung Carcinomas Defined by a Monoclonal Antibody", *JNCI*, 79, 403-407, 1987.
16. Sainsbury, J.R.C., Malcolm, A.J., Appleton, D.R., Farndon, J.R., Harris, A.L., "Presence of Epidermal Growth Factor Receptor as an Indicator of Poor Prognosis in Patients with Breast Cancer", *J. Clin. Pathol.*, 38, 1225-1228, 1985.
17. Hubbard, W.C., Alley, M.C., Mclemore, T.L., Boyd, M.R., "Profiles of PG Biosynthesis in sixteen Established Cell Lines Derived from Human Lung, Colon, Prostate and Ovarian Tumors", *Cancer Res.*, 48, 4770-4775, 1988.
18. Kingsnorth, A.N., Abu-Khalof, M., Ross, J.S., Malt, R.A., "Potentiation of 1, 2-dimethylhydrazine - induced and Carcinoma by Epidermal Growth Factor in Mice", *Surgery*, 97(6), 696-700, 1985.
19. Malt, R.A., Chester, J.F., Gaissert, H.A., Ross, J.S., "Augmentation of Chemically Induced Pancreatic and Bronchial Cancers by Epidermal Growth Factor", *Gut*, 28(1), 249-251, 1987.
20. Gönül, B., Söylemezoğlu, T., Erbaş, D. "Epidermal Growth Factor and Glucocorticoid Effects on Blood Prostaglandin E<sub>2</sub> level in DENA Induced carcinogenesis", *Prostaglandins, Leukotriens and Essential Fatty Acids*, (yayına kabul edildi.)
21. Wahl, M.I., Carpenter, G., "Role of Growth Factors and Their Receptors in the Control of Normal Cell Proliferation and Cancer", *Clin. Physiol. Biochem.*, 5, 130-139, 1987.
22. Thompson, D.M., Gill, G.N., "The EGF receptor: Structure, Regulation and Potential Role in Malignancy", *Cancer Surveys*, 4(4), 767-788, 1985.
23. Patt, L.M., Houck, J.C., "Role of Polypeptide Growth factors in Normal and Abnormal Growth", *Kidney Int.*, 23, 603-610, 1983.
24. Dijke, P., Iwata, K.K. "Growth Factors for Wound Healing", *Bio/technology*, 7, 793-798, 1989.
25. Lenz, G.R., Mansson, P.E., "Growth Factors as Pharmaceuticals", *Pharm. Technol.*, January, 34-42, 1991.
26. Overmyer, R.H., Frohlich, E.D., "Yaraların Doğal Yoldan İyileşmesine Yardımcı Olmak", *Modern Medicine*, 1(5), 59-63, 1993.
27. Kingsnorth, A.N., Slavin, J., "Peptide Growth Factors and Wound Healing", *Br. J. Surg.*, 78, 1286 - 1290, 1991.
28. Konturek, S.J., Dembinski, A., Warzecha, Z., Brzozowski, T., Gregory, H., "Role of Epidermal Growth Factor in Healing of Chronic Gastroduodenal Ulcers in rats", *Gastroenterology*, 94, 1300-1307, 1988.
29. Brown, G.L., Curtsinger, L.J., White, M., Mitchell, R.O., Pietsch, J., Nordquist, R., Von Fraunhofer, A., Schultz, G.S., "Acceleration of Tensile Strength of Incisions Treated with EGF and TGF-β", *Ann Surg.*, 208(6), 788-794, 1988.
30. Brown, G.L., Nanney, L.B., Griffen, J., Cramer, A.B., et al., "Enhancement of Wound Healing by Topical Treatment with Epidermal Growth Factor", *N. Engl. J. Med.*, 312(2), 76-79, 1989.
31. Ksander, G.A., "Exogenous Growth Factors in Dermal Wound Healing", in Seamon (Ed), *Annual Reports In Medical Chemistry*, Academic Press, p. 223-232, 1989.
32. Brown, G.L., Curtsinger, L., Jurkiewicz, M.J., Nahaş, F., Schultz, G., "Stimulation of Healing of Chronic Wounds by Epidermal Growth Factor", *Plast. Reconstr. Surg.*, 88, 189-194, 1991.
33. Kiyohara, Y., Nishiguchi, K., Komada, F., Iwakawa, S., Hirai, M., Okumura, K., "Cytoprotective Effects of Epidermal Growth Factor(EGF) Ointment containing Nafamostat, A Protease Inhibitor, on Tissue Damage at Burn Sites in Rats", *Biol. Pharm. Bull.*, 16(11), 1146 - 1149, 1993.
34. Kiyohara, Y., Komada, F., Iwakawa, S., Fuwa, T., Okumura, K., "Systemic Effects of Epidermal Growth Factor (EGF) Ointment Containing Protease Inhibitor or Gelatin in Rats with Burns or Open Wounds", *Biol. Pharm. Bull.* 16(1), 73-76, 1993.
35. Çelebi, N., Erden, N., Gönül, B., Koz, M., "Effects of Epidermal Growth Factor Dosage Forms on Dermal Wound Strength in Mice", *J. Pharm. Pharmacol.*, 46, 386-387, 1994.
36. Tsutsumi, O., Tsutsumi, A., Oka, t., "Epidermal Growth Factor-like, Corneal Wound Healing Substance in Mouse Tears", *J. Clin. Invest.*, 81, 1067-1071, 1988.
37. Mathers, W.D., Sherman, M., Fryczkowski, A., Jester, J.V., "Dose-dependent Effects of Epidermal Growth Factor on Corneal Wound Healing", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 30(11), 2403-2406, 1989.
38. Leibowitz, H.M., Morello, S., Stern, M., Kupferman, A., "Effect of Topically Administered Epidermal Growth Factor on Corneal Wound Strength", *Arch. Ophthalmol.*, 108, 734-737, 1990.
39. Schultz, G., Chegini, N., Grant, M., Khaw, P., MacKay, S., "Effects of Growth Factors on Corneal Wound Healing", *Acta Ophthalmol.*, 70, 60-66, 1992.
40. Gönül, B., Koz, M., Ersöz, G., Kaplan, B., "Effect of EGF on the Corneal Wound Healing of Alloxan Diabetic Mice", *Exp. Eye. Res.*, 54, 519-524, 1992.
41. Gönül, B., Erdoğan, D., Özogul, C., Koz, M., Babül, A., Çelebi, N., "Effects of EGF Dosage Forms on Alkali Burned Corneal Wound Healing of Mice", *Burns*, 21(1), 7-10, 1995.



42. Olsen, P.S., Poulsen, S.S., Kirkegaard, P., Nexø, E., "Role of Submandibular Saliva and Epidermal Growth Factor in Gastric cytoprotection", *Gastroenterology*, 87, 103-108, 1984.
43. Walker-Smith, J.A., Phillips, A.D., Walford, N., Gregory, H., Fitzgerald, J.D., MacCullagh, K., Wright, N.A., "Intravenous Epidermal Growth Factor/Urogastrone Increases Small Intestinal Cell Proliferation in Congenital Microvillous Atrophy", *The Lancet*, 30, 1239-1240, 1985.
44. Sakamoto, T., Swierczek, J.S., Ogden, W.D., Thompson, J.C., "Cytoprotective Effects of Pentagastrin and Epidermal Growth Factor on Stress Ulcer Formation", *Ann. Surg.*, 201(3), 290-295, 1985.
45. Olsen, P.S., Poulsen, S.S., Therkelsen, K., Nexo, E., "Oral Administration of Synthetic Human Urogastrone Promotes Healing of Chronic Duodenal Ulcers in rats", *Gastroenterology*, 90(4), 911-917, 1986.
46. Olsen, P.S., Poulsen, S.S., Therkelsen, K., Nexø, E., "Effect of Sialoadenectomy and Synthetic Human Urogastrone on Healing of Chronic Gastric Ulcers in rats", *Gut*, 27, 1443-1449, 1986.
47. Konturek, S.J., Dembinski, A., Warzecha, Z., Bielanski, W., Brzozowski, T., Drozdowicz, D., "Epidermal Growth Factor(EGF) in the Gastroprotective and Ulcer Healing Actions of Colloidal Bismuth Subcitrate (De-Nol) in rats", *Gut*, 29, 894-902, 1988.
48. Konturek, S.J., Brzozowski, T., Dembinski, A., Warzecha, A., Konturek, P.K., Yanaihara, N., "Interaction of Growth Hormone-Releasing Factor and Somatostatin on Ulcer Healing and Mucosal Growth in rats: Role of Gastrin and Epidermal Growth Factor", *Digestion*, 41, 121-128, 1988.
49. Konturek, S.J., "Role of Epidermal Growth Factor in Gastroprotection and Ulcer Healing", *Scand. J. Gastroenterol.*, 23, 129-133, 1988.
50. Konturek, S.J., Brzozowski, T., Dembinski, A., Warzecha, A., Drozdowicz, D., "Comparison of Solcoseryl and Epidermal Growth Factors(EGF) in Healing of Chronic Gastroduodenal Ulcerations and Mucosal Growth in Rats", *Hepato-gastroenterol.*, 35, 25-29, 1988.
51. Kuwahara, Y., Okabe, S., "Effects of Human Epidermal Growth Factor on Natural and Delayed Healing of Acetic Acid-Induced Gastric Ulcers in Rats", *Scand J. Gastroenterol.*, 24, 162-165, 1989.
52. Hase, S., Nakazawa, S., Tsukamoto, Y., Segawa, K., "Effects of Prednisolone and Epidermal Growth Factor on Angiogenesis in Granulation Tissue of Gastric Ulcer Induced by Acetic Acid", *Digestion*, 42, 135-142, 1989.
53. Hansen, G., Müller, C., Sinha, P., "Gastric ulcer is Accompanied by a Decrease of Epidermal Growth Factor in Gastric Juice and Saliva", *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 27, 539-545, 1989.
54. Konturek, S.J., Brzozowski, T., Bielanski, W., Warzecha, Z., "Epidermal Growth Factor In The Gastroprotective And Ulcer-healing Actions of Sucralfate in Rats", *Am. J. Med.*, 86(9), 32-37, 1989.
55. Kunizaki, C., Sugiyama, M., Tsuchiya, S., "Epidermal Growth Factor Inhibits Cysteamine Induced Duodenal Ulcers in Rats", *Scand. J., Gastroenterol.*, 24, 218-221, 1989.
56. DiJoseph, J.F., Wells, C.L., "Effects of Epidermal Growth Factor on Non-steroidal Anti-inflammatory Drug-induced Intestinal Damage", *Agents and Actions*, 27(3/4), 294-296, 1989.
57. Alison, M.R., Sarraf, C.E., "The Role of Growth Factors in Gastrointestinal Cell Proliferation", *Cell Biol. Int.*, 18(1), 1-10, 1994.
58. Slomiany, B.L., Piotrowski, J., Czajkowski, A., Yotsumoto, F., Slomiany, A., "Gastric Mucosal EGF and PDGF Receptor Expression With Ulcer Healing by Ebrotide", *Am. J. Gastroenterol.*, 89(6), 894-897, 1994.

