

YARA İYİLEŞMESİNDE EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (EGF) İÇEREN YARA ÖRTÜSÜ (NEODERM®) ETKİSİ THE EFFECT OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR (EGF) CONTAINING WOUND DRESSING (NEODERM®) ON WOUND HEALING

Bilsev İnce, Mehmet Dadacı, Fatma Bilgen , Zeynep Altuntaş

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, KONYA

ÖZET

Yara iyileşmesinde etkili olan tanımlanmış büyüme faktörleri mevcuttur. Bu faktörlerden Epidermal Büyüme Faktör'ün (EGF) topikal olarak uygulamasının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin incelendiği araştırmalarda EGF'nin epitelizasyonu uyardığı, yara iyileşmesinin erken safhalarında dermis oluşumu üzerine etkili olduğu ve kronik yaraların iyileşmesini uyardığı bildirilmiştir.

2010-2012 yılları arasında abdominoplasti yapılması isteğiyle başvuran hastalardan rastgele seçilen 10 kadın hasta çalışmaya alındı. Tüm hastaların insizyonlarının sağ tarafı Thiocilline® antibiyotikli deri pomadıyla (basitrasin 15000 IU / neomisin sülfat 150 mg, Abdi İbrahim), sol tarafı serum fizyolojikle ıslatılmış Neoderm® yara örtüsüyle kapatıldı.

Hastalar, ameliyat sonrası 4. günde karşı tarafa kıyasla sol tarafta ağrıda azalma tanımlandı ($p \leq 0.05$) ancak yara görünümünde bir fark görülmedi. Ameliyat sonrası 8. günde hastaların sol taraf yara dudaklarındaki hiperemide karşı tarafla karşılaştırıldığında belirgin azalma görüldü ($p \leq 0.05$). Sol tarafta inflamasyon fazının çok hızlı geçtiği düşünüldü. Sol taraftaki yara iyileşmesindeki hızlanma etkisi 30. günde devam etse de hastaların 2. ay ve daha sonraki kontrollerinde sağ ve sol taraf arasında fizik muayenede belirgin fark gözlenmedi. Ameliyat sonrası birinci yılda yara maturasyonunun geliştiği görülürken skar görünümü açısından bir fark yoktu.

Neoderm® yara örtüsü içinde bulunan EGF nedeniyle yara iyileşmesini hızlandırmakta, ağrıyı azaltmaktadır. Yara iyileşmesinde hızlanma istenen akut ve kronik yaralarda kullanılabilir.

Anahtar sözcükler: Neoderm, yara, epidermal büyüme faktörü

ABSTRACT

Growth factors effective on wound healing are identified. In studies investigating the effects of topical application of Epidermal Growth Factor (EGF) upon wound healing, which is one of these factors, it is reported that EGF stimulates wound healing, is effective on dermis formation in the early stages of wound healing, and stimulates healing of chronic wounds.

10 female subjects randomly selected among patients applying for abdominoplasty between the years 2010-2012 were enrolled in the study. In all patients, the right side of the incision was covered with a dressing containing Thiocilline® skin pomade (Bacitracin 15000 IU / Neomycin sulfate 150 mg, Abdi İbrahim) and left side was covered with saline soaked Neoderm® wound dress.

Patients reported a reduction in the pain on the left side when compared to the opposite side on the 4th day after surgery ($p \leq 0.05$) although there was no difference in the appearance of the wound. There was a significant reduction of the hyperemia in the left side of the wound when compared to the other side ($p \leq 0.05$) on the 8th day after surgery. It was thought that the inflammation phase subsided very quickly on the left side. Although the acceleration effect on the wound healing continued on the 30th day, no significant difference was observed in the physical examination between the left and right sides in the second month and subsequent controls of the patients. In the first year after surgery, it was observed that wound maturation was accomplished and there was no difference in terms of the appearance of the scar.

Neoderm® wound dressing accelerates wound healing and reduces pain by virtue of the EGF content. It can be used in acute and chronic wounds when acceleration in wound healing is desired.

Keywords: Neoderm, wound, epidermal growth factor

GİRİŞ

Yapılan her cerrahi işlemde yaranın primer, hızlı iyileşmesi tercih edilir. Bu amaca ulaşmak için yarada yabancı cisim, hematoma olmaması, enfeksiyonun engellenmesi, gerginliğin azaltılması, yeterli dolaşımın sağlanması önerilmiştir.¹

Yara iyileşmesinde etkili olan tanımlanmış büyüme faktörleri mevcuttur. Bu faktörlerden Epidermal Büyü-

me Faktör'ün (EGF) topikal olarak uygulamasının yara iyileşmesi üzerine etkilerinin incelendiği araştırmalarda EGF'nin epitelizasyonu uyardığı, yara iyileşmesinin erken safhalarında dermis oluşumu üzerine etkili olduğu ve kronik yaraların iyileşmesini uyardığı bildirilmiştir.²

Bu çalışmada yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkileri bilinen EGF içeren yara örtüsünün primer suture edilen yara üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Abdominoplasti yapılması isteğiyle 2010-2012 yılları arasında başvuran hastalardan rastgele seçilen 10 kadın hasta çalışmaya alındı. Hastalar bilgilendirilerek yazılı ve sözlü onamları alındı. Tüm hastalara abdominoplasti çizimini takiben aynı cerrahi ekip tarafından abdominoplasti yapıldı. Cilt altı poliglaktin (Pegelak®, Doğan, Türkiye), cilt poliglikapron (Caprosyn®, Covidien, Türkiye) ile kapatıldı. Drenlerin yerleştirilmesini takiben tüm hastaların insizyonlarının sağ tarafı Thiocilline® antibiyotikli deri pomadıyla (basitrasin 15000 UI / neomisin sülfat 150 mg, Abdi İbrahim, Türkiye), sol tarafı serum fizyolojikle ıslatılmış Neoderm® yara örtüsüyle kapatıldı. Ameliyat sonrası 1.gün insizyonun sağ tarafı açılarak yeniden Thiocilline® antibiyotikli deri pomadıyla (basitrasin 15000 UI / neomisin sülfat 150 mg, Abdi İbrahim) pansuman yapıldı, sol taraf açılmadı. İnsizyonun sol tarafı ameliyat sonrası 2.gün açılarak serum fizyolojikle ıslatılmış Neoderm® yara örtüsüyle tekrar kapatıldı. Ameliyat sonrası 4.gün insizyon tekrar açılarak karşılaştırıldı.

Hastaların ağrıları sözel değerlendirme skalası (SDS) ile karşılaştırıldı. Buna göre ağrı olmaması 0, hafif ağrı 1, şiddetli ağrı 2, çok şiddetli ağrı 3, dayanılmaz ağrı 4 puan olarak tanımlandı. Hastalardan insizyon hattının sağ ve solu için ayrı değerlendirme yapmaları istendi. Yara görünümü ise oluşturduğumuz değerlendirme skalası ile kontrol edildi. Hipereminin yokluğu 0, az olması 1, fazla olması 2 puan ile tanımlandı. Ameliyat sonrası ilk karşılaştırma 4. gün yapıldı. Sağ ve sol taraf arasında fark olmadığı gözlemlendi. Daha sonra ameliyat sonrası 8. , 15. , 30. , 60. günler ile 6. ve 12. aylardaki kontrollerinde ağrı ve insizyon hattının görünümü değerlendirilerek, hastaların fotoğrafları çekildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler Fisher testi ile değerlendirildi. $p \leq 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların ortalama yaşları 42 (24-61), çıkarılan cilt, cilt altı, yağ doku ortalama 4700 gr (2450-6900) idi. Tüm hastaların ameliyat sonrası 4.gün insizyonları açıldığında insizyon hattının tamamında hiperemi görülürken, sağ ve sol taraf karşılaştırıldığında belirgin bir fark görülmedi. Ameliyat sonrası 10 hastanın 7'sinde, 8.günde hastaların sol taraf yara dudaklarında hiperemide karşı tarafla karşılaştırıldığında belirgin azalma görüldü ($p \leq 0,05$) (Şekil 1). Hastalar, ameliyat sonrası 4.günde karşı tarafa kıyasla sol tarafta ağrıda azalma tanımladı ($p \leq 0,05$). Tüm hastalarda 8.günde her iki taraf ağrının 4.güne göre azaldığı belirlendi ($p \leq 0,05$) ancak her iki taraf arasında istatistiksel bir fark belirlenemedi ($p \geq 0,05$). Sol tarafta inflamasyon fazının çok hızlı geçtiği düşünüldü. Sol taraftaki yara iyileşmesindeki hızlanma etkisi 30. günde (Şekil 2) devam etse de hastaların 2. ay ve daha sonraki kontrollerinde sağ ve sol taraf arasında fizik mu-

ayenede belirgin fark gözlenmedi (Şekil 3). Ameliyat sonrası birinci yılda yara maturasyonunun geliştiği görülürken skar görünümü açısından bir fark yoktu (Şekil 4). Hastaların hiçbirinde hematoma, enfeksiyon, kullanılan yara örtüsüne bağlı alerjik reaksiyon görülmedi.

TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada Neoderm® yara örtüsünün içinde bulunan EGF nedeniyle yara iyileşmesini inflamasyon evresinde hızlandırdığı, hastaların ağrısını azaltabileceği görüldü. Ancak skar üstüne bir etkisi tespit edilemedi.

Yara örtüsünün hasta üstündeki etkisinin objektif olarak anlaşılabilmesi için çalışma, aynı hastadaki aynı insizyon üstünde yapıldı. Böylece hastaların yara iyileşmesi sürecindeki farklılıkları ortadan kaldırıldı. Hastalar tarafından hissedilen ağrı daha az olarak tanımlanıp, epitelizasyon karşı tarafa oranla daha hızlı olsa da hastalarda biyopsi alınmadığından bu görsel ve sübjektif bulgular histopatolojik olarak tespit edilemedi.

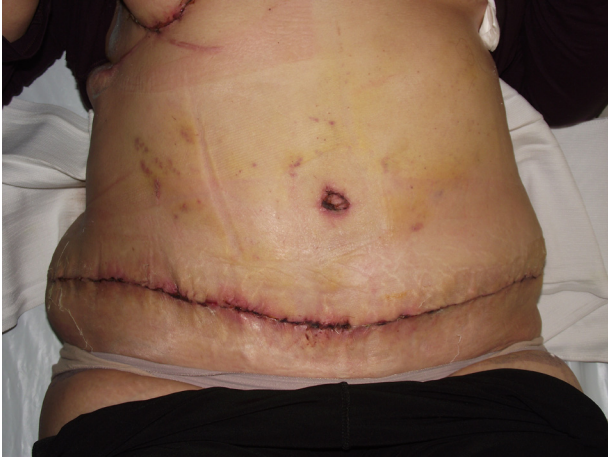
İlk kez submandibular tükürük bezinden izole edilen EGF, birçok mezodermal ve ektodermal kökenli hücre için mitojenik özelliğindedir.³⁻⁵ EGF, bu hücrelerde iyon alınımlarını, glikolizisi, protein ve DNA ile RNA sentezini artırır.⁶

EGF, hücre proliferasyonu arttırmaktadır, bu etki epitelizasyonun artmasıyla sonuçlanır.⁷ Çeşitli çalışmalarda EGF sistemik, topikal ve intralezyonel kullanılmıştır. Metilprednizolon'un kullanılarak yara iyileşmesi bozulan ratlara sistemik uygulanan EGF'nin, fibroblast çoğalmasını uyararak metilprednizolonun inhibitör etkisini geri döndürdüğü tespit edilmiştir. Ancak kollajen sentezini artırdığına dair bulguya rastlanmamıştır.⁸

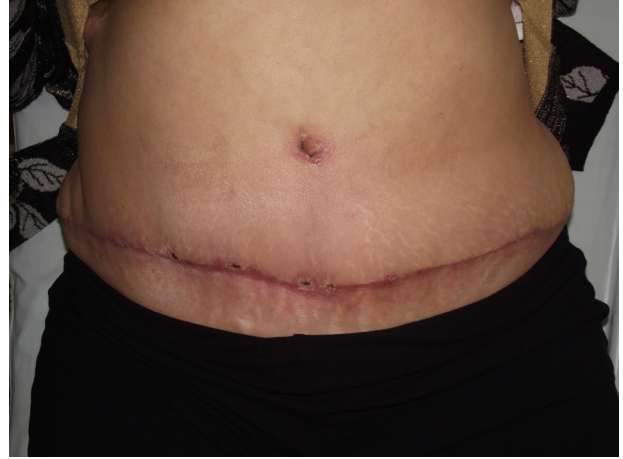
Sistemik uygulamada yan etki ve dozaj ayarlaması güçlüğü, intralezyonel enjeksiyondaysa ağrının fazla olması topikal uygulamaları ön plana çıkarmıştır.⁹ Topikal olarak EGF uygulamasının epitelizasyonu arttırdığı, erken evrede dermis oluşumu ve kronik yaraların iyileşmesini uyardığı bildirilmiştir.⁷ Deri grefti donör bölgelerine EGF'nin topikal uygulandığı bir çalışmada, epitelizasyon EGF uygulanan grupta ortalama 1,5 gün kısalmıştır.¹¹

Dermal yara kuvvetine EGF dozaj formlarının etkisinin incelendiği bir çalışmada 100 ng/mL EGF, % 0,9 NaCl ve % 0,2 Karbopol 940 jel tipi kontrollü salınım yapan preparat olmak üzere iki dozaj formunda iki hafta boyunca uygulanmıştır. Sonuçta, kontrollü salınım yapan preparatın, çözelti şeklinde hazırlanana göre yara gerilme kuvvetini daha fazla arttırdığını tespit edilmiştir.¹²

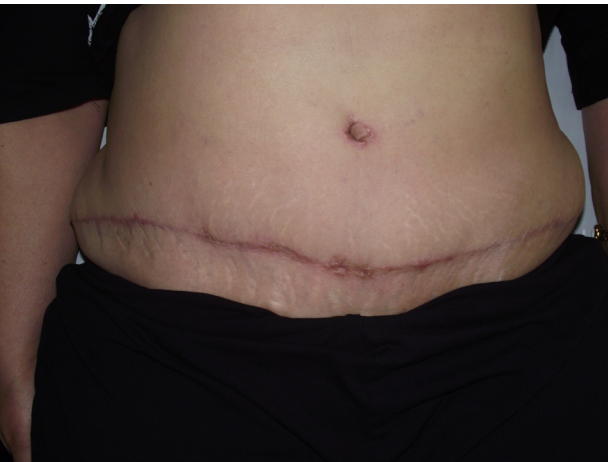
EGF dozaj formları ve çinko düzeyinin yara gerilme kuvveti üstündeki etkisiyle ilgili yapılan başka bir çalışmada farelerde oluşturulan tam kalınlıklı yaralarda çinko seviyesinin 7. günde 15. güne göre daha yüksek



Şekil 1. Hastanın 8. gün insizyon hattı görünümü
Sol tarafta karşı tarafa göre inflamasyonda belirgin azalma mevcut



Şekil 2. Ameliyat sonrası 30. gün insizyon hattı görünümü



Şekil 3. Ameliyat sonrası 60. gün insizyon hattı görünümü



Şekil 4. Ameliyat sonrası birinci yılda skarın görünümü

olduğu görülmüştür. Ayrıca EGF uygulanan grupta çin-ko seviyesi kontrol grubuna göre daha yüksektir. Yara çin-ko seviyesi EGF uygulanan grupta 15. günde normal deriyle benzer bulunmuştur.¹³ Ratlarda ikinci derece yanık oluşturulan başka bir çalışmada, Kitosan jel içinde verilen EGF'nin hücre proliferasyonunu ve epitelizasyonu arttırdığı tespit edilmiştir.⁷

Topikal EGF ile tedavi edilen venöz ülserler 10 hafta takip edildiğinde, kontrol grubuna göre üç kat daha fazla düzelme saptanmıştır. Ülserasyon boyutlarındaki küçülme, çalışma grubunda haftada %7 iken kontrol grubunda haftada %3 oranında bulunmuştur.¹⁴

EGF yarada fibroblast içeriğini artırır, mitojenik aktiviteyi uyarır ve yara iyileşmesini hızlandır. Bununla birlikte yara iyileşmesinde EGF yanı sıra diğer büyüme faktörlerinin de rolü vardır.^{15,16}

Normal yara iyileşmesinde görev yapan faktörlerin kullanılmasının yara iyileşmesini olumlu etkileyeceği öngörülebilir. Yara iyileşmesinin bozulabildiği bası yaraları, tıkaçıcı arter hastalıkları ve diyabetik ayak tedavisinde eksik olan faktörlerin yerine konması, iyileşmeyi hızlandırabilir. Bu açıdan yara iyileşmesinde etkili olan

EGF'nin yara bakımında kullanımı yaranın iyileşme hızını arttırabilir. Çalışmamızdaki hastaların %70'inde ameliyat sonrası 8. günde inflamasyonun belirgin şekilde azaldığı görüldü. Bu bulgu ışığında EGF içeren yara örtüsünün epitelizasyonu hızlandırdığı düşünüldü. Epitelizasyon daha hızlı olmasına karşın bir yıl sonunda yara maturasyonu ve skar açısından EGF uygulanan ve uygulanmayan taraflar açısından bir fark yoktu.

Büyüme faktörlerinin yara iyileşmesi üzerine etkisinin incelendiği çalışmalarda, bu faktörleri içeren pansuman malzemelerinin kısmi kalınlıkta deri defektlerinde epitelizasyonu hızlandırdığı ve epitelizasyon süresi kıaldıkça ağrının da orantılı olarak kıaldığı gösterilmiştir.¹⁷⁻¹⁹

Neoderm® kullanılan tarafta ağrı istatistiksel olarak kontrol tarafına oranla daha az hissedilmiştir. Bu bulgunun da yaranın daha hızlı epitelize olduğunun bir göstergesi olduğunu düşündük.

Çalışmamızda EGF içeren yara örtüsü kullanıldığında epitelizasyonun hızlandığını tespit ettik. İyileşme problemi olan hastalarda EGF içeren yara örtüsü alternatif tedavi seçeneği olabilir. Bununla birlikte büyüme

faktörlerinin kullanımı, klinik açıdan çok önemli olsa da kullanım zamanı ve dozu gibi değişkenlerin kontrollü çalışmalarla standardize edilememesi, pansumanın klasik veya yara örtüleriyle yapılmasıyla ilgili farklı görüşlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

SONUÇ

Neoderm® yara örtüsü içinde bulunan EGF nedeniyle yara iyileşmesini hızlandırmakta, ağrıyı azaltmaktadır. Yara iyileşmesinde hızlanma istenen akut ve kronik yaralarda kullanılabilir.

Dr. Bilsev İNCE

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, KONYA
E-posta: bilsevince@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Thorne CH. Techniques and principles in Plastic Surgery. In: Thorne CH. Grabb&Smith's Plastic Surgery. (ed). 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2007: 3-15.
2. Nanney LB. Epidermal and dermal effects of epidermal growth factor during wound repair. J Invest Dermatol. 1990;94(5):624-9.
3. 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(5):1555-62.
4. Turker M, Erbas D, Yılmaz D. SMG ekstresinin submandibular bez ve kan prostaglandin seviyelerine etkileri. GÜ Tıp Fak. Dergisi. 1989;5(1):109-15.
5. Cohen S, Taylor JM. Epidermal Growth Factor: chemical and biological characterization. Recent Prog Horm Res. 1974;30:533-50.
6. Pratt RM. Role of epidermal growth factor in embryonic development. Curr Top Dev Biol. 1987;22:175-93.
7. Degim Z, Celebi N, Alemdaroglu C, Deveci M, Ozturk S, Ozogul C. Evaluation of chitosan gel containing liposome-loaded epidermal growth factor on burn wound healing. Int Wound J. 2011;8(4):343-54.
8. Laato M, Heino J, Kahari VM, Niinikoski J, Gerdin B. Epidermal growth factor (EGF) prevents methylprednisolone-induced inhibition of wound healing. J Surg Res. 1989;17:354-9.
9. Tiaka EK, Papanas N, Manolakis AC, Georgiadis GS. Epidermal growth factor in the treatment of diabetic foot ulcers: an update. Perspect Vasc Surg Endovasc Ther. 2012;24(1):37-44.
10. Oka Y, Orth DN. Human plasma epidermal growth factor/beta-urogastrone is associated with blood platelets. J Clin Invest. 1983;72:249-59.
11. Brown GL, Nanney LB, Griffen J, Cramer AB, Yancey JM, Curt-singer LJ 3rd, et al. Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. N Engl J Med. 1989;321(2):76-9.
12. Celebi N, Erden N, Gonul B, Koz M. Effects of epidermal growth factor dosage forms on dermal wound strength in mice. J Pharm Pharmacol. 1994;46(5):386-7.
13. Gonul B, Soylemezoglu T, Babul A, Celebi N. Effects of epidermal growth factor dosage forms on mice full-thickness skin wound zinc levels and relation to wound strength. J Pharm Pharmacol. 1998;50(6):641-4.
14. Falanga V, Eaglstein WH, Bucalo B, Katz MH, Harris B, Carson P. Topical use of human recombinant epidermal growth factor (h-EGF) in venous ulcers. J Dermatol Surg Oncol. 1992;18(7):604-6.
15. Rudkin GH, Miller TA. Growth factors in surgery. Plast Reconstr Surg. 1996;97(2):469-76.
16. Baskin LS, Sutherland RS, Thomson AA, Nguyen HT, Morgan DM, Hayward SW, et al. Growth factors in bladder wound healing. J Urol. 1997;157:2388-95.
17. Demling RH, L. DeSanti / Burns Management of partial thickness facial burns (comparison of topical antibiotics and bio-engineered skin substitutes) 1999;25: 256-261
18. Hinman C, Maibach H. Effect of exposure and occlusion on experimental human skin wounds. Nature 1963;200:377-8.
19. Alvarez O, Mertz P, Eaglstein RW. The effect of occlusive dressings on collagen synthesis and epithelialization in superficial wounds. J. Surg.Res. 1983;35:142-8.