

Topikal Büyüme Faktörlerinin Dermatolojideki Yeri

Topically Applied Growth Factors in Dermatology: Review

Dr. Serap ÖZTÜRKAN,^a
Dr. Sedef BAYATA^a

^aDermatoloji AD,
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Manisa

Geliş Tarihi/Received: 11.08.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 09.11.2010

Bu makale, 4. İstanbul Kozmetik Dermatoloji Sempozyumu (23-25 Haziran 2010, İstanbul)'nda sözlü olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Serap ÖZTÜRKAN
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, Manisa,
TÜRKİYE/TURKEY
seralbercan@yahoo.com

ÖZET Cilt yaşlanması, yaşa (intrinsek yaşlanma) ve çevresel faktörlere (ekstrensek yaşlanma) bağlı olarak gelişen bir dizi selüler ve ekstraselüler değişimin bir sonucudur. Her iki tip cilt yaşlanmasında ortalama epidermal kalınlıkta azalma gözlenmekle beraber fotohasarlanma görülen ciltlerde kollajen miktarında güneşten korunan ciltlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma (%20) görülmektedir. Yaşlanma geri dönüşümsüz, engellenemez ve karşı koyulamaz bir süreç olduğundan yapılabilecek tek müdahale eksik olanı yerine koymak ve/veya eskiyi yeni ile değiştirmek şeklinde olabilmektedir. Bu durum plastik cerrahi ve hormon tedavileri gibi temelde yaşlanmayı engellemeyip kamuflaj sağlayan metotların gelişimine katkı sağlamıştır. 1990 yılından bu yana rekombinant teknolojilerle üretilmiş bir takım ilaçlar yara iyileşmesi ve deri rejenerasyonunda kullanılmış ve klinik olarak başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu ilaçlar temelde rekombinant insan epidermal büyüme faktörü (rhEGF), rekombinant bovin fibroblast büyüme faktörü (rbFGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve benzerlerini içermektedir. Büyüme faktörleri hücre içi ve hücreler arası sinyalleri düzenleyen proteinlerdir. Bu proteinler hücrelerin kontrollü olarak büyümesini, çoğalmasını ve farklılaşmasını yöneterek cildin işlevlerini sürdürebilecek sağlıklı yapısını devam ettirmeyi sağlarlar. Topikal uygulanan büyüme faktörleri başlıca dermiste fibroblastların ve keratinositlerin çoğalmasını indüklemekte ve böylece dermal rejenerasyonu sağlamaktadırlar. Dermal rejenerasyon yara iyileşmesinden "anti-aging"e kadar dermatolojinin pek çok alanında temel amaç olmuştur. Bu makalede, cilt yaşlanması ve yara iyileşmesinin temel mekanizmalarına değinilerek büyüme faktörleri, organizmadaki rolleri, dermatolojide topikal olarak kullanım alanları ile büyüme faktörleri ile ilişkilendirilmiş risk faktörleri gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Endotelial büyüme faktörleri; epidermal büyüme faktörü; fibroblast büyüme faktörleri; dönüştürücü büyüme faktörleri; damar endotelial büyüme faktörleri; deri yaşlanması; yara iyileşmesi

ABSTRACT Skin aging is a result of a series of cellular and extracellular changes caused by age (intrinsic aging) and environmental factors (extrinsic aging). In both types of skin aging, the average epidermal thickness is decreased, while the decrease of the amount of collagen in photodamaged skin is statistically meaningful (20%), compared with photo-protected skin. Because aging is an irreversible and inevitable process, the only possible intervention is to complete what's missing and/or to replace the old with the new. This has contributed to the development of methods like plastic surgery and hormone therapies, which provide a camouflage rather than preventing the aging process. Since 1990 certain drugs, manufactured by recombinant technologies, have been used in wound healing and skin regeneration and were found to be clinically successful. These drugs mainly contained recombinant human epidermal growth factor (rhEGF), recombinant bovine fibroblast growth factor (rbFGF) and platelet derived growth factor (PDGF). Growth factors are proteins conducting intercellular and intracellular signaling pathways. These proteins conduct cell growth, proliferation and differentiation providing the continued existence of a healthy structure so that the skin can function properly. Topically applied growth factors mainly induces fibroblast and keratinocyte proliferation in dermis resulting in dermal regeneration. Dermal regeneration is the main objective in many aspects of dermatology from wound healing to anti-aging. In this article basic mechanisms of skin aging and wound healing have been mentioned and, growth factors, their roles in the organism, topical usage in dermatology and risks associated with topically applied growth factors have been reviewed.

Key Words: Endothelial growth factors; epidermal growth factor; fibroblast growth factors; transforming growth factors; vascular endothelial growth factors; skin aging; wound healing

CİLT YAŞLANMASI

Cilt yaşlanması, yaşa (intrensek yaşlanma) ve çevresel faktörlere (ekstrensek yaşlanma) bağlı olarak gelişen bir dizi selüler ve ekstraselüler değişimin bir sonucudur. İntrensek, diğer bir deyimle güneşten bağımsız, biyolojik saat üzerinden gelişen yaşlanma süreci deriyi ve iç organları etkileyen yavaş ve geri dönüşümsüz bir doku dejenerasyonudur. Telomer kısalması ve metabolik oksidatif hasarın bu süreçte önemli rol oynadığı düşünülmekle beraber, süreç herkeste farklı genetik kodlamaya bağlı olarak değişen hızlarda gerçekleşir. İntrensek olarak yaşlanan cilt fotohasarlanmaya uğramış cilde oranla daha ince, daha homojen renkte, daha elastik ve daha az kırışiktır. Ekstrensek yaşlanma ise çevresel faktörler ve en başta ultraviyole (UV) radyasyon hasarına bağlı gelişen bir süreçtir. Fotohasarlanmanın olduğu cilt daha kaba ve kırışık olmakla beraber bu tip ciltlerde diskolorasyon, irregüler pigmentasyon ve benign, premalign ve malign neoplazmlar daha sık görülmektedir. Her iki tip cilt yaşlanmasında ortalama epidermal kalınlıkta azalma gözlenmekle beraber fotohasarlanma görülen ciltlerde kollajen miktarında güneşten korunan ciltlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma (%20) görülmektedir.¹

Yaşlanma geri dönüşümsüz, engellenemez ve karşı koyulamaz bir süreç olduğundan yapılabilecek tek müdahale eksik olanı yerine koymak ve/veya eskiyi yeni ile değiştirmek şeklinde olabilmektedir. Yerine koyma prensibi genlerden organlara uzanan geniş bir yelpazeyi kapsar. Ancak tek tek incelendiğinde her birinin avantajları ve dezavantajları vardır. En üst basamaktan başlayacak olursak genler konusunda hâlâ çok sayıda spekülasyon mevcuttur. Kök hücre nakli ise teorikte çok başarılı olmakla beraber pratikte kök hücrelerin istenilen dokuya yönlendirilmesi konusunda problemler vardır. Organ transplantasyonu ise immünolojik uyum açısından sorunlar yaratmaktadır. Bu durum plastik cerrahi ve hormon tedavileri gibi temelde yaşlanmayı engellemeyip kamuflej sağlayan metotların gelişimine katkı sağlamıştır.²

YARA İYİLEŞMESİ

İntrensek ve ekstrensek yaşlanmanın bazı biyokimyasal mekanizmaları yara iyileşmesinin inflamatuvar, proliferatif ve maturasyon evreleriyle benzerlik göstermektedir. UV hasarı ve yara oluşumu deride benzer şekilde tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve (IL)'lerin salınımına yol açarak deride inflamasyonla sonuçlanır. İntrensek sonucu proteolitik enzimlerle ekstraselüler matriks hasara uğratılır. Yara iyileşmesi, inflamasyonun oluşması ve çok sayıda büyüme faktörü ve sitokinlerin [dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β), TNF- α , trombosit kaynaklı büyüme hormonu (PDGF), IL-1, IL-6, IL-10] rol oynadığı rezolüsyon sürecinin dengeli olmasını gerektirir. İntrensek fazdan granülasyon dokusu oluşumuna geçiş ise çok sayıda büyüme hormonu ve sitokinlerle (PDGF, TGF- α , TGF- β , FGFs, IGF-1, CSF, TNF- α ve interlekinler) kontrol edilmektedir. Granülasyon fazı çeşitli metabolik yollarla yeni kollajen oluşumu ve ekstraselüler matriksin tamiri ile sonuçlanır. Yara iyileşmesinin son fazı yine güneş yanığı sonrası cildin üst tabakasının soyulması ile başlayan dermal remodelling aşamasında benzerlik göstermektedir.¹

Deri, 2 m²'nin üzerindeki yüzey alanı ile insan vücudunun en büyük ve çoğu yerde 2 mm'den ince kalınlığıyla en kolay yaralanan organıdır. Ciddi yaralanmalar sonrası deri bir çok anatomik ve fizyolojik fonksiyonlarını kaybeder. Özellikle kronik yaralar ve yanıkların iyileşmesi birçok açıdan problemli olup hastanın yaşam kalitesini ciddi olarak etkilemektedir. Bu konuda son çalışmalar büyüme faktörlerinin yara iyileşmesinin doğal sürecinde önemli rol oynadıklarını ortaya koymuştur. 1990 yılından bu yana rekombinant teknolojilerle üretilmiş bir takım ilaçlar yara iyileşmesi ve deri rejenerasyonunda kullanılmış ve klinik olarak başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu ilaçlar temelde rekombinant insan epidermal büyüme faktörü (rhEGF), rekombinant bovin fibroblast büyüme faktörü (rbFGF), PDGF ve benzerlerini içermektedir. Bu büyüme faktörlerinin kontrol grubuna kıyasla granülasyon dokusu oluşumunu ve epidermal rejenerasyonu hızlandırdığı gösterilmiştir.³

BÜYÜME FAKTÖRLERİ VE ORGANİZMADAKİ ROLLERİ

Büyüme faktörleri hücre içi ve hücreler arası sinyalleri düzenleyen proteinlerdir. Bu proteinler hücrelerin kontrollü olarak büyümesini, çoğalmasını ve farklılaşmasını yöneterek cildin işlevlerini sürdürülebilecek sağlıklı yapısını devam ettirmeyi sağlarlar. Salgılandıkları bölgeden uzakta etki gösterebilen hormonlardan farklı olarak büyüme faktörleri sadece lokal olarak salgılandıkları hücreler ve çevre hücrelerde etki gösterirler. Büyüme faktörleri cildin epidermal ve dermal bileşenlerindeki fibroblastlar, keratinositler ve melanositler dahil birçok hücre tarafından üretilirler. Aslen hematopoetik sistemin hücreleri olan ancak geçici olarak deride bulunan lenfosit ve makrofajlar da büyüme faktörleri üretirler. Derinin bağışıklık fonksiyonları üzerine etkili olan büyüme faktörlerine aynı zamanda sitokinler de denir. Sitokinler ve büyüme faktörleri doku hasarı ardından gelişen inflamasyon, doku tamiri ve rejenerasyonda önemli role sahiptir.⁴

Büyüme faktörleri ve sitokinlerin yara iyileşmesindeki rolünün anlaşılmasının ardından bu maddelerin dermal rejenerasyondaki rolü büyük bir ilgi kaynağı haline gelmiş ve bunların topikal olarak kullanımı fotoyaşlanmanın etkilerini tersine çevirmede önemli bir “anti-aging” metodu olarak

öne sürülmüştür. Tablo 1’de bazı önemli büyüme faktörleri ve sitokinlerin, yaşlanan deride ekstraseküler matriksi sentezleyen hücreler üzerindeki etkileri gösterilmektedir.^{1,5} Bu büyüme faktörleri ve sitokinlerin rolünün anlaşılmasının ardından bunların çeşitli kombinasyonlarını içeren kozmetik ürünler üretilmiş ve yapılan çalışmalarda topikal uygulamalarda anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.¹

TOPİKAL BÜYÜME FAKTÖRLERİNİN ETKİ MEKANİZMASI

Çoğu araştırma 500 Da’dan daha büyük hidrofilik moleküllerin stratum korneumdan penetrasyonunun çok az olduğunu göstermektedir. Büyüme faktörleri ve sitokinler ise 15000 Da’dan büyük hidrofilik moleküllerdir ve teorik olarak farmakolojik etki oluşturabilecek miktarlarda epidermisten penetre olamazlar. Ancak klinik çalışmalar bu makromoleküllerin topikal uygulanmasının anlamlı klinik faydaları olduğunu göstermektedir. Burada oluşan penetrasyon temelde saç folikülleri, ter bezleri ve hasarlanmış deriden olmaktadır. Ayrıca kuruluk, kaşıntı ve kimyasallara bağlı derinin bütünlüğünün bozulduğu alanlardan da bu makromoleküllerin penetrasyonu mümkün olmaktadır. Az miktardaki topikal büyüme faktörü deri bütünlüğünün bozulduğu alanlardan stratum korneumu geçerek daha derin tabakalardaki keratinositlerin özgül reseptörlerine bağlanabilmektedir. Bunun so-

TABLO 1: Büyüme faktörü ve sitokinlerin etkileri.^{1,5}

Büyüme faktörü/ sitokin	Hedef hücre ve etkileri
HB-EGF	Keratinosit ve fibroblast mitojeni
FGF 1,2,4	Anjiyogenezis ve fibroblast mitozunu uyarır
PDGF	Makrofaj ve fibroblastlar için kemotaktik, makrofaj aktivasyonu fibroblast mitozu ve matriks yapımını uyarır
IGF-1	Endotel hücresi ve fibroblast mitojeni
TGF-β1 ve β2	Keratinosit migrasyonu, makrofaj ve fibroblast kemotaksisi
TGF-β3	Anti-skar
IL-1α ve β	Makrofaj, fibroblast ve keratinositlerde büyüme faktörü ekspresyonu aktivatörü
Hepatosit büyüme faktörü (HGF)	Güçlü mitojenik aktivite, üç boyutlu doku rejenerasyonu ve yara iyileşmesi
PLGF	Endotel hücre büyümesi
BMP7	Gelişen dokuda sinir hücresi oluşumu
IL-10	İnflamasyonun ve skar oluşumunun engellenmesi
IL-2	Epitelial yara iyileşmesi
IL-3,4,5	İnflamasyon fazında lökosit aktivasyonu
VEGF	Anjiyogenezis ve doku beslenmesi
CSF (Colony Stimulating Factors)	Nötrofil ve makrofaj oluşumunun stimülasyonu
Leptin	Yara iyileşmesinde epidermal keratinosit proliferasyonu

nucu olarak keratinositlerden salgılanan sitokinler ve diğer büyüme faktörleri dermisteki fibroblastlara kadar ulaşarak fibroblastların ve diğer keratinositlerin çoğalmasında indüklenmekte ve böylece başlangıçtaki etki kat kat artmakta ve dermal rejenerasyon sağlanmaktadır. Büyüme faktörleri ve sitokinler, antioksidanlar ve retinoik asit türevleriyle birlikte uygulandığında sinerjik etki göstermektedir. Bu sebeple “anti-aging” rejimleri büyüme faktörleri içeren ürünlere ek olarak antioksidan ve retinoik asit türevleri içermelidir.¹

TOPIKAL BÜYÜME FAKTÖRLERİNİN KULLANIM ALANLARI

Topikal büyüme faktörleri akut ve kronik yaraların tedavisinden kozmetiğe birçok alanda kullanılabilir. Bu faktörlerin özellikle diyabetik ayak ülserleri ve venöz ülserler gibi kronik yaralarda, yanık yaralarının daha az miktarda non-fonksiyonel skar dokusu ile daha kısa sürede iyileşmesinin sağlanmasında, ciltte fotoyaşlanmanın geri çevrilmesinde, cilt rejenerasyonu ile yaşlanmanın etkilerini geri çevirmede “anti-aging” ajan olarak ve cilt yenilenmesinde kullanılan lazer ablasyon gibi farklı metotlara adjuvan olarak kullanımı mevcuttur.

1. “ANTI-AGING” AMAÇLI TOPIKAL BÜYÜME FAKTÖRLERİ

Cilt yaşlanmasını geri çevirmenin en mantıklı yolu cildin kendini onarma özelliğini tekrar sağlamak ve onarım için gereken ancak yaşlanmaya bağlı azalan maddeleri cilde geri vermektir. Yaşlanmayla cilt sağlığı için gerekli büyüme faktörleri azalırken bunlara ihtiyaç artmaktadır. “Anti-aging” cilt bakımında eksik olan büyüme faktörlerinin doğru kombinasyon ve miktarda yerine konulması önemli bir stratejidir. “Anti-aging” aktiviteleri kabaca üçe ayrılır. Birinci basamakta süregelen hasarın engellenmesi için antioksidan, güneş koruyucu krem ve anti-inflamatuar tedaviler bulunmaktadır. İkinci aşama onarım ve rejenerasyonu kapsamakta olup burada büyüme faktörlerinin, retinoidlerin, antioksidanların ve matriks degradasyon inhibitörlerinin önemli rolü vardır. Üçüncü basamakta cilt sağlığının devamı için nemlendirici ve güneş koruyucu krem kullanımı gereklidir.^{4,6}

Temelde “anti-aging” amaçlı topikal büyüme faktörleri iki yolla elde edilir. İlki fibroblastların üç boyutlu matrikste tetiklenerek salgıladıkları fizyolojik olarak dengeli büyüme faktörlerinin ayrıştırılmasıdır. Bir diğer yol ise rekombinant teknolojilerle üretimdir. Aynı anne sütü ve formulada olduğu gibi fizyolojik olarak sekrete edilen büyüme faktörlerinin optimum kombinasyonda olması ve yanında cilt rejenerasyonunda rol oynayan başka proteinler de bulunması sebebiyle rekombinant büyüme faktörlerine göre klinikte çok daha iyi sonuçlar görülmektedir.⁴

Tekli veya kombine büyüme faktörleri ve sitokinler içeren bazı kozmetik ürünler günümüzde piyasada mevcuttur. Bunlarla yapılan klinik çalışmalarda büyüme faktörlerinin topikal uygulamasının cilt yaşlanmasının işaretlerini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Altmış hasta ile yapılan çift-kör bir çalışmada yüksek konsantrasyonda fizyolojik olarak dengeli büyüme faktörleri içeren bir kozmetik ürünün, cilt yaşlanmasının semptomlarını tek başına nemlendirici ve güneş koruyucu krem kullanan gruba göre anlamlı olarak azalttığı tespit edilmiştir. Üç aylık tedavi sonrası alınan deri biyopsilerinde topikal büyüme faktörü uygulanan hastalarda artmış kollajen üretimi saptanmıştır.⁴

Ekstresek yaşlanma olarak da tanımlanabilecek fotoyaşlanmada da topikal büyüme faktörlerinin benzer mekanizmalarla cilt yaşlanmasının semptomlarını anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Fitzpatrick ve ark.nın orta derecede UV hasarı oluşmuş (foto-damage score 5-6) 14 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, hastalara 60 gün süreyle günde iki kez TGF- β , VEGF, IL-3, IL-6, HGF ve PDGF’den oluşan bir karışım solüsyonunun uygulanması ardından tedavi sonrası biyopsilerde başlangıca göre kollajen miktarında %37 artış, epidermis kalınlığında %27 artış ve 14 hastanın 8’inde kırışıklarda klinik düzelme saptanmıştır.⁷

2. ADJUVAN OLARAK TOPIKAL BÜYÜME FAKTÖRLERİ

İlk olarak 1997 yılında kısmi derinlikteki yanıklarda fibroblastlardan üretilen matriks proteinleri ve büyüme faktörleri içeren geçici deri örtülerinin yara iyileşmesini hızlandırdığının görülmesi üzerine 1999 yılında CO₂ ablatif lazer uygulaması

sonrası bu deri örtüleri kullanılmış ve iyileşme sürecini hızlandırdığı, acıyı ve inflamasyonu azalttığı görülmüştür. Bunun üzerine adjuvan amaçlı topikal büyüme faktörü uygulamaları özellikle foto hasarlanma olmuş ciltte, yaşlılığa bağlı cilt değişikliklerinde ve atrofik skarlarda ablatif veya non-ablatif lazer uygulamaları sonrası kullanılmaya başlanmıştır. Bu sayede lazer tedavisinin yan etkileri azalmakta, iyileşme hızlanmakta ve çok daha ideal bir sonuç elde edilmektedir.⁸ Ayrıca lazer uygulama sonrası bozulan deri bütünlüğü sebebiyle büyüme faktörlerinin penetrasyonu çok daha kolay olup daha iyi sonuçlar vermektedir.¹

Otuz beş-altmış beş yaş arası 15 kadında yapılan bir çalışmada, bir ay arayla Er:YAG lazer ile iki kez mikro lazer “peeling” uygulanarak her seans sonrası 1 ay süreyle günde iki kez topikal hiyaluronan ve büyüme faktörü kombinasyonu uygulanmış, mikro-lazer peeling ve kombine topikal tedavi uygulaması sonrası olgularda hiperpigmentasyon ve kırışıklıklarda belirgin azalma saptanmıştır. Sonuç olarak hafif ve orta derecede invaziv lazer uygulamalarında hiyaluronan ve büyüme faktörü kombinasyonunun başarı ile uygulanabileceği gösterilmiştir.⁹

3. YARA İYİLEŞMESİNDE TOPİKAL BÜYÜME FAKTÖRLERİ

Mezenkimde üretilerek epidermal proliferasyonu uyaran büyüme faktörlerinin prototipi, doku hasarı sonrası fibroblastlar tarafından salgılanan ve keratinositlerdeki FGFR3 reseptörüne bağlanarak etki gösteren keratinosit büyüme faktörü (KGF)/fibroblast büyüme faktör-7(FGF7)'dir. PDGF gibi büyüme faktörleri temelde epidermal hücreler tarafından salgılanıp mezenkimal hücrelerde etki gösterirken diğer büyüme faktörleri hem keratinositler hem de mezenkimal hücrelerde üretilerek her iki bölümde de etki gösterirler. IL-1, TNF- α , PDGF ve serumun KGF ekspresyonunu arttırdığı ve tüm bunların yara iyileşmesinin erken evrelerinde olduğu gözlenmiş, FGFR3 reseptör mutasyonlarında yara iyileşmesinde belirgin gecikme saptanmıştır.¹⁰

Amerika'da fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, tümör hücrelerinde anjiyogenezisi baskıladığı için insanlarda kemoterapötik olarak

kullanılan endostatatinin farelere verilmesinin ardından yapılan eksizyonel cerrahilerde yara iyileşmesinde belirgin gecikme gözlenmiş olup epitelizasyon etkilenmemiştir. Yaraların üzerine topikal VEGF uygulandığında ise yarada vaskularizasyonun arttığı ve granülasyon dokusu oluşumunun hızlandığı gözlenmiştir. Anjiyogenezisi inhibe eden kemoterapi alan hastalarda cerrahi sonrası yara yerine topikal VEGF uygulamasının yara iyileşmesini hızlandıracağı öne sürülmüştür.¹¹

Topikal büyüme faktörlerinin etkisinin gösterildiği bir diğer yara çeşidi ise diyabetik ülserlerdir. Diyabetin oluşturduğu mikrovasküler hasar ve immün baskılanma sonucu ciltte uzun süreli yaralar üzerinde çoğu tedaviye dirençli kronik ülserler gelişir. Altmış beş yaşında 35 yıllık diabetes mellitus öyküsü olan ve sol ayak medialinde bir adet ülseri olan olgunun sunulduğu bir makalede olgunun lezyonuna bir dizi cerrahi debridman ardından topikal olarak periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC) ve fibroblast büyüme faktörü (bFGF) kombinasyonunun uygulanmasının taze granülasyon dokusu oluşumunu sağladığı ve yaranın 20 gün içinde tamamen iyileştiği, altı aylık takipte ise yeni ülserasyon gözlenmediği belirtilmektedir.¹²

BÜYÜME FAKTÖRLERİ İLE İLGİLİ RİSKLER

Allerjik reaksiyonlar dışında büyüme faktörlerinin topikal uygulaması ile ilgili kanıtlanmış bir risk yoktur. Ancak teorik olarak melanom oluşumunu stimüle edebileceği konusunda görüşler bildirilmiştir. Bu teori bazı melanom tiplerinin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi büyüme faktörü reseptörleri içermesinden kaynaklanmaktadır. VEGF aynı zamanda tümörlerde neoanjiyogeneziste önemli bir role sahiptir ve bazı deri tümörleri tarafından salgılanır. Bir çalışmada melanom hücrelerine ekzojen olarak eklenen VEGF'nin hücre proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir.⁸ Yakın zamanda yapılan bir İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) araştırması ise rekombinant PDGF'nin yüksek konsantrasyonlarda, debride edilmiş diyabetik bası yarasına uzun süreli uygulanmasının tedavi alanında gelişen çeşitli maligniteler sebebiyle mortaliteyi arttırdığını öne

sürmektedir. Ancak topikal uygulanan kozmetik ürünlerdeki PDGF konsantrasyonu FDA çalışmasındaki milyonda biri kadar olup sadece PDGF içermemektedirler ve fizyolojik olarak dengeli ürünlerdir. Dolayısıyla söz konusu risk sağlam deriye topikal uygulanan fizyolojik dengeli büyüme faktörleri içeren preparatlarla ilişkilendirilemez.⁴

Diğer yandan derinin skuamöz hücreli karsinomunda VEGF ekspresyonunun hücre proliferasyonu ve tümör hücresi migrasyonunu belirgin olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. TGF- β 'nın ise tümör progresyonunu engellediği düşünülmekle beraber VEGF gibi TGF- β 'nın da kanser dokusu üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir.

Ancak topikal uygulamanın hücre büyümesini stimüle veya inhibe etmesi olası değildir.⁸

Topikal büyüme faktörü uygulamasının bahsi geçen bir diğer riski de hipertrofik skar dokusu oluşumuna katkısıdır. Özellikle yara iyileşmesi sırasında salgılanan TGF- β 'nın fibroblastları aktive ederek kollajen sentezini arttırdığı bilinmektedir. Ancak bu veri ile TGF- β 'nın hipertrofik skar dokusuna yol açtığı sonucuna varılamaz. Genetik olarak keloide eğilimli hastalarda yapılan araştırmalarda plazma TGF- β miktarı ile keloid oluşumu arasında ilişki saptanamamıştır. Topikal büyüme faktörü uygulamasının anormal skar oluşumuna yol açtığına dair klinik kanıt bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Mehta RC, Fitzpatrick RE. Endogenous growth factors as cosmeceuticals. *Dermatol Ther* 2007;20(5):350-9.
2. Park SC. Skin aging. New modality of aging control: restore principle as the paradigm. *Int J Cosmet Sci* 2005;27(1):37-79.
3. Fu XB. Growth factors and skin repair and regeneration. *Int J Cosmet Sci* 2005;27(1):40-1.
4. Sundaram H, Mehta RC, Norine JA, Kircik L, Cook-Bolden FE, Atkin DH, et al. Topically applied physiologically balanced growth factors: a new paradigm of skin rejuvenation. *J Drugs Dermatol* 2009;8(5 Suppl Skin Rejuvenation):4-13.
5. Mehta RC, Smith SR, Grove GL, Ford RO, Canfield W, Donofrio LM, et al. Reduction in facial photodamage by a topical growth factor product. *J Drugs Dermatol* 2008;7(9):864-71.
6. Mevlitoğlu İ, Engin B, Kaplan M. [How effective are anti-ageing products?]. *Turkderm* 2009;27(Suppl 1):7-11.
7. Fitzpatrick RE, Rostan EF. Reversal of photodamage with topical growth factors: a pilot study. *J Cosmet Laser Ther* 2003;5(1):25-34.
8. Fitzpatrick RE. Endogenous growth factors as cosmeceuticals. *Dermatol Surg* 2005;31(7 Pt 2):827-31.
9. Gold M, Katz B, Cohen J, Biron J. Micro laser peel in combination with topical hyaluronan and human growth factors: An efficient regimen for skin rejuvenation. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(2 Suppl 2):AB141.
10. Werner S, Krieg T, Smola H. Keratinocyte fibroblast interactions in wound healing. *J Invest Dermatol* 2007;127(5):998-1008.
11. Michaels J 5th, Dobryansky M, Galiano RD, Bhatt KA, Ashinoff R, Ceradini DJ, et al. Topical vascular endothelial growth factor reverses delayed wound healing secondary to angiogenesis inhibitor administration. *Wound Repair Regen* 2005;13(5):506-12.
12. Asai J, Takenaka H, Ichihashi K, Ueda E, Katoh N, Kishimoto S. Successful treatment of diabetic gangrene with topical application of a mixture of peripheral blood mononuclear cells and basic fibroblast growth factor. *J Dermatol* 2006;33(5):349-52.