

Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)'nün Kan İnsülin ve Glikoz Düzeylerine Etkisinin İncelenmesi[¶]

EFFECTS OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR (EGF) ON BLOOD INSULIN AND GLUCOSE LEVELS

Hasan YELER*, Şule YÜCETAŞ**, Derviş YILMAZ**, Mustafa ÖZTÜRK*

* Dr., Cumhuriyet Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD, SİVAS

** Prof.Dr., Gazi Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD, ANKARA

*** Yrd.Doç.Dr., Cumhuriyet Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD, SİVAS

Özet

Amaç: Bu çalışmada serum insülin ve glikoz seviyelerine sistemik olarak verilen EGF'nin etkileri araştırılmıştır.

Materyal ve Metod: Deneysel hayvanlar 2 gruba ayrılmış 1. grup kontrol grubu 2. grup EGF grubu olarak belirlenmiştir. Deneysel hayvanlar 3,5,7,14. günler olmak üzere alt gruplara ayrılmış ve her gruptan insülin ve glikoz tayini için kan örnekleri alınmıştır.

Bulgular: İstatistiksel değerlendirmeler sonucu EGF ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulundu.

Sonuç: EGF grubunda insülin ve glikoz düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: EGF, İnsülin, Glikoz

T Klin Diş Hek Bil 2000, 6:86-90

Summary

Purpose: This study is planned to evaluate the effect of Epidermal Growth Factor (EGF) on blood glucose and insulin levels.

Materials and Methods: Fifty six male Guinea pigs are used for this purpose, half being the experimental EGF group and the other half is served as control. Animals are sacrificed on 3 rd, 5 th, 7 th and 14 th days.

Results: There was a statistically significant difference between EGF and control groups.

Conclusion: Blood tests show increasing levels for glucose and insulin in EGF group when compared with the control.

Key Words: EGF, insulin, Glucose

T Klin J Dental Sci 2000, 6:86-90

Epidermal Growth Faktör (EGF) ilk kez Stanley Cohen tarafından bulunmuştur (1). İnsanda bir çok dokuda varlığı gösterilen EGF (2) 53 amino asitten oluşan bir polipeptittir. EGF denerve farelerde serum çinko düzeyini yükseltirken (3), denerve kaslarda ise kas glikojen düzeyine herhangi bir değişiklik yaratmamaktadır (4). EGF birçok mezodermal ve ektodermal kökenli hücre için mitojenik özelliكتedir. Etkili olduğu hücrelerde iyon alınımını, glikolizisi, DNA ve RNA ile protein

yapımını artırıcı özelliكتedir (5,6). İçinde bol miktarda EGF bulunan submandibular bez ekstresi yara iyileşmesini iyileştirici etki göstermekte (7) ve serum çinko düzeyini artırmaktadır (8). Bucher ve arkadaşları (9) erişkin ratlarda EGF'nin hepatositlerde DNA sentezini artırdığını bildirmişler ve bu etkisinin glukagon ya da insülin ile potansiyalize olduğunu belirterek insülin EGF kombinasyonunun karaciğerde büyüme oluşturduklarını bildirmişlerdir.

İnsülin canlıların hayatında önemli bir role sahip olup, canlı organizmalarda protozoa devresinde bile tespit edilmiştir. Solucanlarda metabolik fonksiyonu olduğu tespit edilen bu hormon dağılık hücre topluluklarından salgılanırken, siklostomalardan itibaren oluşan pankreas adacık hücrelerinden salgılanmaya başlar (10).

1962 yılına kadar klinik etkileri ve kantitatif yapısı bilinen bu hormon aynı yıl Stainer ve

Geliş Tarihi: 31.05.1999

Yazışma Adresi: Dr.Dt.Hasan YELER
Cumhuriyet Üniversitesi
Dişhekimliği Fakültesi
Kampüs, SİVAS

[¶] Gazi Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından desteklenmiştir.

arkadaşları tarafından moleküler yapısı bakımından formülize edilmiş ve sentezi sağlanmıştır (10).

Obez olmayan normal bir erişkinde kan plazmasının mililitresinde 5-15 mikrounite immünoreaktif insülin bulunur. Normal şahıslarda plazma glikoz seviyesi dar bir alanda sabit tutulmaya çalışılır. 60-150%*dL* (3,3-8,3 mm ol/L). Bu sabit gıda alımı, aşırı açlık, yüksek fizik aktivite, bazı ilaçlarla etkilenmesi, stres gibi faktörlerle dalgalanma gösterir. Plazma glikoz seviyesindeki dalgalanmalar, patolojik durumlarda da değişebilir. Glikoz regülasyonunda kaba taslak verilen bu sapmaların devamı kan şekeri düzenlenmesindeki bozukluklar yanında glikoz intoleransının yarattığı diğer metabolik hasarları da oluşturacaktır(10).

Beta hücrelerinden insülin salgılayan en güçlü madde glikozdur. Sisteme birden glikoz perfüze edildiği zaman pankreastan kısa süreli bir insülin salınımı görülmektedir. Bu, insülinin erken salınım fazıdır. Glikoz perfüzyonuna aynı düzeyde devam edildiği zaman pankreastan insülin salınımı önce bir düşme gösterir, ancak sonradan tekrar yükselmeye başlar. Bu da insülinin geç salgı fazıdır.

Glikoz gastrointestinal yoldan alındığı zaman, intravenöz yoldan alındığı zamandakine oranla daha fazla insülin salgılatır. İnsülin kan şekerini düşürmektedir. Halbuki glukagon, katekolaminler, kortizol, büyüme hormonu kan şekerini yükseltmektedir. Bu yönden insülin regülatör diğerleri de insülin antagonistleri veya counter-regülatör hormonlar adını almaktadırlar. Antagonist hormonlardan biri aşırı salgılanacak olursa pankreasın beta hücreleri buna ekstra insülin salgısı ile cevap verir. Normal kimselerin kanında açlıktaki insülin miktarı 10uU/mLdir ve yemeklerden sonra da nadiren 100uU/mL'ye kadar yükselir. Yemeklerden 10 dakika sonra sekresyonu başlar. 30-45 dakika arasında maksimal seviyeye ulaşır ve 90-120 dakikada normal seviyeye döner(11,12).

Şu halde biri açlıkta diğeri yemek ve uyarıcılardan sonra stimüle olmak üzere 2 türlü sekresyonu vardır. Bazal sekresyon muhtemelen yavaş bir tempo ile çalışır. Stimüle sekresyon ise gliseminin 100mg/dL olmasından sonra başlar. Gliseminin kanda birden arttığı ilk dönemde insülin

salgılanması da birden artar. Glisemi sabit bir şekle gelince düşmeye başlar. Şayet glisemi tekrar artarsa insülin sekresyonu da ona paralel olarak tekrar fazlalaşır (12).

Yukarıda belirtilen bilgilerin ışığı altında bu çalışmadaki amacımız diabetli hastalarda yönlendirici katkıları düşünülerek glikoz ve insülin düzeylerinin EGF ile etkilenme derecesinin araştırılmasıdır.

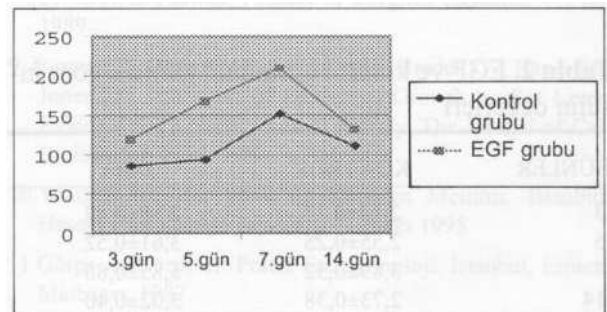
Materyal ve Metod

Çalışmamızda 56 adet erkek kobay kullanıldı. Deney hayvanları EGF grubu ve kontrol grubu olarak 2 gruba ayrıldı. Her grup kendi arasında 3, 5, 7, 14. günler olmak üzere 4 alt gruba ayrıldı. Deney grubuna serum fizyolojik içinde 0,25 mg/1ml/uygulama dozunda EGF verildi. Kontrol grubuna ise herhangi bir ilaç verilmedi. Her gruptan 3, 5, 7, 14. günlerin sonunda kan örnekleri alınarak değerlendirilmeye tabi tutuldu.

Bulgular

EGF grubunun günlere ait glikoz değerleri karşılaştırıldığında, bu değerlerin kontrol grubuna göre artmış olduğu (Grafik 1), ve bu artışın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($P<0,005$) (Tablo 1).

3. gün ile 5. gün arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı ($P<0,005$), 7. ve 14. günler arasındaki farklılık ise anlamsız bulunmuştur ($P>0,005$).



Grafik 1. Glikoz değerleri.

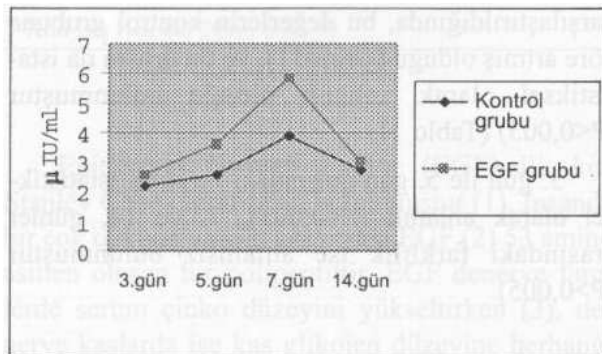
Tablo 1. EGF ve kontrol grubunun günlere göre glikoz değerleri

GÜN	KONTROL	EGF
G3	85,0 ± 4,34	119,14 ± 15,72
G5	94,14 ± 4,44	167,29 ± 15,18
G7	151,86 ± 10,57	210,43 ± 11,67
G14	111,14 ± 11,28	132,43 ± 11,33
SONUÇ	F=13,7	F=12,64
	P<0,005	P<0,005

5. günle 7. günler arasındaki farklılık anlamlı ($p<0,005$), 14. gün arasındaki farklılık anlamsız bulunmuştur ($p>0,005$).

7. günle 14. gün arasındaki farklılık ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,005$).

EGF grubunun günlere ait insülin değerleri karşılaştırıldığında, bu değerlerin kontrol grubuna göre artmış olduğu (Grafik 2) ve bu artışın da ista-

**Grafik 2.** İnsülin değerleri.**Tablo 2.** EGF ve kontrol grubunun günlere göre insülin değerleri

GÜNLER	KONTROL	EGF
İ3	2,19±0,17	2,58±0,42
İ5	2,55±0,25	3,61±0,52
İ7	3,89±0,32	5,85±0,86
İ14	2,73±0,38	3,02±0,40
SONUÇ	F=5,35	F=5,67
	P<0,005	P<0,005

tistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($P<0,005$) (Tablo 2).

3. günle 7. gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0,005$), 5. ve 14. günler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($P>0,005$).

5. günle 7. ve 14. gün arasındaki farklılık anlamsız bulunurken ($P>0,005$), 7. günle 14. gün arasındaki farklılık ise anlamlı bulunmuştur ($P<0,005$).

Kontrol ve EGF gruplarının 3. gün glikoz değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,0026$; $p<0,005$).

5. ve 14. gün değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunurken ($p=0,2248$; $p>0,005$), ($p=0,2764$; $p>0,005$) 7. gün değerleri karşılaştırıldığında ise gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,0088$; $p<0,005$).

Kontrol ve EGF gruplarının 3. ve 5. gün insülin değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0,0845$; $p>0,005$), ($p=1,00$; $p>0,005$).

7. gün değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p=0,0350$; $p<0,005$), 14. gün değerleri karşılaştırıldığında ise gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0,3062$; $p>0,005$).

Sonuçta EGF grubunda insülin ve glikoz değerlerinin kontrol grubuna göre artmış olduğu görüldü (Grafik 1, 2).

Tartışma

İnsülin de EGF gibi yara iyileşmesinde kullanılan hormonlardan biridir. İnsülinin kan glikoz konsantrasyonlarını azaltmak için sistemik olarak kullanıldığında hem diabetik hem de nondiabetik hayvanlarda yara iyileşmesini hızlandırdığı uzun yıllardan beri bilinmektedir (13).

Hennesey ve arkadaşları (13) diabetik yara iyileşmesinde insülinin, granülasyon dokusu içindeki

kollajen akümülyasyonunda çok büyük ve stabil bir artışa yol açtığını göstermişlerdir. Son yıllardaki çalışmalar yara iyileşmesini hızlandırmada insülinin rolünün yalnızca glisemik kontrol karakterleri ile ilişkili olmayabileceği yönündedir. İnvitro çalışmalar insülinin kollajenaz inhibitörlerinin sekresyonunu stimüle ettiğini ve kondrositler tarafından kollajen yapımını hızlandırdığını göstermiştir.

Sato (14) yeni doğmuş ratların glikoz metabolizması üzerindeki etkilerini incelediği araştırmasında EGF'nin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hepatik glikojen, plazma insülin ve langerhans adacıklarındaki β hücrelerinin oranını artırdığını bulmuşlardır.

Çalışmamızdaki insülin artışının nedeni, yapılan çalışmalarda sinerjik etkisi kanıtlanan ve bir insülin antagonisti olan EGF'ye bağlı olabileceği gibi kandaki glikoz artışına da bağlı olabilir. Çünkü organizmadan insülin salgılatan en güçlü madde glikozdur (12).

Glikoz ve insülinin birbirine paralel artışı normaldir. Çünkü, kanda glisemi arttığında insülin sekresyonu başlar ve glisemi düştüğünde insülin sekresyonu da azalır (10-12).

Grau ve arkadaşları (15) yaptıkları çalışmada EGF' nin karaciğerde glikojen artmasına ve hafif hiperglisemiye neden olduğunu bildirmişlerdir.

Glikoz artışına neden olan birçok faktör vardır. Normalde organizmada glikoz seviyesi dar sınırlar içinde sabit tutulmaya çalışılır. Ancak sabit gıda alımı ya da aşırı açlık ve bazı ilaçların etkilenmesi ile değişebilir. Glukagon, katekolamin ve büyüme hormonu kan şekerini yükseltmektedir. Çalışmamızdaki bulgular da literatür bulguları ile uyumluluk göstermektedir (10-12).

Yapılan son çalışmaların sonuçlarına göre EGF ve insülin gibi büyüme faktörlerinin topik uygulanması yaranın proteolitik aktivitesinin değişimi ile yakından ilgilidir (16).

Önceki çalışmalarda hem diabetik hem de non diabetik hayvanlarda yaralara topik EGF uygulanması granülasyon dokusuna doğrudan etki eder,

fakat uzun sürede artış göstermez. İnsülin ise uzun süreli uygulamalarda yara kuvvetini artırır (17,18).

İnsülin ve EGF'nin kombinasyonu çeşitli yara iyileşme karakteristiklerini hızlandırmak için yara üzerine sinerjistik olarak etki etmektedir (13).

Bu konuda yapılacak sonraki çalışmalarda EGF ve insülinin kombine kullanılması ile hem bu iki hormonun sinerjik etkisinden hem de diabetik yaralarda glisemik kontrol karakteristikleri nedeni ile yara iyileşmesinin hızlanmasında daha iyi sonuçların alınacağını umuyoruz.

KAYNAKLAR

1. Cohen S: The Stimulation of Epidermal Proliferation by a Specific Protein (EGF). Dev. Biol. 12: 394, 1965
2. Byyny RL, Orth DN, Cohen S, Doyne ES: Epidermal Growth Factor: Effects of Androgenes and Adrenergic Agents. Endo. 95(3): 776, 1974
3. Granick MS, Long CD, Ramasastry SS: Wound Healing State of the Art Clinics in Plastic Surgery. An International Quarterly 25(3): 321, 1998
4. Yarden Y, Schlessinger J: The Epidermal Growth Factor Receptor Kinase: Evidence for Allosteric Activation and Intramolecular Self Phosphorylation In: Growth Factor in Biology and Medicine. Ciba Foundarion Symposium 1985, pp 23-45
5. Nave KA, Probstmeier R, Schachner M: Epidermal Growth Factor does not Cross the Blood - Brain Barrier. The Journal of Investigative Dermatology 94(5): 624, 1985
6. Pratt RM : Role of Epidermal Growth Factor in Embryonic Development, Current Topics in Developmental Biology, 22 Chapter : 8 1987, pp 175, 193
7. Gospodarowicz D, Mescher AL, Birdwell CR: Stimulation of Corneal Endothelial Cell Proliferation In Vitro by Fibroblast and Epidermal Growth Factors Exp. Eye Res. 25: 75, 1977
8. Fukusawa M, Yanagihara DL, Rodgers KE, Dizeraga GS: The Mitogenic Activity of Peritoneal Repair Cells : Control by Growth Factors. Journal of Surgical Research 47: 45, 1989
9. Burwen JS, Barker ME, Goldman IS, Hradek GT, Raper SE, Jones LA: Transport of Epidermal Growth by Rat Liver: Evidence for a Nonlysosomal Patway. The Journal of Cell Biology 90: 1259, 1984
10. Yenigün M: Her yönü ile Diabetes Mellitus. İstanbul, Haseki Hastahanesi yayınları, 2. Baskı 1995
11. Görpe A, Görpe H: Pratik Endokrinoloji. İstanbul, Ermete Matbaası, 1987
12. Kabalak T, Candeğer Y, Tüzün, M: Endokrinoloji El Kitabı. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi, 1995.

- 13.Hennesey PJ, Black T, Andrassy RJ: Epidermal Growth Factor and Insulin Act Synergistically During Diabetic Healing. Arch. Surg 125: 926, 1990
- 14.Sato Y: Effects of Epidermal Growth Factor on Glucose Metabolism in Neonatal Rats. Biol. Neonate 68(1): 26, 1995
- 15.Grau M, Tebar, F, Ramirez, I, Soley M: Epidermal Growth Factor Administration Decreases Liver Glycogen and Causes Mild Hyperglycaemia in Mice. Biochem. J. 315: 289, 1996
- 16.Sharma C, Dalferes ER Jr, Radhadrishnamurthy B, Rosen EL, Berenson GS: Nonenzymatic Glycosylation of Proteins and Protease Activities in Granulations Tissues in Experimental Diabetes. Inflammation 10: 403, 1986
- 17.Andreassen TT, Oxlund H: The Influence of Experimental Diabetes and Insulin Treatments on the Biomechanical Properties of Rat Skin Incisional Wounds. Acta Chir. Scand. 153: 405, 1987
- 18.Roshenthal SP: Acceleration of primary Wound healing by Insulin. Arch. Surg 96: 53, 1968