

T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
AĞIZ, DIŞ, ÇENE HASTALIKLARI  
ve  
CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

T.C. YERLİ İLAHİYAT  
DOKÜMANIYON MERKEZİ

"EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (E.G.F)'NİN  
DERİ ALLOGREFTLERİ ÜZERİNE OLAN  
ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK  
ARAŞTIRILMASI"

DOKTORA TEZİ

**Dt. İhsan Levent ARAL**

Tez Yöneticisi  
**Prof. Dr. Nadir GÜNGÖR**

ANKARA - 1993

3/201

Bu çalışma G.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Ana Bilim Dalında gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmayı yöneten, çalışmanın tüm aşamalarında çok yakın destek ve yardımlarını gördüğüm danışmanım Prof. Dr. Nadir Güngör'e içtenlikle teşekkür ederim.

Çalışmam esnasında desteklerini gördüğüm, Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Türker'in şahsında Klinik hocalarım ve asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın gerçekleşmesinde sağladığı imkan ve yardımlarından dolayı G.Ü. Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Deniz Erbaş'a teşekkür ederim.

Çalışmanın temelini teşkil eden histopatolojik değerlendirmeleri büyük bir titizlik ve sonsuz bir özveri ile yapan G.Ü. Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Tülin Oygür ve asistanı Dr. Leyla Eren'e teşekkür ederim.

# İ Ç İ N D E K İ L E R

	Sf. No.
<b>I. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	1
<b>II.GENEL BİLGİLER</b> .....	3
<b>A. EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (E.G.F)</b> .....	3
A.1. E.G.F.'NİN BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ.....	7
A.2. E.G.F.'NİN FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ.....	7
A.3. E.G.F.'NİN BİYOLOJİK ETKİLERİ.....	9
A.4. E.G.F.'NİN DERİDEKİ ETKİLERİ.....	11
A.5. E.G.F.'NİN GÖZDEKİ ETKİLERİ.....	12
A.6. E.G.F.'NİN SOLUNUM SİSTEMİNE OLAN ETKİLERİ.....	13
A.7. E.G.F.'NİN GASTRO-İNTESTİNAL SİSTEME OLAN ETKİLERİ.....	13
A.8. E.G.F.'NİN KARACİĞERE OLAN ETKİLERİ.....	14
A.9. E.G.F.'NİN DOKU KÜLTÜRLERİNDEKİ ETKİLERİ.....	14
A.9.a. DERİ.....	14
A.9.b. GÖZ.....	15
A.9.c. DAMAK.....	15
A.9.d. KEMİK.....	16
A.10. E.G.F.'NİN MİTOJENİK ETKİLERİ.....	16
<b>B. GREFTLER</b> .....	17
B.1. DERİ.....	18

B.2. DERİ GREFTLERİ.....	19
B.2.a. DERİ GREFTLERİNİN TARİHÇESİ.....	20
B.2.a. DERİ GREFTLERİNİN ENDİKASYONLARI.....	22
B.2.c. DERİ GREFTLERİNİN KALINLIKLARINA GÖRE SINIFLANDIRILMASI.....	22
B.2.c.1. KISMİ-KALINLIK DERİ GREFTLERİ.....	24
B.2.c.1.a. İNCE KISMİ-KALINLIK DERİ GREFTİ.....	24
B.2.c.1.b. ORTA KISMİ-KALINLIK GREFTİ.....	24
B.2.c.1.c. KALIN KISMİ-KALINLIK DERİ GREFTİ.....	24
B.2.c.2. TAM KALINLIK DERİ GREFTLERİ.....	25
B.2.d. DERİ GREFTLERİNDE VERİCİ SAHALAR.....	25
B.2.e. DERİ GREFTLERİNİN ALINMA TEKNİKLERİ.....	26
B.2.f. DERİ GREFTİNİN TUTMASI İÇİN GEREKLİ KOŞULLAR.....	27
B.2.g. DERİ GREFTLERİNİN KULLANIM ALANI.....	27
C. GREFTİN REDDİ.....	29
C.1. TARİHÇE.....	29
C.2. İMMÜN CEVABIN GELİŞİMİ.....	30
C.3. RED YANITI TÜRLERİ VE HİSTOLOJİSİ.....	31
C.3.a. HYPERAKUT RED YANITI.....	32

	Sf. No.
C.3.b. AKUT RED YANITI.....	32
C.3.c. KRONİK RED YANITI.....	33
C.4. GREFTLERİN KABUL EDİLEBİLİRLİĞİ.....	33
D. İMMÜNSÜPRESİF İLAÇLAR VE İMMÜNSÜPRESİF TEDAVİ.....	34
D.1. İMMÜNSÜPRESİF İLAÇLAR.....	35
D.1.a. PREDNİSONE (Pred).....	36
D.1.b. AZATHİOPRİNE (Aza).....	37
D.1.c. SİKLOSPORİN A (CY A).....	39
D.2. İMMÜNSÜPRESYONUN KOMPLİKASYONLARI.....	41
D.2.1. BAKTERİYEL ENFEKSİYON.....	42
D.2.2. MANTAR ENFEKSİYONLARI.....	42
D.2.3. VİRÜSLER.....	43
D.2.4. MALİGN TÜMÖRLER.....	43
D.2.5. BÜYÜMENİN GECİKMESİ .....	43
D.2.6. YARA İYİLEŞMESİ.....	44
<b>III. MATERYAL ve METOD.....</b>	<b>45</b>
A. İLAÇLARIN VERİLMESİ.....	46
B. GREFTLERİN UYGULANIŞI.....	48
<b>IV. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....</b>	<b>53</b>
A. KONTROL GRUBU.....	53

	<b>Sf. No.</b>
B. KLASİK İMMÜNOSÜPRESİF TEDAVİ GRUBU.....	57
C. E.G.F. GRUBU.....	60
V. TARTIŞMA.....	64
VI. SONUÇ.....	73
VII. ÖZET.....	74
VIII. SUMMARY.....	75
IX. KAYNAKLAR.....	76
X. ÖZGEÇMİŞ.....	89

## I. G İ R İ Ş V E A M A Ç

Patolojik lezyonların tam olarak çıkartılması cerrahi tedavide ana unsur olmakla birlikte, postoperatif dönemlerde ortaya çıkan defektlerin en az doku kaybı ile tamirde özen gösterilmesi gereken bir başka konuyu oluşturmaktadır.

Bu konudan hareketle yola çıkan araştırmacılar greft materyalleri ve greft tekniklerini geliştirmişler ve günümüzün ilerleyen tıp teknolojisinde paralel olarak gerek genel tıp ve gerekse Ağız ve Çene Cerrahisinde değişik greftlerin uygulanımı artık rutin bir hale gelmiştir.

Greftlerden beklenen görev hem yara yerinde oluşacak normal dokuya rehberlik ve hemde yaranın kapatılması sureti ile, yaranın dış etkenlerden korunmasının sağlanmasıdır. Bu amaçla uygulanan birçok değişik greft tipi ve tekniği mevcuttur.

Konu ile ilgili yayınlar incelendiğinde, çok değişik greft tiplerinin ve materyallerinin uygulandığı ve konuya ilişkin araştırmaların olduğu görülmüş, ancak özellikle Ağız, ve Çene Cerrahisinde deri allogreftleri ile ilgili araştırmaların azlığı dikkat çekerek bizi bu konuda bilimsel bir araştırmaya yönelten ilk etken olmuştur.

Diğer taraftan son yıllarda birçok etkileri araştırılarak kanıtlanan ve genel tıp dallarında deneysel ve klinik uygulamaları yapılan büyüme faktörlerinden birisi olan Epidermal Büyüme Faktörünün ( E.G.F.) birçok değişik etkilerinin yanında özellikle deri allogreftlerinin rejeksiyonunu geciktirdiğine dair az sayıda literatürün varlığı ve iddia edilen bu etki ile ilgili olarak E.G.F.'nin deri allogreftleri üzerine etki-

lerinin araştırıldığı bir histopatolojik çalışmanın literatürlerde bulunmayışı konuya olan ilgimizi dahada artırmış, ve bizi bu tür bir araştırmaya yönelten ikinci bir etken olmuştur.

Çalışmamızda E.G.F.'nin deri allogreftleri üzerine etkileri histopatolojik olarak araştırılırken, E.G.F.'nin deri allogreftlerinin rejeksiyonunu geciktirdiğine dair etkileri günümüzde; organ transplantasyonlarında kullanılan immün süpresif ilaçlardan, prednisolone, azathioprine, siklosporin. A kombinasyonu uyguladığımız klasik immünsüpresif tedavi grubu ve kontrol gruplarıyla karşılaştırılarak elde edilen histopatolojik bulgular konu ile ilgili çalışmalar çerçevesinde tartışılmıştır.



## II. G E N E L B İ L G İ L E R

### A. EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (E.G.F.)

E.G.F. ilk kez Dr. Stanley Cohen tarafından 1962 yılında erkek fare Submandibuler tükürük bezinden izole edilmiştir <sup>22</sup>.

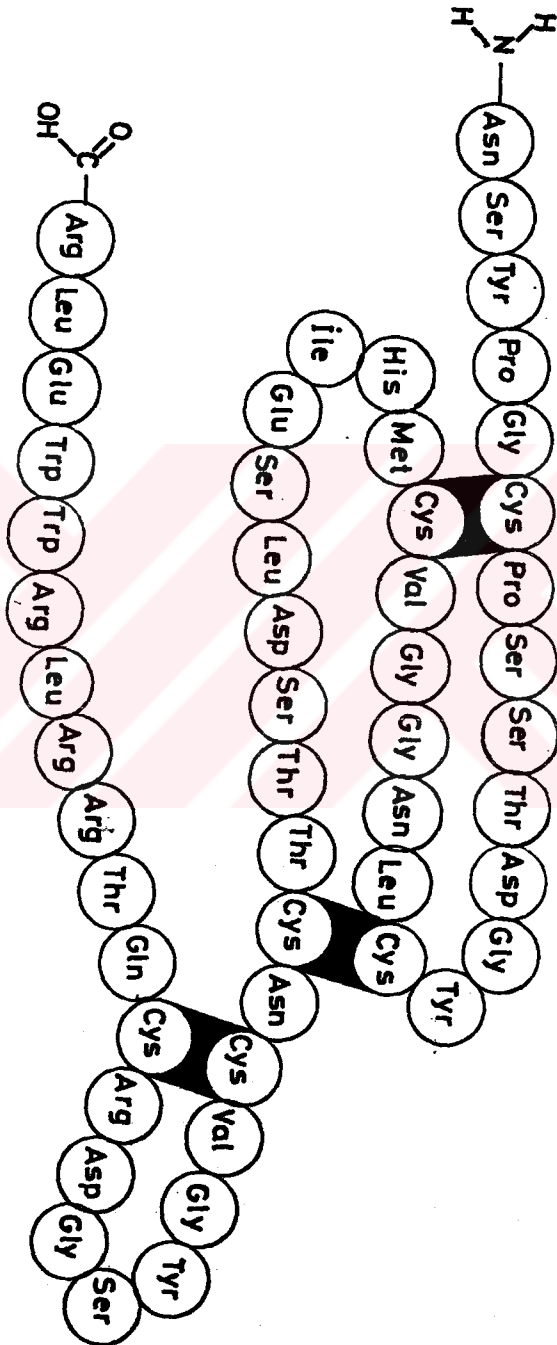
Araştırmacı erkek fare Submandibuler tükürük bezlerinde Sinir Büyüme Faktörünü ( N.G.F.) izole etmeye çalışırken, bu bezlerden elde ettiği ekstrenin yeni doğan farelere enjekte edildiğinde erken göz kapağı açılışına ve erken diş çıkışına neden olduğunu gözleyerek etken maddeyi izole etmiş ve epidermis gelişimini hızlandırıcı etkisi nedeni ile bu maddeye " EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ " (E.G.F.) adını vermiştir.<sup>22, 24</sup>  
72,94,101

1975 yılında Gregory ve arkadaşları insan idrarının köpeklerde mide asit salgısını inhibe ettiğini göstermişler ve izole ettikleri etken maddenin adını " UROGASTRONE " koymuşlardır <sup>19,47</sup>.

Urogastronun fare E.G.F.'sine (mE.G.F.) benzer yapıda olması nedeni ile urogastrone'de insan E.G.F.'si (hE.G.F.) denilmiştir <sup>28,47,72</sup>.

Fare E.G.F.'si (mE.G.F.) fenil,alanin,lizin dışında tüm aminoasitleri içeren ve 53 aminoasiti olan 6000 Dalton ağırlığında üç disülfid bağı olan tek zincirli bir polipeptittir <sup>36,44,92</sup>.

E.G.F.'nin kimyasal yapısı şekilde şematize (şekil-1) edilmiştir<sup>18,26,36,101</sup>



Şekil -1-

53 aminoasitten oluşan mE.G.F. subkutan (S.C.) yolla enjekte edildiğinde 48 aminoasitli şekle dönüşebilmekte ve etkisini bu şekilde göstermektedir<sup>18,19</sup>.

E.G.F.'nin insanda birçok dokuda varlığı gösterilmiştir<sup>15</sup>.

Çeşitli kültür hücrelerinde incelenen E.G.F.- URO-GASTRONE (URO) reseptörleri en yoğun olarak karaciğer ve placentada hücrelerinde bulunmuştur<sup>18</sup>.

Kemirgenlerin meme epiteli hücrelerinde düşük bağlama ve yüksek bağlama kapasiteli olmak üzere iki E.G.F. reseptörünün varlığı gösterilmiştir<sup>90</sup>.

E.G.F.'nin hücreye etkisi reseptörleri ile birleşerek olur. E.G.F.'nin reseptörü ile birleşmesi, guanizintrifosfatı bağlayarak adenilatsiklaz ve tirozinkinazları aktive ederek hücre çoğalmasını hızlandırır<sup>72</sup>.

Hücre içine giren E.G.F.- RESEPTÖR kompleksi önce golgi cisimciğine daha sonrada lizozomlara geçerek enzimatik parçalanmaya uğrar<sup>7</sup>. Karaciğerde küçük miktarlarda E.G.F. parçalanmaya uğramaksızın safraya geçmektedir<sup>14</sup>.

E.G.F. reseptörleri E.G.F.- RESEPTÖR prekürsöründen golgi cisimciğinde yapılmaktadır. Reseptör yapımına E.G.F.'nin hiçbir etkisi yoktur<sup>84</sup>.

E.G.F. birçok mezodermal ve ektodermal kökenli hücre için mitojenik özelliكتedir. Etkili olduğu hücrelerde iyon alınımını, glikolizisi, D.N.A. ve R.N.A. ile protein yapımını artırıcı özellik gösterir<sup>66,71</sup>.

E.G.F. fotal hayatta iken tavşanlara verildiğinde akciğer gelişimini hızlandırıcı, hyalin membran hastalığını önleyici etkidedir. Anneye ait E.G.F. plasentadan geçememekte,

erişkinde de kan-beyin bariyerini aşmamaktadır <sup>66,71</sup>.

E.G.F. birçok tümöral dokunun gelişmesinde etkili olup, meme tümörü implantasyonu yapılan nude farelerde E.G.F.verilmesi tümörün gelişimini hızlandırırken, E.G.F.'nin antikorunun verilmesi tümör gelişiminin yavaşlamasına neden olmaktadır <sup>95</sup>.

E.G.F. viral transformasyonu artırıcı özellikte olup, adenovirüs ile transforme rat embriyo hücrelerinde koloni oluşumu E.G.F.'nin varlığında beş kat daha artmaktadır <sup>85</sup>.

E.G.F. ras fonksiyonunu artırıcı ve ras transforme edici proteinlerin guanin nükleotidine bağlanışını artırıcı özelliktedir <sup>58</sup>.

E.G.F.'nin vücuda antijen verilışinden bir gün önce enjeksiyonu antikor yapımının baskılanmasına neden olmaktadır. E.G.F. spesifik olarak T hücrelerini hedefleyerek immünsüpresyona neden olmaktadır. E.G.F.'nin indüklediği immünsüpresyonun hedef hücrelerinin yardımcı T hücreleri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca antijen sunucu hücrelerin aktivitelere E.G.F. ile potansiyalize olmaktadır <sup>1</sup>.

Bol miktarda E.G.F. içeren Submandibuler bez ekstresinin T hücreleri aracılığı ile deri allogreftlerinin reddini geciktirdiği bildirilmiştir <sup>62</sup>.

E.G.F. timus ve lenf düğümlerinin atrofisine neden olmakta, ayrıca dalak, timus ve kemik iliği hücrelerinde D.N.A. sentezini azaltmaktadır <sup>85,89</sup>.

E.G.F. adrenal bezlerden kortizol salınımını da artırarak immünsüpresyondaki etkisini artırır <sup>85</sup>.

## A-1. E.G.F.'NİN BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

E.G.F. Sodyum- Potasyum pompasına etki etmeksizin hücre kültürlerinde glikolizisi artırmaktadır. Bu olayda kalsiyumun ikinci haberci rolü önemlidir <sup>18,19</sup>.

E.G.F. ekstraselüler sıvıdaki kollagen ve hyalüronik asit gibi makromoleküllerin yapımını da artırmaktadır <sup>18</sup>.

Civciv embriyo epidermisinde yapılan çalışmalarda E.G.F.'nin polizom formasyonunun yapım hızını ve ribozom aktivitesini beş kat daha artırdığı gösterilmiştir <sup>15,18</sup>.

E.G.F. hücre kültürlerinde normal ve transforme hücrelerde hücre çoğalmasını artırıcı etki göstermektedir<sup>100</sup>.

E.G.F. köpek böbrek hücreleri dışında tüm hücrelerde prostoglandin yapımına etkisizdir. Köpek böbrek hücrelerinde ise prostoglandin  $F_2\alpha$  ve  $E_2$  yapımını uyarır. E.G.F.'nin kemik tümörlerinde reseptörleri mevcut olup, bu durumdaki hücrelerde doza bağlı olarak prostoglandin  $E_2$  yapımını indüklemektedir <sup>55</sup>.

1989 yılında Türker ve arkadaşları farelerde Submandibuler bez ekstresinin, Submandibüler bezi ve kan prostoglandin  $E_2$  düzeylerine olan etkilerini incelemişler, ancak bu ekstrenin ilgili dokulardaki prostoglandin  $E_2$  düzeylerine herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir <sup>97</sup>.

## A-2.E.G.F.'NİN FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

E.G.F. fare Submandibuler tükrük bezinde sentezlenerek tübüler kanal hücrelerinde depo edilir. Bu bezin çıkarılması ile plazma E.G.F. düzeylerinde herhangi bir

değişiklik olmaz. Bu durum E.G.F.'nin organizmada ikinci bir sentez yerinin bulunduğunu düşündürmektedir <sup>16,18,69</sup>.

Tübüler hücre ve bezlerinin gelişimi androjen seviyelerine hassas olup, buna bağlı olarak E.G.F. miktarlarında değişmektedir. Erişkin olmayan 15 günlük fare Submandibuler tükrük bezindeki E.G.F. miktarı 0,02 ngr./mgr.'dir. 50 günlük ve daha ileriki yaşlardaki erkek farelerde 1000ngr./mgr. olup, erişkin dişi farelerin Submandibuler tükrük bezlerinde 70ngr./mgr. düzeyinde bulunmaktadır <sup>15,18</sup>.

E.G.F. fare plazmasında 1ngr./ml., fare sütünde 300ngr./ml. fare tükrük ve idrarında 1000ngr./ml.'dir. Dişi ve erkek fare plazma seviyelerinde farklılık yoktur. Androjenler plazma E.G.F. seviyesini etkilemezler. E.G.F.'nin tükrük bezi lümenine ve kana geçişi alfa adrenerjik ilaçlarla kontrol edilebilir. Fenilefrin gibi alfa adrenerjik ilaçların intravenöz (I.V.) uygulanmasını takiben Submandibuler tükrük bezi E.G.F. seviyesi bir saatte %65 oranında azalırken, plazma E.G.F. seviyesi 1ngr./ ml.'den 152ngr./ml.'ye yükselir <sup>16</sup>.

Büyüme hormonu ve  $T_4$  yeni doğan farelere verildiğinde idrar ile atılan E.G.F.'yi artırır, Submandibuler tükrük bezi E.G.F.'sine ise herhangi bir etkide bulunmaz <sup>69</sup>.

Erkek farelerin testislerinin çıkarılmaları sonucunda ölçülen E.G.F. miktarı Submandibuler tükrük bezinde 100ngr./mgr.'a düşmekte, bu oran dişi farelere testosteron verilmesi sonucunda 1000ngr./mgr. doku ağırlığına çıkmaktadır <sup>18, 22</sup>.

İnsan idrarından E.G.F. ile yapısal ve fonksiyonel olarak benzerlik gösteren bir polipeptit elde edilmiş ve "URO-GASTRONE (URO)" adı verilmiştir <sup>47, 82</sup>.

EGF-URO insanda tükrük bezleri ve brunner bezle-

rinde de tespit edilmiştir <sup>34,59</sup>.

İnsan idrarından elde edilen URO düzeylerinde herhangi bir diüurnal ritim gözlemlenememiştir. URO hamilelikte idrarda artmaktadır <sup>82</sup>. Oral kontraseptif ilaç alan kadınlarda da idrar ile atılan URO miktarında artış gözlenmiştir <sup>18</sup>.

URO insan tükürüğünde 6-17ngr./ml.,sütte 80ngr./ml., idrarda 29-272ngr./ml. ve bilinmeyen miktarlarda da amniyotik sıvıda tespit edilmiştir <sup>18</sup>.

İnsanda diğer dokularda gram başına düşen URO miktarları ise, Submandibuler tükürük bezinde 1,3ngr./gr., pankreasta 2,8ngr./gr., duodenumda 2,3mgr./gr., jejunumda 4,8ngr./gr., tiroid bezinde 5,3ngr./gr. ve böbrekte 5,5ngr./gr. olarak tespit edilmiştir <sup>19,48,54</sup>.

### **A-3.E.G.F.'NİN BİYOLOJİK ETKİLERİ**

E.G.F.'nin biyolojik etkileri birçok hayvan organ ve hücre kültürlerinde gösterilmiştir <sup>18,101</sup>.

E.G.F.'nin biyolojik etkileri tabloda (tablo-1) gösterilmiştir <sup>18,101</sup>.

#### **E.G.F.'nin Biyolojik Etkileri**

##### **IN-VIVO:**

Proliferasyon / farklılaşmada artış:

a-Cilt dokuları (Deri)

b-Korneal epitelyum

c-Akciğer ve trakeal epitelyum

d-İnsan,koyun ve kedilerde korneal yara tamirini

hızlandırma

- e- Gastrik ülser tamirini hızlandırma
- f- Derideki disülfid grublarında artış
- g- Deri, duodenum ve midede ornithine decarboxylase aktivitesi ile putresin toplanmasında artış
- h- Sıçan ve köpeklerde gastrik asit sekresyonunun inhibisyonu
- ı- Hepatik hipertrofi ve hiperplazi

#### ORGAN KÜLTÜRLERİ:

- a- Deri, korneal epitelyum ve meme bezleri epitelyumunda proliferasyon ve farklılaşma
- b- Tavuk embriyo epidermisinde ornithine decarboxylase ve putresin toplanmasının indüksiyonu
- c- Tavuk epidermal hücrelerinde protein ve R.N.A. sentezi ile metabolik artış
- d- Tavuk ve domuz epidermal hücrelerinde proteinlerin fosforilasyonu
- e- Ratlarda damak birleşiminin inhibisyonu
- f- Yenidoğan farelerde kemik rezorpsiyonunu artırma



#### A-4.E.G.F.'NİN DERİDEKİ ETKİLERİ

Yaşlı farelerde günlük enjeksiyon ile E.G.F. verilmesi kuyruk ve ayak tabanı epidermisinde kalınlık artışı meydana getirmiştir <sup>25</sup>.

Son yıllarda E.G.F.'nin deride yara iyileşmesine ilişkin literatürleri incelediğimizde;

1988 yılında Erbaş ve arkadaşları farelerde oluşturdukları cilt yaralarının iyileşmesinde Submandibuler bez ekstresinin (S.M.G.E.) etkisini araştırmışlar ve epitelizasyonun gruplar arasında farklılık göstermediğini, ancak S.M.G.E.'nin intraperitoneal(I.P) enjekte edildiği ve yara yerine topikal uygulandığı grupların kontrol grubuna göre daha hızlı bir şekilde iyileşme gösterdiğini, fibroblastların artmış olduğu ve kollajen içeriğinin arttığını gözlemlendiğini bildirmişlerdir <sup>35</sup>.

1988 yılında Sturrock - Buckley ve arkadaşlarının rat yara iyileşme dokusu ve insan derisi üzerindeki çalışmalarında,E.G.F.'nin rat granülasyon dokusundaki fibroblastlarda potent bir " Chemoattractant" olduğu ve yara iyileşme dokusundan alınan bütün kesitlerde bu özelliğinin görüldüğünü bildirmişlerdir <sup>86</sup>.

1989 yılında Hennessey ve arkadaşlarının diabetik ratlarda E.G.F. ve insülinin tek başlarına ve kombine kullanımlarına bağlı olarak, oluşturdukları cilt yaralarının iyileşmesine olan etkilerini inceledikleri araştırmalarında,

E.G.F.'nin tek başına diabetik ratlarda yara iyileşmesine etkili bir ajan olduğunu bildirmişlerdir <sup>52</sup>.

1989 yılında Jijon ve arkadaşlarının domuzlarda deneysel olarak oluşturdukları temiz tam-kalınlık cilt yaralarının iyileşmesinde E.G.F.'nin topikal etkisini araştırdıkları çalışmalarında , E.G.F.'nin kontrol grubuna oranla iyileşmede çok hızlı bir etkisinin gözlemlendiği, ancak bu etkinin istatistiksel açıdan bir anlamlılığının bulunamadığını bildirmişlerdir <sup>57</sup>.

1990 yılında Nanney'in domuzlarda oluşturduğu temiz yarı-kalınlık cilt yaralarında E.G.F.'nin epidermal ve dermal etkilerini araştırdığı çalışmasında, E.G.F.'nin topikal uygulanmasının epitelizasyonu uyardığı ve yara iyileşmesinin erken safhalarında dermis oluşumu üzerine kesin etkilerinin olduğunu bildirmiştir <sup>65</sup>.

1991 yılında Brown ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, E.G.F.'nin insanlarda kronikleşmiş deri yaralarının iyileşmesi üzerine olan etkileri incelenmiş ve topikal olarak uygulanan E.G.F.'nin kronik yaraların iyileşmesini uyardığını bildirmişlerdir <sup>11</sup>.

### **A-5.E.G.F.'NİN GÖZDEKİ ETKİLERİ**

1972 yılında Frati ve arkadaşları yaptıkları in-vivo bir çalışmada tavşanlara intraperitoneal (I.P.) olarak verilen E.G.F.'nin plazma konsantrasyonuna bağlı olarak ençok deri ve korneada yüksek konsantrasyonda bulunduğunu göstermişlerdir <sup>37</sup>.

1972 yılında Frati ve arkadaşları 1973 yılında ise Savage ve Cohen E.G.F.'nin korneal epitelyum için potent mitojen aktivitesini yaptıkları in-vivo çalışmalarla göstermişlerdir

37,76.

Danielle ve arkadaşları da E.G.F.'nin insanlarda korneal epitelyumdaki yaralarda yara iyileşmesini hızlandırdığını bildirmişlerdir <sup>19</sup>.

#### **A-6.E.G.F.'NİN SOLUNUM SİSTEMİNE OLAN ETKİLERİ**

Catterton ve arkadaşları tavşan ceninlerinde E.G.F.'nin total karaciğer kapasitesini artırdığını bildirmişlerdir <sup>21</sup>.

Sundell ve arkadaşları E.G.F.'nin kuzu ceninlerinde akciğer epitelyal dokuları, trakea ve özefagus epiteli gelişiminde proliferatif etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir <sup>87</sup>.

Yapılan bu çalışmaların sonucunda E.G.F.'nin "Hyalin membran hastalığını " önleyici etkisinin olabileceği düşünülmektedir <sup>19,21,87</sup>.

#### **A-7.E.G.F.'NİN GASTRO-İNTESTİNAL SİSTEME OLAN ETKİLERİ**

Bower ve arkadaşları sıçan ve köpeklerde E.G.F.'nin direkt ve hızlı bir şekilde etki ederek mide asit sekresyonunu azalttığını göstermişler, ancak E.G.F.'nin yarı ömrünün kısa oluşu nedeni ile bu azalmanın geçici olduğunu bildirmişlerdir <sup>8</sup>.

Daha sonra Gregory ve arkadaşları köpeklerde yaptıkları bir çalışmada E.G.F.'nin mide asit sekresyonunu artırmak amacı ile enjekte edilen histamin yada pentagastrinin

bu etkilerini inhibe ederek mide asit sekresyonunu azalttığını bildirmişlerdir <sup>19,47</sup>.

### **A-8.E.G.F.'NİN KARACİĞERE OLAN ETKİLERİ**

Bucher ve arkadaşları erişkin ratlara intraperitoneal (I.P.) olarak verilen E.G.F.'nin hepatositlerde D.N.A. sentezini artırdığını bildirerek, E.G.F.'nin bu etkisinin glukagon yada ensülin ile potansiyalize olduğunu vurgulamışlar ve E.G.F. ile ensülin kombinasyonunun karaciğerde hiperplazi ve hipertrofiye bağlı olarak büyüme oluşturdıklarını bildirmişlerdir <sup>12</sup>.

### **A-9.E.G.F.'NİN DOKU KÜLTÜRLERİNDEKİ ETKİLERİ**

#### **A.9.a-DERİ**

E.G.F.'nin elde edilen doku kültürlerinde epidermisde direkt etkisi olduğu yapılan birçok çalışmalarda gösterilmiştir.

Cohen tavuk embriyo deri kültürlerinde E.G.F.'nin epidermal dokudaki proliferasyonu uyardığını bildirmiştir <sup>23</sup>.

Covelli ve arkadaşları E.G.F.'nin ratlarda intraperitoneal (I.P.) enjeksiyonundan iki saat sonra kan seviyesinin üç misli bir oranda epidermisde bulunduğunu bildirmişlerdir <sup>30</sup>.

O-Keefe ve arkadaşları yaptıkları in-vitro bir çalışmada E.G.F.'nin spesifik olarak epidermal dokuya bağlandığını bildirmişlerdir <sup>67</sup>.

Cohen ve Savage ise E.G.F.'nin insan ceninine ait baş derisindeki epidermal dokuda proliferatif etkisini göstermişlerdir <sup>25</sup>.

Green ve arkadaşları ise ratlarda E.G.F.'nin embriyojenik deri ve saç foliküllerinin gelişiminde pozitif rollerinin olduğunu bildirmişlerdir <sup>46</sup>.

### **A.9.b-GÖZ**

Savage ve Cohen insan ve tavuk göz kornea kültürlerinde E.G.F.'nin hiperplastik etkilerini göstermişlerdir <sup>76</sup>.

Gospodarowicz ve arkadaşları sığır kornea organ kültürlerinde E.G.F.'nin proliferasyonu uyardığını bildirerek, Savage ve Cohen'nin bulgularını doğrulamışlardır <sup>41</sup>.

1977 yılında Gospodarowicz ve arkadaşları sığır korneasında E.G.F.'nin endotelial hücrelerde mitojenik etkisini in-vitro olarak göstermişlerdir <sup>40</sup>.

1979 yılında Gospodarowicz ve Greenburg sığır korneal organ kültürlerinde, E.G.F.'nin endotelial hücrelerin tamir sürecindeki olumlu etkilerini bildirmişlerdir <sup>43</sup>.

### **A.9.c-DAMAK**

Kemirgenlerin damak birleşimi esnasında E.G.F.'nin etkisini araştırmak amacıyla yapılan çalışmalar, E.G.F.'nin palatal epitelyumda da etkili olduğunu göstermiştir <sup>19</sup>.

Bedrick ve Ladda'nın farelerde yaptıkları in-vitro bir çalışmada, damak birleşimi esnasında E.G.F.'nin ortama verilmesi palatal epitelyumda kalınlaşmaya neden olarak, damak birleşimine inhibitör etki göstermiştir <sup>5</sup>.

### A.9.d-KEMİK

Tasjhian ve Levine yeni doğmuş farelerin kalvaryasında E.G.F.'nin kemik rezorbsiyonunu uyardığını ve prostoglandin E<sub>2</sub> üretimini artırdığını bildirmişlerdir <sup>91</sup>.

Canalis ve Raisz ise fetal ratlardan aldıkları kalvaryaya kültürlerinde E.G.F.'nin eksojen bir etki göstererek hücrelerde D.N.A. sentezini artırdığını bildirmişlerdir <sup>17</sup>.

### A-10.E.G.F.'NİN MİTOJENİK ETKİLERİ

Kültüre edilmiş hücrelerin ortamına E.G.F. verildiğinde hücrelerin buna çok çabuk cevap verdiği görülmüştür. Bunu sağlayan E.G.F.'nin yarattığı şartlar şunlardır<sup>19</sup>;

- 1- Üridin alınımının artması <sup>74</sup>.
- 2- Şeker alınımının artması <sup>4</sup>.
- 3- Sodyumun hücre içine girişinin dönüşümlü olarak artışı <sup>73</sup>.
- 4- Hücrede yeni sentezlenen R.N.A.'nın stabilizasyonunu sağlamada rol oynayan putresinin hücreye taşınımının artışı<sup>33</sup>.
- 5 - Alaninin hücreye girişinin artması <sup>56</sup>.
- 6 - Stoplazmik zar mikrovilluslarındaki artış <sup>18</sup>.

Rol oynamaktadır.

Fukasawa ve arkadaşları tavşanlarda yaptıkları bir çalışmada peritoneal doku tamir hücrelerinde E.G.F.'nin etkilerini araştırmışlar ve E.G.F.'nin fibroblastların peritoneal doku

tamir hücrelerine göçüne ve proliferasyonu ile fonksiyonlarına modülatör etki yaptığını bildirmişlerdir <sup>38</sup>.

## B.GREFTLER

Yaşayan dokuların transferi için greft veya transplant terimi, yaşamayan yada uygulama sırasında yaşayıp daha sonra ölen dokuların transferi için implant terimi kullanılmaktadır <sup>9,45</sup>.

Yukarıdaki tanımlamadan da anlaşılacağı gibi greft ile transplant kelimesi birbirleri ile eşanımlıdır <sup>96</sup>.

Greftler, kaynakları, alındıkları dokulara ve uygulama şekilleri ile kendilerine ait özelliklerine göre çeşitli isimler altında sınıflandırılırlar <sup>9</sup>.

Greftlerin sınıflandırılması çeşitli şekillerde olmakla birlikte, bunlar içerisinde yapılan en geniş sınıflama greftin kaynağına göre yapılan sınıflandırmadır <sup>9,45</sup>.

1964 yılında Snell tarafından öne sürülen ve günümüzde de kabul gören sınıflandırmaya göre, greftler kaynakları esası ile dört ana başlık altında toplanırlar <sup>45,50,81</sup>.

Bu sınıflandırmaya göre <sup>45,50,81</sup>;

1 -IZOGREFT : Genetik olarak aynı ikizlerden alınan greftlere izojenik homogreft yada izogreft denilir.

2 -OTOGREF : Aynı tür bireyde bir yerden diğer bir yere nakledilen greftlere otojenik greft yada otogreft denilir.

3- HOMOGREFT : Aynı tür içindeki farklı kalıtımdaki bireylerden greftlere allojenik homogreft yada allogreft denilir.

4- XENOGREFT : Farklı türden canlılardan alınarak nakledilen greftlere heterogreft yada xenogreft denilir.

Greftin alındığı canlı verici (Donör), greftin uygulanacağı canlıda alıcı (Recipient) olarak adlandırılır <sup>2</sup>.

### B-1.DERİ

Deri tüm vücut yüzeyini örten ve epidermis parçası sindirim,solunum, ürogenital sistemlerin mukozası ile devamlılık gösteren bir organdır. Çevreye karşı bir bariyer olarak görev yapmasının yanında, çevre ile organizmanın hayatla olan ilişkisinde temel bir rol oynar. Geniş bir alanda yıkımı organizmanın hayatla olan ilişkisini önemli ölçüde bozar. Vücut ısısının ayarlanmasında deri kapillerinin önemli görevi vardır. İçerdiği halokrin bezlerinden dolayı geniş bir glandüler sistem olarakda düşünülebilir <sup>31</sup>.

Deri iki yarı tabakaya ayrılarak incelenir. Dıştaki hücrelerden oluşan bölüm epidermis adını alır ve ektodermal orjinlidir. İçteki mezodermal kökenli bağ dokusundan oluşan tabaka ise dermis adını alır. Epidermis tüm derinin %5'ini oluştururken, dermis %95'ini oluşturur. Bu iki tabaka ince protoplazmatik uzantılar ve elastik lifler aracılığı ile birbirlerine bağlanırlar <sup>31</sup>.

Epidermis çok katlı epitel hücrelerinden oluşur. Kendi ile dermis arasında bazal membran yer alır. Beş ayrı tabakası ayırt edilir. Bazal membran üzerinde stratum germinativum denilen ve hızla bölünebilen genç hücrelerden oluşan tabaka bulunur. Daha yüzeyde ise sırası ile stratum spinosum ve stratum granulosum yer alır. Bu tabakalardan sonra hücreler canlılıklarını kaybederek, yassılaştır ve ince bir bant halinde stratum lucidum tabakasını oluştururlar. En dışta



ise ölü hücrelerden oluşan stratum corneum tabakası yer alır. Epidermis stratum germinativum tabakasındaki hücreleri tarafından devamlı olarak yenilenir. Hücreler değişik tabakalarda değişik özellikler göstererek en dıştaki keratinize bir tabaka olan stratum corneum tabakasına ulaşarak burada koruyucu bir görev üstlenirler. Epidermiste kan damarları bulunmaz, epiderminin beslenmesi diffüzyon ile olur <sup>31</sup>.

Dermis yüzeysel papiller ve derin retiküler tabaka olmak üzere iki tabakadan oluşur. Yüzeysel papiller tabakada ince kapiller ağ ve duyu cisimcikleri ile sinir uçları bulunur. Derin retiküler tabakada ise deri ekleri denilen ter ve yağ bezleri ile kıl folikülleri yer almaktadır. Deri ekleri epidermis hücrelerinin dermise invazyonları ve özelleşmeleri ile meydana gelmişlerdir. Deri altında yağ dokusu ve daha derinde ise kas dokusu bulunur. Birçok kıl folikülü ve ter bezi yağ dokusu içine kadar uzanır<sup>31</sup>.

## B-2.DERİ GREFTLERİ

Deri grefti epidermis ve derminin bir segmentinin verici bölgesinden kan akımı tamamı ile kesilerek ayrılmasıdır. Aktarılan greftin canlılığını sağlayacak ve yeni kan akımı geliştirmek üzere uygun bir durumda bulunan bir alıcı bölgeye transferine ise deri greftlemesi denilir <sup>31</sup>.

Deri bütünlüğünün bozulması halinde, oluşan yaraların kapatılması ya primer yada sekonder iyileşmeye bırakılarak gerçekleştirilir. Ancak mevcut defekt bu tekniklerle kapatılamayacak kadar büyükse ya bölgesel flepler yada deri greftleri ile kapatılır <sup>31</sup>.

Günümüzde cerrahinin hemen tüm dallarında değişik amaçlara yönelik deri greftlerinin uygulanımı artık rutin bir

cerrahi prosedür haline gelmiştir <sup>9,31</sup>.

### **B.2.a- DERİ GREFTLERİNİN TARİHÇESİ**

Deri greftlerine ilişkin tarihsel gelişme incelendiğinde bu konunun asırlardır zihinleri meşgul ettiği M.Ö. 300 yıllarındaki ilk yazmalardan anlaşılmaktadır<sup>96</sup>.

Ancak greftlerle ilgili bilimsel temellere dayalı olarak yapılan ilk çalışma deri ile ilgili olup, bu çalışma 1869 yılında Paris Charite hastahanesinde, Reverdin tarafından yapılmıştır. Reverdin geniş bir yanığı olan hastasını deri allogrefti uygulayarak tedavi etmiştir <sup>64</sup>.

1881 yılında Gidner ciddi derecede yanığı olan hastasını kadavradan aldığı deri allogreftleri ile tedavi ederek uyguladığı greftin %75'nin tuttuğunu bildirmiştir <sup>64</sup>

Deri greftlerinin ilk ağız içi denemesini ise 1894 yılında Schitzler ve Ewald tarafından gerçekleştirilmiş, ancak teknik yetersizliklerden dolayı başarısız kalmıştır <sup>80,98</sup>.

1916 yılında Moskowicz ve 1917 yılında Esser bukkal sulkus oluşturmak amacıyla submental bölgede yaptıkları bir teknik geliştirmişlerdir <sup>80,98</sup>.

1916 ve 1917 yıllarında verici sahalardan greft alma işlemlerinde Humby bıçağı ile Padgett dermatomlarının kullanılmaya başlanması ile deri greftlerinin ağız içi uygulamasını daha rahat olmaya başlamıştır <sup>83,98</sup>.

1918 yılında Weiser ve 1919 yılında Pickerill deri greftlerinin ağız içerisindeki kullanımlarını dahada geliştirmişler, 1920-1921 yıllarında Gillies, Waldron, Kilner ve Jackson deri greftlerini ağız içerisinde uygulayan araştırmacılar olarak tarihe geçmişlerdir <sup>83</sup>.

1952 yılında Schuchhardt,yine aynı yılda Trauner,1953 yılında Rehrman ve 1963 yılında da Obwegeser sulkus-derinleştirmelerinde deri greftlerini uygulayan araştırmacılarıdır <sup>51,83</sup>.

1960 yılında Sisson ve Markovich verrüköz squamoz cell carcinoma'nın tedavisinde dermal deri greftleri uygulamışlar ve başarılı sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir <sup>78</sup>.

1974 yılında Caroll ve arkadaşları ilk defa dondurulmuş-kurutulmuş bir allojenik deri greftinin ağız içi kullanımını olabileceğini, yaptıkları maymun deneyleri ile göstermişlerdir <sup>20</sup>.

1977 yılında Smiler ve arkadaşları otojen dermal greftlerin ince kesitli deri greftlerine oranla çok daha üstün bir greft tipi olduklarını bildirmişlerdir <sup>80</sup>.

1983 yılında ise Gregory ve arkadaşları köpeklerde otojenik deri greftleri ile dondurulmuş-kurutulmuş allojenik deri greftlerini vestibüloplastide uygulayarak birbirleri ile karşılaştırmışlar ve aralarında bir farklılık görmediklerini bildirmişlerdir <sup>49</sup>.

1983 yılında Perino ve arkadaşları tam-kalınlık sünnet derisi ile yaptıkları bir vestibüloplasti vakasını bildirmişlerdir <sup>70</sup>.

Son yıllarda genel tıp alanında özellikle deri allogreftleri ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde;

1987 yılında Krob ve arkadaşları ciddi derecede yüz yanığı olan bir hastanın seri debridman ve uyguladıkları deri allogreftleri ile tedavi ettikleri ve başarı ile sonuçlanmış vakalarını bildirmişlerdir <sup>63</sup>.

1990 yılında Teepe ve arkadaşları kronik cilt

ülserlerinin tedavilerinde kültüre edilmiş epidermal allogreftleri kullanmışlar ve aldıkları başarılı sonuçları bildirmişlerdir 93.

1991 yılında Beele ve arkadaşları kronik bacak ülserlerinin tedavilerinde kullandıkları kültüre edilmiş epidermal allogreftleri uygulayarak Teepe ve arkadaşlarının aldıkları başarılı sonuçları doğrulamışlardır 6.

### **B.2.b - DERİ GREFTLERİNİN ENDİKASYONLARI**

Deri greftlerinin çok değişik endikasyonları mevcuttur. Ancak başlıcaları şu şekilde özetlenebilir 31:

- 1-Travmatik deri kayıplarında
- 2-Benign yada malign tümör eksizyonlarından sonra oluşan deri defektlerini kapatmak amacı ile
- 3-Neoplaziler dışındaki patolojilerde,örnek olarak variköz ülserlerin neden olduğu deri defektlerini kapatmak amacı ile
- 4-Ağız,göz,paranasal sinüsler ve burun gibi mukoz membranla döşeli boşlukların mukozal defektlerini kapatmak amacı ile kullanılabilirler.

Genel bir kural olarak deri greftlerini, greft konmadığı takdirde hızlı bir şekilde granülasyon dokusu geliştirebilme yeteneğine sahip her saha kabul edebilmektedir 31.

### **B.2.c - DERİ GREFTLERİNİN KALINLIKLARINA**

#### **GÖRE SINIFLANDIRILMASI**

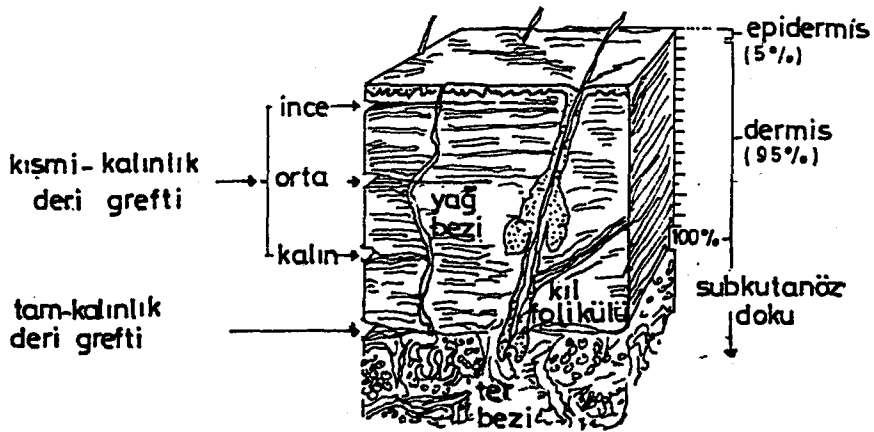
Deri kalınlığı vücudun değişik bölgelerinde geniş bir

varyasyon gösterir. Kimi bölgelerde kalınlığı 0,43 mm. iken kimi bölgelerde 3,81mm. kalınlığa ulaşır. Ayrıca yaş ve sekse bağlı olarakda değişiklik gösterir. Yetişkin derisi yeni doğanın derisinden 3,5 kez daha kalındır. Beş yaş civarındaki çocuk derisi ile yetişkin derisi hemen hemen aynı kalınlıktadır. Yaş ilerledikçe deri kalınlığı tekrar azalır. Kadın derisi erkek derisine oranla daha incedir. Vücudun en kalın derisi el ayası ve ayak tabanında bulunurken, kulak arkası ve göz kapaklarında en incedir. Deri kalınlığının büyük bir çoğunluğu dermise aittir. Dermis, epidermisin yaklaşık 20 katı bir kalınlıktadır <sup>45</sup>.

Deri greftleri kalınlıklarına göre iki tipdir <sup>10,45</sup>:

- 1- Kısmi-kalınlık deri greftleri
- 2- Tam- kalınlık deri greftleri

Deri greftlerinin kalınlıkları şekilde (Şekil-2) şematize edilmiştir <sup>10,45</sup>.



ŞEKİL-2-

### **B.2.c.1- KISMİ-KALINLIK DERİ GREFTLERİ**

Tüm deri greftleri içerisinde en çok kullanılan deri greftidir. Epidermisi ve dermisi bir kısmını içerirler. Kalınlıkları epidermis kalınlığından tam-kalınlık deri grefti kalınlığına kadar bir değişim gösterirler. Özellikle travma, yanık yada cerrahi eksizyon sonrası oluşan deri defekti çok geniş olduğu zaman, tam-kalınlıktaki deri greftleri ile bu alanları kapama güçlüğü ve kısmi-kalınlıktaki deri greftlerinin verici sahalarının sekonder epitelizasyonla kendiliğinden iyileşme üstünlüğünden dolayı tercih edilirler <sup>31</sup>.

Kısmi-kalınlık deri greftleri kalınlıklarına göre üç başlık altında incelenir;

#### **B.2.c.1.a- İnce Kısmi-Kalınlık Deri Grefti**

Thiersch yada Olliver-Thiersch greftide denilir. 0,25 mm. kalınlığında olup, daha çok granülasyonlu geniş yanık sahalarında tercih edilirler. Oldukça şeffaf bir görünümüleri vardır. Greft alındıktan sonra verici sahada çok ince kanama odakları görülür <sup>31,45</sup>.

#### **B.2.c.1.b - Orta Kısmi- Kalınlık Deri Grefti**

Kalınlıkları 0,25-0,45 mm. arasındadır. Deri greftlemesine pek uygun olmayan enfekte alanlarda kullanılabilirler <sup>31,40</sup>.

#### **B.2.c.1.c- Kalın Kısmi-Kalınlık Deri Grefti**

Kalınlıkları 0,45- 0,65 mm. arasındadır. Yara kontraksiyonunun sakıncalı olduğu alanlarda kullanılırlar. Verici sahada yoğunluğu az geniş odaklar halinde kanama görülür.<sup>31,40</sup>.

Tüm bu kalınlıklar standart verici sahalar olan uyluk ve lateral gluteal bölgeler ölçüt alınarak verilmiştir <sup>31,45</sup>.

### **B.2.c.2- TAM - KALINLIK DERİ GREFTLERİ**

Wolfe grefti olarak da bilinirler. Derinin tüm kalınlığını içerirler. Bu greftler tüm dermal tabakayı kapsadıkları için kısmi-kalınlıktaki deri greftlerine göre normal deriye çok daha yakın özelliklere sahiptirler. Kıl folikülleri, ter ve yağ bezleri içerirler. Travmalara olan dirençleri nedeniyle özellikle yüz bölgesinde sıklıkla tercih görmektedirler <sup>31</sup>.

### **B.2.d- DERİ GREFTLERİNDE VERİCİ SAHALAR**

Derinin renk,yapı,damarlanma,kalınlık ve kıl içerme özelliği vücutta bir bölgeden diğerine farklılık gösterir. Genel olarak alıcı sahaya yakın olan verici saha uygulanan grefte en fazla uyumu gösterir<sup>31</sup>.

Kısmi-kalınlık deri greftleri için sıklıkla kullanılan verici sahalar ; Uyluk ve üst ekstremitenin proksimali, ön kolun fleksör yüzü, alt ekstremitenin distali ve genel bir tanımla gövdenin tüm düz yüzeyleridir <sup>31</sup>.

Tam-kalınlık deri greftleri için sıklıkla kullanılan verici sahalar ise; Supraklaviküler deri,kulak arkası ve kulak önündeki deri, üst göz kapağı, antekubital ve inguinal fleksör bölge derisi,el bileği derisi,prepitium ve labia majore, aerola mamma ve boyun derisidir <sup>31</sup>.

## B.2.e- DERİ GREFTLERİNİN ALINMA TEKNİKLERİ

Tam-kalınlık deri greftlerinin alınmasında, öncelikle greftin uygulanacağı sahanın biçim ve büyüklüğüne uygun, steril gazlı bez veya plastik foliden bir örnek kesilerek hazırlanır. Hazırlanan bu örnek greft alınacak deri bölgesine konularak, deri işaretlenir ve işaretler üzerinden bistüri ile deri kesilir. Kesilen bu deri deri altı yağ tabakasından ayrılarak greft alınır. Alınan greft sol elin işaret ve baş parmağı arasında tutulur ve ince bir makasla greftte kalan deri altı yağ dokusu artıkları iyice temizlenir . Bu işlem alıcı alanda greftin tutabilmesi ve yaşaması için başta gelen koşullardan birisidir <sup>31</sup>.

Kısmi-kalınlık deri greftleri verici alanlardan zaman içinde gelişim gösteren özel bıçak ve dermatomlarla alınır.

İlk zamanlarda kullanılan deri greftleri ince olup, Thiersch greftleri olarak anılmaktaydı. Cerrah greft alınacak sahayı iki tarafa gererek alışmış olduğu bir biçimde ustra ile ince kısmi-kalınlık deri greftini alırdı <sup>31</sup>.

Pratikte cerrah aldığı kısmi-kalınlık deri greftinin kalınlığını ışığı geçirgenliğine göre, tam saydam ise ince, mozaik gibi geçirgenlik varsa orta, opak ise kalın kısmi-kalınlık deri grefti olarak tanımlamaktaydı <sup>45</sup>.

Orta kısmi-kalınlık deri greftlerinin alımında Blair tarafından geliştirilen bir bıçak modeli kullanılarak, verici alanın özelliklerine göre greftin alımı gerçekleştirilirdi. Daha sonra Humby Blair bıçağının keskin yüzü alanına ince, dönen bir silindir parça ekleyerek, silindirle bıçak arasındaki açıklık kalınlığında greft alınabilmesini ve ayrıca bıçak ile silindir arasındaki açıklığında plaklarla ayarlanabileceği bir model



geliştirmiştir. Günümüzde de rutin olarak ençok greft almada kullanılan alet, bu Humby dermatomudur. Bunların dışında Padgett-Hood dermatomu, Reese dermatomu ve son olarakda geliştirilen Brown elektrikli dermatomudur. Günümüzde cerrahlar istenilen kalınlıklarda kısmi-kalınlık deri greftlerini bu aletlerle alabilmektedirler <sup>31</sup>.

### **B.2.f- DERİ GREFTİNİN TUTMASI İÇİN**

#### **GEREKEN KOŞULLAR**

Uygulanan bir deri greftinin tutabilmesi için şu şartların sağlanması gereklidir<sup>31</sup>;

- 1 - Alıcı sahadaki kanlanmanın yeterli olması
- 2 - Alıcı saha ile deri greftinin tam teması
- 3 - Alıcı sahada yeterli ve uygun granülasyon dokusu oluşturabilme yeteneğinin varlığı

### **B.2.g- DERİ GREFTLERİNİN KULLANIM ALANLARI**

Deri greftleri granülasyon dokusu oluşturabilecek kadar yeterli bir kan akımına sahip herhangi bir yarayı kapatmak amacı ile kullanılabilir. Çoğu kez greftler yaralarda kalıcı bir kapama sağlamak amacı ile kullanılırlar. Ancak bazı durumlarda kısmi-kalınlıktaki deri greftleri, yaralardaki enfeksiyonu kontrol etmek yada ortadan kaldırmak, vital yapıları korumak ve kapamak amacı ile geçici olarak uygulanabilirler. Bu yardımcı etkileri ile enfeksiyon ortadan kalkıp, uygulanan greftin kontraksiyonundan dolayı yara boyutları dahada küçülünce daha stabil ve kozmatik açıdan uygun bir kapatma yoluna gidilir<sup>31</sup>

Kulak önü, kulak arkası yada supraklaviküler bölgelerden elde edilen tam-kalınlıktaki deri greftleri, yüzdeki basal cell carcinoma ve squamous cell carcinoma eksizyonlarından sonra oluşan orta boyuttaki defektlerin kapatılmasında yüz derisine olan benzerliklerinden dolayı sıklıkla kullanılırlar <sup>45</sup>.

Orbita içeriğinin çıkarılması yada maksillektomi sonrası oluşan geniş defektler karın yada uyluktan alınan kısmi-kalınlıktaki deri greftleri ile kapatılır <sup>45</sup>.

Yanık alanlarının kapatılmasında kısmi-kalınlıkta otogreftlerin kullanımı tercih edilir. Ancak yeterli miktarda verici greft sahasının mevcut olmadığı durumlarda deri allogreftleri kullanılabilir. Bu greftler atılımından önce eksize edilerek esas kapama deri otogreftleri ile yapılır. Deri allogreftleri yanıklı alanlarda sıvı-elektrolit kaybı ile enfeksiyona karşı biyolojik kapamayı sağlayarak ağrıyı azaltırlar. Açık vital yapıların erken kapatılmasını sağlarlar. Tutulan ekstremitelerin erken hareketliliğine katkıda bulunurlar. Protein kaybını minime indirirler. Altındaki epitelin ilerlemesini hızlandırdıklarına ilişkin tartışmalar vardır. Bu özellikleriyle yaygın tam-kalınlıktaki yanıklarda özellikle kullanılırlar. Üstelik yanıklı hastalarda allogreft atılımı normelden daha geç gelişir. Elektrik ve radyasyon yanıklarında geniş derin defektler oluşur. Bu durumlarda genellikle deri greftleri yeterli olmayıp flep onarımında gerekebilir. Deri greftleri deri flepleri ve tam kalınlıktaki greftlerin verici sahaslarının kapatılmasında da kullanılabilir <sup>31</sup>.

## C. GREFTİN REDDİ

Greft uygulamalarında sıklıkla ortaya çıkan bir komplikasyon red olayıdır. Bu immün cevap olarak ortaya çıkan ve uygulanan greft materyaline karşı red tarzında oluşan bir doku reaksiyonudur. Bu reaksiyon immünolojik olarak kabul edilemeyen yabancı greft materyalinin doku içerisine girmesini önlemek amacı ile organizmanın mevcut hücresel bütünlüğünü korumak için oluşturduğu koruyucu bir mekanizmadır. Eğer uygulanan transplant otojenik greft veya izogreft ise red reaksiyonu zaten görülmez, eğer transplant bir allo greft yada xenogreft ise şiddetli bir tarzda red reaksiyonu ortaya çıkar<sup>96</sup>.

### C.1- TARİHÇE

Greftlerde red olayının bağışık kökenli bir olay olduğu fikri 1900 yıllarında ortaya atılmış, 1903 yılında Jensen aynı vericiden ardı ardına yapılmış tümör greftlemelerinde ikinci kere uygulanan tümör greftinin daha çabuk atıldığını tespit etmiş, Holman ise yanık alanlarını örtmek için uyguladığı deri allogreftlerinin ikinci kerede daha çabuk atıldığını izleyerek her greftin kendine özgü antikorların meydana gelmesini sağladığını ileri sürmüştür. 1914 yılında Murpy red yanıtı sırasında görülen hücresel infiltrasyonu bildirerek red yanıtının önlenmesinde benzol ve ışınlama uygulanabileceğini bildirmiştir<sup>96</sup>

1940 yılında Medavar, 1943 yılında da Gibson ilk kez ikincil red deyimini kullanmışlardır<sup>64,96</sup>.

Medavar ve arkadaşları birincil ve ikincil red yanıtındaki histolojik görüntülerin farklı olduğunu, birincil red yanıtında hümoral etkenlerin ağır basmasına karşın, ikincil red

yanıtında hücresele etkenlerin hakim olduğunu belirlemişlerdir<sup>96</sup>.

1942-1950 yılları arasında Landstenier ve arkadaşları hücresele ve hümoral bağışıklığın kişiden kişiye aktarılmasının mümkün olduğunu kanıtlamışlar, 1954 yılında ise Bilingham ve Brent farelerde deri greftlerine karşı gelişen aşırı duyarlılığın hücre aktarma yolu ile aktarılabilineceğini deneysel olarak göstererek, bağışıklığın aktarıldığı bu hücrelerin önceden ısı, ışın ve ultrasonik parçalanmaya uğratılarak, edinilen bu bağışıklığı iletmede etkisiz kalabildiklerini bildirmişlerdir. daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar bağışıklık yanıtı ile birlikte hareket eden hücresele ve hümoral mekanizmaları ortaya çıkarmıştır<sup>96</sup>.

## C.2. - İMMÜN CEVABIN GELİŞİMİ

Red yanıtı, afferent yol, bağışık sistem organları ve efferent yol aracılığı ile etkisini gösterir<sup>96</sup>.

Transplantasyon yapılan organa ait hücrelerin üzerinde bulunan antijenler red yanıtını başlatırlar. İnsanlar bağışıklık sistemi olgunlaşmış olarak doğarlar. Lenfositler hücreler, lenfoid dokular içinde gelişir. Timus T lenfositlerinin, bursa fabriciosa ise kuşlarda B lenfositlerinin ve hümoral bağışıklığın gelişerek olgunlaştığı organlardır. Memelilerde bursa fabriciosa mevcut değildir, bu görev fetal karaciğer veya kemik iliği tarafından yerine getirilir. Timus ve benzeri organlar periferik lenfoid dokuların (dalak, lenf düğümü, peyer plakları) gelişmesine yardım eder. Bu nedenle erken neonatal dönemde timektomi yapılanlarda lenf düğümlerinin parakortikal bölgeleri gelişmez. Timusa bağımlı hücreler T hücreleri adını alır. T hücreleri bağışıklıkta

hücresele immünite ile ilgili görevler yaparlar . B hücreleri ise insanda kemik iliğinde gelişir ve dolaşımdaki antikorların yapımından dolayısı ile hümorele bağışıklıktan sorumludurlar <sup>96</sup>.

Hümorele immünite serbest antikor sentezi ve kan ile diğere vücut sıvılarına salgılanması ile karakterizedir . Bu antikor veya immünglobulinler oluşmalarına neden olan antijenlerle özgül olarak birleşirler . Bu birleşme sonucu partikül halindeki antijenlerin kümelenmesi , toksinlerin nötralizasyonu , virüslerde enfeksiyonun önlenmesi ve hücresele antijenlerin erimesi gibi olaylara neden olur <sup>50</sup>.

Hücresele immünite ise yüzeylelerinde antikora benzer moleküller taşıyan duyarlı lenfoid hücrelerin oluşması ile karakterizedir . Bu duyarlı hücre özgül antijeni ile temasa geçince sitotoksik etki göstererek hedef hücrenin ölümüne yol açar. Bu olaya örnek, cilt greftlerinin atılım reaksiyonu ve tüberküline karşı gecikmiş aşırı duyarlılık olayıdır <sup>50</sup>.

Bu iki olayda da lenfositlerin rolü büyüktür . Yapılan deneysel çalışmalar lenfositlerin büyük bir kısmının duktus torasikus gibi büyük lenf kanalları ile kandan lenf bezi , dalak ve diğere organlara geçtiği ve sonrada tekrar kana geri döndüğünü göstermiştir <sup>50</sup>.

### **C.3.- RED YANITI TÜRLERİ VE HİSTOLOJİSİ**

Red yanıtı greftlemeden sonraki herhangi bir anda ortaya çıkabilir Olayın patogenezi Porter 'in çalışmaları ile kısmen aydınlatılmıştır . Klinik ve deneysel çalışmalarda red yanıtı üç şekilde karşımıza çıkmaktadır <sup>96</sup>.

a- Hyperakut red yanıtı

b- Akut red yanıtı

c- Kronik red yanıt

### **C.3.a- HYPERAKUT RED YANITI**

Transplantasyon sırasında alıcıda uygulanan grefte karşı antikorların hazır bulunması halinde ortaya çıkabilen bir red yanıtıdır . Böyle bir durumda antikorlar süratle antijenlerle reaksiyona girer . İmmün adherans ve kemotaksi nedeni ile damar içi alanda trombosit ve polimorf lökositler agglütine olarak trombuslar teşkil ederler . Mikroskopik incelemede damar lümenlerinde trombuslar , kümülenmiş trombosit ve polimorf hücreler görülür . Bütün bu olaylar greftin konulmasını takiben birkaç saat içerisinde gelişir . Bir iki gün kadar geciktiği enderde olsa bilinmektedir <sup>96</sup> .

### **C.3.b- AKUT RED YANITI**

Transplantasyondan sonra ortalama beşinci gün içerisinde başlamaktadır. Akut red yanıtı ortalama onuncu günde greftin harab olması ile biter . Transplant eğer bir organ ise organın hacmi artar . Cilt greftinde ise greft nekroze olur . Erken mikroskopik incelemelerde organın küçük lenfositlerle infiltre olduğu gözlenir. İnterstitium aynı özellikte hücresel infiltrasyona uğramıştır . Geç dönemlerde büyük lenfosit infiltrasyonu , plazma hücreleri , makrofaj ve lökositler görülür . İnterstitium ödemli arterioler intima şiştir mediada da fokal nekrozlar vardır . Endotelial hücre proliferasyonu ve arter lümenlerinin fibrin- polimorf tıkaçlarıyla kapalı olduğu izlenir . Red yanıtı , bir greftin taşınması sırasında transplantasyon antijenleri arasında uyuşum bulunduğu halde bile görülebilmektedir . Deneysel allogreftlerin reddi ve birincil red yanıtının seyri akut red yanıtı şeklinde olmaktadır <sup>96</sup> .

### C.3.c-KRONİK RED YANITI

Verici ve alıcı arasında transplantasyon antijenlerinin oransal uyuşmazlığı varsa , kronik red olayı ortaya çıkmaktadır . Diğer taraftan birkaç ay veya yıl yerinde kalmış, akut red yanıtı immünsüpresif tedavi ile geçirilmiş veya ertelenmiş greftlerde de bu türde red yanıtı görülebilmektedir. İmmünsüpresif tedavi görmüş greftlerde hem akut hem kronik red yanıtına ait bulguları izlemek olasılığı vardır . Kronik red yanıtında damarsal yapısı olan organ grefti genellikle , normal büyüklüktedir . Deri greftlerinde ise makroskobik bir bulgu olmadan sadece greftin küçüldüğü görülür . Mikroskobik olarak en belirgin bulgu arterioler endotel proliferasyonudur . Bu damarların bazıları tamamen tıkalıdır . Damar duvarlarında immünoglobülinlerin toplandığı gözlenebilmektedir <sup>96</sup>.

### C.4 - GREFTLERİN KABÜL EDİLEBİLİRLİĞİ

Normal şartlar altında iyi bir cerrahi teknikle uygulanan bir deri grefti 10-14 günlük bir süreden sonra nakil yapılan bölge tarafından kabul edilir. Bunun için gerekli cerrahi prensiplere tam olarak uymak gerekir . Örnek olarak preprotektik cerrahide kullanılan deri ve mukoza greftlerini göz önüne alırsak , burada esas alınan greftin operasyonunun hazırlık safhalarında nekrozu önlemek için uygun sterilizasyon ve saklama işlemini gerçekleştirmek , uygulama anında transplantın yerleştirileceği bölgenin iyi hazırlanması, greftin uygun şekilde yerleştirilmesi ve başarısızlığa büyük ölçüde etki yapabilecek hematoma önlenmesi ile uygun postoperatif bakımdır <sup>50</sup>.

Ancak deri allogreftlerinde durum farklıdır; Hatasız kabul edilen bir cerrahi işlemde sonra , birinci haftada doku-

da damarlanma, kan dolaşımı ve beslenme iyidir . İkinci haftada kapiller genişlemeye başlar Beslenemeyen doku ölür ve neticede red olayı gerçekleşir . Bu şekilde ilk olarak yapılan bir nakilde gerçekleşen atılım reaksiyonuna " Birincil Takım Red Reaksiyonu " denir <sup>50</sup>.

Aynı vericiden aynı alıcıya yapılan ikinci doku naklinde , birincide ortaya çıkan olaylar dahada hızlı gelişir . İlk nakilde 10-14 günde gelişen olaylar ikinci nakilde 6-7 günde kendini gösterir . Bu şekilde gerçekleşen atılım reaksiyonunada " İkincil Takım Atılım Reaksiyonu " denir <sup>50</sup>.

## D - İMMÜNSÜPRESİF İLAÇLAR VE

### İMMÜNSÜPRESİF TEDAVİ

Son 30 yıldır öncelikle hayvanlarda özel bağışıklık hoşgörüsü yaratabilmek için uğraş verilmiş ve böyle bir durum immünsüpresif ilaç ve yöntemlerle oluşturulmuştur <sup>96</sup>.

Son yıllarda kişilere uygulanan organ greftlerinin alıcı tarafından reddedilmeksizin taşınması halinin , kişiye uygulanan immünsüpresif tedavinin başarısıyla olduğu kabul edilmiştir <sup>96</sup>.

Transplantasyonda ilerleme allogreft reddindeki bağışıklık mekanizmasının tam olarak anlaşılabilmesi nedeni ile uzun süre doyurucu boyutlara ulaşılamamıştır . Cerrahi riskler 1970 yılında %5 'e kadar düştüğü halde immünolojik sorunların çözülememesi belirgin bir ilerlemeye imkan vermemiştir . Azathioprin ve prednison'nun red krizini tedavi amacı ile uygulanımına başlanması ile greft yaşam süresi %50 'lere çıkarken enfeksiyona bağlı mortalite % 15 'lere çıkmıştır <sup>96</sup>.



## D.1- IMMÜNSÜPRESİF İLAÇLAR

Günümüzde kullanılan ve daha önceden kullanılarak bugün rutin kullanımı terkedilmiş immünsüpresif ilaçlara başlıklar halinde bakacak olursak ;

- 1- Steroidler
- 2- Azathioprine
- 3- Antilenfotik serum ( ALS , ALG , ATG )
- 4- Siklofosfamid
- 5- Aktinomycin C
- 6- Heparin
- 7- Metotreksat
- 8- Klorambusil
- 9-Siklosporin A immünsüpresyon geliştirmek amacı ile kullanılan ilaçlardır <sup>61,96</sup>.

Bunun yanında immün terapiye destek vermek amacı ile Ductus thoracicus fistülü , radyasyon-ışınlama , timektomi ve splenektomi gibi immünosüpresif yöntemlerde özellikle organ transplantasyonlarında uygun görüldüğünde başvuru yöntemlerdir <sup>96</sup>.

Günümüzde organ transplantasyonlarında birçok merkezde rutin olarak uygulanan immünsüpresif terapi protokolü ; Prednisolone (Pred), Azathioprine ( Aza ) , Siklosporin A ( Cy A ) ' nın kombine kullanımını içeren üçlü doz ( Triple Dose ) terapi yöntemidir <sup>79</sup>.

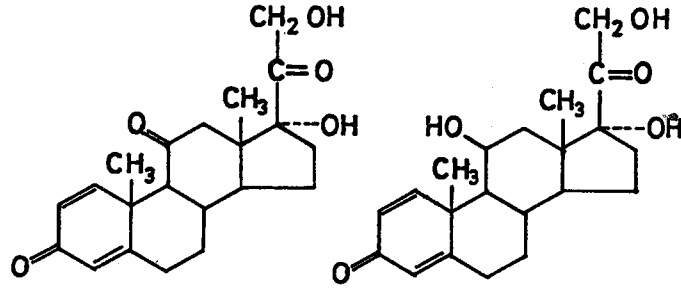
### D.1.a - PREDNİSONE ( Pred )

Kortikosteroidleri ilk olarak 1949 yılında Hench ve arkadaşları rheumatoid arthritisin tedavisinde kullanmışlardır 39 .

1964 yılında prednisone ' nun red yanıtındaki etkileri gösterilerek immünosüpresif ilaçlar arasındaki yerini almıştır 96 .

Kortikosteroidler immün reaksiyonun gerek iltihap öncesi ve gereksede iltihabi reaksiyon dönemini nonspesifik olarak baskırlar . Ayrıca immünolojik nedenlere dayanmayan iltihabi reaksiyonda baskırlayarak , geniş spektrumlu ve güçlü bir immünosüpresif etkinlik gösterirler . T ve B lenfositlerinin antijeni tanımasını önlemezler . Fakat T lenfositlerinin lenfokin salgılamasını ve böylece hücresele immünolojik reaksiyonu başlatmasını önlerler. B lenfositlerinin antikor oluşturma yeteneğini baskırlar. Makrofajların ve onların prekürsörü monositlerin ve ayrıca polimorfonükleer lökositlerin migrasyon ve fagositoz yeteneğini baskırlar , lizozomları stabilize ederler . Lenfosit yıkımını hızlandırır , lenfopeni yaparak lenfatik dokuyu ufaltır ve kompleman sisteminin aktivasyonunu engellerler . Kortikosteroid ilaçlardan immünsüpresif olarak genellikle prednisone kullanılır 61 .

Oral yoldan verilen prednisone prednisolone dönüşerek etkisini gösterir . Prednisone ve Prednisolone ' nin organik yapıları şekilde (Şekil-3) şematize edilmiştir 60, 75 .



a- Prednisone    b- Prednisolone.

### ŞEKİL-3-

Borum ve Bergland 'a göre deneysel araştırmalarda antijen vücuda girmeden 4-8 saat önce prednisone verilirse , maksimum bir immünosüpresif etki elde edilir . Bu bulgulara dayanılarak transplantasyonda prednisone tedavisine bir gün önceden başlanması önerilir .Ancak preoperatif veilecek prednisone miktarı merkezden merkeze değişmektedir <sup>96</sup>.

#### D.1.b - AZATHİOPRİNE (Aza)

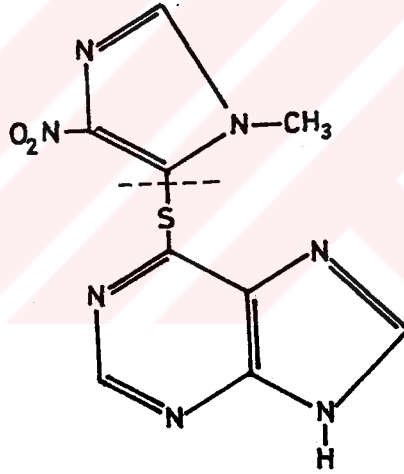
Azathioprine Purin analoglarındanır . Purin analogları immünsüpresyonda 1952 yılından bu yana kullanılmaktadır <sup>96</sup> .

Purin antimetaboliti olan azathioprine vücutta yavaş olarak 6-merkaptopurine ve daha sonra bir ribonükleit türevine dönüşmek sureti ile etkinlik kazanır <sup>61</sup>.

Kimyasal yapısı 6- merkaptopurin (6MP) 'dir .

İmmünoşüpresif etkisi Schwartz ve Damashek tarafından vurgulanmıştır . Daha sonra Calne ve arkadaşları 6-MP 'deki yan dallara imidazol halkası ilavesi ile gerçekleştirilen azathioprinin deneysel böbrek allogreftlerinin yaşam süresini uzattığını tespit ederek ilacın immünoşüpresyon amacı ile yaygın olarak kullanımına başlanmasını sağlamışlardır<sup>77, 96</sup>.

Azathioprinin açık kimyasal formülü şekilde (Şekil 4) şematize edilerek gösterilmiştir <sup>88</sup>:



ŞEKİL-4-

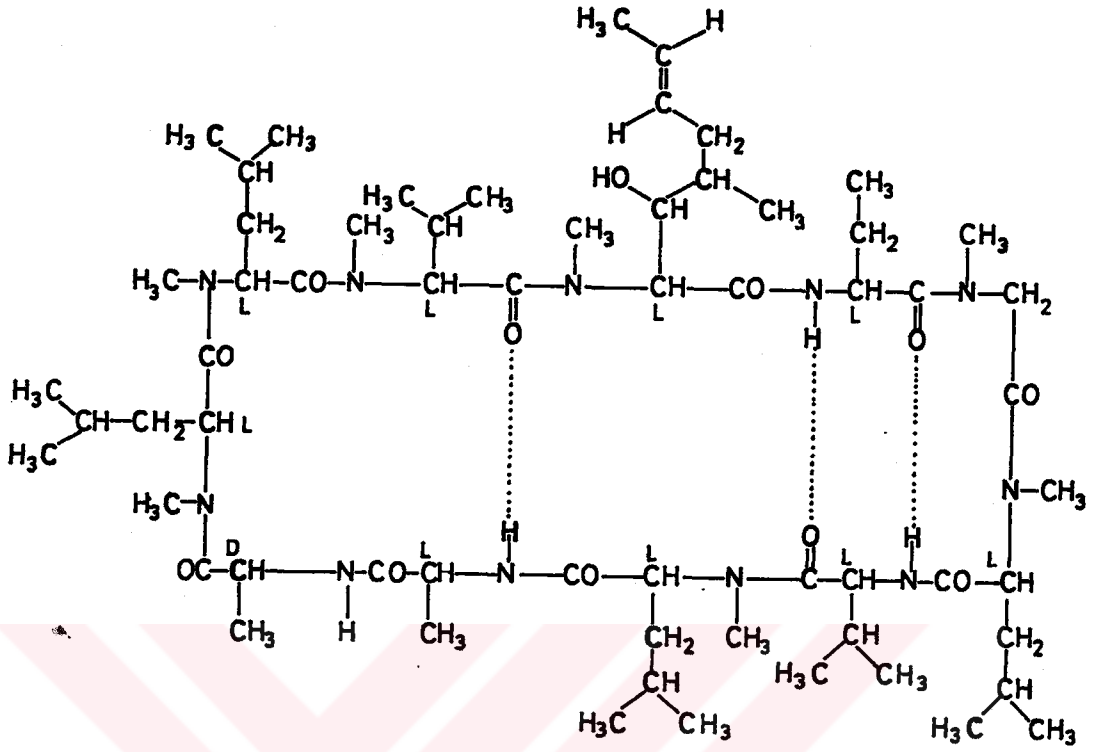
Azathioprine metabolitleri hücresele D.N.A.'ya katılarak , purin nükleotit sentezi ve metabolizmasını baskılayarak R.N.A.'nın sentez ve işlevini değiştirir. Lenfatik R.N.A. ve D.N.A. sentezi ile proliferasyonu antijenik uyarı so-

nucu oluştuğundan , azathioprine efektör kolonların proliferatif döngüsü sırasında B ve T lenfositleri üzerine erken evrelerde etki ederek immünsüpresyon oluşturur <sup>77,99</sup>.

Azathioprinin immünsüpresif etkisi , dozaj , antijenin kuvveti , uygulandığı filojenik gruba bağlı olarak değişebilmektedir . Büyük dozlar insanda gecikmiş aşırı duyarlılığı azaltmakta , küçük dozlar ise hasta antijenle karşılaştıktan sonra , hassaslaşmış lenfositler üzerinde etkisini göstermektedir <sup>96</sup>.

#### D.1.c - SİKLOSPORİN A ( Cy A )

Cylindrocarpon lucidum ve Trichoderma polysporum adlı funguslardan elde edilen 11 aminoasitli siklik bir polipeptittir. Moleküler ağırlığı 1202,6 dır. <sup>32,61</sup> Kapalı kimyasal formülü  $C_{62} H_{111} N_{11} O_{12}$  olup, nötral hidrofobik bir polipeptit yapısı gösterir<sup>96</sup>. Siklosporin A'nın açık formülü şekilde şematize (şekil-5) edilmiştir <sup>88</sup>.



ŞEKİL-5-

Bu mantarlar birkaç tür siklosporin üretirler . Bunlar sırasıyla siklosporin A , siklosporin B, siklosporin C , siklosporin D , siklosporin E olarak bilinmektedir <sup>96</sup>.

İlk kez 1972 yılında Borel tarafından yapılan araştırmalarda siklosporin A'nın fungostatik özellikler içerdiği tespit edilmiş , daha sonra yine aynı araştırmacı bu maddenin immünosüpresif etkisinin daha ağır bastığını tespit ederek araştırmalarını bu yöne yöneltmiş ve böylelikle yeni bir immünosüpresif ilaç doğmuştur <sup>32,96</sup>.

Siklosporin A mide-barsak kanalından emilir . Bu nedenle ağızdan alınabilir . İlaç alındıktan sonra %90 'ı plazma proteinlerine bağlanır . Lenfositlere bağlanan miktar ise toplamın %4-9 'u kadardır . 50-100ng./ml.'lik bir kan konsantrasyonu tüm T lenfositlerini etkilemek için yeterlidir <sup>96</sup>.

Yapılan sürekli çalışmalara rağmen siklosporin A'nın hangi yolla immünsüpresyon sağladığı henüz tam olarak açıklanamamıştır . Bununla birlikte ilacın bazı özellikleri bilinmektedir <sup>96</sup> .

Siklosporin A halen var olan immünsüpresif ilaçların en güçlü ve en spesifik olanıdır . Selektif olarak yardım-edici T lenfositlerini baskılar . Bu baskılayıcı etkisini nkleikasit sentezini baskılayarak oluşturur. Böylece yardım edici T lenfositlerinin lenfokinleri sentezlenmesi frenlenir. Bu olay lenfositlerin hücresel ve hümoral immün reaksiyon ve inflamasyon oluşumundaki kamçılayıcı etkinliğini baskı altına alır. Siklosporin A ayrıca efektör T lenfositlerini de baskılar , ancak alt tipteki T lenfositleri ve doğal ldrc ( N.K.) lenfositleri baskılamaz . Makrofajların etkinliği üzerindeki baskılayıcı etkisi yetersiz derecede olduğundan prednisolone ile birlikte kullanılır <sup>61</sup> .

## **D-2. İMMÜNSÜPRESYONUN KOMPLİKASYONLARI**

İmmnspresiflerin zel immünolojik etkileri yanında bazı yan etkilerinin olması, klinikte beklenmedik durumların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Bu komplikasyonlar daha çok immünsüpresyonun aşırı uygulanması ile ilgilidir. Dengeli bir immünosüpresif tedavide bu komplikasyonlarla karşılaşılma olasılıkları yüksek değildir <sup>96</sup>.

İmmünosüpresif tedavide ortaya çıkabilecek komplikasyonları başlıklar halinde inceleyecek olursak ;

- 1- Bakteriyel enfeksiyon,
- 2- Mantar enfeksiyonları,
- 3- Virüsler,

- 4- Malign tümörler,
- 5- Büyümenin gecikmesi,
- 6- Yara iyileşmesindeki gecikmedir.

### **D.2.1- BAKTERİYEL ENFEKSİYON**

İmmünoşüpresif tedavi enfeksiyon riskini belirgin bir şekilde artırmaktadır . Ancak başarılı bir immünoşüpresif tedavininde enfeksiyon riskini yüzde yüz artırmasında beklenmez . Enfeksiyon özellikle organ transplantasyonlarında hafife alınmaması gereken bir sorun olup, alıcılarda postoperatif dönemdeki en büyük ölüm sebebidir <sup>96</sup> .

Transplantlı hastalarda görülen postoperatif erken ölümlerin , yüksek patojenitekteki bakterilerin yarattığı enfeksiyonlarına bağlı olduğu bilinmektedir . Diğer bir konuda immünoşüpresyonlu hastada , normalde patojen olmayan mikroorganizmaların patojen hale geçmesidir . Fırsatçı mikroorganizmalar adını verdiğimiz bu elemanlar, transplantlı hastalarda kolayca kolonize olabilmektedirler <sup>96</sup>

### **D.2.2-MANTAR ENFEKSİYONLARI**

Fırsatçı mikroorganizmaların başında mantarlar gelmektedir . Mantarlar üriner yolları , deri ve merkezi sinir sistemini istila ederek genel bir sepsis yaratabilirler . Mantarlar içerisinde en sık enfeksiyon amili *Candida albicans* , ikinci sırada *Aspergillus* ve daha ender olarak *Rhizopus oryzae* , *Histoplasma capsulatum* ve *Cryptococcus neoformans* sayılabilir . Mantar enfeksiyonlarından korunma profilaktik bir ilacın mevcut olmaması nedeni ile ancak immünoşüpresif



ilaçların azaltılarak verilmesi ile gerçekleşebilir 96.

### **D.2.3- VİRÜSLER**

Virüsler içerisinde en çok görüleni Herpes virüslerdir . Daha az bir sıklıkla Sitomegalovirüs enfeksiyonları görülür . Viral enfeksiyonların tedavisinde son yıllarda geliştirilen bazı ilaçlarla başarılı olunabilmektedir. Bu ilaçlar arasında İdoksuridin , Vidarabin monofosfat , Trifloratimidin , Asiklovir sayılabilir 96.

### **D.2.4- MALİGN TÜMÖRLER**

Klinik transplantasyonda kanser insidansı umulmamacak kadar yüksektir . İmmünesüpresif ilaçlarla sadece bilinen bazı kanser türleri oluşmaktadır. Bunların %75 'i epiteliyal kaynaklı kanserlerdir . Cervical carcinoma in situ ve dudak Ca'ya sık rastlanır. Yassı epitel hücreli kanser ve bazal hücreli kanser tüm habis tümörlerin %50'sini oluşturur. Tümörlerin diğer bölümü lenfoid tipteki tümörlerden ibarettir ve bunların tedavileri son derece zor olup hemen hemen tüm vakalar kaybedilir. Dudak Ca ve carcinoma in situ standart cerrahi yöntemlerle tedavi edilirler 96.

Transplantlı hastalardaki genel olarak yüksek olan bu kanser riski kuramsal olarak lenfositlerin kanserle mücadele veren hücreler oldukları, işlevce azalmalarının kolayca kansere yol açtığı şeklinde yorumlanmaktadır 96.

### **D.2.5- BÜYÜMENİN GECİKMESİ**

İmmünesüpresif ilaçlar, normal büyüme ve

gelişmeyi engellemektedirler. Özellikle çocuk hastalar bundan belirgin bir biçimde etkilenirler <sup>96</sup>.

#### D.2.6- YARA İYİLEŞMESİ

İmmünoşüpresif ilaç tedavisi görenlerde yara iyileşmesi olayı ayrı bir özellik taşır. Özellikle kortikosteroidlerin yara iyileşmesini geciktirdiği evvelden beri bilinmektedir <sup>96</sup>.

Herhangi bir nedenden dolayı kortikosteroid almakta olan hastalarda , enfeksiyonlara karşı direnç azalır. Sistemik yoldan kortikosteroid alan hastalarda uygun koşullarda bile yara iyileşmesi gecikmektedir <sup>68</sup>.

### III . M A T E R Y A L V E M E T O D

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Yetiştirme ve Temin Laboratuvarında yapıldı.

Histopatolojik değerlendirme Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Araştırma , her biri 25 gr. ağırlığında toplam 54 adet Balb/ c American türündeki beyaz erkek fareler üzerinde yürütüldü . Bu fareler her bir grupta 18 adet olmak üzere üç ayrı gruba ayrıldı.

Birinci grup kontrol, ikinci grup klasik immünsüpresif tedavi ve üçüncü grupta epidermal büyüme faktörü ( E.G.F. ) grubu olarak seçildi.

Kontrol grubu olarak seçtiğimiz birinci gruba herhangi bir ilaç verilmedi.

Klasik immünosüpresif tedavi grubu olarak seçtiğimiz ikinci gruba ise, prednisolone "linz" amp. ( Fako ilaçları A.Ş. Levent- İSTANBUL), Imuran 50 mg. tab. ( Wellcome ilaç ürünleri Ltd. Ş . Levent- İSTANBUL) ve sandimmun oral sol. (Sandoz ilaç san. Ltd. Ş. Levent- İSTANBUL ) kombine olarak verildi.

E.G.F. grubu olarak seçtiğimiz üçüncü gruba ise EGF flakon ( SIGMA Chemical Company P.O. Box 14508, St. Louis , M063178, U.S.A. ) verildi

Her üç grubun kendi içinde 7,14 ve 21. gün histopatolojik değerlendirme alt gruplarına ayrılarak, her bir histopatolojik değerlendirme alt grubuna altı adet fare dahil edildi.

## A- İLAÇLARIN VERİLMESİ

Kontrol grubu olarak seçtiğimiz birinci gruba dahil ettiğimiz deney hayvanlarına herhangi bir ilaç verilmedi .

Klasik immünosüpresif tedavi grubu olarak seçtiğimiz ikinci gruba dahil ettiğimiz deney hayvanlarına greft transplantasyon işleminden 24 saat önce üçlü doz (triple dose) immünosüpresif terapi uygulandı.

Uygulanan ilaçların dozları <sup>99</sup> :

1- Prednisolone 1mg./kg./gün

2- Siklosporin A 8mg./kg./gün

3- Azathioprine 2mg./kg./ gün

İlaçların uygulanış şekilleri ; prednisolone intraperitoneal (I.P.) olarak, siklosporin ve azathioprine ise ağız sondası ile yukarıda belirttiğimiz dozlarda her bir histopatolojik değerlendirme alt grubundaki hayvanlardan nekropsilerin alınacağı günlere kadar 1x1 olarak ilaçlar verildi.

Deney hayvanlarına ağızdan ilaç vermek için kullandığımız sonda ve deney hayvanına sonda ile ilacın verilmesi resimde gösterilmiştir ( Resim 1 ve 2 )



Resim 1 : Deney hayvanlarına ilaç vermede  
Kullandığımız ağız sondası



Resim 2 : Deney hayvanlarına ağız sondası  
ile ilacın verilişi

E.G.F. grubu olarak seçtiğimiz üçüncü gruba dahil ettiğimiz deney hayvanlarında ikinci gruptaki gibi yine greft transplantasyonundan 24 saat önce intraperitoneal (I.P.) olarak E.G.F. verilerek aynen ikinci grupta olduğu gibi , herbir histopatolojik değerlendirme alt gruplarından nekropsi alınacağı günlere kadar 1x1 olarak E.G.F. verildi.

Verilen E.G.F. 'nin dozu 10 µgr. /kg./gün idi <sup>13</sup>.

### B- GREFTLERİN UYGULANIŞI

Herbir alt gruptaki altı deney hayvanı üçer , üçer iki gruba ayrılarak ,bu gruplardan birer adet deney hayvanı alındı . Alınan deney hayvanlarının sırtları traşlanarak, beta-dine sıvı sabun ( Kansuk Laboratuvarı San. ve Tic. A.Ş. Kocamustafapaşa- İSTANBUL ) ile iyice silindi. Eter (Birpa Ltd. Ş. Ulus- ANKARA ) anestezisi altında 1x1 cm boyutlarındaki tam kalınlık deri greftleri , daha önce steril gazlı bez üzerinde çizdiğimiz şablona uygun olarak belirtilen kurallar ve cerrahi disiplinler altında 15 numaralı bistüri ile alındı. Alınan greft materyalleri karşılıklı olarak , deney hayvanlarının sırtlarında hazırlanan alıcı greft yataklarına 6/0 VICRYL ( Ethicon Ltd. Bankhea D.Avenue Edinburg Scotland ) ile dikilerek greftlerin adaptasyonu sağlandı.

Resim 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 ve 9.'uncü resimlerde greftlerin uygulanişı gösterilmektedir.



Resim 3 : Deney hayvanının traşlanarak betadin ile silinmiş halinin görünüşü



Resim 4: Steril gazlı bezden, alınacak greftin şekline göre hazırlanmış şablonun görünüşü



Resim 5 : Hazırlanan şablonun deney hayvanının sırtındaki görünümü



Resim 6 : Alınan tam-kalınlık deri greftinin görünüşü





Resim 7 : Alıcı greft yatağının görünümü



Resim 8 : Greftin suture edilmeden önceki alıcı yatağın üzerindeki görünümü



Resim 9 : Greftin sütüre edilmiş hali

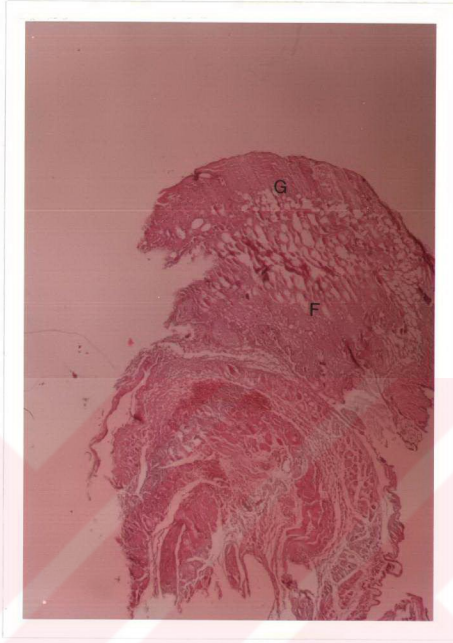
Histopatolojik değerlendirme için hayvanlara eter koklatarak öldürüldü. Greftleme bölgesini ve altındaki subkutan dokuyu içerek şekilde genişçe çıkarılan nekropsi materyalleri : %10'luk formole konarak tespit edildi.

Histopatolojik değerlendirme alt gruplarından , greftleme bölgesini ve altındaki subkutan dokuları içine alacak şekilde genişçe eksize edilen nekropsi materyalleri %10' luk formole konularak tespit edildi. Tespit sırasında, dikey boyutunu korumaya dikkat ederek, materyalleri temsil edecek uygun parçalar alınarak tespite devam edildi. Daha sonra SHANDON CITADEL 2000 otomatik doku takip cihazına konan parçalar artan derecelerde alkol, ksilol ve erimiş parafinden geçirildi ve parafin bloğa gömüldü. REICHERT-JUNG mikrotomunda 5 mikron kalınlığında alınan kesitler HEMATOKSİLEN ve EOSİN ile boyandı . Histopatolojik değerlendirmeler OLYMPUS BH5 ışık mikroskopunda yapıldı.

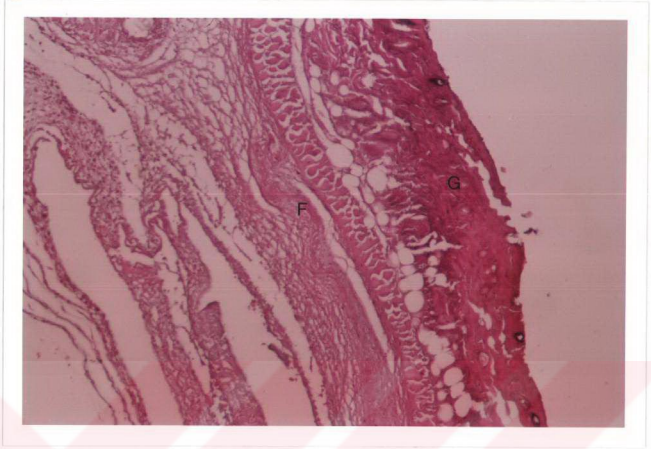
## IV . H İ S T O P A T O L O J İ K B U L G U L A R

### A - KONTROL GRUBU

Transplantasyonu izleyen yedinci günde örneklerin büyük bir kısmında greftin koagülatif nekroz gösterdiği izlendi . Nekrotik greftlerin bazıları tek tük polimorfonükleer lökosit (PMNL) infiltrasyonu içerirken , diğerleri PMNL'lerden zengindi . PMNL infiltrasyonu göstermeyen nekrotik greftle karakterli örneklerde greft yatağına uyan bölgede kısmen PMNL infiltrasyonu gösteren geniş fibrin sahaları dikkati çaktı ( Resim 10 ve 11) . Bu grubda yalnız bir üyede greftin canlı olduğu izlendi . Bu örnekte epidermis ve deri ekleri PMNL infiltrasyonu gösterirken , dermal bağ doku normal görünümdeydi . Örneklerde greftlere komşu dokularda mononükleer iltahabi hücre infiltrasyonu ve kapiller damar proliferasyonu ile karakterli iltihabi granülasyon dokusu gözlemlendi.

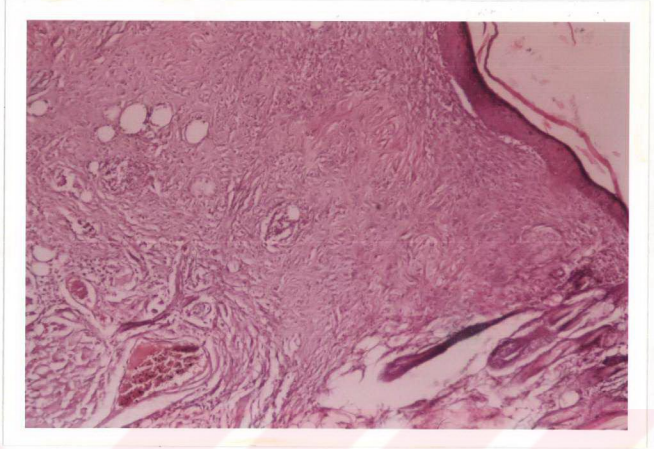


RESİM 10-7. 7. gün Kontrol. PMNL infiltrasyonu içermeyen koagülatif nekrozla karakterli greft (G) ve greft yatağında kalın fibrin tabakaları (F) . (x 100, HEMOTOKSİLEN ve EOSİN)



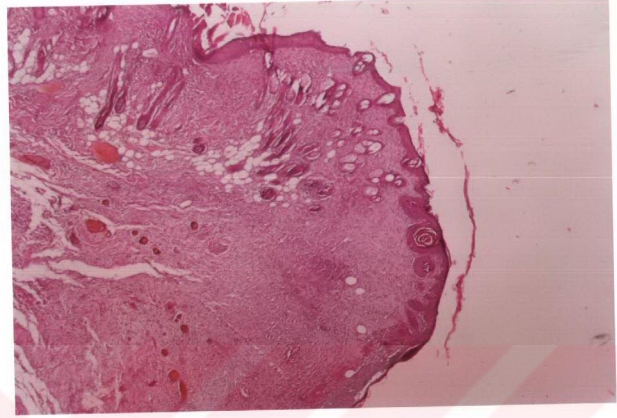
**RESİM 11 : 7. Gün Kontrol . Greftte(G) total koagülatif nekroz ve greft yatağında seyrek PMNL infiltrasyonu gösteren fibrin tabakası(F) . ( x100, HEMOTOKSİLEN ve EOSİN)**

Transplantasyonun 14. gününde tüm örneklerde değişen şiddette doku iyileşmesi bulguları vardı. Bazı örneklerde greft atılmıştı ve bölge fibroblastik doku ile dolmuştu, epitelizasyon ise tamamlanmak üzereydi (Resim 12). Bazı örneklerde ise yüzeyde kurut ile karakterli nekrotik greftin henüz uzaklaşmadığı ve komşu canlı dokudaki iltihabi granülasyon dokusu ile çevrelendiği görüldü .



**RESİM 12:** 14.gün kontrol. Greftleme bölgesinde fibroblastlardan zengin bağ doku gelişimi ve epidermiste rejenerasyon (x100,HEMOTOKSİLEN ve EOSİN)

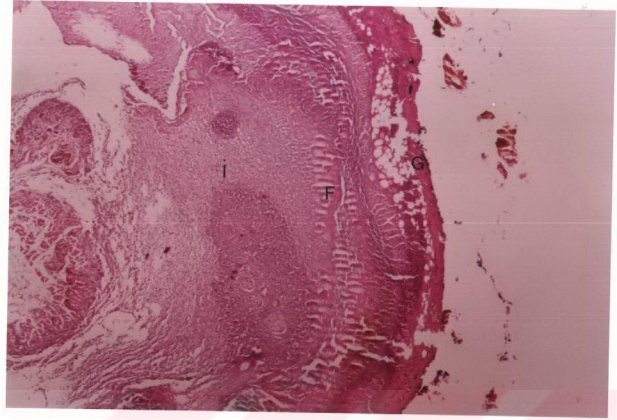
21. gün örneklerinde greftleme bölgesinin , arada mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu içeren hücrelerden zengin bağ dokusu ile dolduğu ve epitelizeasyonun tamamlandığı görüldü ( Resim 13). Birkaç örnekte immatür yapıda kıl follikülü izlenmekle birlikte , fibröz doku ile dolan yara yerlerinde genelde kıl follikülü mevcut değildi.



**RESİM 13 : 21. gün -kontrol . Greftleme bölgesinde fibröz doku gelişimi ve epidermiste rejenerasyon (x40, HEMOTOKSİLEN ve EOSİN)**

#### **B - KLASİK İMMÜNOSÜPRESİF TEDAVİ GRUBU**

Transplantasyonun yedinci gününde hiçbir örnekte canlı greftin bulunmadığı , greftlerin ya tek tük veya orta yoğunlukta PMNL infiltrasyonu gösteren koagülatif nekrozla karakterli olduğu izlendi ( Resim 14). Örneklerin bir kısmında greft yatağının PMNL'den zengin fibrin alanların varlığı dikkati çekti . Grefti çevreleyen dokularda iltihabi granülasyon dokusu görüldü .



**RESİM 14** : 7.gün Klasik immünsüpresyon tedavi grubu. PMNL infiltrasyonu göstermeyen nekrotik greft (G) , greft altında fibrin ( F) ve daha altta iltihabi granülasyon dokusu (İ). ( x 40 HEMOTOKSİLEN ve EOSİN)

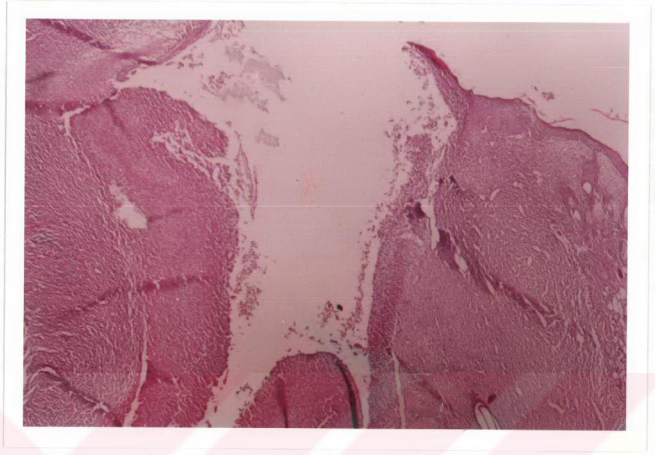
14. gün örneklerinin bazılarında greftin atıldığı ve bölgenin PMNL infiltrasyonu içeren likefaksiyon nekrozu ile uyumlu görünümü dikkati çekti . Bazı örneklerde nekrotik greft artıklarının yüzeyde kalın bir kurut tabakası oluşturduğu ve hemen kurut altında apse odakları gösteren kısmen organize fibrin izlendi . Komşu canlı dokulardan fibrin içine girmeye başlamış iltihabi granülasyon dokusu görüldü ( Resim 15 ).





RESİM 15 : 14. gün -klasik immünoşüpresif tedavi grubu . Greftleme bölgesinde kurut tabakası , kurut altında kısmen organize fibrin (F) ve apse odakları (A). (X40 , HEMOTOKSİLEN ve EOSİN)

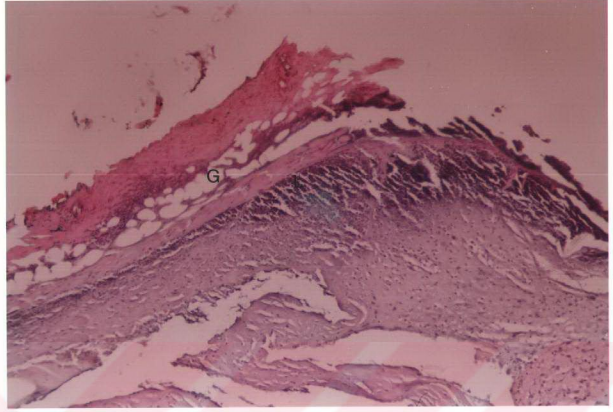
21. günde , bazı örneklerde bölgenin tümüyle supuratif karakterde olduğu ve iltihabi granülasyon dokusu ile çevrelendiği izlendi ( Resim 16). Diğer örneklerde ise yara bölgesinde bağ doku ve epitel proliferasyonunun devam ettiği , ancak orta kısımlarda nekrotik alanın varlığını sürdürdüğü görüldü .



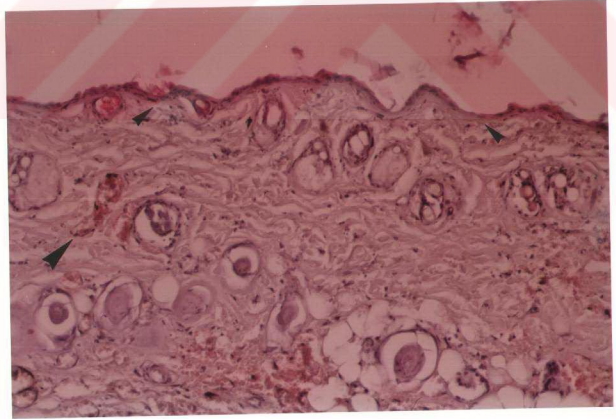
**RESİM 16** : 21. gün - klasik immünsüpresif tedavi grubu . Supuratif inflamasyon ile karakterli yara bölgesi (X40 , HEMOTOKSİLEN ve EOSİN)

### **C - E.G.F. GRUBU**

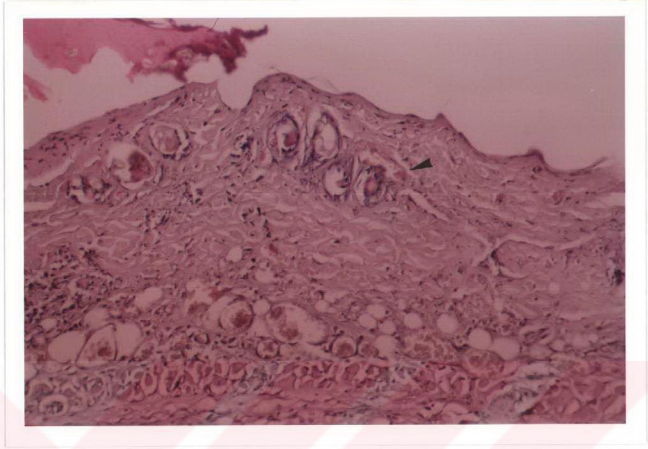
Bu grubun yedinci gün örneklerinin bir tanesinde greftte koagülasyon nekrozu ve PMNL infiltrasyonu izlendi(Resim 17) . Diğer örneklerde greft canlı görünümdeydi . Epidermis ve deri ekleri ağır dejeneratif değişiklikler göstermekle birlikte nekroz içermiyordu . Epidermiste bazal keratinositler varlıklarını sürdürüyorlardı . Kıl follikülünü oluşturan epitel tabakası incelmışti ve yağ bezleri dejenerasyon gösteriyordu .Dermiste kollagen bantlar yapılarını korumuşlardı ve çok seyrek PMNL infiltrasyonu içermekteydiler . Canlı greftler genişlemiş ve içi kanla dolu kapiller damarlar gösteriyordu (Resim 18 ve 19) . Graft yatağı ve komşu dokular minimal iltihabi hücre infiltrasyonu göstermekteydi.



RESİM 17 : 7. gün - E.G.F. . Diffüz PMNL infiltrasyonu (L) gösteren nekrotik greft (G) . ( X100, HEMOTOKSİLEN ve EOSİN)

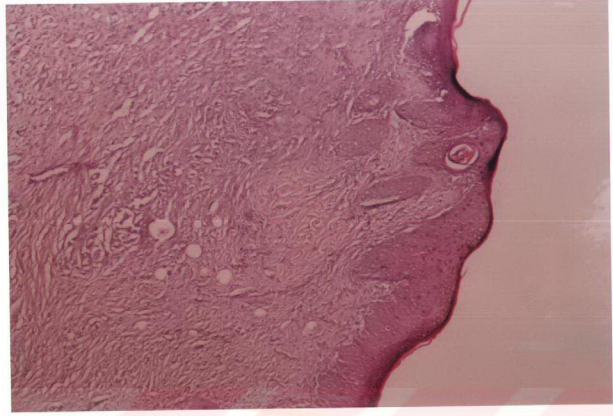


RESİM 18 : 7. gün -E.G.F. . Canlı greftde epidermal bazal keratinositler (ince oklar) ve kanla dolu genişlemiş kapiller damarlar (ok uçları) ( X200, HEMOTOKSİLEN ve EOSİN)



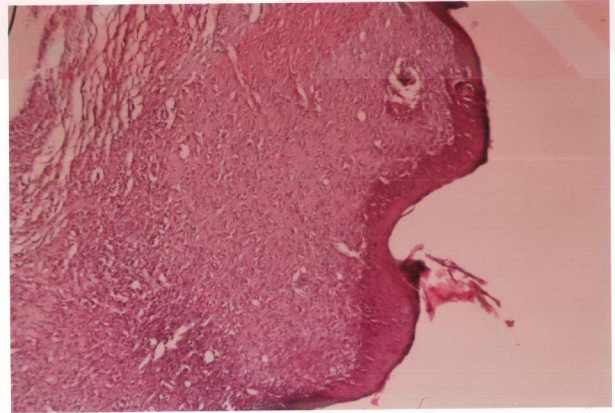
**RESİM 19 : 7. gün E.G.F. .Canlı greftde kanla dolu kapiller damarlar (ok ) (X200 HEMOTOKSİLEN ve EOSİN)**

14 . gün örneklerinden bazılarında nekrotik greftin bulunduğu , hemen greft altında organize fibrinin yer aldığı izlendi . Diğer örneklerde ise greft izlenmiyordu ve yara bölgesi doku iyileşmesi bulgularını gösteriyordu . Bu alanlar yer yer mononükleer iltihap hücreleri içeren fibroblastik proliferasyonla karakterli idi . Yüzeydeki kurutun altında epitel proliferasyonu sürmekte idi (Resim 20).



**RESİM 20 : 14.gün E.G.F. . Yara bölgesinde epitel ve bağ doku proliferasyonu ( X100 HEMOTOKSİLEN ve EOSİN)**

21 . gün örneklerinin tümünde bölgenin fibroblastlardan zengin bağ dokusu ile dolduğu ve epitelizasyonun tamamlandığı görüldü. Yeni gelişen bu doku deri ekleri içermiyordu ( Resim 21).



**RESİM 21: 21. gün E.G.F. Greftleme bölgesinde fibroblastlardan zengin bağ doku gelişimi ve epitel rejenerasyonu (X100 , H. E. ).**

## V . T A R T I Ő M A

Deri greftleri granülasyon dokusu yapabilecek kadar yeterli kan akımına sahip herhangi bir yarayı kapatmak amacı ile kullanılabilmektedirler <sup>31</sup>.

Bizimde alışmamızda oluşturduğumuz yara , bu açıdan bakıldığında uyguladığımız deri allogrefti açısından uygun bir saha oluşturmakta idi .

Deri allogreftleri ise genellikle yeterli miktarda otojen deri grefti verici sahasının mevcut olmadığı ve özellikle geniş yanık sahalarının mevcut olduğu ağır yanık vakalarında kullanımına başvurulan ve çoğu zaman geçici bir kapama sağlamak amacı ile uygulanan greft tipleridir<sup>31,63</sup>.

Çalışmamıza bu açıdan bakıldığında , hernekadar deri allogreftlerini kullanmamız tartışmaya açık bir konu olarak grlseyde , çalışmamızın esas çıkış noktasını teşkil eden E.G.F. 'nin özellikle deri allogreftleri üzerine olan etkisi ve E.G.F. 'nin bu yönde literatürde belirtilen immünsüpresif etkisinin , histopatolojik olarak araştırıldığı bir çalışmanın olmayışı , çalışmamızı literatürdeki bu eksikliği giderme açısından önemli bir hale sokmuştur .

Literatür bilgileri bol miktarda E.G.F. içeren Submandibuler bez ekstresinin T hücreleri aracılığı ile deri allogreftlerinin reddini geciktirdiğini bildirmektedir <sup>62</sup>.

Ancak E.G.F. 'nin literatürde iddia edilen bu etkisinin histopatolojik çalışmayla değerlendirildiği bir literatüre rastlanılamaması dikkate değer görülerek , E.G.F.'nin bu etkisi saf E.G.F. kullanarak histopatolojik olarak araştırılmıştır.

Diğer taraftan Ağız ve Çene Cerrahisinde deri allogreftleri ile ilgili literatür incelendiğinde; bu konudaki deneysel ve klinik uygulamaların azlığında dikkate değer ikinci bir nokta olarak karşımıza çıkmıştır .

Literatürde Ağız , Diş , Çene Hastalıkları ve Cerrahisinde deri allogreftlerine ilişkin iki araştırma bulunabilmiştir .

Bu çalışmalardan ilki 1974 yılında Vernino ve arkadaşları tarafından deneysel olarak maymunlarda yapılan ve dondurulmuş-kurutulmuş deri allogreftlerinin ağız içi kullanımının olabileceğini gösteren bir araştırmadır <sup>20</sup>.

1983 yılında Gregory ve arkadaşları tarafından yine deneysel olarak köpeklerde yapılan ikinci çalışma ise ; otojenik deri greftleri ile dondurulmuş-kurutulmuş allojenik deri greftlerinin mandibüler vestibüloplastide kullanıldıklarında , kabul edilebilirlik açısından aralarında bir farklılık olmadığını gösteren bir çalışmadır <sup>49</sup>.

Ancak her iki çalışmada dondurulmuş - kurutulmuş deri allogreftleri ile yapılmış olması hernekadar deri allogreftleri kullanılsada uygulanan greft tipi açısından bizim çalışmamızdan farklılık göstermektedir .

Çalışmamızda hem E.G.F. 'nin literatürde iddia edilen immünoşüpresif etkisi ve hemde deri allogreftleri ile ilgili histopatolojik çalışmaların azlığı konumuzu geniş kapsamlı olarak tartışmamıza izin vermemektedir .

Çalışmamızda incelenen kontrol, klasik immünoşüpresyon tedavisi ve E.G.F. verdiğimiz araştırma gruplarının üçünde de deri allogreftleri rejeke olmuştur .

Greft rejeksiyonu ile ilgili çarpıcı bulgular yedinci gün örneklerinde izlenirken, 14 ve 21 . günlere ait örneklerde transplantasyon bölgesinde devam eden ve yara iyileşmesini tanımlayan histopatolojik bulgulara rastlanılmıştır . Transplantasyonun yedinci gününde alınan örneklerde deri allogreftlerinde üç farklı histopatolojik görünüm saptanmıştır;

- 1- Greftin PMNL içermeksizin total iskemik nekrozu
- 2- Greftin PMNL infiltrasyonu gösteren total iskemik nekrozu
- 3- Epidermis ve deri eklerindeki nekrotik değişiklikler dışında canlı greft

Transplante edilen bir deri greftinin canlılığını sürdürebilmesi kanlanmanın gerçekleşmesi ile mümkündür <sup>31</sup>,  
53.

Transplantasyonun ilk birkaç gününde greft, greft yatağından gelen plazmatik sirkülasyon ile besin ve oksijenini alır . Transplantasyonun üçüncü veya dördüncü günlerinde damar bağlantısının başlaması ve altıncı veya yedinci günlerde damarlanmanın sona ermesi beklenir . Dolayısı ile operasyonun ilk günlerinde greftin geçici iskemiye girmesi beklenilebilir . Bu durum damarlanmanın sağlanması şartıyla reversible bir olaydır . Erken ve geçici iskemi greftde epidermis ve deri eklerinde dejeneratif ve hatta nekrotik bir duruma yol açabilir . Dermal kollagen ve kas lifleri iskemiye daha dirençlidir <sup>53</sup>.

Ancak çalışmamızda incelenen yedinci gün örneklerinde epidermal ve dermal elemanların dejenere kas lifleri dışında tümüyle koagülatif nekroza uğraması greft ve greft yatağı damarları arasında bağlantının gerçekleşmediğini göstermektedir.



Nekrotik greftde PMNL infiltrasyonunun bulunmaması polimorfların greft yatağından greft içine girişinin engellenmesi nedeniyledir. Engelleyici etken olarak greft yatağında oluşan fibrin pıhtı sorumlu tutulmaktadır . Deri greftinin greft yatağına erken yapışmasında fibrinin rol oynadığından söz edilmekle birlikte , greft yatağında oluşacak kalın bir fibrin tabakasının hem plazmatik sirkülasyonu ve hemde damar bağlantısını engelliyeceği belirtilmektedir <sup>53</sup>.

Bizim çalışmamızda da kontrol ve klasik immünsüpresif tedavi uyguladığımız grubların bazı örneklerinde izlediğimiz PMNL infiltrasyonu içermeyen nekrotik greftler ve greft yatağındaki geniş fibrin sahalar yukarıda bildirilen literatür bilgileri ile uygunluk göstermektedir.

Diğer taraftan çalışmamızda deney hayvanı olarak seçtiğimiz farelerin sırtlarına uyguladığımız deri allogreftleri hernekadar yapılan sütürasyonla fiksasyon ve hareketsizliği sağlanmış olsada ; deney hayvanlarının aşırı hareketliliğine bağlı olarak minimalde olsa hematom ve dolayısıyla da fibrin tabakasının oluşumunu desteklemiş olabilir .

Her gruba ait yedinci gün örneklerinin bazılarında greftlerde total iskemik nekroza ek olarak yoğun PMNL infiltrasyonu bulgulanmıştır .

Henry ve arkadaşlarına göre bu rejeksiyon olgusunda damar bağlantısı hiç gerçekleşmemiştir . Ancak greft yatağında fibrin engelide yoktur . Bunu polimorfların greft yatağından nekrotik greft içine geçişlerinden anlamak mümkündür <sup>53</sup>.

Araştırmacıların beyaz greft rejeksiyonu olarak adlandırdıkları bu olguda damar bağlantısını engelleyen faktörler çok açık değildir . Ancak muhtemelen alıcının dolaşımında si-

multan olarak bulunan bazı sitotoksik antikorlar homogreft tabanındaki damarlarda Arthus benzeri bir reaksiyon oluşturarak damar bağlantısını engellemektedir <sup>53</sup>.

Bu yorum transplantasyonu izleyen ilk günler içinde gerçekleşen damar bağlantısının , greft yatağındaki damarlar ile greftin kendi orjinal damarları arasında gerçekleştiğini temel almaktadır.

Converse ve Ballantyne 'nin bir araştırmasında , bazı yazarlarında görüşlerini bildirerek belirttiği ; greftleme ile damar bağlantısı arasında geçen üç veya dört günlük zaman aralığı , greft yatağından greft içine doğru yeni orjinal damarların girişi için çok kısadır ve ancak orjinal damarların direkt bağlantısına izin verir <sup>27</sup>.

Buna karşılık damarlanma olgusunun stereo mikroskopik incelendiği çalışmalarda , greft yatağından greft içine proliferatif kapiller damar girişinin erken dönemde gerçekleştiği bildirilmiştir <sup>3,27</sup>.

Bizde çalışmamızda kontrol ve klasik immünsüpresyon tedavisi uyguladığımız grupların bazı örnekleri ile , E.G.F. grubunun yedinci gün örneklerinde neden beyaz greft rejeksiyonu ile uyumlu histopatolojik görünümün ortaya çıktığını bilmiyoruz . Ancak ilginç olarak yedinci gün E.G.F. grubunun biri dışında diğer örneklerinde , canlı greftlerin bulgulanması konuyu tartışmamıza izin vermektedir .

E.G.F. grubu yedinci gün örneklerinin büyük kısmında greftlerde saptadığımız genişlemiş ve içi kanla dolu kapiller damarlar , canlı bağ doku lifleri ve epidermis ile deri eklerindeki rejenerasyon bulguları bu greftlerde damarlanmanın gerçekleştiğini göstermektedir . Aynı bulgu kontrol grubunun bir örneğinde izlenmiş , klasik immünsüpresyon tedavi grubun-

da ise bu yönde gelişen bulgulara rastlanılmamıştır .

Greft damarlanmasının ağırlıklı olarak yedinci gün E.G.F. grubunda saptanması E.G.F. 'nin literatürde belirtilen endotel miğrasyonunu artırıcı etkisine bağlanabilir <sup>13,42,43</sup>.

Neovaskülarizasyon veya angiogenesis olarak adlandırılan yeni kapiller damar oluşumu iltihabi granülasyon dokusunda iyi tanımlanmıştır. Neovaskülarizasyon dört basamakta gerçekleşir <sup>29</sup>;

- 1- Kapiller dallanmaya izin vermek üzere mevcut damarların bazal membranında enzimatik degradasyon
- 2- Anjiojenik stimulus ile endotel hücrelerinin migrasyonu
- 3- Endotel hücre proliferasyonu
- 4- Endotel hücre matürasyonu ve kapiller tüplerin organizasyonu

Buna bağlı olarak bizimde çalışmamızda cerrahi travma sonrasında greft yatağını oluşturan dokularda ortaya çıkan veya serbest bırakılan iltihabi mediatörlere ek olarak E.G.F.'nin de angiogenesisi hızlandırmış olabileceği yedinci gün E.G.F. grubundaki histopatolojik bulgulardaki damarlanmayı açıklar niteliktedir.

Bir allogreftin alıcının immün sistemi aracılığı ile reddedilmesi spesifik bir rejeksiyondur . Spesifik allogreft rejeksiyonu , alıcının kan hücrelerinin greft içinde dolaşmaya başlaması ile yani greftte damarlanmanın gerçekleşmesi ile başlar . Damarlanmanın tamamlanmasını izleyen günlerde greft içinde lenfositik infiltrasyon ortaya çıkar. Lenfosit alt grupları greftin doku uyumluluğu ( Major Histocompatibilite ) antijenlerinin yabancı olduğunu görerek greft hücrelerinin lizi-

sine neden olurlar . Aynı zamanda greftte giderek biriken makro-fajların salgıladığı mediyatörlerle mikrovasküler zedelenme ve doku iskemisi meydana gelir . Bu olaylar dizisi yaklaşık olarak altı ve sekizinci günlerde başlar ve 10 - 12 . günlerde tamamlanır <sup>29</sup>.

Biz çalışmamızda yedinci günde damarlanmayı bulguladığımız örneklerde lenfositik infiltrasyon saptamadık ; incelenen tüm grupların 14 . gün örneklerinde ise greftler nekrotikti olasılıkla spesifik rejeksiyon ile ilgili histopatolojik bulgular 7 . ve 14 . günler arasında gerçekleşmiştir .

Kontrol ve E.G.F. gruplarının 14 . ve 21 . gün örneklerinde greftleme bölgesinin iyileşmesi arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Her iki grupta da fibroblastik ve epitel proliferasyon gözlenmiştir .

E.G.F. 'nin 14 . ve 21 . gün örneklerinde greftleme bölgesindeki yara iyileşmesinin kontrol grubu ile histopatolojik olarak benzerlik göstermesi E.G.F.' nin sistemik olarak verilmesinden ileri gelebilir.

Literatür bilgileri incelendiğinde;

Erbaş ve arkadaşları Submandibuler bez ekstresinin farelerde topikal uygulamanın yara iyileşmesi üzerine olan olumlu ve hızlandırıcı etkisini bildirmiştir <sup>35</sup>.

Nanney domuzlarda yarı-kalınlık cilt yaralarına E.G.F. 'nin etkilerinin topikal uygulandığında, epitelizasyonu uyardığı ve yara iyileşmesinin erken safhalarında dermis oluşumu üzerine kesin etkisinin olduğunu şeklinde bildirmiştir <sup>65</sup>.

Brown ve arkadaşları ise insanlarda kronik deri yaralarının iyileşmesinde E.G.F. 'nin topikal uygulamanının olumlu etkilerini bildirmiştir <sup>11</sup>.

Bu literatür bilgilerine paralel olarak bizim çalışmamızda da sistemik olarak uyguladığımız E.G.F. 'nin 14. ve 21. gün greftleme bölgesindeki yara iyileşmesinin kontrol grubunun yine aynı gün örneklerindeki histopatolojik yara iyileşmesi bulguları ile aynı olması normal görülmektedir .

Klasik immünosüpresif tedavi uyguladığımız grubun 14. ve 21. gün örneklerinde klasik bilgilere uyumlu bulgular saptanmıştır.

Klasik bilgiler immünosüpresif tedavinin bakteriyel, virütik, mantar ve fırsatçı mikroorganizmlerin neden olduğu enfeksiyonlara karşı organizmanın bağışıklık sistemini zayıflatarak ilgili mikroorganizimler ve mantarlara bağlı enfeksiyonların oluşumunu indükleyebileceğini ve yara iyileşmesini geciktirdiğini bildirmektedir <sup>96</sup>.

Özellikle sistemik olarak kortikosteroid almakta olan hastalarda uygun koşullarda bile yara iyileşmesinin geciktiği bilinmektedir <sup>68</sup>.

Bizde çalışmamızda klasik immünsüpresif tedavi uyguladığımız grubun 14. ve 21. gün örneklerinde diğer iki gruba oranla yara iyileşmesinin geciktiğini ve bazı örneklerde ise greftleme bölgesinde apse formasyonunun oluştuğunu gözledik.

Uyguladığımız immünsüpresif tedavide ortaya çıkan yara iyileşmesini geciktirici etkinin üçlü kombinasyonu hangi ilaç veya ilaçlarına bağlı olduğu açık değildir. Ancak çalışmamızda immünsüpresif ilaçların değil, E.G.F'nin deri allo-greftleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu konuda yapılacak ileriki çalışmalarda gerek immünsüpresif ilaçların ayrı ayrı denenmesi, gerekse E.G.F'nin bu ilaçlarla kombine verilmesi bizi yeni sonuçlara götürebilir.

Çalışmamızda bulguladığımız E.G.F'nin deri allo-greftlerindeki olası angiogenetik etkisi, immünsüpresif ilaç

veya ilaç kombinasyonlarından beklenen spesifik rejeksiyonu geciktirici etkisi ile birleştiğinde deri allogreftlerinin reddini önleme veya geciktirmede daha yüz güldürücü sonuçları ortaya çıkarabilir.



## VI. S O N U Ç

Çalışmamızda kontrol , klasik immünsüpresif tedavi uyguladığımız grub ve E.G.F. uyguladığımız araştırma gruplarındaki deney hayvanlarının sırtlarına uyguladığımız deri allogreftlerinin tümü deney hayvanları tarafından red edilmiştir.

Çalışmamızda E.G.F. 'nin deney hayvanı olarak seçtiğimiz farelerin sırtlarına uyguladığımız deri allogreftlerinin rejeksiyonunu geciktirici yönde bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

Ancak E.G.F. 'nin yedinci gün örneklerinde biri hariç, tümünde ve kontrol grubunun yedinci gün örneklerinin birinde greftlerin canlı olduğu ve bu histopatolojik bulguların ağırlıklı olarak E.G.F.'nin sistemik olarak verildiği grupta görülmesi ; E.G.F.'nin deney hayvanı olarak seçtiğimiz farelerin sırtlarına uyguladığımız deri allogreftleri üzerine yedinci günde greftin angiogenesisini uyardığı, ancak greftin reddini önleyemediği şeklindedir .

E.G.F.'nin gözlediğimiz bu etkisi literatür bilgilerinde belirtilen ve E.G.F.'nin endotel migrasyonunu artırıcı etkisinin bildirildiği literatürlerle uygunluk göstermektedir.

Diğer taraftan klasik immünsüpresif tedavi grubuna verdiğimiz ve özellikle organ transplantasyonlarında kullanılan, üçlü doz (Triple Dose ) azathioprine ,siklosporin A ve prednisolone kombinasyonun da deri allogreftlerinin rejeksiyonunu önlemediği,aksine diğer grublara oranla 14. ve 21. günde greftleme bölgesindeki yara iyileşmesini geciktirdiği yönündedir .

## VII. Ö Z E T

Bu araştırma " Epidermal Büyüme Faktörü " ( E.G.F. )'nin tam - kalınlık deri allogreftleri üzerine olan etkilerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi amacı ile , deney hayvanı olarak seçtiğimiz 54 adet fare üzerinde yürütüldü.

Bu amaçla deney hayvanlarının sırtlarına tam - kalınlık deri allogreftleri transplante edildi.

Kontrol grubuna dahil edilen deney hayvanlarına hiçbir immünsüpresif ilaç verilmezken , klasik immünsüpresif tedavi grubuna prednisolone , azathioprine ve siklosporin A kombinasyonunu içeren üçlü immünsüpresif tedavi , E.G.F. grubuna ise sistemik olarak E.G.F. verilmiştir.

Sonuçlar 7,14 ve 21.günlerde histopatolojik olarak değerlendirildiğinde uygulanan deri allogreftlerinin tüm gruplarda deney hayvanları tarafından red edildiği görülmüştür.

Ancak greft damarlanması açısından ağırlıklı olarak E.G.F. grubunun 7. gün örneklerinde saptanması , E.G.F.'nin literatürde belirtilen endotel migrasyonunu artırıcı etkisiyle uyumlu bulunmuştur.



### VIII. S U M M A R Y

The present histopathological study was conducted on a total of 54 mice in order to determine the effects of "Epidermal Growth Factor" ( E.G.F. ) on the full-thickness skin allografts.

For this purpose , full-thickness skin allografts were transplanted on the dorsum of the experimental animals

While no immunosuppressive drug was given to the control group , a triple - drug combination consisting of prednisolone , azathioprine, cyclosporine A, was administered to the immunosuppressive treatment group . On the other hand , only E.G.F. was systematically applied to the E.G.F. group .

The results were histopathologically evaluated on the 7,14 and 21. days . It was noticed that all of the skin allografts were rejected by the experimental animals.

However, graft vascularization was particularly seen in the specimens obtained on the 7 th. day E.G.F. group . This findings was in accordance with in the previous studies which also demonstrated increased endothelial migration that could be attributed to the effects of E.G.F. .

## I X . K A Y N A K L A R

- 1- ACRES R.B. , LAMB J. R., FELDMAN M. : Effects of Platelet-Derived Growth Factor and on Antijen -Induced Proliferation of T-Cell Lines , Immunology 54 (9) pp: 9-16 (1985 ) .
- 2- AKALIN H. , YAZICIOĞLU S. : 1988 -1989 Eğitim ve Öğretim yılı açılış dersi : Organ nakli giriş bölümü , Ankara Ün. basım evi ANKARA p:3 (1988 )
- 3- BALLANTYNE L. ,CONVERSE M. J. : The Relation of Hair Cycles to the Survival Time of Suprannicular Skin Homografts in Rats , Annals New York Academy of Sciences 64 pp : 958-966 (1957 )
- 4- BARNES D. , COLOWICK S.P. : Stimulation of Sugar Uptake in Cultured Fibroblasts by Epidermal Growth Factor (EGF) and EGF binding Arginine Esterase , J. Cell. Physiol. , 89 ,633-640 (1984)
- 5- BEDRICK A. D. , LADDA R.L. : Epidermal Growth Factor Poteentiates Cortisone-Induced Cleft Palete inthe Mouse , Teratology 17 pp :13-18 (1978)
- 6- BEELE H. , NAEYAERT J. M. , GOETEYN M. , DE MIL M. , KINT A : Repeated Cultured Allografts in the Treatment of Chronic Leg Ulcers of Vaious Origins , Dermatologica 183 pp : 31-55 (1991 ) .
- 7- BEGUINOT L. , RAYMOND M. L. , WILINGHAM C. M. , PASTAN I. : Down - Regulation of the Epidermal Growth Factor Receptor in KB Cells is due to Receptor Internalization and Subseqent Degradation in Lysosomes, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81, pp : 2384-2388 (1984 )

- 8- BOWER J.M. , CAMBLE R. , GREGORY H. , GERRING E. L. ,  
WILLSHIRE I. R. : The Inhibition of Gastric Acid Secra-  
tion by Epidermal Growth Factor , *Experientia* 31 ( 7 )  
pp : 825-826 ( 1975 )
- 9- BOYNE P. J. : Transplantation and Grating Procudures in  
Oral Surgery , ( ARCHER W. H. , Ed. By. ) *Oral and Maxil-  
lofacial Surgery* , 5 th. Ed. Vol:2 W. B. Saunders Comp.  
Philadelphia Chapter 23 pp : 1512-1526, (1975 )
- 10- BRANHAM G. H. , THOMAS R. J. : Skin Grafts , *Otolaryn-  
gologic Clinics of North America* 23 ( 5 ) pp :889-897  
(1990 )
- 11- BROWN L. G. , CURTSINGER L. , JURKIEWICZ M. J. , HAHAI  
F. , SCHULTZ G. : Stimulation of Healing of Chronic  
Wounds by Epidermal Growth Factor, *Plastic And Recon-  
structive Surgery* 88 ( 2 ) pp : 189-194 (1991 )
- 12- BUCHER N. L.R. , PATEL U. , COHEN S. : Hormonal Factors  
and Liver Growth , *Advances in Enyzme Regulation* 15 pp  
: 221-230 ( 1977 )
- 13- BUCKLEY A. , DAVIDSON M. J. , KAMERATH C. D. , WOLT  
T. B. , WOODWARD C. S. : Sustained Release of Epidermal  
Growth Factor Accelerates wound Repair , *Proc. Natl.  
Acad. Sci. USA* 82 pp : 7340-7344 (1985 )
- 14- BURWEN J. S. , BARKER M. E. , GOLDMAN I. S. , HRADEK G.  
T. , RAPER S. E. , JONES L. A. : Transport of Epidermal  
Growth by Rat Liver : Evidense for a Nonlysosomal Pat-  
way , *The Journal of Cell Biology* 90 pp :1259-1265  
(1984 )
- 15- BYYNY R. L. , ORTH D. N. , COHEN S. : Radioimmunoassay  
of Epidermal Growth Factor , *Endo.* 90 ( 5 ) pp : 1261-

1266 ( 1972 )

- 16- BYYNY R. L. , ORTH D.N. , COHEN S. , DOYNE E. S. :Epidermal Growth Factor : Effects of Androgens and Adrenergic Agents , Endo. 95 ( 3 ) pp : 776-782 (1974 )
- 17- CANALIS E. , RAISZ L. G. : Effect of Epidermal Growth Factor on Bone Formation In Vitro , Endo. 104 ( 4 ) pp : 862-869 (1979 )
- 18- CARPENTER G. , COHEN S. : Epidermal Growth Factor , Ann. Rev. Biochem. 68 pp : 194-216 (1979 )
- 19- CARPENTER G. : Epidermal Growth Factor Handbook Ex. Pharmac. 57 pp : 89-123 (1981)
- 20- CARROLL P. B , TOW H. D. , VERNINO A. R. : The Use of Allojeneic-Dried Skin Grafts in the Oral Environment Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology 37 ( 2 ) pp : 163-174 (1974 )
- 21- CATTERTON W. Z. , ESCOBEDO M. B. , SEXSON W. R. , GRAY M. E. SUNDELL H. W. , STAHLMAN M. T. : Effect of Epidermal Growth Factor on Lung Maturation inFetal Rabbits Pediat. Res. 13 pp :104-108 (1979)
- 22- COHEN S. : Isolation of a Mouse Submaxillary Gland Protein Accelerating Incisor Eruption and Eyelid Opening in the New-Born Animal,The Journal Of Biological Chemistry 237 ( 5 ) pp : 1555-1563 ( 1962 )
- 23- COHEN S. : The Stimulation of Epidermal Proliferation by a Spesific Protein ( EGF ) , Dev. Biol. 12 pp :394-407 (1965 )
- 24- COHEN S. , TAYLOR J. M. : Part I. Epidermal Growth Factor. Chemical and Biological Characterization Recent.

- Prog. Horm. Res. 30 pp :533-550 ( 1974 )
- 25- COHEN S. , SAVAGE R.C. Jr. : Part II. Recent Studies on the Chemistry and Biology of Epidermal Growth Factor , Rec. Prog. Horm. Res. 30, pp : 551- 574 (1974)
- 26- COHEN S. : The Epidermal Growth Factor ( EGF ) , Cancer 51 pp : 1787-1791 ( 1983 )
- 27- CONVERSE J. M. , BALLANTYNE D.L. : Distribution of Diphosphopyridine Nucleotide Diaphorase in Rat Skin and Homografts , Plastic and Reconstructive Surgery 30 (4) pp : 415- 425 ( 1962 )
- 28- COSTRINI N. V. , BECK R. : Epidermal Growth Factor Urogastrone Receptors in Normal Human Liver and Primary Hepatoma , Cancer 51 pp : 2191-2196 ( 1983 )
- 29- COTRAN R. S. , KUMAR W. ROBBINS S.L. : Robbins Pathologic Basis of Disease 4 th. Ed. W. B. Saunders company Philadelphia p.73, p.184 ( 1989 )
- 30- COVELLI I. , ROSSI R. , MOZZI R. , FRATI L. , : Synthesis of Bioactive I-Labeled Epidermal Growth Factor and Its Distribution in Rat Tissues , Eur. J. Biochem. 27 pp : 225-230 ( 1972 )
- 31- ÇAĞDAŞ A. , AKIN Y. , SONGÜR E. : Deri Aşılı ve Flepler , Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi ( ÇAĞDAŞ A. Ed.) , Ege Ün. Tıp Fak. yayınları No 130 pp : 29-43 İZMİR (1988 )
- 32- DALEY T. D. , WYSOCKI P. : Cyclosporine Therapy , J. Periodontol. Dec. pp : 708-712 (1984 )
- 33- DI PASQUALE A. , WHITE D. , MC.GUIRE J. : Epidermal Growth Factor Stimulates Putresine Transport and Orni-

- thine Decarboxylase Activity in Cultivated Human Fibroblasts Exp. Cell. Res. 16 pp : 317-323 (1978 )
- 34- ELDER J.B. , WILLIAMS G. , LACEY E. , GREGORY H. : Cellular Localisation of Human Urogsatrone / Epidermal Growth Factor , Nature 271 ( 2 ) pp : 466-467 ( 1978 )
- 35- ERBAŞ D. , OYGÜR T. , ANIL A. , : Submandibüler Bez Ex-tresinin Yara İyileşmesine Olan Etkisi , Gazi Ün. Dişhek. Fak. Der. 5 ( 2 ) pp :139-147 (1988 )
- 36- ERBAŞ D. : Epidermal Growth Factor , Gazi Ün. Tıp Fak. Der. 1 pp : 30-34 (1990)
- 37- FRATI L. , DANIELE S. , DELOGU A. , COVELLI I. : Selec-tive Binding of the Epidermal Growth Factor and Its Spesific Effects on the Epithelial Cells of the Cornea , Exp. Eye Res. 14 pp : 135-141 (1972 )
- 38- FUKUSAWA M. , YANAGIHARA D. L. , RODGERS K. E. DIZE-RAGA G. S. : The Mitogenic Activity of Peritoneal Repair Cells : Control by Growth Factors , Journal Of Surgical Research 47 pp : 45-51 (1989 )
- 39- GERSEMA L. , BAKER K. : Use of Corticosteroids in Oral Surgery , J. Oral Maxillofac. Surg. 50 pp : 270-277 (1992 )
- 40- GOSPODAROWICZ D. , MESCHER A. L. , BIRDWELL C. R. : Stimulation of Corneal Endothelial Cell Proliferation In Vitro by Fibroblast and Epidermal Growth Factors Exp. Eye Res. 25 pp : 75-89 ( 1977 )
- 41- GOSPODAROWICZ D. , MESCHER A.L. , BIRDWELL C. R. : The Role of Fibroblast Growth Factor in the Prolifera-tive Response of the Lens Epithelium , Exp. Eye Res. 25 pp : 631-649 ( 1977 )

- 42- GOSPODAROWICZ D. , BROWN K. D. , BIRDWELL C.R. , ZETTER B.R. : Control of Proliferation of Human Vascular Endothelial Cells , J. Cell Biology 77 pp : 774-788 (1978 )
- 43- GOSPODAROWICZ D. , GREENBURG G. :The Effects of Epidermal and Fibroblast Growth Factors on the Repair of Corneal Endothelial Wound in Bovine Corneas Maintained in Organ Culture , Exp. Eye Res. 28 pp : 147-157 (1978 )
- 44- GOUSTIN A. S. , SHIPLEY L. G. , MOSES H. L. : Growth Factors and Cancer , Cancer Research 46 pp : 1015-1029 (1986 )
- 45- GRABB W. C. : 1. Basic Techniques of Plastic Surgery , THOMPSON N. : 2. Tissue Transplantation Plastic Surgery ( GRABB W.C. , SMITH J. W. Ed. By. ) , 4 th. Ed. Little Brown and Comp. Boston pp : 1-74 pp : 75-112 (1979 )
- 46- GREEN M. R. , PHIL D. , COUCHMAN J. R. : Distribution of Epidermal Growth Factor Receptors in Rat Tissues During Embryonic Skin Development , Hair Formation , and the Adult Hair Growth Cycle , The Journal Of Investigative Dermatology 83 pp : 118-1123 ( 1984 )
- 47- GREGORY H. : Isolation and Structure of Urogastrone and Its Relationship to Epidermal Growth Factor , Nature 257 pp : 325-327 (1975 )
- 48- GREGORY H. , HOLMES J. E. , WILLSHIRE : Urogastrone Levels in the Urine of Normal Adult Humans , J. Cell Exp. 45 ( 4 ) pp : 668-672 (1977)
- 49- GREGORY W. E. , TRIPLETT R.G. , CONNOLE P. W. : Comparison of Fresh Autogenous and Freeze-Dried Allogenic Skin for Mandibular Vestibuloplasty , J. Oral Maxillofac.

- Surg. 41 pp :75-79 (1983 )
- 50- GÜVEN O. : Transplantoloji 25. Bölüm Ağız Hastalıkları Ve Çene Cerrahisinde İmmünoloji , Ankara Ün. Dişhek. Fak. yayınları No 14 Ankara Ün. Basım Evi ANKARA pp : 205-215 ( 1989 )
- 51- HAERLE F. : 6.2.5. : Mund Baden Vestibulumplastie Mit Spalt Atlas Der Praeprothetischen Operationen München Wien ISBN 3-466-15660-7 pp : 30-45 (1989 )
- 52- HENNESSEY P. J. , BLACK T. , ANDRASSY R.J. : Growth Factors and Diabetic Wound Healing : Epidermal Growth Factor and Insulin Current Surgery , July-August pp : 285-286 (1989 )
- 53- HENRY L. , MARSHALL D. C. FRIEDMAN E. A. DAMMIN G. J. , MERRILL J. P. : The Rejection of Skin Homografts in the Normal Human Subject , Part II. Histological Findings Journal of Clinical Investigation 41 ( 3 ) pp : 420-446 ( 1962 )
- 54- HIRATA Y. , MOORE W. , BERTEGNA C. , ORTH D. N. : Plasma Concentrations of Human Epidermal Growth Factor ( Urogastrone ) in Man , Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 50 ( 3 ) pp : 440-444 ( 1980 )
- 55- HIRATA Y. , UCHIHASHI M. , NAKASHIMA H. , FUJITA T. MATSUKURA S. MATSUI K. : Specific Receptors for Epidermal Growth Factor in Human Bone Tumour Cells and Its Effect on Synthesis of Prostaglandin E by Cultured Osteosarcoma Cell Line , Acta Endocrinologica 107 pp : 125-130 ( 1984 )
- 56- HOLLENBURG M. D. , CUATRECASAS P. : Insulin and Epidermal Growth Factor , The Journal Of Biological Chem-



- istry 250 ( 10 ) pp : 3845-3853 ( 1975 )
- 57- JIJON A. J. , GALLUP D. G. , BEHZADIAN M. A. METHENY W. P. : Assesment of Epidermal Growth Factor in the Healing Procëss of Clean Full-Thickness Skin Wounds , Am. J. Obstet Gynecol. 161 ( 6 ) pp :1658-1662 ( 1989 )
- 58- KAMATA T. , FERAMISCO J. R. : Epidermal Factor Stimulates Guanine Nucleotide Binding Activity and Phosphorylation of Ras Oncogene Proteins , Nature 310 ( 12 ) pp :147-149 ( 1984 )
- 59- KASSELBERG A. G. , ORTH D. N. , GRAY M. E. , STAHLMAN M. T. : Immunocytochemical Localization of Human Epidermal Growth Factor / Urogastrone in Several Human Tissues , The Journal of Histochemistry and Cytochemistry 33 ( 4 ) pp : 315-322 ( 1985 )
- 60- KAYAALP O. : Kortikostroidler , Kortikostreoid Antagonistleri ve ACTH Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji ( KAYAALP O. ) Cilt 3 4. Baskı Feryal Matbacılık San. Tic. Ltd. Şkt. ANKARA 82. Konu pp : 2421-2471 ( 1989 )
- 61- KAYAALP O. : İmmün Sistem Bozuklukları ve İmmunomodülatör İlaçlar Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Cilt 1 6. Baskı Feryal Matbacılık San. ve Tic. Ltd. Şkt. ANKARA 42. Konu pp: 1045-1064 ( 1991)
- 62- KONGSHAVN P. A. L. , BLISS J. Q. : Effects of Mouse Submandibuler Gland Extract on Survival of H-2 Incompatible Skin Allografts, Immunology 19 pp :363-367 (1970 )
- 63- KROB M. J. , JORDAN M. H. : Serial Debridment and Allogratfing of Facial Burns : A Method of Controlling Spontaneous Healing , The Journal of Trauma 27 ( 2 ) pp :

190- 194 ( 1987 )

- 64- LUTERMAN A. , CURRERI P. W. : Skin Transplantation (GERILLI G .J. Ed.) Organ Transplantation and Replacement J. B. Lippincott Company Philadelphia Chapter 43 pp : 630-639 ( 1988 )
- 65- NANNEY L. B. : Epidermal and Dermal Effects of Epidermal Growth Factor During Wound Repair , The Journal of Investigative Dermatology 94 ( 5 ) pp : 624-629 (1990 )
- 66- NAVE K. A. , PROBSTMEIER R. , SCHACHNER M. : Epidermal Growth Factor does not Cross the Blood-Brain Barrier Cell and Tissue Resarch 241 pp : 453-457 ( 1985 )
- 67- O'KEEFE E. , HOLLENBERG M. D. , CUATRECASAS P. : Epidermal Growth Factor Archives Of Biochemistry And Biophysics 164 pp : 518-526 ( 1974 )
- 68- ÖZALP E. A. : Endokrin Sistem Farmakolojisi ( ÖZALP E. A. ) Dişhekimliği Farmakolojisi İSTANBUL Ün. Dişhek. Fak. Yayınları İ. Ü. yayın No 3346 Dişhek. Fak. yayın No 53 İSTANBUL Bölüm 14 pp : 266-299 ( 1985 )
- 69- PERHEENTUPA J. , LAKSHMANAN J. , HOATH S. B. , FISHER D.A. : Hormonal Modulation of Mouse Plasma Concentration of Epidermal Growth Factor , Acta Endocrinologica 107 pp : 571-576 (1984 )
- 70- PERINO K. E. , HOWE A. G. : Mandibuler Vestibuloplasty with Full-Thickness Skin Graft of the Prepuce J. Oral Maxillofac. Surg. 41 pp : 664 -666 ( 1983 )
- 71- PRATT R. M. : Role of Epidermal Growth Factor in Embryonic Development , Current Topics In Developmental

- Biology 22 Chapter. 8 pp :175-193 ( 1987 )
- 72- ROTHE M. , FALANGA V. : Growth Factors , Arch. Dermatol. 125 pp :1390-1398 ( 1989 )
- 73- ROZENGURT E. HEPPEL L. A. : Serum Rapidly Stimulates Ouabain-Sensitive Rb+ Influx in Quiescent 3T3 Cells Nature 267 pp : 442-444 ( 1977 )
- 74- ROZENGURT E. , MIERZEJEWSKI K. , WIGGLESWORTH N. : Uridine Transport and Phosphorylation in Mouse Cells in Culture , J. Cell. Physiol. 97 pp : 241-252 ( 1978 )
- 75- RUBIN P. R. :Adrenocortical Hormones and Drugs Effecting the Adrenal Cortex ( CRAIG R.C. Ed. ) Modern Pharmacology Little Brown and Company Boston USA Chapter 60 pp : 809-823 ( 1982 )
- 76- SAVAGE C.R. , COHEN S. : Proliferation of Corneal Epithelium Induced by Epidermal Growth Factor , Exp. Eye Res. 15 pp : 361-366 (1973 )
- 77- SEYMOUR R.A. , HEASMAN P.A. : Drugs and the Periodontium , J. Clin. Periodontol . 15 pp : 1-16 ( 1988 )
- 78- SISSON G. A. , MARKOVICH J. J. : Intraoral Resurfacing with Dermal graft , Arch. Otolaryng. 87 pp : 89-91 (1968 )
- 79- SLAPAK M., DIGARD N. , SETAKIS N. : Triple Therapy , Transplantation Proceedings 23 ( 4 ) pp : 2186- 2188 ( 1991 )
- 80- SMILER D. , RADACK K. , NUYS V. , BILOVSKY P. , OAKS S. MONTEMARANO P. : Dermal Graft -A Versatile Technique for Oral Surgery Oral Surgery 43 ( 3 ) pp : 342-349

(1977 )

- 81- SNELL G. D. : The Terminology Of Tissue Transplantation ,  
Transplantation 2 ( 5 ) pp : 655- 657 (1964 )
- 82- STARKEY R. H. , COHEN S. , ORTH D. N. : Epidermal  
Growth Factor : Identification of a New Hormone in  
Human Urine Science 189 pp : 800-802 ( 1975 )
- 83- STEINHAUSER E. W. : Vestibuloplasty-Skin Grafts , J.  
Oral Surgery 29 pp : 777-785 ( 1971 )
- 84- STOSCHECK C. M., SODERQUIST A. M. , CARPENTER G. : Bi-  
osynthesis of the Epidermal Growth Factor Receptor in  
Cultured Human Cells, Endo , 116 ( 2 ) 528-534 (1985 )
- 85- STOSCHECK C. M. , JR.K.E. L. : Role of Epidermal Growth  
Factor in Carcinogenesis , Cancer Research , 46 , 1030-  
1037 ( 1988 )
- 86- STURROCK-BUCKLEY A. , WOODWARD S. C. , SENIOR R. M. ,  
GRIFING. L. G. , KLAUGSBRUN M. L. , DAVIDSON J. M. : Dif-  
ferential Stimulation of Collagenase and Chemotactic  
Activity in Fibroblasts Derived from Rat Wound Repair  
Tissue and Human Skin by Growth Factors , Journal Of  
Cellular Physiology , 138 , 70-78 (1989)
- 87- SUNDELL W. H. , GRAY M. E. , SERENIUS F. S. , ESCOBEDO  
M. B. STAAHLMAN M. T. : Effects of Epidermal Growth  
Factor on Lung Maturation in Fetal Lambs , American  
Journal of Pathology , 100 (3) 707-719 ( 1980)
- 88- SYDNEY S. E. : Drugs and Immune System , ( KATZUNG B.  
G. ED. ) ,Basic and Clinical Pharmacology, 2 nd. Middle

East Edition Lange Medical Publications Drawer I. Los Altos , CALIFORNIA 94022 , Chapter 59 , 712-728 (1984)

- 89- TAKEDA T. , GROLLMAN A. : Inhibitory Action of Submaxillary Gland on Thymus and Lymphoid Tissues of the Mouse , American Journal Physiology 215 (6) , 1337-1342 (1968)
- 90- TAKETANI Y., OKA T. : Biological Action of Epidermal Growth Factor and Its Functional Receptors in Normal Mammary Epithelial Cells , Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80 , 2647-2650 (1983)
- 91- TASHJIAN A. H. , LEVINE L. : Epidermal Growth Factor Stimulates Prostaglandin Production and Bone Resorption in Cultured Mouse Calvaria , Biochemical And Biophysical Research Communications , 85 (3) , 966-975 (1978)
- 92- TAUBER J.P. , TAUBER M.T. : Growth Factors , Nucl. Med. Biol. , 14 (4) 407-419 (1987)
- 93- TEEPE R. G.C. , KOEBRUGGE E. J. , PONEC M. , VERMEER B. J. : Fresh Versus Cryopreserved Cultured Allografts for the Treatment of Chronic Skin Ulcers , British Journal of Dermatology , 122 , 81-89 (1990)
- 94- THESLEFF L. , VIINIKKA L. , SAXEN E. , LEHTONEN E. , PERPEENTUPA J. : The Parotid Gland Is the Main Source of Human Salivary Epidermal growth factor , Life Sciences , 43 , 13-18 (1988)
- 95- TSUTSUMI O , TSUTSUMI A. , TAKAMI O. : Importance of

- Epidermal Growth Factor in Implantation and Growth of Mouse Mammary Tumor in Female Nude Mice , Cancer Research , 47, pp:4651- 4653 (1987)
- 96- TÜREL Ö. : 1.Temel Bilgiler , 2.Transplantasyon İmmünolojisi 3. İmmünoşüpesyonun Temel Kuralları, (TÜREL Ö. ) Organ Transplantasyonları , Nobel Tıp Kitapevi Fatih Gençlik Vakfı Matbaa İşletmesi Bölüm 1, Bölüm 7, Bölüm 3, 1-6, pp :346-365, 30-46, (1985)
- 97- TÜRKER M., ERBAŞ D. , YILMAZ D. : SMG Ekstresinin Submandibular Bezi Ve Kan PG Seviyelerine Etkileri , G. Ü. Tıp Fak. Dergisi , 5(1) pp : 109-115 (1989)
- 98- UMEDA T. : Experimental Autotransplantation of Full-Thickness Skin in to the Mouth , Oral Surgery , 23(6), pp :707-716 ( 1967)
- 99- WARD H. J. : Prevention and Treatment , ( MASSRY S.G. , GLASSOCK R.J. ), Textbook of Nephrology 2nd. Ed. Vol. 2 , Williams and Wilkins Baltimore , Hong Kong , London , Sydney , Chapter 86 , Part2 pp :1485- 1499 (1989)
- 100- WILSON E. A. , JAWAD M. J. , VERNON M. W. : Effects of Epidermal Growth Factor on Hormone Secretion by Term Placenta in Organ Culture , Am. J. Obstet. Gynecol. , 149 (5) , (1984)
- 101- YATES R. A. , NANNEY L. B. , GATES R. E. , KING L. E. : Epidermal Growth Factor and Related Growth Factors , International Journal of Dermatology ,30 (10), 687-693 (1991)

## X- Ö Z G E Ç M İ Ş

22.11.1963 yılında Ankara'da doğdum . İlk, orta ve lise eğitimimi Ankara'da tamamladıktan sonra 1981 yılında Gazi Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesine girdim. 1987 yılında mezun olup, aynı yıl Gazi Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene hastalıkları ve Cerrahisi Ana Bilim Dalı'nda doktora eğitimine başladım. 1988 yılında Araştırma Görevlisi olarak atandığım aynı Ana Bilim Dalında halen bu görevimi sürdürmekteyim .



## VII. Ö Z E T

Bu araştırma " Epidermal Büyüme Faktörü " ( E.G.F. )'nin tam - kalınlık deri allogreftleri üzerine olan etkilerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi amacı ile , deney hayvanı olarak seçtiğimiz 54 adet fare üzerinde yürütüldü.

Bu amaçla deney hayvanlarının sırtlarına tam - kalınlık deri allogreftleri transplante edildi.

Kontrol grubuna dahil edilen deney hayvanlarına hiçbir immünsüpresif ilaç verilmezken , klasik immünsüpresif tedavi grubuna prednisolone , azathioprine ve siklosporin A kombinasyonunu içeren üçlü immünsüpresif tedavi , E.G.F. grubuna ise sistemik olarak E.G.F. verilmiştir.

Sonuçlar 7,14 ve 21.günlerde histopatolojik olarak değerlendirildiğinde uygulanan deri allogreftlerinin tüm gruplarda deney hayvanları tarafından red edildiği görülmüştür.

Ancak greft damarlanmasının ağırlıklı olarak E.G.F. grubunun 7. gün örneklerinde saptanması , E.G.F.'nin literatürde belirtilen endotel migrasyonunu artırıcı etkisiyle uyumlu bulunmuştur.



### VIII. S U M M A R Y

The present histopathological study was conducted on a total of 54 mice in order to determine the effects of "Epidermal Growth Factor" ( E.G.F. ) on the full-thickness skin allografts.

For this purpose , full-thickness skin allografts were transplanted on the dorsum of the experimental animals

While no immunosuppressive drug was given to the control group , a triple - drug combination consisting of prednisolone , azathioprine, cyclosporine A, was administered to the immunosuppressive treatment group . On the other hand , only E.G.F. was systematically applied to the E.G.F. group .

The results were histopathologically evaluated on the 7,14 and 21. days . It was noticed that all of the skin allografts were rejected by the experimental animals.

However, graft vascularization was particularly seen in the specimens obtained on the 7 th. day E.G.F. group . This findings was in accordance with in the previous studies which also demonstrated increased endothelial migration that could be attributed to the effects of E.G.F. .

## VII. Ö Z E T

Bu araştırma " Epidermal Büyüme Faktörü " ( E.G.F. )'nin tam - kalınlık deri allogreftleri üzerine olan etkilerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi amacı ile , deney hayvanı olarak seçtiğimiz 54 adet fare üzerinde yürütüldü.

Bu amaçla deney hayvanlarının sırtlarına tam - kalınlık deri allogreftleri transplante edildi.

Kontrol grubuna dahil edilen deney hayvanlarına hiçbir immünsüpresif ilaç verilmezken , klasik immünsüpresif tedavi grubuna prednisolone , azathioprine ve siklosporin A kombinasyonunu içeren üçlü immünsüpresif tedavi , E.G.F. grubuna ise sistemik olarak E.G.F. verilmiştir.

Sonuçlar 7,14 ve 21.günlerde histopatolojik olarak değerlendirildiğinde uygulanan deri allogreftlerinin tüm gruplarda deney hayvanları tarafından red edildiği görülmüştür.

Ancak greft damarlanması olarak E.G.F. grubunun 7. gün örneklerinde saptanması , E.G.F.'nin literatürde belirtilen endotel migrasyonunu artırıcı etkisiyle uyumlu bulunmuştur.

### VIII. S U M M A R Y

The present histopathological study was conducted on a total of 54 mice in order to determine the effects of "Epidermal Growth Factor" ( E.G.F. ) on the full-thickness skin allografts.

For this purpose , full-thickness skin allografts were transplanted on the dorsum of the experimental animals

While no immunosuppressive drug was given to the control group , a triple - drug combination consisting of prednisolone , azathioprine, cyclosporine A, was administered to the immunosuppressive treatment group . On the other hand , only E.G.F. was systematically applied to the E.G.F. group .

The results were histopathologically evaluated on the 7,14 and 21. days . It was noticed that all of the skin allografts were rejected by the experimental animals.

However, graft vascularization was particularly seen in the specimens obtained on the 7 th. day E.G.F. group . This findings was in accordance with in the previous studies which also demonstrated increased endothelial migration that could be attributed to the effects of E.G.F. .