



Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörleri ve Sitokinlerin Rolü

Dicle FIRAT ÖZTOPALAN¹, Recep IŞIK², Ali Said DURMUŞ³

¹Bağlar İlçe Gıda, Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü, Diyarbakır

²Kurtalan İlçe Gıda, Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü, Siirt

³Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Elazığ

Özet

Günümüzde yara iyileşmesi veteriner cerrahide halen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Yapılan çalışmalar yara iyileşmesi sürecinde büyüme faktörleri ve sitokinlerin kompleks bir regülasyona sahip olduğunu ve yara iyileşmesinde etkin ve önemli rol oynadıklarını göstermiştir. Bu derlemede yara iyileşmesinin mekanizması ve bu süreçte büyüme faktörleri ve sitokinlerin rolü hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yara, yara iyileşmesi, büyüme faktörleri, sitokinler

Growth Factors and the Role of Cytokines in Wound Healing

Summary

Today, wound healing remains an important problem in veterinary surgery. Studies have shown that growth factors and cytokines have a complex regulation in the wound healing process and play an effective and important role in wound healing. Studies have shown that growth factors and cytokines have a complex regulation in the wound healing process and play an effective and important role in wound healing. In this review, it is aimed to give information about the mechanism of wound healing, and the role of growth factors and cytokines in wound healing process.

Keywords: Wound, wound healing, growth factors, cytokines

Giriş

Yaralar ve yara iyileşme süreci veteriner hekimlik alanında önemini hala korumaktadır. Yara iyileşmesi travma ile gelişen, yeni doku oluşumu ile tamamlanan, sadece yara bölgesiyle değil, tüm sistemleri olaya dahil eden hücresel ve biyokimyasal olaylar bütünüdür (1, 2). Yara iyileşme süreci derinin anatomik bütünlüğünü ve fonksiyonel özelliklerini yeniden kazanabilmesi için, yaş ve metabolik hız gibi birçok faktöre bağlı olarak günleri hatta yılları alan bir süre devam edebilmektedir (3). Yara iyileşme sürecinde birçok faktör rol oynamakla beraber bu süreçte büyüme faktörleri ve sitokinlerin rollerinin ayrıntılı olarak incelenmesinin yararlı bir kaynak oluşturacağı düşünülmektedir.

Büyüme Faktörleri

Büyüme ve gelişme sürecinde canlıların hayatlarını

sürdürmeleri için yaşamları boyunca devam eden kemotaksis, hücre proliferasyonu, büyümesi ve farklılaşması gibi hücresel olaylar düzenlenerek, vücudun gereksinimlerine göre büyüme ile ilgili kimyasal ileti molekülleri üretilmektedir. Bu kimyasal ileti moleküllerinden biri olan polipeptit yapıdaki büyüme faktörleri, hücre bölünmesini aktif hale getiren, inaktif eden veya özelleşmiş hücrelere farklılaşmasını başlatan çok az miktarlarıyla bile etkili olabilen proteinlerdir (3).

Sitokinler

Sitokinler, düşük molekül ağırlıklı hücresel düzenleyici küçük proteinler veya glikoproteinlerdir. Vücudun ayrı dokularında çeşitli hücreler tarafından belli uyarılara karşı salgılanıp farklı biyolojik fonksiyonları kontrol eden sitokinler, lokal ve hareketli immün hücreler,

mezenkimal, epiteliyal hücrelerde inflamatuvar süreç içinde rol oynarlar. Tüm bu hücrelerin uyarılması, çoğalması, farklılaşması ve birbirleriyle etkileşimi, yine bu hücrelerce üretilen ve salgılanan biyolojik moleküllerle düzenlenir. Aktive olmuş lenfositler ve makrofajlar başta olmak üzere aktif immun hücrelerce üretilen sitokinler, üretildikleri kendi hücreleri dâhil birçok hücrenin aktifleşmesi, farklılaşması ve çoğalmasını etkileyen proteinlerdir (4, 5). Sitokinler farklı hücrelerce farklı dokularda salgılanıp, aynı biyolojik etkiyi gösterebilir. Sitokinlerin etkileri lokal veya sistemiktir (6).

Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörleri ve Sitokinlerin Rolü

Büyüme faktörleri ve sitokinler yara iyileşmesinde önemli görevlere sahiptir (7). Büyüme faktörleri hücrelerin bölünmesi, migrasyonu, farklılaşması, protein ve enzim üretiminde rol alırlar. Büyüme faktörleri yara iyileştirici özelliklerini, angiogenezi ve hücreyel çoğalmayı uyarmak yoluyla gösterirler. Bu nedenle büyüme faktörleri yara iyileşmesinin tüm evrelerinde önemli bir yere sahiptir (8).

Sitokinlerin yara iyileşmesinde en önemli etkilerinden biri ise hücre bölünmesi üzerine olanıdır (5). Yara iyileşmesinin evreleri hemostaz, inflamasyon, proliferasyon, remodelling olarak sıralanabilir (3, 9, 10). Yara iyileşmesinin bu evreleri tavşanlar, kemirgenler, ruminantlar ve tüm memeli canlılarda benzerdir (1).

Hemostaz: Yaranın oluşmasıyla başlayan kanamanın durdurulduğu aşamaya hemostaz denir. Kanamayı durdurmaya yönelik mekanizmalar vazokonstriksiyon, trombosit tıkaçı, pıhtılaşma ve fibröz organizasyon şeklinde sıralanabilir (3, 11). Trombositlerden salınan bazı sitokinler vazokonstriksiyona neden olarak trombosit tıkaçının oluşumuna yol açar. Pıhtıyı oluşturan faktörler inflamatuvar etkiyi başlatan büyüme faktörleri ve sitokinleri salgırlar (1, 12). Bunlar

arasında trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü alfa ve beta (TGF α - β), fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) sayılabilir (13-15).

İnflamasyon: Pıhtı oluştuktan sonra başlayan inflamasyon aşamasında, ortama gelen nötrofil ve makrofajlarla yarada kontaminasyona neden olan mikroorganizma, yabancı cisim ve ölü doku artıkları fagosite edilerek dokunun yeniden yapılanması için uygun ortam oluşturulur (3). İnflamasyon evresinde, yara oluşumu ile başlayan tepkiye karşılık hücreyel ve vasküler yanıt oluşur. Pıhtılaşma mekanizmasında ortaya çıkan ürünler ve doku hasarı neticesinde oluşan nekrozdan kaynaklı faktörler yara bölgesinde damar dışı alana plazma geçişine ve ödeme sebep olurlar (5, 16).

İnflamasyon evresinin ilk hücreyel aktörü nötrofillerdir. İlk 24 saat içinde mikroorganizmalar ve yabancı cisimler yara bölgesinden uzaklaştırılmaya çalışılır. Enfeksiyon olmaması durumunda 2-3 günden sonra nötrofillerin sayıları azalır. Bu sırada ortama nötrofil granüllerinden jelatinaz, kollejenaz, elastaz gibi proteazlar salgılanarak nekroz debride edilir. Kollajen, TGF- β , tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), PDGF, lökotrien B4 (LTB4) ve platelet faktörü IV (PF-IV) monositler için en güçlü kemotaktik maddelerdir. Damar dolaşımındaki monositler yara bölgesinde etkinleşerek makrofajlara dönüşürler. Nötrofillerin o zamana kadar gerçekleştirdikleri görevlerini daha kuvvetli şekilde devam ettirerek, bakterilerin yok edilerek yara bölgesinden atılmasını sağlarlar. Yara bölgesine 48-96 saat içinde ulaşan makrofajlar, yara iyileşmesinde biyokimyasal ve hücreyel olayları etkileyen birçok sitokin ve büyüme faktörünü salgıladığından oldukça önemlidir. Makrofaj

kaynaklı sitokinler yeniden damarlanma, fibroblast göçü, çoğalması, kollajen üretimi ve yara kontraksiyonu ile ilişkilidir. TGF- β , insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-I), FGF-2, PDGF, TNF- α , IL-1 makrofaj kaynaklı sitokinlerin önemli üyelerindedir (12, 17).

Proliferasyon: Yaralanmadan sonraki 3-5. günlerde, nekrotik doku, kan pıhtısı, yabancı cisim ve enfeksiyonun ortadan kalktığı, yaklaşık 2 hafta kadar devam eden evredir (12, 18-20). Bu evrede yer alan basamaklar fibroblast göçü, kollajen sentezi, anjiogenez ve granülasyon dokusunun meydana gelmesi olarak sıralanabilir (21).

Yaralanma sonrası 3. günden itibaren yara bölgesinde sayıları artan fibroblastların yara bölgesine göç ederek proliferasyon oldukları kollajen birikimi süreci olarak tanımlanan fibroblast göçü evresidir (22). Endotel hücrelerin ve fibroblastların proliferasyonundan, trombosit ve aktive olmuş makrofajlardan kaynaklanan büyüme faktörleri ve sitokinler sorumludurlar (23). İnflamatuar hücrelerden ve ekstrasellüler fragmentlerden salgılanan IL-1, TNF- α , PDGF, EGF, FGF özellikle TGF- β 1 ve TGF- β 2 fibroblastların yara bölgesine göçünü, çoğalmasını ve kollajen üretimini stimüle etmektedir (12, 24). Fibroblastlar 2. haftada yara kontraksiyonunda görev almak üzere miyofibroblastlara dönüşürler (24).

Kollajen oluşumu yara iyileşmesinin 4-5. günlerinde başlamaktadır. Fibroblastlar tarafından üretilen kollajenler yara iyileşmesinin tüm aşamalarının önemli bir bileşenidir. Özellikle onarımın proliferatif ve yeniden şekillenme aşamalarında dokulara bütünlüğünü ve gücünü kazandırır (24, 25).

Anjiogenez, mevcut kan damarlarından yeni kan damarları gelişmesidir (26). Hemostaz

aşamasında salgılanan birçok anjiogenik faktör anjiyogenez teşvik eder. Endotel hücreleri FGF, VEGF, PDGF, anjiogenin, TGF- α , TGF- β gibi birçok anjiogenik faktöre cevap verir (27). Eş zamanlı gerçekleşen anjiyogenez ile birlikte, fibroblast proliferasyonu azalmakta, sağlanan oksijenle, olgunlaşmamış kollajen lifleri birbirleriyle çapraz bağlanarak olgun kollajeni meydana getirmektedir (24).

Granülasyon dokusunun gelişimi yara iyileşmesinin en belirgin göstergesidir (24). Yara oluşumunun yaklaşık 6. gününde yara dudakları arasındaki fibroblastlar, kollajen lifler ve kapıllarlar yara yüzeyine paralel bir durum alarak yara dudaklarını birbirine bağlar (28).

Yeniden Şekillenme (Remodeling): Yara iyileşmesinin son fazı olan yeniden şekillenme, yeni epitel ve skar doku oluşumu ile karakterizedir. Bu aşama 1-2 yıl veya daha uzun süre alabilir (29). Proliferasyon evresinde artan fibroblastlar kollajen sentezleyerek yara bölgesinde birikime neden olur. Yeniden şekillenme evresinde kollajen sentez ve yıkımı bir denge noktasına ulaşır. TNF- α , γ -interferon ve kollajenin kendisi sentezini baskılar (15). Kollajen yıkımından sorumlu olan matriks metalloproteinaz (MMP) enzimidir. MMP yarada fibroblast, makrofaj ve nötrofiller tarafından üretilir (15, 30, 31). Fibroblastlar tarafından yeniden sentezlenen kollajen daha düzenli ve epitele paralel şekilde dizilir. Yara iyileşirken, fibroblast ve makrofajların yoğunluğu azalır (10). Zamanla kılcal damar büyümesi durarak yara bölgesinde kan akışı ve metabolik aktivite azalır. Böylelikle kan damarları ve hücrelerin sayısı azalırken, direnci artmış bir skar dokusu oluşur (19, 25).

Yara iyileşmesinde rol alan başlıca büyüme faktörleri ve sitokinlerin kaynakları ve görevleri Tablo 1'de verilmiştir (7, 24, 32-35).

Tablo 1. Bazı büyüme faktörleri ve sitokinlerin kaynakları ve görevleri (7, 24, 32-35).

	Kaynağı	Görevleri
PDGF	Makrofajlar, trombositler, endotel hücreleri, keratonosit, kondrositler, düz kas hücreleri	Makrofaj ve nötrofil kemotaksisi ve proliferasyonu, fibroblast proliferasyonu, anjiogenez stimülasyonu, remodellinge yardımcı olma
TGF-α	Makrofaj, epidermal hücreler	Nötrofillerin aktivasyonunu, fibroblastların mitogenezini ve anjiogenezin stimülasyonunu sağlar
TGF-β	Trombositler, makrofajlar, nötrofiller, lenfositler, birçok doku ve hücre	İnflamasyon, anjiogenez, reepitelizasyon ve bağ doku rejenerasyonu, kollajen sentezini uyarma
EGF	Trombosit, keratonosit, makrofaj, fibroblast	Epitel hücre ve fibroblast proliferasyonu, anjiogenez ve kollejenaz aktivitesini uyarmak, reepitelizasyonu arttırmak
FGF	Keratonosit, fibroblast, makrofaj, endotelial hücreler, düz kas hücreleri, kondrositler	Anjiogenez uyarmak, endotel proliferasyonu ve motiliteyi arttırmak, neovaskülarizasyonu hızlandırmak
VEGF	Endotelial hücreler, makrofaj, keratonosit, fibroblast, düz kas hücreleri	Anjiogenez, sitokin sentez ve salınımı, düz kas hücre hiperplazisi, pıhtılaşma mekanizmasında rol oynar
IGF-I	Fibroblastlar, makrofajlar, hepatositler	PDGF ve FGF ile birlikte fibroblast proliferasyonunu uyarma, düz kas hücreleri, lenfositler ve kondrositler üzerinde uyarıcı etki yapma
TNF-α	Makrofajlar, T ve B hücreleri, büyük granüllü lenfositler	Fibroblast proliferasyonu, tümörler için sitotoksik
IL-1, IL-2	Makrofaj, nötrofil, bakteriyel ürünler, immun kompleksler, gama interferon, prostoglandin	Hemostaz, kollajen sentezi, proliferasyonda görevli, kemotaktik özelliğiyle epitel hücreleri ve tüm lökositleri etkiler
IL-3	T lenfositler, makrofajlar	Hematopoezi uyarır
IL-4	T helper hücreleri	B hücreleri ve IgE sentezini uyarır
IL-5	Th ₂ lenfositler	B lenfosit ve eozinofil stimülasyonu
IL-6	Th ₂ lenfositler	İnflamasyon
IL-7	Kemik iliği	Pre-B ve pre-T hücrelerini uyarır
IL-8	Fibroblastlar, endotel hücreler, monositler	T hücreleri ve nötrofil için kemotaktik faktördür
IL-10	Th ₂ hücreleri	Th ₁ hücrelerinin interferon- γ ve diğer sitokinlerin sentezini inhibe eder
IL-12	B hücreleri ve makrofajlar	İnferon- γ sentezini uyarır ve IL-2 ile sinerjistir

Büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin birçok hayvan modelinde yara iyileşmesini hızlandırdığına dair çalışmalar rapor edilmiştir (3, 32, 36, 37). Yapılan bir çalışmada (36) yara iyileşmesinde gümüş sülfadiazinin tek başına kullanımının yara iyileşmesine katkı sağlamadığı tespit edilirken, EGF ile birlikte uygulandığında yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği belirtilmiştir. Koyunlarda TGF- β 'nin yara iyileşmesi esnasında rejeneratif etkilerinin bulunduğu (38), kısa zamanlı PDGF uygulamasının köpeklerde fibroblast proliferasyonunu artırdığı (39) bildirilmektedir.

Diyabetik farelerde yapılan bir çalışmada (37) topikal olarak uygulanan VEGF'nin yara bölgesinde anjiyogenezi ve lenf anjiyogenezi artırarak yara iyileşmesini önemli ölçüde hızlandırdığı tespit edilirken, bir başka çalışmada (40) ratlarda venöz flep modelinde subdermal olarak verilen VEGF'nin flep yaşayabilirliğini artırdığı bildirilmektedir.

Sonuç

Verilen bilgiler ışığında yara iyileşmesine katılan moleküler ve hücrel elemanları ve olayları tanımlamak mümkündür. İyileşme sürecinde etkili mekanizmaların ve iyileşmeyi artıran faktörlerin anlaşılması yara iyileşmesinde daha iyi tedavi yaklaşımlarının ortaya konmasına olanak sağlayacaktır. Sunulan bu derlemenin literatüre ve veteriner hekimlere yararlı bir kaynak oluşturacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Karasu A, Bakır B. (2008). Yara ve Yara İyileşmesi. *Vet Cerrahi Derg.* 14(1): 36-43.
2. Barbul A. (2005). Wound healing. (In) *Schwartz's Principles of Surgery.* Brunicardi FC (editör). 8th edition. p. 223. Mc Graw-Hill.
3. Kaltahoğlu K. (2012). Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü'nün Yara Dokusu Oksidatif Olayları Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, s. 18-35, Ankara.

4. Beagley KW, Elson CO. (1992). Cells and cytokines in mucosal immunity and inflammation. *Gastroenterol Clin North Am.* 21: 347-366.
5. Güneş H. (1999). Sitokinlerin Hücre Döngüsü Üzerinde Etkileri. *Tr J of Biology.* 23: 283-292.
6. Kuby J. (1992). *Immunology.* 4th edition. WH Freeman and Company.
7. Uzun E. (2013). Diyabetik Ratlarda Topikal Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) Uygulamasının Yara Dokusundaki Oksidatif Olaylar Üzerine Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, s. 38-44, Ankara.
8. Steefos HH. (1994). Growth Factors and Wound Healing. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 28: 95-105.
9. Gence H. (2008). Fötal Yara İyileşmesi. *Ankara Univ Tıp Fak Mecm.* 61(3): 171-178.
10. Rohrich RJ, Robinson JB. (1999). Wound Healing and Abnormal Scars. *Selected Readings in Plastic Surgery.* 9(1): 1-35.
11. Çavuşoğlu H. (2001). *Tıbbi Fizyoloji.* 1. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara.
12. Stashak TS. (1991). *Principles of Wond Healing.* (In) *Equine Wound Management.* Statashak TS (editör). 1 st ed. s. 1-15. Lea&Febiger, Malvern, Pennsylvania.
13. Robson MC, Steed DL, Franz MG. (2001). Wound Healing: Biologic Features and Approaches to Maximize Healing Trajectories. *Curr Probl Surg.* 38: 72-140.
14. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. *The Basic Science of Wound Healing.* *Plast Reconstr Surg.* 117(7 suppl): 12-34.
15. Monaco JL, Lawrence WT. (2003). Acute Wound Healing an Overview. *Clin Plast Surg.* 30: 1-12.
16. Mast BA, Cohen IK. (2000). Normal Wound Healing. (In). *Plastic Surgery: Indications, Operations, Outcomes.* Bruce MA, Robert CR (editors). Chapter 5. Vol 1. s. 37-52. Mosby, St Louis.
17. Alves CC, Torrinhas RS, Giorgi R, Brentani MM, Logullo AF, Arias V, Mauad T, Silva LFF, Waitzberg L. (2010). Short-Term Specialized Enteral Diet Fails to Attenuate Malnutrition Impairment of Experimental Open Wound Acute Healing. *Nutrition.* 26: 873-879.
18. Richardson M. (2004). Acute Wounds: An Overview of the Physiological Healing Process. *Nurs Times.* 100: 50-53.
19. Hart J. (2002). Inflammation. 1: Its Role in the Healing of Acute Wounds. *J Wound Care.* 1: 205-209.
20. Beanes SR, Dang C, Soo C, Ting K. (2003). Skin Repair and Scar Formation: The Central Role of TGF- β . *Expert Reviews in Molecular Medicine.* 5(21): 1-11.
21. Diegelmann RF, Evans MC. (2004). Wound Healing: An Overview of Acute, Fibrotic and Delayed Healing. *Front Biosci.* 1: 283-289.

22. Rigler DJ. (1997). Inflammation and Repair. (In) Veterinary Pathology. Jones TC, Hunt RD, King NW (editors). s. 150-157, Williams&Wilkins, Pennsylvania.
23. Kalaycı G. (2002). Genel Cerrahi. I. Cilt. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
24. Kalay Z. (2011). Topikal EGF Uygulamasının Dorsolateral Eksizyonel Yaralarda Oksidan Olaylara Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, s. 5-29, Ankara.
25. Baum CL, Arpey CJ. (2005). Normal Cutaneous Wound Healing: Clinical Correlation with Cellular and Molecular Events. *Dermatol Surg*. 31: 674-686.
26. Konukoğlu D, Turhan SM. (2005). Anjiyogenezin Temel Moleküler Mekanizmaları ve Tümör Anjiyogenezini. *Cerrahpaşa J Med*. 36: 42-48.
27. Oeike Y, Ito Y, Maekawa H, Morisado T, Kubota Y, Akao M, Urano T, Yasanaga K, Suda T. (2004). Angiopoietin Related Growth Factor (AGF) Promotes Angiogenesis. *Blood*. 103: 3760-3765.
28. Güran Ş, Fen T, Tunca Y. (2004). Anjiyogenezis ve Anjiyogenik İlaçların Kanser Tedavisindeki Rolü. *T Klin Tıp Bil*. 24: 380-382.
29. Ramasastry SS. (2005). Acute wounds. *Clin Plast Surg*. 32: 195-208.
30. Toy LW. (2005). Matrix Metalloproteinases: Their Function in Tissue Repair. *J Wound Care*. 14: 20-22.
31. Mulder GD, Vande Berg JS. (2002). Cellular Senescence and Matrix Metalloproteinase Activity in Chronic Wounds. Relevance to Debridement and New Technologies. *J Am Podiatr Med Assoc*. 92: 34-37.
32. Ciğer S. Yara İyileşmesi ve Büyüme Faktörleri. Erişim:http://www.dermaneturk.com/yara_online/buyum_e_faktor.doc Erişim tarihi: 19.06.2017.
33. Losi P, Briganti E, Erico C, Lisella A, Sanguinetti E, Chiellini F, Soldani G. (2013). Fibrin-Based Scaffold Incorporating VEGF and bFGF-Loaded Nanoparticles Stimulates Wound Healing in Diabetic Mice, *Acta Biomaterial*. 13: 1742-1761.
34. Ekmekçi P, Bostancı S. (2002). Yara İyileşmesi. *Türkiye Klin Dermatol Derg*. 12: 114-120.
35. Abul K. Abbas, Lichtman Andrew H. (2015). *Cellular and Molecular Immunology*, 5th. Ed. Elsevier/Saunders, Philadelphia.
36. Lee ARC, Leem H, Jaegwan L, Park KC. (2005). Reversal of Sulfadiazine-Impaired Wound Healing by Epidermal Growth Factor. *Biomaterials*. 26: 4670-4676.
37. Saaristo A, Tammela T, Farkkila A, Karkkainen M, Suominen E, Herttuala S, Aitalo K. (2006). Vascular Endothelial Growth Factor-C Accelerates Diabetic Wound Healing. *Am J Pathol*. 169(3): 1080-1087.
38. Mohammed S, Pack AR, Kardos TB. (1998). The Effect of Transforming Growth Factor Beta One on Wound Healing, with or without Barrier Membranes, in a Class II Furcation Defect in Sheep. *J Periodontal Res*. 33: 335-344.
39. Wang HL, Pappert TD, Castelli WA, Cheigo Jr DJ, Shyr Y, Smith BA. (1994). The Effect of Platelet Derived Growth Factor on the Cellular Response of the Periodontium: An Autoradiographic Study on Dogs. *J Periodontol*. 65: 429-436.
40. Zhang F, Brooks D, Chen W, et al. (2006). Improvement of Venous Flap Survival by Application of Vascular Endothelial Growth Factor in a rat model. *Ann Plast Surg*. 56: 670-673.

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Ali Said DURMUŞ,
Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Cerrahi Anabilim Dalı, 23119, Elazığ
Telefon: +90 (424) 2370000/3853
E-posta: asdurmus@firat.edu.tr