



Diyabetik Ayak ve Epidermal Büyüme Faktörü

**Dr. M. Bülent Ertuğrul
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı**

Diyabetik Ayak Yaralarının Temel Tedavi İlkeleri

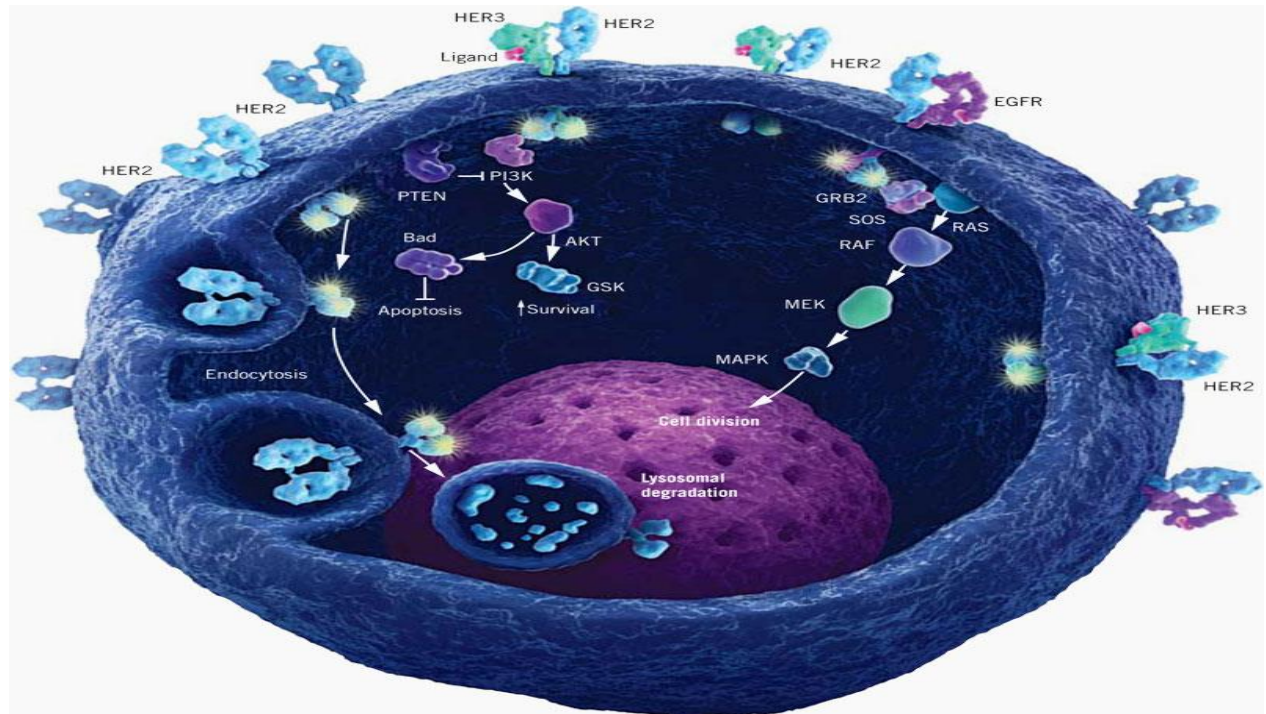
- Metabolik kontrol
- Debridman
- Uygun yara bakımı
- Lokal basıncın azaltılması
- İnfeksiyonun tedavisi
- Plastik cerrahi yöntemler (deri grefti vb.)
- Büyüme faktörleri
- Gereğinde revaskülarizasyon



-

Epidermal Büyüme Faktörü (EBF)

- EBF, büyük bir afinite ile hücre yüzeyindeki 'epidermal growth factor' reseptörlerine bağlanır ve reseptörün hücre içindeki protein-tirozin kinaz aktivitesini uyarır. Bu tirozin kinaz aktivitesi hücre içinde pek çok biyokimyasal değişikliğe neden olan sinyal ileti kaskadını başlatır; hücre içinde kalsiyum seviyeleri artar, glikoliz ve protein sentezi artar, DNA sentezine ve hücre büyümesine neden olan EGRF geni gibi genlerin ortaya çıkmasını artırır.



Epidermal Büyüme Faktörü (EBF) ve Yara İyileşmesi

- EBF'nin yara iyileşmesindeki mitojenik, motojenik ve hücre koruyucu etkileri aşağıdaki mekanizmaları uyarır;
 - Yara bölgesine giden üretken hücreleri
 - Anjiogenez, ekstrasellüler matriks'in birikmesi ve olgunlaşması benzeri granülasyon dokusunu
 - Miyofibroblast aktivasyonu, çoğalması ve gelişmesi ile yara kontraksiyonunu
 - Epitel hücrelerinin göçü, çoğalması ve gelişmesi ile yara alanının yüzeyinin yeniden kaplanması

Epidermal Büyüme Faktörü (EBF) ve Diyabette Yara İyileşmesi

- Diyabetik yaralarda;
 - Nötrofil, makrofaj ve ilgili sitokinlerin yara ortamında devamlı olarak bulunması, mikro-çevredeki yıkımı hazırlar ve matriks sentezi ve yıkım arasındaki denge bozulur.
- Diyabetik yaralarda büyüme faktörleri;
 - Yara yatağında enzimatik yıkımının artması nedeniyle azalır.
 - Diyabetik yarada azalması, yara iyileşmesini belirgin şekilde kısıtlar
- Artmış kan şekeri ve ona bağlı oluşan metabolitler EBF reseptörleri, fibroblastlar ve endotel hücreleri için toksiktir. Yara iyileşmesini geciktiren ayrı faktördür.

Epidermal Büyüme Faktörü (EBF) Topikal Uygulanması

- Yara yüzeyinde büyüme faktörünün varlığı, lezyonu kaplayan biyofilmdeki ve/veya sıvıdaki proteazların yıkımı nedeniyle kısıtlanır
 - Yara eksudasında proteoliz etkinliği
 - Yaraya uygulanan radyoaktif işaretli EBF'in proteaz ve reseptör endositozuna bağlı olarak hemen atılır ve çevre dokulara geçmez .
- Granülasyon dokusu yaranın derin dokularında oluşmaktadır.
 - Yara yatağından alınan biyopsi materyalinde, yüzeydeki fibroblastlarda bol miktarda prohebin, daha az EBF bulunur.
 - Prohebinler hücre siklusunu inhibe ederler.

Topikal Büyüme Faktörleri

- 4 randomize, çok-merkezli çalışma meta-analizi, 922 hasta
- İyi yara bakımı vs iyi yara bakımı + plasebo/becaplermin jel (100µg/g ve 30µg/g)
- Hastaların %95'inde yara büyüklüğü $\leq 10 \text{ cm}^2$ dir.
- 100µg/g becaplermin plasebo'ya göre tam iyileşmeyi %39 arttırmış ve iyileşme için geçen zamanı kısaltmıştır.
- Alt-analizinde $\leq 5 \text{ cm}^2$ den küçük yaralarda daha etkin olduğu bulunmuştur.

Smiell JM et al .*Wound Repair Regen* 1999;7 (5): 335-46

- Randomize, plasebo kontrollü, 61 hasta
- % 0.04 hEBF ve % 0.02 hEBF
- Hastaların hepsi Wagner I ve II, nöropatik yaralar ve büyüklükleri $\leq 10 \text{ cm}^2$
- BMI'leri düşük, off-loading uygulanmamış
- Yara iyileşmesi oranları plasebo % 42, %0.02 %57, %0.04 %95

Tsang MW et al. *Diabetes Care* 2003;26:1856-61

Epidermal Büyüme Faktörü (EBF) Topikal Uygulanması

- Epidermal Büyüme Faktörü Topikal Uygulanması

Klinik Veriler;

- 50, 10 ve 2 μ g ile hayvanlar üzerinde topikal hEBF çalışması
- En yüksek doz etkinlik (re-epitelizasyon) göstermiştir, diğer dozlar etkili bulunmamıştır.
- Yaraların eksudasında proteolitik aktivitenin arttığı bulunmuştur.
- Topikal uygulanan EBF'in yara iyileştirici etkisinin proteazlar tarafından indirgendiği sonucuna varılmıştır.

Berlanga J et al. *Biotechnologia Aplicada* 1998;15:83-87

Yara içi «*Epidermal Büyüme Faktörü*» uygulaması ve Diyabetik Ayak Tedavisi

Faz II Çalışma



Intralesional injections of Citoprot-P® (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation

José I Fernández-Montequín, Ena Infante-Cristiá, Carmen Valenzuela-Silva, Neobalis Franco-Pérez, William Savigne-Gutierrez, Heriberto Artaza-Sanz, Lourdes Morejón-Vega, Cecilio González-Benavides, Osvaldo Eliseo-Musenden, Elizeth García-Iglesias, Jorge Berlanga-Acosta, Ricardo Silva-Rodríguez, Blas Y Betancourt, Pedro A López-Saura, for the Cuban Citoprot-P Study Group*

Fernández-Montequín JI, Infante-Cristiá E, Valenzuela-Silva C, Franco-Pérez N, Savigne-Gutierrez W, Artaza-Sanz H, Morejón-Vega L, González-Benavides C, Eliseo-Musenden O, García-Iglesias E, Berlanga-Acosta J, Silva-Rodríguez R, Betancourt BY, López-Saura PA, for the Cuban Citoprot-P Study Group. Intralesional injections of Citoprot-P® (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. Int Wound J 2007;0:1–11.

ABSTRACT

To investigate the efficacy and safety of recombinant human epidermal growth factor (rhEGF) in advanced diabetic foot ulcers (DFU) A double-blind trial was carried out to test two rhEGF dose levels in type 1 or 2 diabetes patients with Wagner's grade 3 or 4 ulcers, with high risk of amputation. Subjects were randomised to receive 75 (group I) or 25 µg (group II) rhEGF through intralesional injections, three times per week for 5–8 weeks together with standardised good wound care. Endpoints were granulation tissue formation, complete healing and need of amputation. Safety was assessed by clinical adverse events (AEs) and laboratory evaluations.

Yara içi «*Epidermal Büyüme Faktörü*» uygulaması ve Diyabetik Ayak Tedavisi

Faz II Çalışma

Çift kör, randomize, çok merkezli n=41

Grup I : 75 µg Heberprot-P ile tedavi (n=23)

Grup II : 25 µg Heberprot-P ile tedavi (n=18)

- ❖ Wagner Sınıflandırması Grade 3/4
- ❖ Yanıt değerlendirmesi-granülasyon (sonlanım noktası)
 - ❖ Yetersiz yanıt < %25
 - ❖ Minimal yanıt % 25-50
 - ❖ Kısmi yanıt % 50-75
 - ❖ Tam yanıt % 75-100
- ❖ Hastaların lezyon alanı **ortalamaları 20 cm²** ' den fazladır.
- ❖ Haftada 3 kez, 25µg veya 75µg Heberprot-P, intralezyonal

Yara içi «*Epidermal Büyüme Faktörü*» uygulaması ve Diyabetik Ayak Tedavisi

Faz II Çalışma- Etkinlik sonuçları

İntralezyonel EGF Uygulama Sonrası Granülasyon yanıtları (5. Hafta Sonunda)

Yanıtlar	Grup I (75 µg)	Grup II (25 µg)
	(N=23)	(N=18)
5. hafta sonunda		
Tam Yanıt	17 (%73.9)	9 (%50.0)
Kısmi Yanıt	2 (%8.7)	2 (%11.1)
Minimum Yanıt	0 (%0)	2 (%11.1)
Yanıt Yok	4 (%17.4)	5 (%27.8)

Yara içi «*Epidermal Büyüme Faktörü*» uygulaması ve Diyabetik Ayak Tedavisi

Faz II Çalışma- Etkinlik sonuçları

İntralezyonel EGF Uygulama Sonrası Granülasyon yanıtları (8.Hafta Sonunda)			
	Yanıtlar	Grup I (75 µg) (N=23)	Grup II (25 µg) (N=18)
8. hafta sonunda	Tam Yanıt	19 (%82.6)	11 (%61.1)
	Kısmi Yanıt	0	0
	Minimum Yanıt	0	2 (%11.1)
	Yanıt Yok	4 (%17.4)	5 (%27.8)

Yara içi «*Epidermal Büyüme Faktörü*» uygulaması ve Diyabetik Ayak Tedavisi

Faz III Çalışma



Intra-lesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study

José I Fernández-Montequín, Carmen M Valenzuela-Silva, Odalys González Díaz, William Savigne, Natasha Sancho-Soutelo, Fidel Rivero-Fernández, Pablo Sánchez-Penton, Lourdes Morejón-Vega, Heriberto Artaza-Sanz, Aristides García-Herrera, Cecilio González-Benavides, Carlos M Hernández-Cañete, Alberto Vázquez-Proenza, Jorge Berlanga-Acosta, Pedro A López-Saura, for the Cuban Diabetic Foot Study Group*

Fernández-Montequín JI, Valenzuela-Silva CM, González Díaz O, Savigne W, Sancho-Soutelo N, Rivero-Fernández F, Sánchez-Penton P, Morejón-Vega L, Artaza-Sanz H, García-Herrera A, González-Benavides C, Hernández-Cañete CM, Vázquez-Proenza A, Berlanga-Acosta J, López-Saura PA, for the Cuban Diabetic Foot Study Group. Intra-lesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Int Wound J*. 2008; 6:432-443

Yara içi «*Epidermal Büyüme Faktörü*» uygulaması ve Diyabetik Ayak Tedavisi

Faz III Çalışma

Çift kör, randomize, çok merkezli, plasebo kontrollü n=149

Grup I : 75 µg Heberprot-P ile tedavi (n=53)

Grup II : 25 µg Heberprot-P ile tedavi (n=48)

Grup III : Plasebo (n=48)

❖ Wagner Sınıflandırması Grade 3/4

❖ Yanıt değerlendirmesi-

❖ 2 hafta sonunda tam ya da kısmi yanıt oranı

❖ Yetersiz yanıt < %25

❖ Minimal yanıt % 25-50

❖ Kısmi yanıt % 50-75

❖ Tam yanıt % 75-100

❖ Hastaların lezyon alanı **ortalamaları 20 cm²** ' den fazladır ve yarısından fazlası **iskemik**

❖ Haftada 3 kez, 25µg veya 75µg Heberprot-P veya plasebo, intralezyonal

Yara içi «*Epidermal Büyüme Faktörü*» uygulaması ve Diyabetik Ayak Tedavisi

Faz III Çalışma- Etkinlik sonuçları

Tedavinin 2. Haftası Sonunda Granülasyon Yanıt			
	Grup I (75 µg) (N=53)	Grup II (25 µg) (N=48)	Grup III (placebo) (N=48)
Tedavinin 2.haftası sonunda			
Tam + Kısmi yanıt (≥ %50 granülasyon)	44 (%83.1)	34 (%70.8)	19 (%39.6)
Kontrol grubuna karşı farklılık (%95 CI)	%43.8 (24.3; 62.6)	%31.2 (10.3; 52.2)	

Yara içi «*Epidermal Büyüme Faktörü*» uygulaması ve Diyabetik Ayak Tedavisi

Faz III Çalışma-Etkinlik Sonuçları

Tedavinin Sonunda Granülasyon Yanıt (8. Hafta)			
	Grup I (75 µg) (N=53)	Grup II (25 µg) (N=48)	Grup III (placebo) (N=48)
Tedavi Bitiminden Sonra			
Tam yanıt (>%75 granülasyon)	46 (%86.8)	34 (%70.8)	28(%58.3)
Kontrol grubuna karşı farklılık (%95 CI)	%28.5 (9.8; 47.1)	%12.5 (-8.6; 33.6)	

Yara içi «*Epidermal Büyüme Faktörü*» uygulaması ve Diyabetik Ayak Tedavisi

Yan Etkiler	75µg N=116		25µg N=181		Plasebo N=48	
	N	%	N	%	N	%
Uygulama yerinde ağrı	21	18.1	52	28.7	20	41.7
Uygulama yerinde yanma hissi	26	22.4	25	13.8	14	29.2
Titreme	34	29.3	18	9.9	2	4.2
Lokal infeksiyon	20	17.2	18	9.9	8	16.7
Üşüme	30	25.9	15	8.3	1	2.1
Ateş	9	7.8	18	9.9	6	12.5
Anemi	5	4.3	5	2.8	5	10.4
Kusma	7	6.0	4	2.2	1	2.1
Lezyonda yanma	9	7.8	2	1.1	0	
Bulantı	5	4.3	3	1.7	2	4.2
Göğüs Ağrısı	3	2.6	4	2.2	0	

Yara içi «*Epidermal Büyüme Faktörü*» uygulaması ve Diyabetik Ayak Tedavisi



Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) in chronic diabetic foot ulcer: treatment up to complete wound closure

José I Fernández-Montequín, Blas Y Betancourt, Gisselle Leyva-Gonzalez, Ernesto L Mola, Katia Galán-Naranjo, Mayte Ramírez-Navas, Sergio Bermúdez-Rojas, Felix Rosales, Elizeth García-Iglesias, Jorge Berlanga-Acosta, Ricardo Silva-Rodriguez, Mariana García-Siverio, Luis H Martínez

Fernández-Montequín JI, Betancourt BY, Leyva-González G, Mola EL, Galán-Naranjo K, Ramírez-Navas M, Bermúdez-Rojas S, Rosales F, García-Iglesias E, Berlanga-Acosta J, Silva-Rodríguez R, García-Siverio M, Martínez LH. Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) in chronic diabetic foot ulcer: treatment up to complete wound closure. Int Wound J 2009;6:51-57.

Yara içi «*Epidermal Büyüme Faktörü*» uygulaması ve Diyabetik Ayak Tedavisi

Pilot çalışma, n=20,

Haftada 3 kez, 75 µg Heberprot-P, intralezyonal

- ❖ Wagner Sınıflandırması Grade 3/4
- ❖ Tam yara kapanması
- ❖ Hastaların lezyon alanı **ortalamaları 16.3 cm²** ' dir.
- ❖ Haftada 3 kez, 75µg Heberprot-P, intralezyonal

Parametre	Sonuçlar
Tam granülasyon oranı	*20 hasta (% 100)
Tam granülasyona kadar geçen süre	23.6±3.8 gün (95% CI; 15.6-31.5)
Tam yara iyileşmesi	*17 hasta (% 85) (95% CI: 0.64–0.95)
Amputasyon oranı	0 (%0)
Relaps (6 ay sonra)	1

* 3 hasta,ürünle ilgili olmayan sebeplerden dolayı tedaviyi kendi isteği ile bırakmıştır.

Yara içi «*Epidermal Büyüme Faktörü*» uygulaması ve Diyabetik Ayak Tedavisi

Çalışmadan Vaka Örnekleri



A/B/C;
İleri evre nöropatik ülser ve abse

A; Tedavi öncesi

B; Dorsum-plantar komünikasyon

C; Tedavi sonrası



D/E/F;
**İleri evre iskemik ülser ve
osteomyelit**

D; Tedavi öncesi

E; Tedavi sonrası

F; Takip sonrası

Yara içi «*Epidermal Büyüme Faktörü*» uygulaması ve Diyabetik Ayak Tedavisi



Impact of epidermal growth factor on the treatment of diabetic foot ulcers

Wilver Velázquez¹, Alfredo Valles², Walfrido Curbelo³

Hospital General Docente "Guillermo Domínguez López"

Puerto Padre, Las Tunas, Cuba

E-mail: fe.tunas@infomed.sld.cu

ABSTRACT

Yara içi «*Epidermal Büyüme Faktörü*» uygulaması ve Diyabetik Ayak Tedavisi

n=32

Haftada 3 kez, 75 µg Heberprot-P, intralezyonal

- ❖ Wagner Sınıflandırması Grade 3/4 göre tedaviyi değerlendirmek
- ❖ Bu çalışmaya dahil edilen hastaların **yaklaşık % 50' si, 70 yaşın** üzerindedir.
- ❖ Haftada 3 kez, 75µg Heberprot-P, intralezyonal

	DA (n=10) Wagner III, sayı	DA (n=22) Wagner IV, sayı	Toplam	
			Sayı	%
Granülasyon ve Tam skatrizasyon	9	20	29	90,62
Ampütasyon	1	2	3	9,38
Tedavi süresi	46.5 ±8.9 gün			

Yara içi «*Epidermal Büyüme Faktörü*» uygulaması ve Diyabetik Ayak Tedavisi



Çalışmadan vaka rnekleri

- A. İlk bařvuru
- B. 12 uygulama sonrası
- C. 16 uygulama sonrası
- D. 92. günde tam iyileşme

- Hasta 1 :

- 54y, kadın, DI Tip II 15 yıl,
glibenklamid, 4 cm² büyüklüğünde
travma sonrası açılan yara, Wagner
IV,

Tedavi öncesi



Tedavi sonrası granülasyon



Tam iyileşme

(60 gün sonrası- 21 uygulama sonrası)

- Hasta 2 :

- 53 y, erkek, DI Tip II 10 yıl, insülin ve glibenclamid, sigara içiyor ve alkol kullanıyor, araba pedalı ile oluşan yara
- Hastada yüksek ateş, sol plantar alanda abse, vasküler muayenede bilateral arteriyel nabız alınamıyor
- 21 intralezyonel EBF uygulaması yapıldı

Tedavi uygulaması



42.gün - Tam granülasyon



83. gün – Tam iyileşme

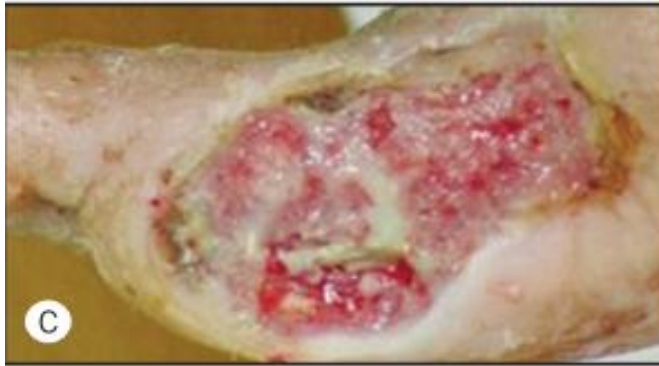
- Hasta 3 :

- 73 y, kadın, DI Tip II 25 yıl, glibenklamid kullanıyor,
- Sağ ayak ilk metatarsal bölgede ağrı ve eritrosiyonatik lezyon, pürülan sekresyon, enfekte ve iskemik DA ile hospitalize edilmiş.
- Wagner III

Başlangıç



15.Uygulama - 5.hafta



24. Uygulama – 8.hafta



3 ay sonra

- Hasta 4 :

- 57y, erkek, insülin kullanıyor,
- Posterior ve pedial nabız alınamayan iskemik bileşenli bir lezyon.
- Tedavi öncesi suprakondillar ampüstasyon önerildi.



✓ Hasta 18 intralezyonel EBF uygulaması ile 51 günde tedaviyi tamamlamıştır.

- Hasta 5 :

- 45 y, erkek, DI Tip II 15 yıl, oral hipoglisemik ve insülin, HT
- Travma sonrası halluks düzeyinde lezyon
- Sol ayak tümüyle şişmiş, 1. ve 2. parmaklarda eritem, ayaktan bacağın alt 1/3 ne kadar hipertermi, halluks tabanı kahverengi ve koyu sekresyon, periferik ve pedial nabızlar mevcut
- Wagner III (kemik tutulumu)

Tedavi öncesi



5. Uygulama



5. Uygulama' dan 2 hafta
sonrası



8. Hafta – Tam iyileşme

Rekombinat İnsan Epidermal Büyüme Faktörü (HEBERPROT - P®)

İNDİKASYONU

- ❖ HEBERPROT-P diğer konvansiyonel tedaviler ile birlikte 1 cm²'den daha büyük alanda nöropatik ve iskemik ülseri olan hastaların Evre III ve IV Wagner sınıflandırmasındaki diyabetik ayak tedavisinde faydalı granülasyon dokusunun oluşumunu uyarmak ve böylece ikincil iyileşme veya cilt otograftı ile yaranın kapanması amacıyla kullanılmaktadır
- ❖ HEBERPROT-P Sağlık Bakanlığı Yurtdışı ilaç kullanım listesine özel onay gerektirmeyen ürün olarak 15 Mayıs 2012'de eklenmiştir.

Rekombinat İnsan Epidermal Büyüme Faktörü (HEBERPROT - P®)

HEBERPROT UYGULAMASINDA ÖNERİLER

- HEBERPROT-P, diyabetik ayak ülserinde (DAÜ) daima uygun bir bakımla ve debridman, infeksiyon tedavisi gibi konvansiyonel tedavilerle birlikte uygulanmalıdır.

Rekombinat İnsan Epidermal Büyüme Faktörü (HEBERPROT - P®)

POZOLOJİ : **75 µg** (5 mL enjeksiyonluk su içinde seyreltilmiş halde)

UYGULAMA SIKLIĞI : **Haftada 3 kere**, perilezyonal ve intralezyonal enjeksiyon şeklinde uygulanmalıdır.

UYGULAMA SÜRESİ : - tam lezyon granülasyonu elde edilinceye kadar, ya da

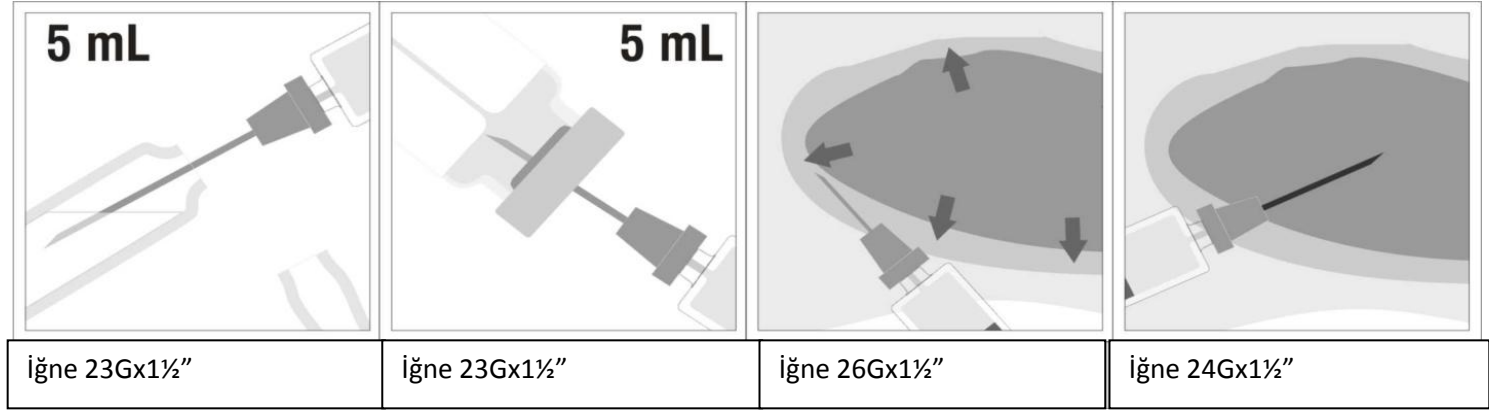
- graft ile lezyon kapanana, ya da

- lezyon tamamen kapanınca veya lezyonel alan **1 cm²'nin** altına indiğinde, ya da

- **maksimum 8 haftalık** tedavi

Rekombinat İnsan Epidermal Büyüme Faktörü (HEBERPROT - P®)

UYGULAMA ŞEKLİ



Öncelikle lezyonların en temiz bölgeleri infiltre edilmelidir. Enfeksiyonun bir yerden ötekine bulaşmasını engellemek için farklı ponksiyon bölgelerinde iğnelerin değiştirilmesi gerekir. Ardından ortamın nemli ve temiz tutulması amacıyla lezyon salin çözeltisi ile ıslatılmış gazlı bez ile örtülmelidir.





INTERNATIONAL WORKING GROUP ON THE DIABETIC FOOT

<http://www.iwgdf.org>



**KLİMİK DERNEĞİ DİYABETİK AYAK İNFEKSİYONLARI
ÇALIŞMA GRUBU**

<http://www.klimik.org.tr>

Teşekkür Ederim...