

Epidermal Büyüme Faktörü Türkiye'de Uygulama Yapılan İlk Üç Hasta

M. Bülent ERTUĞRUL, M. Özlem SAYLAK-ERSOY, Çetin TURAN,
Barçın ÖZTÜRK, Serhan SAKARYA

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

- ❖ Diyabetik ayak yaraları diyabetin en yaygın komplikasyonlarından biri olup bu hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.
- ❖ Geleneksel yara bakım tedavilerine, debridman, revaskülarizasyon ve infeksiyon durumunda antibiyotik tedavisine karşın bazı hastaların tedavisinde başarı sağlanamamaktadır.
- ❖ Epidermal büyüme faktörü (Heberprot-P) Genetik Mühendislik ve Biyoteknoloji Merkezi (CIGB, Havana-Küba) araştırmacıları tarafından 1990'lı yılların ortalarında üretilmiştir.
- ❖ 2000'li yılların sonlarında Küba başta olmak üzere özellikle Latin Amerika ülkelerinde kullanılmaya başlanmış ve diyabetik ayak yaralarının tedavisinde iyi sonuçlar vermiştir.
- ❖ Biz ülkemizde ilk kez Sağlık Bakanlığı'ndan "İndikasyon Dışı İlaç Kullanım Onayı" alarak diyabetik ayak yarası bulunan üç hastamızda epidermal büyüme faktörü kullandık.

Olgu 1

- ❖ S.O. 64 yaşında, kadın hasta,
- ❖ 59 kg ağırlığında, 1.50 m boyunda,
- ❖ 15 yıldır şeker hastası,
- ❖ Hipertansiyonu dışında biline hastalığı yok
- ❖ Oral antidiyabetik kullanıyor
- ❖ Sol ayakta yara yakınması nedeniyle yaşadığı Almanya'da doktora başvurmuş ve diz altı amputasyon önerilmiş
- ❖ Diyabetik ayak infeksiyonu (PEDİS Evre 4) tanısı ile servisimize yatışı yapılan hastaya geniş yara yeri debridmanı yapıldı
- ❖ Doku kültüründe metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* üredi ve ampisilin/sulbaktam ile tedaviye başlanarak infeksiyonu kontrol altına alındı



Uygulama Öncesi

❖ Geniş doku kaybı nedeniyle, literatürdeki benzer hastalardaki uygulamaların sonuçlarına dayanarak Sağlık Bakanlığı'ndan "İndikasyon Dışı İlaç Kullanım Onayı" alınıp **gün aşırı 75 μ gr intralezyonel epidermal büyüme faktörü (Heberprot-P)** uygulanmasına karar verildi.

Uygulamadan görüntüler



2. uygulama



6. uygulama



12. uygulama



18. uygulama



Deri grefti sonrası



Tedavi sonucu

Olgu 2

- ❖ H.S. 58 yaşında, erkek hasta,
- ❖ 65 kg ağırlığında, 1.68 m boyunda,
- ❖ 11 yıldır şeker hastası,
- ❖ Bilinen başka bir hastalığı (hipertansiyon vb.) ve sigara kullanım öyküsü yok,
- ❖ Sol ayak 4. ve 5. parmaklarda infeksiyon (PEDİS Evre 3) yatırıldı
- ❖ Doku kültüründe *Pseudomonas aeruginosa* üredi, duyarlı olduğu siprofloksasin tedavisi başlandı.

Olgu 2

- ❖ İnfeksiyonu kontrol edilemeyen hastanın önce 4. ve 5. parmakları, sonra diğer parmakları metatars düzeyinde ampute edildi.
- ❖ Alınan örnekten çoğul dirençli *P. aeruginosa* üredi, değişik antibiyotikler kullanıldı (doripenem, amikasin, kolistin) ancak yüzeysel infeksiyonu devam etti.
- ❖ Antibiyotikler kesilerek, sık debridman ve yara bakımı ile hastanın tedavisi önce yatarak daha sonra ayakta sürdürüldü.

Klinik izlem sırasında görüntüler





Uygulama Öncesi

❖ Altıncı ayda yaranın yeterli kapanmaması üzerine gün aşırı literatürdeki benzer hastalardaki uygulamaların sonuçlarına dayanarak Sağlık Bakanlığı'ndan "İndikasyon Dışı İlaç Kullanım Onayı" alınıp **gün aşırı 75 μ gr intralezyonel epidermal büyüme faktörü (Heberprot-P)** uygulanmasına karar verildi.

Uygulamadan görüntüler



2. uygulama



9. uygulama



11. uygulama



14. uygulama

Olgu 3

- ❖ S.N. 86 yaşında, kadın hasta,
- ❖ 72 kg ağırlığında, 1,64 m boyunda,
- ❖ 35 yıldır şeker hastası,
- ❖ Hipertansiyonu dışında bilinen bir hastalığı yok
- ❖ İnsülin tedavisinde,
- ❖ Sol ayak 2. parmakta nekrotik yara ve ayağın tümünde selülit yakınmaları var
- ❖ Diyabetik ayak infeksiyonu (PEDİS Evre 3) tanısı ile servisimize yatırılı yapılan hastaya ortopedi tarafından 2. parmak ampute edildi.
- ❖ Doku kültüründe metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* üredi ve ampisilin/sulbaktam ile tedaviye başlandı

Olgu 3

- ❖ Enfeksiyonu kontrol edilemeyen hastaya metatars seviyesinde amputasyon uygulandı. Altıncı haftada yara pansumanı ve antibiyotik tedavisinin devamı önerilerek taburcu edildi.
- ❖ İki hafta sonra yara yerinde akıntısı başlayan hasta yeniden yatırıldı, doku kültüründe metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok üredi. Daptomisin tedavisi başlandı
- ❖ Hastaya dolaşım yetmezliği olması nedeniyle ortopedi bölümü tarafından diz altı amputasyon önerildi.

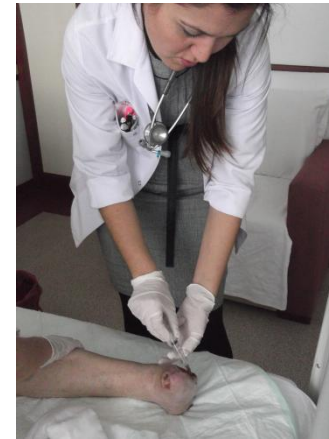


Uygulama Öncesi

❖ Diz altı amputasyonun hasta açısından risk içermesi ve yaranın medikal olarak kapatılıp deri grefti için hazırlanması amacıyla Sağlık Bakanlığı'ndan "İndikasyon Dışı İlaç Kullanım Onayı" alınıp **gün aşırı 75 μ gr intralezyonel epidermal büyüme faktörü (Heberprot-P)** uygulanmasına karar verildi.



2. uygulama



5. uygulama



9. uygulama



12. uygulama



15. uygulama



19. uygulama



21 uygulama sonrası

Hastaların özellikleri ve tedavi sonuçları

Olgu	Yaş	Cinsiyet	Ayak yarası	PEDIS enfeksiyon evresi	Heberprot-P uygulama sayısı	Sonuç
1	64	Kadın	Sol ayakta yaygın nekrotik yara	4	18	Doku gelişmesi sağlandı, deri grefti uygulanarak yara kapatıldı
2	58	Erkek	Sol ayak 4. ve 5. parmakta nekrotik yara	3	14	Yarada küçülme sağlandı, deri grefti için bekliyor
3	86	Kadın	Sol ayak 2. parmakta nekrotik yara ve ayağın tümünde selülit	3	21	Yarada küçülme sağlandı, deri grefti için bekliyor

Yan Etkiler

Yan etki	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Uygulama yerinde ağrı	Evet	Hayır	Hayır
Titreme	Evet	Evet	Evet
Bulantı	Evet	Evet	Hayır
Kusma	Evet	Hayır	Hayır
Ateş	Hayır	Hayır	Hayır
İkincil infeksiyon	Hayır	Hayır	Hayır
Premedikasyon gereksinimi	Evet	Hayır	Hayır

Tartışma

Epidermal büyüme faktörünün (Heberprot-P) hedeflediği temel terapötik indikasyon, Wagner III ve IV olan ve en az %90 amputasyon riskine sahip, klinik ve patolojik karmaşıklıkları nedeniyle prognozu çok sınırlı olan kronik lezyonları içerir.

Yapılan ilk klinik çalışmada Wagner III ve IV ayak lezyonu olan 29 hasta çalışmaya alınmış ve granülasyon dokusu oluşana kadar haftada 3 gün 8 hafta 25 μg veya total 500 μg intralezyonal EBF kullanılmış hastaların 25'inde (%86) granülasyon dokusu gelişmiş tedavi sonucunda 17 hastada (% 59) amputasyona gerek kalmadan yara kapanmış, bir yıllık izlemde sadece 1 hastada rekürrens gelişmiştir.

❖ İkinci çalışma kontrollü, çift kör, randomize ve çok merkezli olarak uygulanmış ve Grup I (N=23) 75 µg EBF, grup II (N=18) 25 µg olarak randomize edilmiştir.

❖ Grup I ve II' de tam yanıt sırasıyla 19 (%82.6) ve 11 (%61.1) hastada alınmıştır. Tedavi sonunda tam yanıt alınan hastaların tümünde lezyonun en az %98'i granülasyon dokusu ile kapanmıştır.

❖ Lezyonlar Grup I'de 13 (%56.5) ve Grup II'de hastalarında 9 (%50.0) hastada parsiyel olarak kapanmıştır

❖ 15 hastadan (grup I: N=5 ve grup II: N=10) histopatolojik çalışma için örnek alınmıştır (yanıt veren (N=9) ve yanıt vermeyen (N=6)). EBF tedavisinin granülasyon dokusu oluşumunu uyardığı, fibroblast ve anjiyoblast proliferasyonunu artırdığı ve apoptotik süreci kontrol ettiği gösterilmiştir. Her dönemde granülasyon dokusu artış oranı her iki grupta da değerlendirilmiş ve başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

❖ Advers olay çalışmaya katılan hastaların %58.5'inde ortaya çıkmıştır. En yaygın ortaya çıkan olaylar: lokal enfeksiyon (%19.6), uygulama yerinde yanma ve ağrı (%17.1), titreme (%14.6), üşüme (%12.2) ve ateştir (%9.8). Tedavi sonrası 12 aylık izlemde ürün ile ilişkili uzun süreli izlem advers etkisi bildirilmemiştir.

SONUÇ

- ❖ Epidermal büyüme faktörü kullandığımız 3 hastamızda da sonuçlar olumludur.
- ❖ Bu tedavi, standart tedaviler ile yeterli yanıt alınamayan hastalarda bu tedavileri gereğinde kesmeden uygulanabilir.
- ❖ Yapılan çalışmalar özellikle amputasyon kararı verilen hastalar için umut vericidir. Bizim iki hastamızda da (olgu 1 ve 3) EBF ile amputasyona gerek kalmadan hastaların yaraları tedavi edilmiştir.

Teşekkür Ederim

