

Kronik Yara ve İnfeksiyonlarında Antiinfektif Solüsyonlar



PROF. DR. SERHAN SAKARYA

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ A.D

Kronik yaralar



Normal iyileşme süreci bozulmuştur



Gecikmiş iyileşme, mikroorganizma için iyi bir niştir



Mikroorganizmanın yaşamı için uygun olmayan ortam

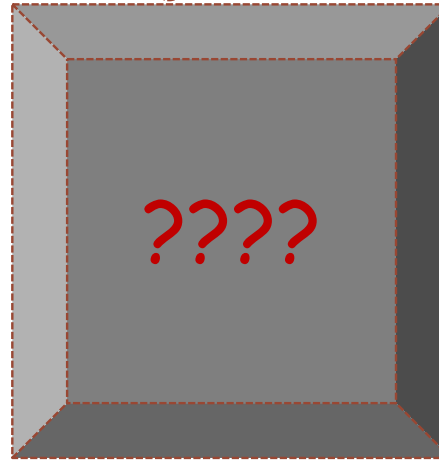
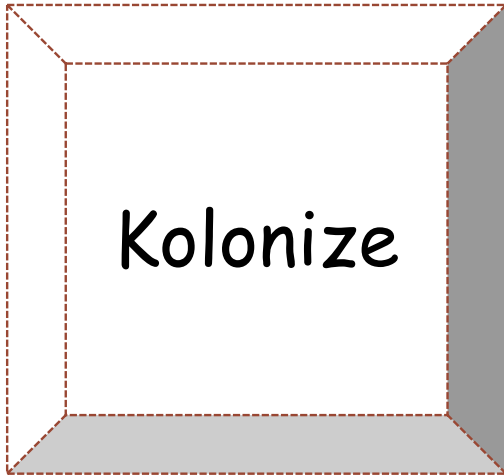


Biyofilm gelişimi



Biyofilm altındaki mikroorganizmanın bağışık sistem ve Antibiyotik etkisinden kaçarak yaşamını sürdürebilme

Kronik yaralarda enfeksiyon



Kronik yaralarda enfeksiyon düşündüren bulgular



- Anormal doku granülasyonu
- Yara yüzeyindeki granülasyon dokusunda kanamalar
- Granülasyon dokusunda epiteliyal köprülenme ve cep oluşumu
- Yaranın çatlaması ve genişlemesi
- Yarada kırmızı-yeşil-siyah renk değişimi.
- İnflamasyon bulgularının artması ve abse oluşumu
- Koku, ağrı, eksuda ve çevre dokuda maserasyonun ↑
- İyileşmede geikme

Tedavi



- Debridman
 - Cerrahi
 - Mekanik
 - Otolitik
 - Enzimatik
 - Biyolojik (Maggot)
- Antibiyoterapi
 - Sistemik ?
 - Lokal
- Negatif basınçlı yara tedavisi
- Flep/Greft cerrahisi



Topikal Antimikrobiai Ajanlar

Neden topikal tedavi?



- Mikroorganizma varlığının kesin tanımlanma sorunu
 - Enfeksiyon ↔ Kolonizasyon
 - Sistemik kullanım sonrası kronik yara bölgesinde etkin antimikrobiyal varlığı
 - ✦ Vasküler problemler
 - ✦ Enfekte dokuya antimikrobiyal penetrasyonu
 - Toksisite
 - Etkinlik süresi
 - Direnç gelişimi
 - Biyofilm üzerine etkinlik

Topikal antienfektif gereksinimi



- Temiz yarada enfeksiyon profilaksisi
- Cerrahi alan enfeksiyonlarının engellenmesi
- Katater ilişkili enfeksiyonların engellenmesi
- Yanık enfeksiyonlarının engellenmesi
- Bakteri taşıyıcılığının engellenmesi



Avantajları

- Enfeksiyon bölgesinde yüksek konsantrasyon
- Az tüketim, toksisite, yan etki ve maliyet
- Direnç gelişiminin azaltılması
- Yara bölgesine direkt ve kolay uygulama
- Hasta mobilizasyonu

Dezavantajları

- Zayıf doku penetrasyonu
- Lokal hipersensitivite
- Lokal cilt florasında değişim
- Doz ayarlamada güçlük
- Sık uygulama gereksinimi
- Kontaminasyon riski
- Geniş yaralarda sistemik etki.



- Topikal antimikrobiale Wirkstoffe
 - Antibiotika
 - Antiseptika

Formları



- **Merhem**
 - Kalıcıdır
 - Kolay kapatır %5-%10 genişlik)
 - Kuru lezyonlar için uygundur
- **Krem**
 - Az kalıcıdır
 - Kolay uygulanır
 - Nemli yaralarda kullanılabilir
 - Suyu yıkanabilir
- **Solusyon**
 - Her noktaya kolayca ulaşabilir

**Yara
örtüleri;
Alginatlar,
Köpükler,
Süngerler**

Antibiyotikler



- 
- Bacitracin
 - Polymixin B
 - Clindamycin
 - Metronidazole
 - Mupirocin
 - Mafenide acetate
 - Nitrofurazone

- Neomycin
- Gentamicin
- Retapamulin
- Fucidic acid
- Sulfacetamide

Gram pozitif etkinlik



- Mupirocin 2 % (enterococci hariç)
- Retapamulin 1% (anti-anaerobik etkinlik)
- Fucidic acid 2%
- Bacitracin

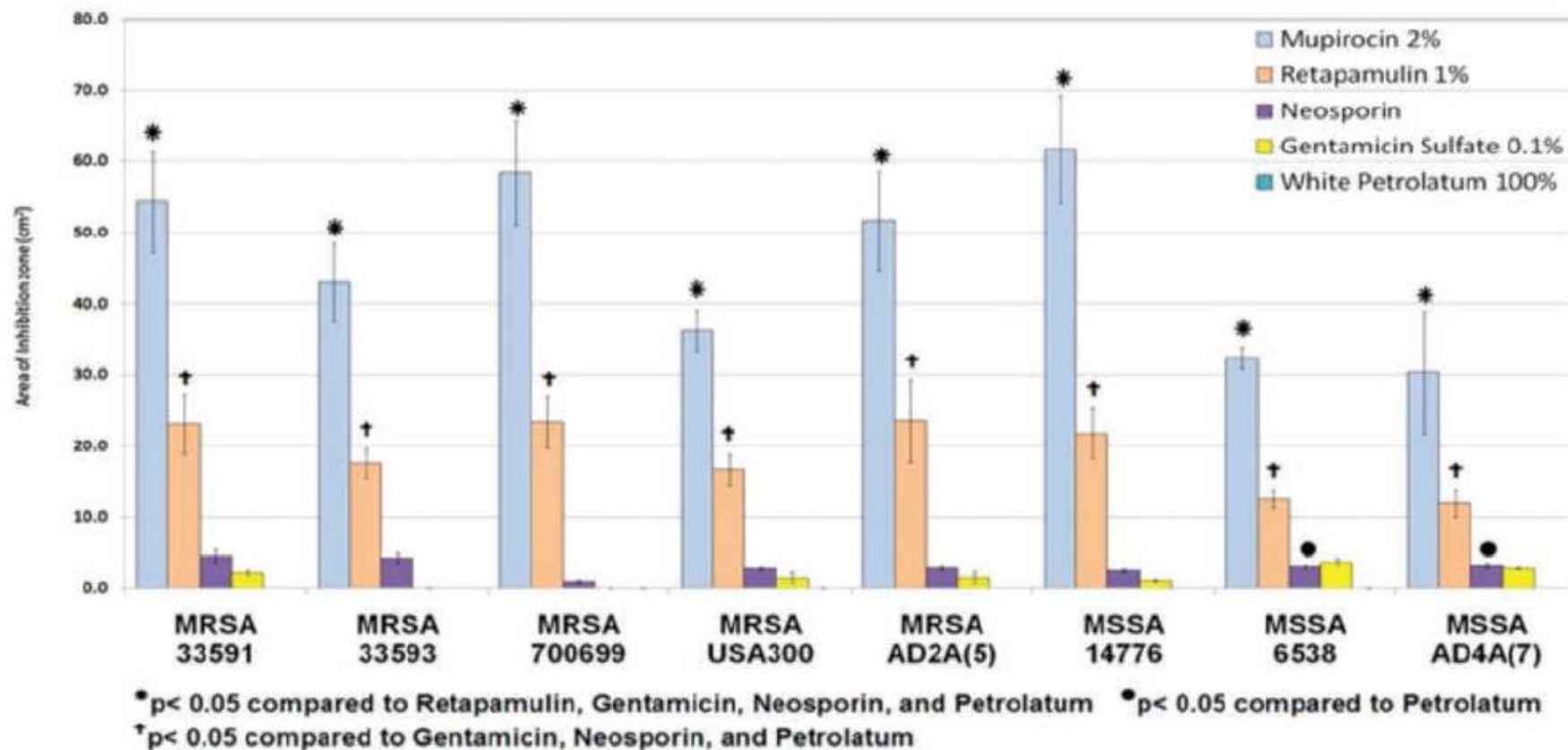


Figure 1. Staphylococcus aureus area of Inhibition zone (cm²) with different antibiotics.

Gram negatif etkinlik



- Neomycin, gentamicin ve polymixin
- Thiocilline (Neomycin+bacitracin)
- Terramycine (Tetrasiklin+Polymixin)

Yaranın durumu	Açıklama	Sonuç	Öneri
Enfekte değil	Enfeksiyon bulgusu yok	Sorun olmaz	Antimikrobiyal kullanımı gereksiz
Şüpheli enfekte	•Pürülan olmayan akıntı •Kültürde $\geq 10^5$ cfu/g üreme	•Yaranın iyileşmesinde yavaşlama veya duraklama •Kötü koku •Rahatsızlık hissi •Enfektif granülasyon	Kısa süreli topikal antimikrobial
Enfekte	Enflamasyonun klasik bulguları	•Enfeksiyonun ilerlemesi •Granülasyonun oluşmaması	Sistemik ve/veya Topikal antimiktobiyal tedavi

Antiseptikler



- 
- Asetik asid
 - Klorheksidin gluconate
 - Octenidine HCl
 - Cetrime
 - Iyodoforlar
 - ✦ Povidone iodine
 - ✦ Cadexomer iodine (iodosorb)
 - Triclosan

- Klor bileşikleri
 - ✦ Sodyum hipoklorid
 - ✦ Hipokloröz asid
- Hexachlorophen
- Hidrojen peroksit
- Gümüş
- Peptidler
 - ✦ Pexiganan
- Bal (medical grade)

Antibiotikler ile farkı



- Birçok mikroorganizmaya etkin
- Aktivitede birden fazla mekanizmayla etkin
- Geniş Spektrum
- Hızlı ve kalıcı bakterisidal etkinlik
- Debride edici etkinlik
- Açık doku üzerine çoğunlukla toksik

Asetik asit



- %0.25-1 lik dilüsyonlarda yaralarda Gram pozitif ve negatif bakteriler için bakterisidal bir ajandır.
- Kullanış şekline ve konsantrasyonuna göre bakteriyel etkinlik değişkendir,
- Anti biofilim etkinlik gösterilmiştir.
- *In vitro* çalışmalarda sitotoksik olduğu gösterilmişse de yapılan *in vivo* çalışmalarla konfirme edilememiştir.

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of 1% acetic acid in the treatment of chronic wounds infected with *Pseudomonas aeruginosa*: prospective randomised controlled clinical trial

VL Madhusudhan

Int. Wound J 2016 Dec;13(6):1129-1136

Department of Plastic Surgery, Christian Medical College, Vellore, India

Antibiofilm Properties of Acetic Acid

Thomas Bjarnsholt,^{1,2,*} Morten Alhede,^{1,2} Peter Østrup Jensen,² Anne K. Nielsen,¹ Helle Krogh Johansen,^{1,3} Preben Homøe,⁴ Niels Høiby,^{1,2} Michael Givskov,^{1,5} and Klaus Kirketerp-Møller⁶

¹Department of International Health, Immunology, and Microbiology, Faculty of Health Sciences, Costerton Biofilm Center, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark.

²Department of Clinical Microbiology, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark.

³Novo Nordisk Foundation Centre for Biosustainability, Technical University of Denmark, Hørsholm, Denmark.

⁴Department of Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery, Køge University Hospital, Køge, Denmark.

⁵Singapore Centre on Environmental Life Sciences Engineering, School of Biological Sciences, Nanyang Technological University, Singapore, Singapore.

⁶Department of Orthopaedic Surgery, Hvidovre University Hospital, Hvidovre, Denmark.

Klorheksidin glukonat-Oktenidin HCl



- Yüksek bakterisidal etkinlik
- Toksisite doza bağımlı
- Preoperatif cilt temizliğinde kullanılabilmektedir
- Uzun süreli etkinlik
- Zayıf biyofilm etkinlik
- Açık yarada doza bağımlı yara iyileşmesi üzerine etkinlik. (FDA tarafından düşük dozların yara irigasyonunda kullanılması onaylanmıştır)

İodoforlar



- İyodun toksik etkisini azaltmak için farklı formülasyonlar ile kullanılmaktadır
- Povidon iodine
 - Geniş spektrumludur
 - Etki 10. dk da başlar, kalıcı değildir
 - Sitotoksik olarak kabul edilmektedir
 - Kan ve doku ile inaktivasyon olmaktadır
 - Anti biofilm etkinlik
- Cadexomer iodine
 - Yavaş salındığı için etkinlik devamlıdır
 - Zayıf antibiofilm etkinlik
 - Non-toksik
 - Yara iyileşmesi ↑;
 - ✦ Epidermal rejenerasyon ve epitelizasyonu arttırır
 - ✦ Granülasyon doku oluşum, neovaskülarizasyon ve yara kontraksiyonunun üzerine etkin değildir
 - İyi bir yara örtüsü;
 - ✦ Anti bakteriyel
 - ✦ Yara iyileşimini arttırma
 - ✦ Ağrıyı azaltma
 - ✦ Püs ve eksudanın ortamdaki uzaklaştırılması

Hidrojen peroksit



- %3 lük solusyonları en sık kullanılan antiseptiktir.
- Katalazın aktivitesi üzerine etkinliği nedeniyle katalaz üreten bakterilerde aktivite düşmektedir=Bakteri yükünü azaltmada yetersiz
- İnsan ve hayvan çalışmalarında yara iyileşmesi üzerine negatif etkisi yoktur (yeni epitelize olan yarada kullanılmamamsı tavsiye edilmekte)
- Kimyasal debritman ajanı olarak kullanılabilir (en etkin özelliği)
- Biyofilim;
 - Etkisiz
 - Oluşumunu arttırabilmekte (endojen)

Gümüş bileşikleri



- Sulfodiazin ve nitrat formları yarada kullanılmaktadır
- Metalik, iyonik ve nanokristal yapı
- Geniş bakterisidal spectrum (MRSA, VRE, ESBL)
- Biofilm üzerine etkin
- Nadiren direnç
- Yara iyileşmesinde
 - inflamatuvar ve granulasyon fazını hızlandırıp,
 - neovaskülarizasyonu arttırır
 - yara iyileşmesi üzerinde çelişkili bulgular var
- Nadir yan etki
- Hızlı inaktivasyon

Pexiganan



- Antimikrobiale peptid
- Geniş spektrumlu ve hızlı bakterisidal etkinlik
- Nadiren direnç
- Yara iyileşmesini arttırmaktadır

	Pexiganan	Ofloxacin
Klinik iyileşme	85 %	90 %
Microbial eradikasyon	42 %	47 %
Kötüleşme	2 %	4 %
Amputasyon	2 %	3 %

Topical versus Systemic Antimicrobial Therapy for Treating Mildly Infected Diabetic Foot Ulcers: A Randomized, Controlled, Double-Blinded, Multicenter Trial of Pexiganan Cream

Benjamin A. Lipsky,^{1,2} Kenneth J. Holroyd,³ and Michael Zasloff⁴

¹Veterans Affairs Puget Sound Health Care System and ²University of Washington School of Medicine, Seattle; ³Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee; and ⁴Georgetown University School of Medicine, Washington, DC

Bal (Medical grade) =manuka



- Sporlu bakteri içerebilir
- Geniş spektrumlu (ozmotik etki)
 - MRSA ve VRE
- Cilt kolonizasyonunu azaltır
- Yara iyileşmesini hızlandırır
- Çok düşük yan etki

Hipokloröz asit



EXPERT RECOMMENDATIONS FOR THE USE OF HYPOCHLOROUS SOLUTION: SCIENCE AND CLINICAL APPLICATION

David G. Armstrong, DPM, MD, PhD

Gregory Bohn, MD, FACS, ABPM/UHM, FACHM

Paul Glat, MD, FACS

Steven J. Kavros, DPM, FACCWS, CWS

Robert Kirsner, MD, PhD

Robert Snyder, DPM, MSc, CWS

William Tettelbach, MD, FACP, CWS

DISCLOSURES

DAVID G. ARMSTRONG, DPM, MD, PHD, has disclosed he has received honorarium for participating in an Innovacyn scientific advisory board.

GREGORY BOHN, MD, FACS, ABPM/UHM, FACHM has disclosed he has received speaker honoraria and served as a consultant or paid advisory board member for Innovacyn. Dr. Bohn is also a member of the Speakers' Bureau for Steadmed Poster Support.

PAUL GLAT, MD, FACS, has disclosed he has received speaker honoraria and served as a consultant or paid advisory board member for Innovacyn. Dr. Glat is also a member of the Speakers' Bureau for Integra LifeSciences and Smith and Nephew.

STEVEN J. KAVROS, DPM, FACCWS, CWS, is the Medical Director of Innovacyn, Inc.

ROBERT KIRSNER, MD, PHD, has disclosed he has received speaker honoraria and served as a consultant or paid advisory board member for Innovacyn. Dr. Kirsner is a scientific advisor for Innovacyn, Mölnlycke, Kerecis, and Cardinal Healthcare. Dr. Kirsner is also a consultant for Kerecis.

ROBERT SNYDER, DPM, MSC, CWS, has disclosed he has received speaker honoraria and served as a consultant or paid advisory board member for Innovacyn. Dr. Snyder is also a consultant for Macrocare, MiMedx, and Acclivity.

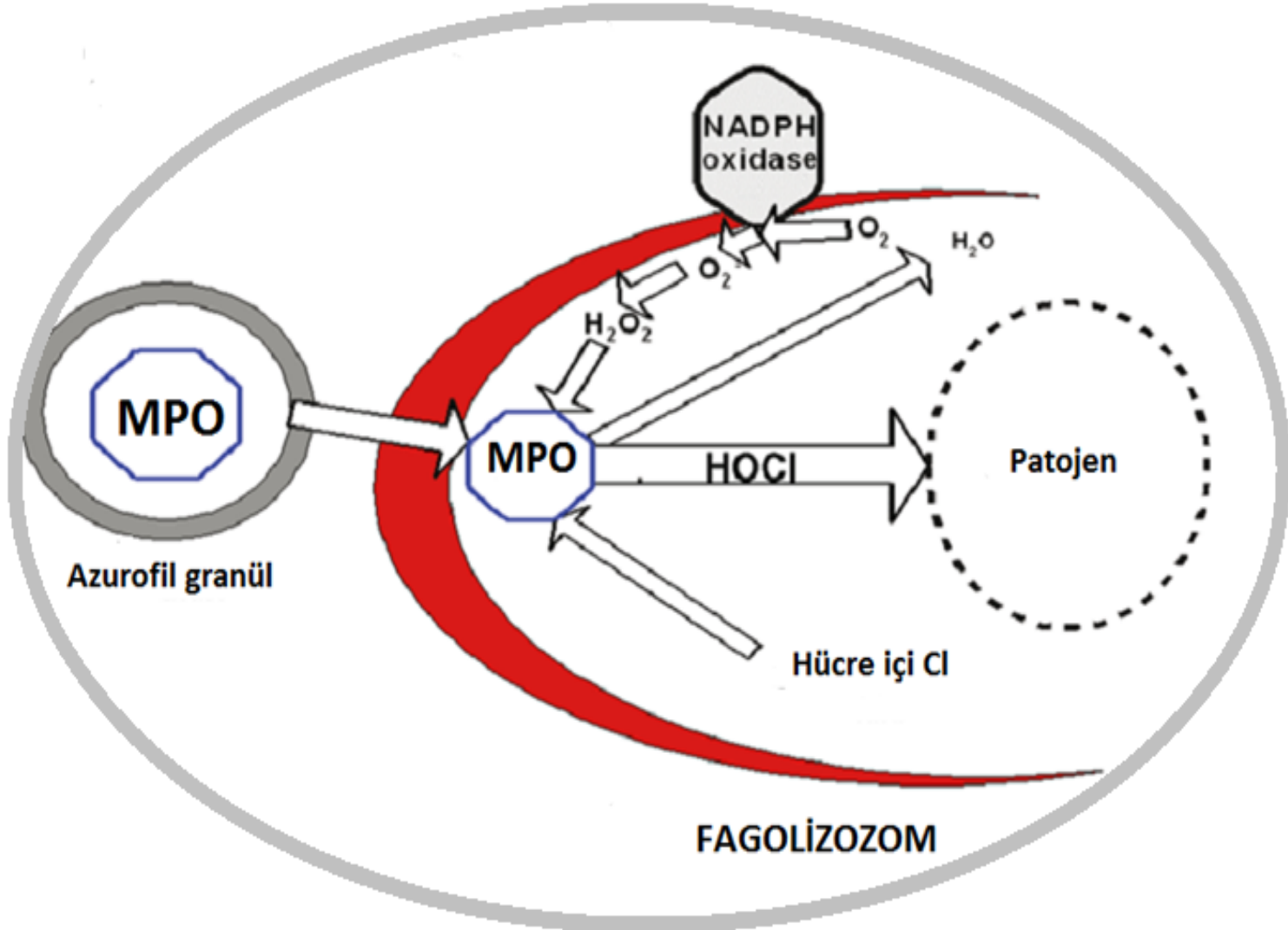
WILLIAM TETTELBACH, MD, FACP, CWS, has disclosed he has received speaker honoraria and served as a consultant or paid advisory board member for Innovacyn. He is a member of the speakers' bureau for Spiracur and MiMedx.

Nedir

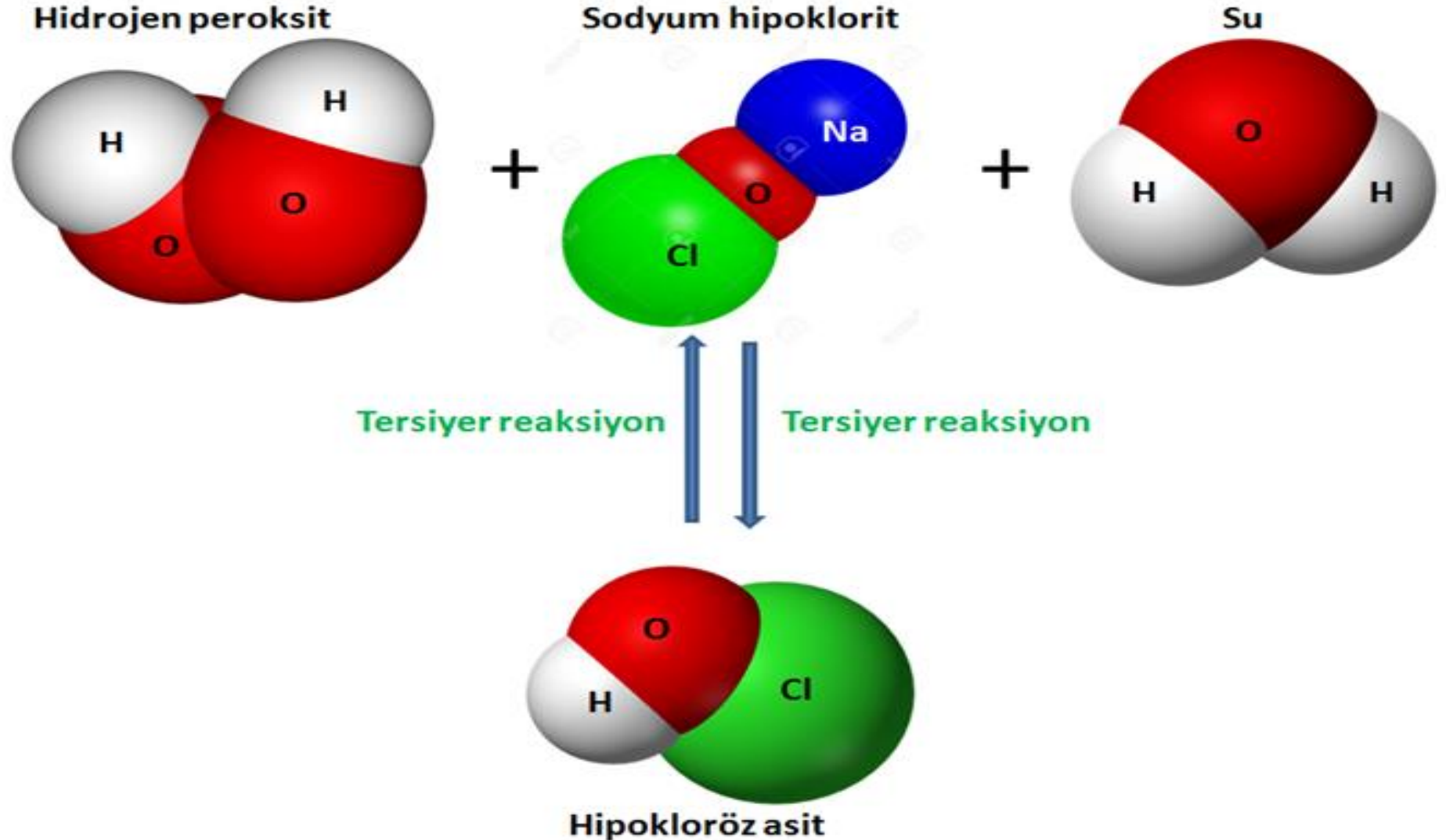


- Nötrofiller, memeli canlıların var oluşundan bu yana, bağışıklık sisteminin en önemli hücrelerinden biridir.
- HIPOKLORÖZ ASİT, fagositoz sırasında sentezlenen ve tüm mikroorganizmaların yok edilmesinde aktif rol oynayan fizyolojik bir moleküldür.

HIPOKLORÖZ ASİDİN FİZYOLOJİK ŞARTLARDA NÖTROFİL İÇERİSİNDE OLUŞUMU



HIPOKLORÖZ ASİDİN *invitro* KOŞULLARDA SENTEZİ



Etki mekanizması



- Yüksek redoks potansiyeli ile atomların elektronlarını kopararak;

Sülfhidril enzimlerinin oksidasyonu

Amino asitlerin oksidasyonu

Amino asitlerin klorinasyonu

Protein sentezinin inhibisyonu

Hücreler arası madde kaybı

Besinlerin alımında azalma

Oksijen alınımını azalması

Solunum komponentlerinin oksidasyonu

Adenozin trifosfat üretiminde azalma

DNA da kırılma

DNA sentezinin baskılanması

Protein sentezi

Çevresel ilişki

Enerji üretimi

DNA hasarı

Tüm bakteri, virüs ve mantarların hızla ölümüne neden olur.

Bu özelliklerinden dolayı mikroorganizmalar direnç geliştirememektedir.

Zaman Öldürme (Time kill)



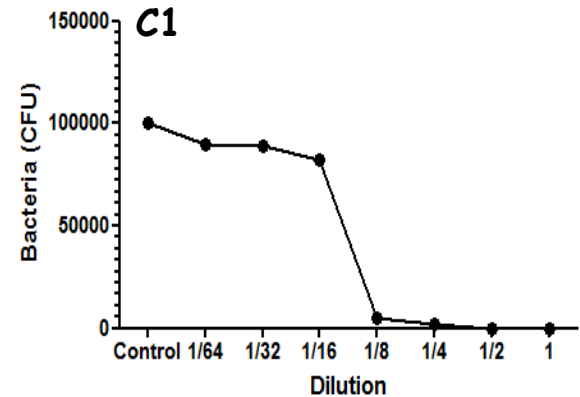
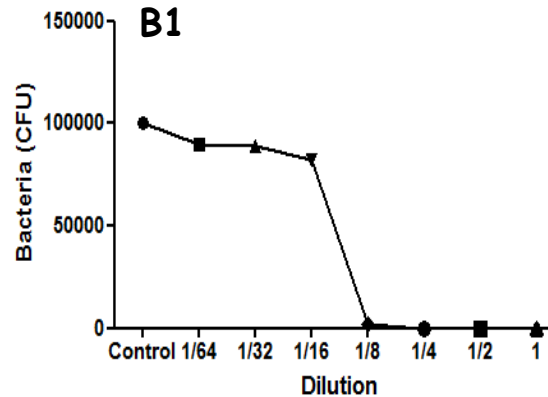
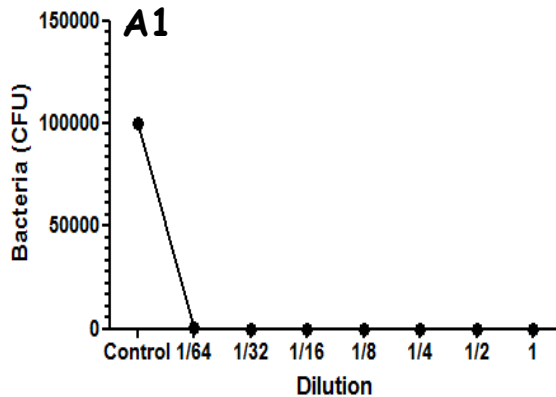
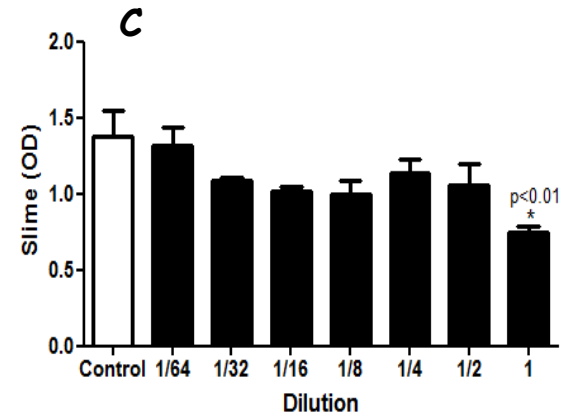
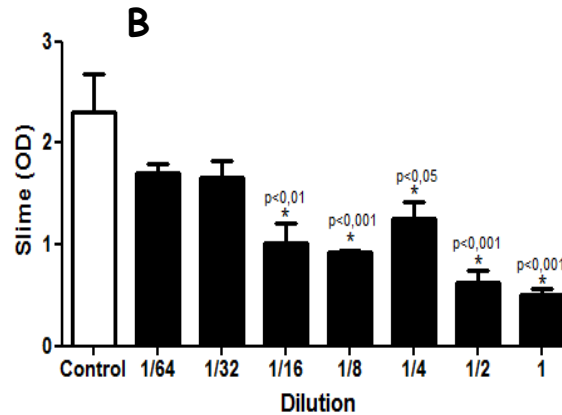
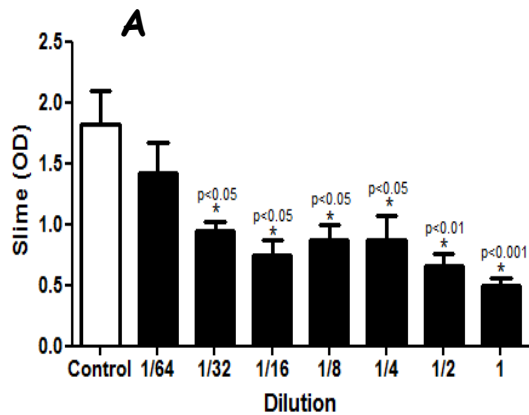
Konsantrasyon (Dilüsyon)		S.A	P.A	C.A	S.A	P.A	C.A	S.A	P.A	C.A	S.A	P.A	C.A	S.A	P.A	C.A	S.A	P.A	C.A	S.A	P.A	C.A
	1/2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1/4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1/8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1/16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1/32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1/64	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		0			5			10			15			30			60			90		
Zaman (dk)																						

Öldürme zamanı

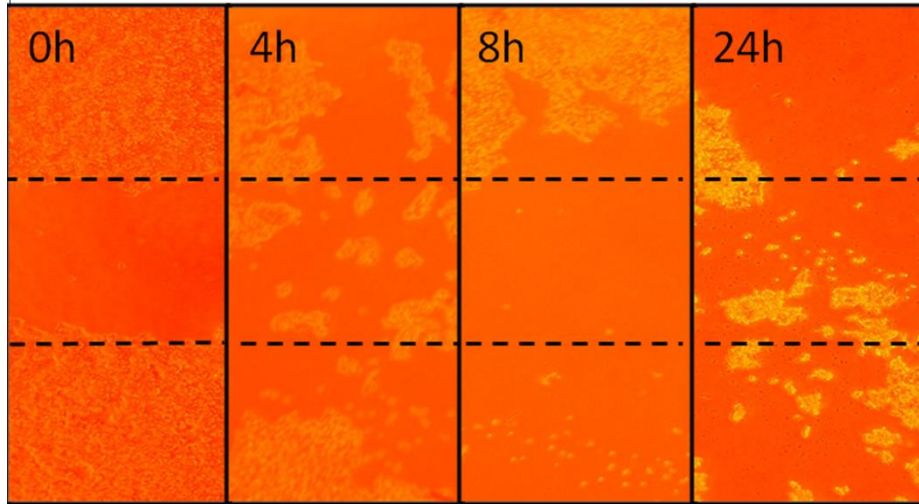


- GFP ile transfekte edilmiş *P. Aeruginosa* üzerine $\frac{1}{2}$ dilüsyonda eklenmiş hipokloröz asidin öldürme etkisi

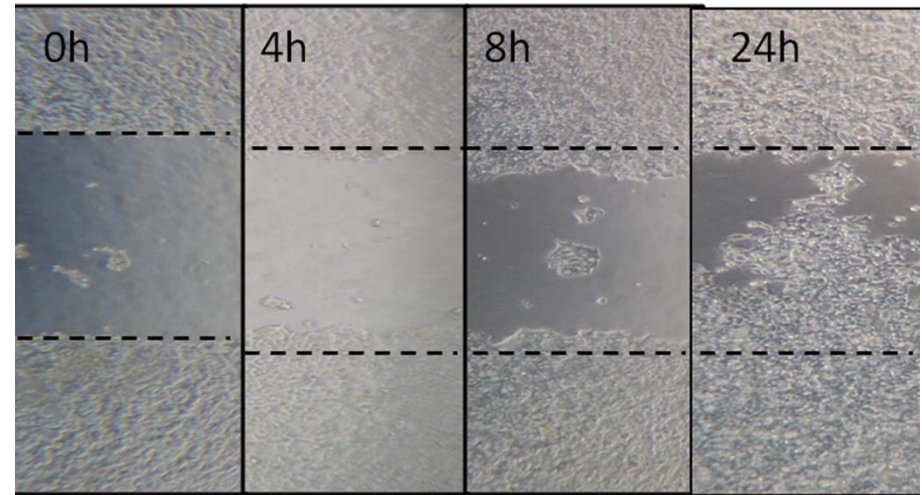
Biyofilim eradikasyonu ve biyofilim içindeki mikroorganizmayı öldürme



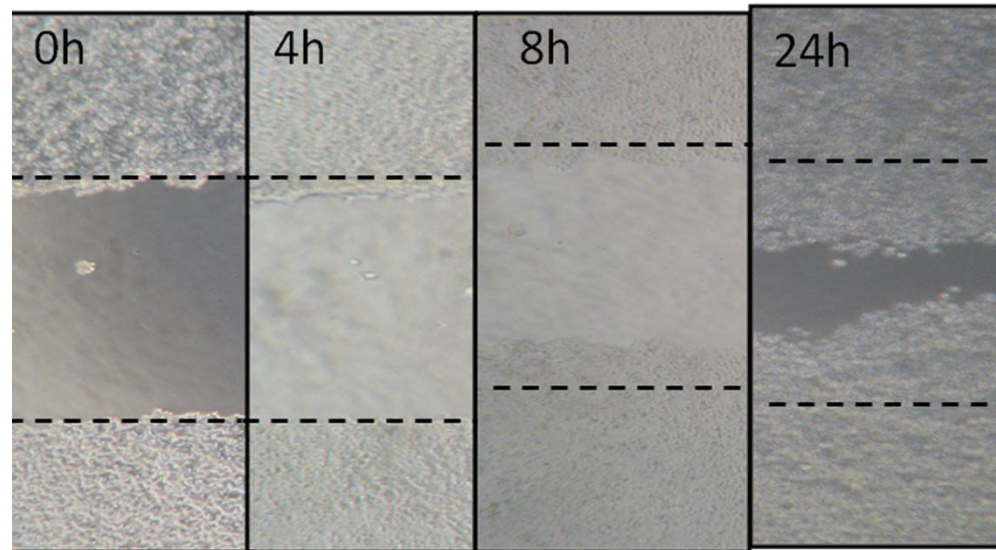
- A = *S. aureus*
- B = *P. aeruginosa*
- C = *C. albicans*



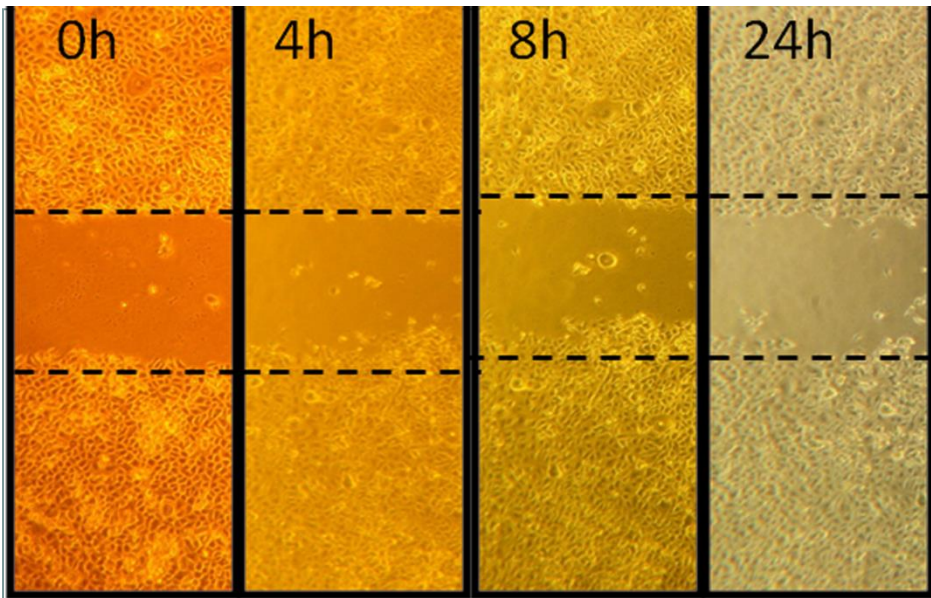
Povidon İodine



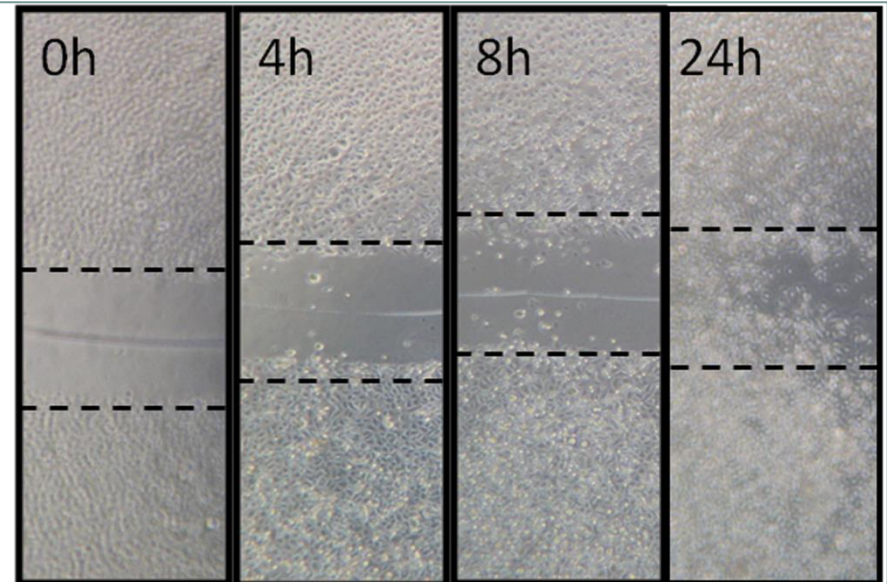
Hipokloröz asit



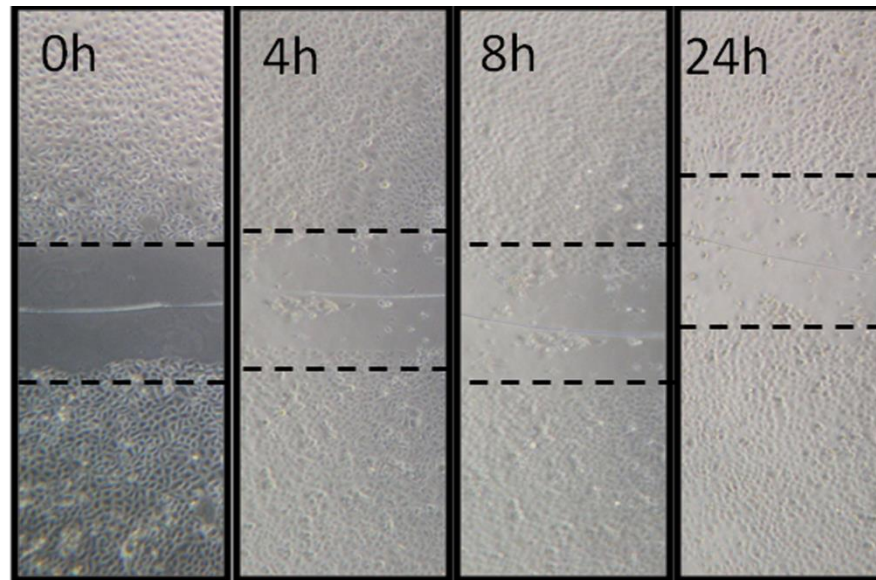
Kontrol



Povidon İodine



Hipokloröz asit



Kontrol

Enfeksiyon üzerine etkinliği



1. Çok düşük konsantrasyonlarda bile temas ettiği anda bakteri için öldürücüdür,
2. Oluşmuş biyofilimi eredike edici özelliği vardır
3. Biyofilim altındaki inaktif bakteriyi öldürebilmektedir,

Yara iyileşmesi üzerine etkili hücrelere etkinliği



1. Hipokloröz asit

1. Fibroblastların hasarlanmış alana migrasyon hızı yüksek konsantrasyonlarda bozulurken , düşük konsantrasyonlarda kontrol grubuna benzer hatta daha yüksek migrasyon oluşturmaktadır.
2. Keratinositlerin hasarlanmış alana migrasyon hızı yüksek konsantrasyonlarda kontrol grubuna benzerlik gösterirken, düşük konsantrasyonlarda kontrol grubundan anlamlı bir yükseklik göstermektedir.

2. Povidon iodin, tüm konsantrasyonlarda özellikle fibroblastlarda belirgin hasar oluştururken, keratinositlerde migrasyon hızını anlamlı bir şekilde düşürmektedir.

Venöz ülser



Journal of the American College of Clinical Wound Specialists (2016) 6, 32–7



RESEARCH PAPER

Effects of Hypochlorous Acid Solutions on Venous Leg Ulcers (VLU): Experience With 1249 VLUs in 897 Patients



Cheryl M. Bongiovanni, PhD, RVT, CWS, FASA, FACCWS^{a,b,*}

^aWound Clinics and Vascular Laboratories, Lake Health District, Lake District Hospital, 700 South J Street, Lakeview, OR 97630, USA; and

^bLake Wound Clinic – Klamath Falls, LLC, 2301 B Mountain View Boulevard, Klamath Falls, OR 97601, USA

KEYWORDS:

Venous leg ulcer (VLU);
Hypochlorous acid;
Multidrug resistant
infection

Abstract In order to assess the impact of comorbidities and identify factors that accelerate the healing rate of venous leg ulcers we performed an extensive, retrospective analysis of our experience in a diverse population. From June, 2006 to June, 2014, 897 patients with 1249 venous leg ulcers were treated at Lake Wound Clinics. Treatment protocols utilized the standard regimen of wound cleaning, debridement and compression bandaging. Wound cleaning, autolytic debridement, packing and dressing of venous leg ulcers utilized aqueous solutions of hypochlorous acid (HCA) rather than the standard normal saline. This protocol caused all ulcers to close completely. Comorbidities that delayed healing included uncontrolled or poorly controlled diabetes mellitus, advanced peripheral artery occlusive disease (PAD), active smoking, use of steroid medications and/or street drugs, large initial ulcer size and significant depth. Other factors, including advanced age, recurrent venous ulceration, stasis dermatitis, lipodermatosclerosis, morbid obesity and infection with one or more multidrug resistant organisms did not delay closure. **From this experience we conclude that venous leg ulcer care protocols that clean, debride, pack and dress with hypochlorous acid solutions can reduce the effects of some comorbidities while accelerating healing times.** Additional benefits are described.

Diyabetik ayak

Clinical Outcomes of Wide Postsurgical Lesions in the Infected Diabetic Foot Managed With 2 Different Local Treatment Regimes Compared Using a Quasi-Experimental Study Design: A Preliminary Communication

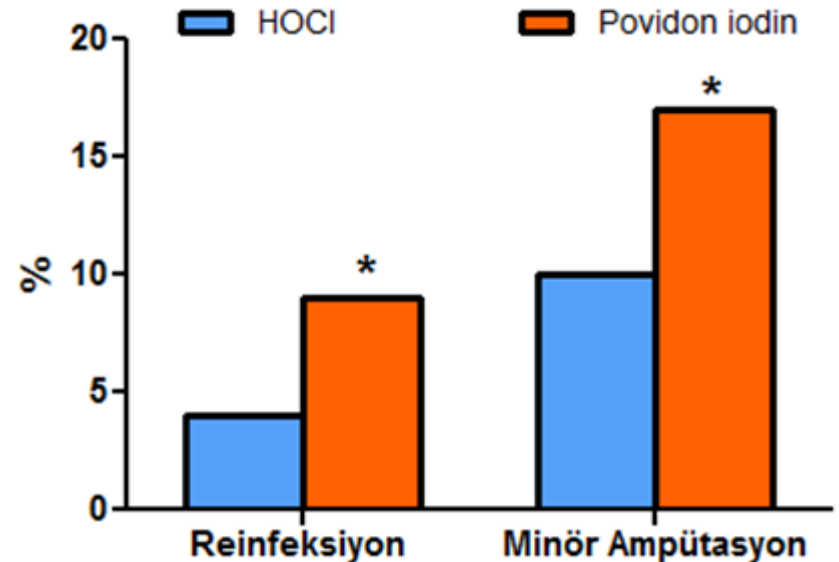
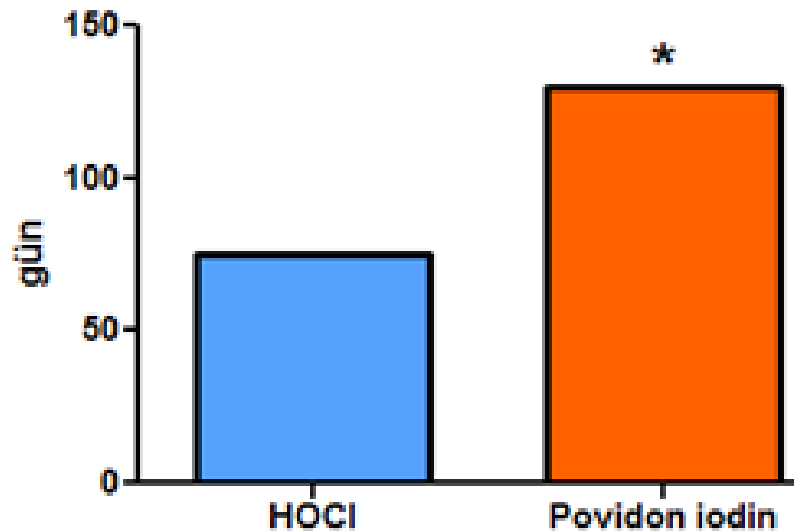
Chiara Goretti, Sabrina Mazzurco, Laura Ambrosini Nobili, Silvia Macchiarini, Anna Tedeschi, Francesca Palumbo, Alessia Scatena, Loredana Rizzo, Alberto Piaggese
Diabetic Foot Section, Department of Endocrinology and Metabolism, University of Pisa, Italy

The safety and efficacy of a novel superoxidized solution (Dermacyn™ Wound Care [DWC], Oculus Innovative Sciences, Petaluma, Calif) was evaluated for the treatment of wide postsurgical infected ulcers of the diabetic foot. A group (group A, n = 18) of patients with diabetes mellitus who had postsurgical lesions >5 cm² without ischemia or infection were recruited consecutively and treated with DWC-saturated dressings. These dressings were renewed once daily and were compared with a group of patients that had been previously treated with diluted povidone iodine (group B, n = 15) using a quasi-experimental study design. Both sets of patients also received standard systemic antibiotic therapy, as per the practice in this center, and local surgical debridement. Patients had weekly assessments until wounds had re-epithelialized completely. Patients in group A had statistically significant

shorter healing time and duration of antibiotic therapy and a higher healing rate at 6 months compared with those in group B (p < .01). Recurrence of infection, requirement for debridement procedures, and requirement for minor amputations were significantly less frequent during follow-up in group A patients (p < .05) when compared with those in group B. These preliminary data suggest that DWC used as a wound dressing together with other local and systemic therapies may have a role in reducing healing time as well as complications in patients with diabetes who have postsurgical lesions of the diabetic foot. These data propose the need for a robust controlled study of DWC-saturated dressings to explore its full potential.

Key words: superoxidized solution, diabetic foot ulcers, povidone iodine, antimicrobials, antiseptics

Antibiyotik Kullanım Süresi



	Antimiktobiyal etkinlik				Yara iyileşme etkinliği	
	Hız	Spektrum	Kalıcı etkinlik	Biyofilm	Arttırma	Sitotoksite
Asetik asit	+	++	+	++	?	+ (DB)
Klorheksidin	+	+++	++	+	-	++ (DB)
Povidon iodin	+	+++	+	+	-	++
Cadexomer iodin	+	+++	++++	+/-	+	-
Hidrojen peroksit	+	+	+	-	+	-
Gümüş bileşikleri	+	+++	++	+	?	-
Pexiganan	++	++	+	?	+	-
Bal	+	++	++	+	++	-
Hipokloröz asit	+	++++	-	+++	+++	-

A close-up photograph of a pond with green lily pads and a small white flower bud. The lily pads are large, green, and have some brown spots. The flower bud is small and white, with a green sepal. The text "Teşekkür ederim" is written in yellow across the center of the image.

Teşekkür ederim