

KLİMİK 2023

HAKKINDA PROGRAM KAYIT-KONAQLAMA BİLDİRİ ÖZETLERİ YARIŞMALAR İLETİŞİM



13-16 MART 2023

23. ULUSLARARASI TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

Yara Bakımı

- Basit Hasta Başı Yara Kapama Yöntemleri-Ürünleri
- EGF Kullanımı

Alper ŞENER

Yara tedavisinde TIME konsepti

- T: (Tissue/ doku)
- I: (Infection, inflamation)
- M: (Moisture/ nem)
- E:(Edge/ yara kenarı, epitelizasyon durumu)

Yara iyileşmesini olumsuz etkileyenler ?

- İskemi-hipoksi –Nekroz-Gangren-Eskar
- Fibrozis
- Maserasyon
- Akıntı
- Her türlü yabancı cisim
- İnfeksiyon
- Bası



Yara iyileşmesini olumlu etkileyenler?

- Vaskülerizasyonun iyi olması,
- Ciltte maserasyon olmaması,
- Cilt nemlenmesinin iyi olması,
- Büyüme faktörleri,
- Yükten kurtarma-basıyı önleme,
- İnfeksiyon olmaması-bakteri yükünün az olması,
- Keratinosit göçü, fibrozis kontrolü...
- Yara çapının ve derinliğinin az olması,

TİME= Dokuyu Değerlendirir ve Düzenle

HEDEF

- **Eskar, Fibrotik, Nekrotik** dokulardan kurtul!
- Önce **Granüle**, sonra **Epitelize** hale getir!
- **Masere** etme!
- **YÖNTEM= DEBRİDMAN**
 - Cerrahi debridman (Ameliyatla, küretle, ıslak-kuru vs.)
 - Otolitik debridman (nemli yara bakımı)
 - Enzimatik debridman (kollajenaz, papain-üre)
 - Biyolojik debridman (larva, kurtçuk)

Bunu yaparken... Yara yakınında/ekstremitede istemediklerimiz?

İnfeksiyon

- Kızarıklık, şişlik, sıcaklık, ağrı, akıntı, ateş (sistemik veya lokal)...
- Bakteri var mı? (kültür =Kontaminasyon, kolonizasyon, kritik kolonizasyon ayrımı yapılabilir?)

İskemi/ hipoksi

- Damar dolaşımına dikkat (arter, ven ve küçük damarlar)
- ABI, Doppler, anjiyografi, TcPO₂, vb yöntemler ile karar verilebilir

Bası

- Bası kalkmadan yara iyileşmez!

TIME= İnfeksiyon var mı karar ver-İnflamasyonu kontrol altına al...

- **Kontamine mi?:** Açık yaraların tümü kontaminedir, inflamasyon yoktur
- **Kolonize:** Yarada bakterinin yerleşmesidir, inflamasyon yoktur,
- **Kritik kolonize:** Bakteri sayısı artmış ve yara iyileşmesi bozulmuştur. İnflamasyon yavaş yavaş başlar. Ağrı başlayabilir, ancak sistemik reaksiyon yoktur,
- **İnfekte:** Bakteriyel doku invazyonu var. Hem lokal, hem de sistemik inflamasyon vardır.
- **İnfeksiyonun klinik belirtileri:** Sıcaklık, şişlik, kızarıklık, ağrı, akıntı
- **Sistemik yanıtlar:** Ateş ↑ , CRP ↑ , ESH ↑ , lökositoz vs.

TIME= İnfeksiyon-İnflamasyon

HEDEF

- Kontaminasyonu engellemek!
- Kolonizasyonu kritikleştirmeden durdurmak!
- İnfeksiyonu ortadan kaldırmak!
- **YÖNTEM**
 - Cerrahi yöntemler (amputasyon, debridman, drenaj)
 - Lokal antiseptikler
 - Lokal antibakteriyaller
 - Sistemik antibiyotikler

TIME= Nem

HEDEF

- Yarayı kurutmaktan kaçın...
- Aşırı eksüdayı uzaklaştır...

• YÖNTEM

- Islak (nemli pansuman)
- Çağdaş yara kapama malzemeleri
- VAC-NBYT

TİME=Yara kenarı

HEDEF

- Kontraksiyon-Epitelizasyon
- Yaranın kapanmasını kolaylaştır!
- Yaranın kapanmasını engelleyen faktörlerden kurtul!

• YÖNTEM

- Cerrahi yöntemler (greftleme, yakınlaştırma)
- Deri eşdeğerleri
- Çağdaş yara bakım malzemeleri
- Yara enfeksiyonu ile mücadele

Yara bakımında dikkat edilecek hususlar

- Hastanın genel durumunu deęerlendirmek
- Yaranın durumunu deęerlendirmek
- Kontrollerde yara ölçümü ve fotoğraf kaydı yapmak
- Tedavi yöntemine karar vererek uygulamak
- Hastanın beslenme, ağrı ve aktivite durumunu düzenlemek
- Hasta ve yakınlarını eğitmek

İdeal pansuman malzemesi nasıl olmalı?

- **Korumalı:** Yarayı bakteri ve yabancı maddelerden korumalı
- **Kayıpları önlemeli:** Isı ve sıvı kaybını önlemeli,
- **Eksudayı kontrol edebilmeli:** Değişik miktarlardaki eksudayı tutabilmeli
- **Olumsuz etkileri olmamalı:** Toksik ve allerjik,
- **Yerinde sabit durmalı:** Günlük aktivitelerde stabil kalmalı
- **Kolay değiştirilebilmeli:** Yarayı ve çevre deriyi travmatize etmeden
- **Pansuman – Zaman tasarrufu :** Minimal sayıda pansuman değişimi
- **Maliyeti düşük olmalı:** Düşük maliyetle malzeme ve bakım sağlamalıdır
- **Konforlu olmalı :** Hastaya iyi bir yaşam kalitesi sağlamalı ve estetik olmalıdır.

TÜRK YARA BAKIMI ÜRÜNLERİ SINIFLANDIRMA VE KODLAMA SİSTEMİ (TYBÜKS)

- Bu sistem İngiltere 'Drug Tariff' ve Amerikan 'Reimbursement Guide' a uygun olarak hazırlanmıştır ve iki ana gruptan oluşmaktadır
 - Pasif kapamalar
 - Aktif kapamalar



A. Pasif Kapamalar (KOD)

1. Kompozit örtüler (A01)
2. Transparan film örtüler (A02)
3. Hidrokolloid örtüler (A03)
4. Hidrofiber Örtüler (A04)
- 5-Hidrokapiller Örtüler (A05)
6. Köpük(Foam) Örtüler (A06)
7. Alginat örtüler (A07)
8. Yara doldurucuları (A08)
9. Silikon jel tabakalar (A09)
10. Antibakteriyel örtüler (A10)
11. Hidrojel Örtüler (A11)
12. Kompresyon Bandajları (A12)
13. Özel emici ve yapışmaz yara örtüleri (A13)
14. Koku Absorbe Ediciler (A14)
15. Yara Temas tabakaları (A15)
16. Yara Temizlik Ürünleri (A16)
17. Deri Greftleri ve Greft Eşdeğerleri (A17)
18. Diğerleri (A18)
 - a-POLİSAKKARİTLİ ÖRTÜLER (A18a)
 - b-PASTE BANDAHLAR (A18b)
 - c-BALLI ÖRTÜLER (A18c)
 - d-PARAFİN GAZ YARA ÖRTÜLERİ (A18d)
 - e-BARİYER KREM ve ÖRTÜLER (A18e)
 - f-KOLLAJENLİ ÖRTÜLER (A18f)
 - g-BÜYÜME FAKTÖRLÜ ÖRTÜLER (A18g)
 - h-HYALURONİK ASİTLİ ÖRTÜLER (A18h)
 - ı-ENZİMATİK DEBRİDMAN ÜRÜNLERİ (A18ı)

B. Aktif Kapama Sistemleri ve Diğer Yöntemler (KOD)

1. Topikal Negatif Basınç (B01)
2. Elektrik Stimulasyonu (B02)
3. Işın Tedavisi (B03)
4. Hiperbarik Oksijen (B04)
5. Topikal Oksijen Tedavisi (B05)
6. Ozon Tedavisi (B06)
7. Larva Debridmanı (Maggot Terapi) (B07)
8. Jet-Lavaj İrrigasyon Sistemi (B08)
9. Kök hücre teknolojileri (B09)
10. Lazer (LILT) Tedavisi (B10)
11. Ultrasound Tedavisi (B11)

Aktif kapamalar

B. Aktif Kapama Sistemleri ve Diğer Yöntemler (KOD)

1. Topikal Negatif Basınç (B01)
2. Elektrik Stimulasyonu (B02)
3. Işın Tedavisi (B03)
4. Hiperbarik Oksijen (B04)
5. Topikal Oksijen Tedavisi (B05)
6. Ozon Tedavisi (B06)
7. Larva Debridmanı (Maggot Terapi) (B07)
8. Jet-Lavaj İrrigasyon Sistemi (B08)
9. Kök hücre teknolojileri (B09)
10. Lazer (LILT) Tedavisi (B10)
11. Ultrasound Tedavisi (B11)



Pasif kapamalar



A. Pasif Kapamalar (KOD)

1. Kompozit örtüler (A01)
2. Transparan film örtüler (A02)
3. Hidrokolloid örtüler (A03)
4. Hidrofiber Örtüler (A04)
- 5-Hidrokapiller Örtüler (A05)
6. Köpük(Foam) Örtüler (A06)
7. Alginat örtüler (A07)
8. Yara doldurucuları (A08)
9. Silikon jel tabakalar (A09)
10. Antibakteriyel örtüler (A10)
11. Hidrojel Örtüler (A11)
12. Kompresyon Bandajları (A12)
13. Özel emici ve yapışmaz yara örtüleri (A13)

14. Koku Absorbe Ediciler (A14)
15. Yara Temas tabakaları (A15)
16. Yara Temizlik Ürünleri (A16)
17. Deri Greftleri ve Greft Eşdeğerleri (A17)
18. Diğerleri (A18)
 - a-POLİSAKKARİTLİ ÖRTÜLER (A18a)
 - b-PASTE BANDAHLAR (A18b)
 - c-BALLI ÖRTÜLER (A18c)
 - d-PARAFİN GAZ YARA ÖRTÜLERİ (A18d)
 - e-BARIYER KREM ve ÖRTÜLER (A18e)
 - f-KOLLAJENLİ ÖRTÜLER (A18f)
 - g-BÜYÜME FAKTÖRLÜ ÖRTÜLER (A18g)
 - h-HYALURONİK ASİTLİ ÖRTÜLER (A18h)
 - ı-ENZİMATİK DEBRİDMAN ÜRÜNLERİ (A18ı)

Sınıflama

- Film örtüler
- Hidrojeller
- Absorbanlar
 - Hidrokolloid
 - Aljinat
 - Fiber
 - Köpük
- Antibakteriyel-antimikrobiyal özellikliler
- Diğerleri

Film örtüler

- Çoğunlukla transparan
- Bazen pedli olabilir
- Yarı geçirgen:
 - Gaz, nem ve buharı geçirir
 - Yarayı kurutmaz
 - sıvı geçirgen değil
 - Hasta yıkanabilir
 - Yarada sıvı varsa atılamaz



Film örtüleri-2



- Az eksudalı ya da eksudasız yüzeysel yaralarda
- Diğer yara örtülerine yardımcı
- Basınç yaralarında koruyucu

Genelde daha sık karşılaştığımız damar yolu ve kateterlerin stabilizasyonu



Film örtüleri-3

- Enfeksiyon ajanlarına karşı mekanik engel
- Tedaviden çok koruyucu
- Temiz, eksudasız yüzeysel yaralarda



Hidrojel

- Nişasta polimerleri ve yüksek oranda su
- Nemlendirme
- Debridman
- Absorbsiyon özelliği yok



Hidrojel-ler-2

- Kuru nekrotik yaralar
- Yüzeysel yaralar
- Eksudasız
- İnfekte olmayan
- Sekonder örtü gerekir
- Sık değiştirilme



- ✓ Enzimatik debridman için bakteriyel kollejenaz ve hyalüronik asit birlikte içeren jeller
- ✓ Cerrahi debridmanın yapılamadığı seçilmiş hastalarda tercih edilebilir



Hidrokolloidler

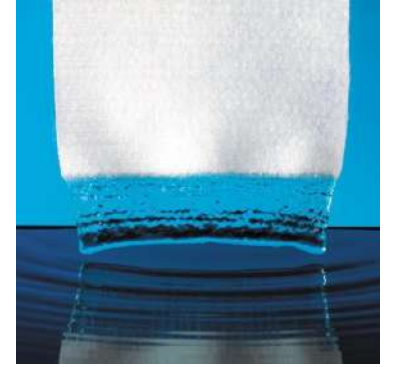
- Pektin/ sellüloz/ jelatin gibi maddelerden üretilir
- Sıvı ile temas ettiğinde jelleşir ve yaraya nemli ortam sağlar
- Absorbsiyon özelliği yoktur...
- Antimikrobiyal özellik yok.
- Nekrozun debridmanı sonrası
- Epitelizasyon aşamasındaki yaralar
- Eksüdalı ve enfekte yarada kullanılmaz





Absorbanlar

- Aljinatlar
 - Ağırlığının 20-60 katı
 - Hemostatik
- Fiberler/ Hidrofiberler
 - Jelleşir, sıvı bırakmaz
 - Gümüş eklenmiş formları
- Köpük örtüler
 - Yumuşak yapıları ile tampon
 - Yara yüzeyine iyi uyum



Aljinatlar- Fiberler

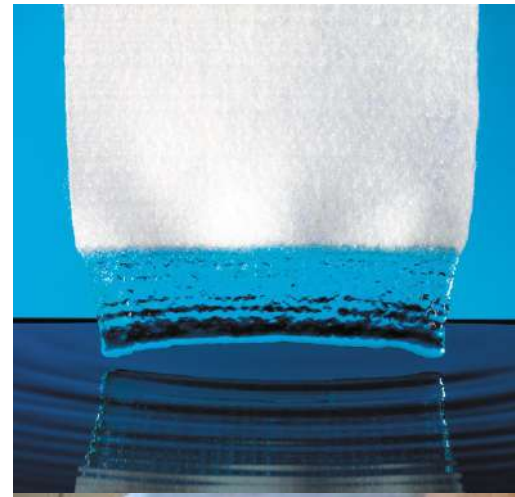
- Kalsiyum aljinat ve Karboksimetil selüloz (CMC) içeren fiberlerden yapılmıştır,
- Yara sıvısıyla temas ettiğinde hızla jelleşir, emdiği sıvı ve bakteriyi fiberlerin içine hapseder,
- Enfeksiyondan korumaya yardımcı olur.
- Na ile Ca yer değiştirir,
- Serbest kalan Ca iyonları hemostatik etki sağlar,
- Bol eksudalı-Granülasyon-epitelizasyon aşamasında
- **Kanayan yaralar** (vönöz ülser vb)



Hidrofiber yapıda örtüler

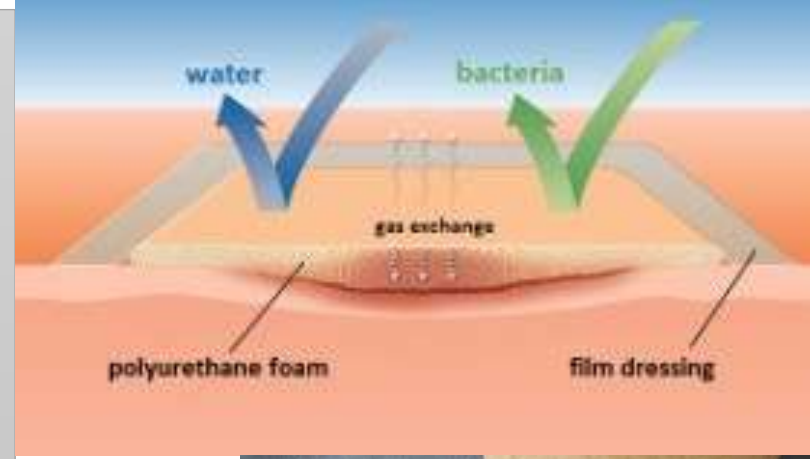
- % 100 karboksimetil sellülozdan yapılır.
- Çok yüksek absorpsiyon özelliği.
- Sıvıyı bırakmaz,hapseder=çocuk bezi gibi
- Antibakteriyel etkinlik yok
- Aktif debridman yok

- ✓ Bol eksudalı
- ✓ İnfekte olmayan yaralar
- ✓ Gümüş eklenmiş formları yaygındır...kolonizasyonu önler



Köpük örtüler

- Poliüretan ve silikondan üretilir
- Absorbsiyon
- Bir miktar debridman
- Antimikrobiyal değil
 - Ag
 - Metilen mavisi
- Yumuşak yapıları ile tampon
- Yara yüzeyine iyi uyum



- ✓ İnfekte olmayan yüzeysel ya da az kaviteli
- ✓ Eksudalı yaralar
- ✓ Adhesiv olabilir

Antibakteriyel - Antimikrobiyal etkililer

- Gümüşlü örtüler
 - Çok eski zamandan beri etkinliđi bilinir
 - Aktivite iyon olarak
- Gümüş sülfadiyazin
- Klorheksidin
- Iodine
- Bizmut



Kollajenler

- At, sığır, tavuk gibi hayvanların Tip 1 kollajen
- Absorbsiyon özelliği
- Yara üzerinde erime
- Hemostatik özellik
- Debridman yok
- Antimikrobiyal değil

Kollajenler-2

- Ped, toz
 - Kağıt gibi ya da strafor
 - Diğer maddeler eklenmiş formları
 - Oksidize Rejenere Sellüloz
 - Büyüme Faktörleri
 - Gümüş
- İnfekte olmayan
 - Eksuda +/-



En zor Soru = Hangi yarada hangi ürün?

- Bir çok seçenek, her yara için çeşitli alternatifler var,
- Kesin kurallar yok,
- Her türlü özelliği barındıran bir örtü yok,
- Aynı yara farklı evreler,
- Aynı hasta farklı yaralar,

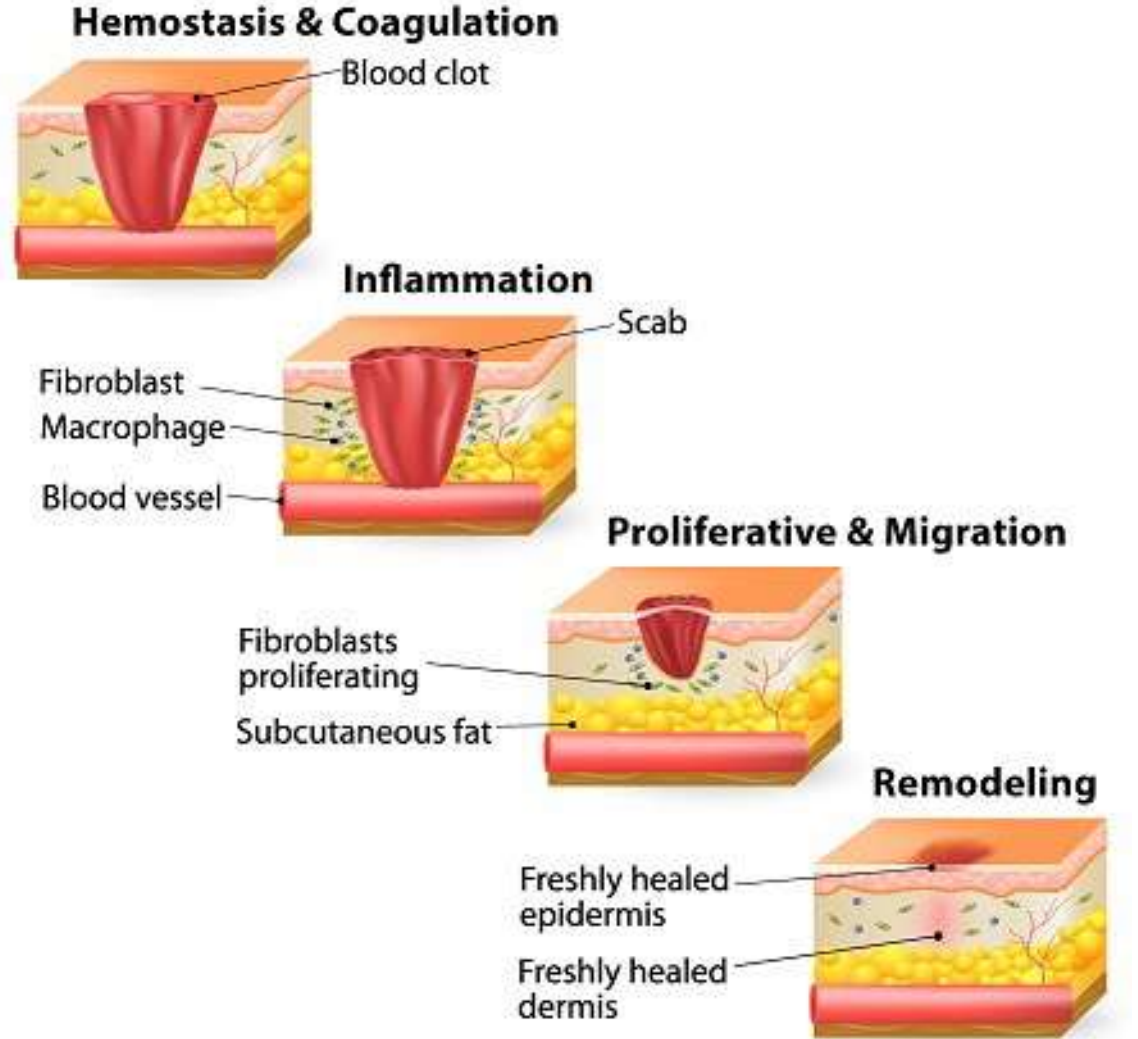
Yara Tipi	Tedavi Hedefi	Kapamanın Rolü	Tedavi Seçenekleri		
			Yara Yatağı Hazırlanması	Birincil Kapama	İkincil Kapama
• Nekrotik, siyah, kuru	<ul style="list-style-type: none"> Cansız dokuyu uzaklaştırmak Vasküler yetmezlik şüphesi var is debride etme Kuru tut ve vasküler değerlendirme yap 	<ul style="list-style-type: none"> Yara yatağının hidrasyonu Otolitik debridmanın uyarılması 	Cerrahi veya mekanik debridman	<ul style="list-style-type: none"> Hidrojel Bal 	• Poliüretan film kapama
• Kabuklu, sarı, kahverengi, siyah veya gri • Kuru ile hafif eksüda arasında	<ul style="list-style-type: none"> Kabuğu kaldır Yara yatağı temiz tutulur, granülasyon için 	<ul style="list-style-type: none"> Yara yatağının hidrasyonu Dengeli nemlendirme Otolitik debridmanın uyarılması 	<ul style="list-style-type: none"> Cerrahi veya mekanik debridman (uygun ise) Antiseptikler ile temizleme 	<ul style="list-style-type: none"> Hidrojel Bal 	<ul style="list-style-type: none"> Poliüretan film kapama Düşük yapışkan kapama (silikon)
• Hafif sarı, kahverengi, siyah veya gri • Orta ile ağır eksüda arasında	<ul style="list-style-type: none"> Kabuğu kaldır Yara yatağı temiz tutulur, granülasyon için Eksüdasyonun yönetimi 	<ul style="list-style-type: none"> Fazla sıvıyı absorbe etmek Yara dudaklarını maserasyondan korumak Otolitik debridmanın uyarılması 	<ul style="list-style-type: none"> Cerrahi veya mekanik debridman (uygun ise) Antiseptikler ile temizleme Bariyer kullanımı 	<ul style="list-style-type: none"> Adsorbanlar (aljinat/CMC/Foam) Kavitasyon var ise doldurucu materyal 	• Retansiyon bandajı veya poliüretan film kapama
• Granülasyon olan, temiz, kırmızı • Kuru ile hafif eksüda arasında	<ul style="list-style-type: none"> Granülasyonun uyarılması Epitelizasyon için yara yatağının sağlıklı tutulması 	<ul style="list-style-type: none"> Dengeli nemlendirme Yeni oluşan dokuyu korumak 	Yara temizleme	<ul style="list-style-type: none"> Hidrojel Düşük yapışkan kapama (silikon) Kavitasyon var ise doldurucu materyal 	<ul style="list-style-type: none"> Ped ve/veya retansiyon bandajı Dolaşımı bozmaktan kaçınılmalı Maserasyona sebep olmamalı, Allerjik ekipman kullanılmamalı
• Granülasyon olan, temiz, kırmızı • Orta ile ağır eksüda arasında	<ul style="list-style-type: none"> Eksüdasyon yönetimi Epitelizasyon için yara yatağının sağlıklı tutulması 	<ul style="list-style-type: none"> Dengeli nemlendirme Yeni oluşan dokuyu korumak 	<ul style="list-style-type: none"> Yara temizleme Bariyer kullanımı 	<ul style="list-style-type: none"> Adsorbanlar (aljinat/CMC/Foam) Düşük yapışkan kapama (silikon) Kavitasyon var ise doldurucu materyal 	
• Epitelize olan, pembe, kırmızı • Eksüdasyon yok denecek kadar az	<ul style="list-style-type: none"> Epitelizasyon yönetimi ve yaranın matürasyona hazırlanması (kontraksiyon) 	Yeni oluşan dokuyu korumak		<ul style="list-style-type: none"> Hidrokolloid (ince) Düşük yapışkan kapama (silikon) Poliüretan film kapama 	
• Enfekte • Hafif ile ağır exüdasyon arası	<ul style="list-style-type: none"> Bakteri yükünü azaltmak Eksüda yönetimi Kokunun önlenmesi 	<ul style="list-style-type: none"> Antimikrobiyal etki Yara nemlendirmesi Koku emilimi 	<ul style="list-style-type: none"> Antiseptik ile yıkama Bariyer kullanımı 	Antimikrobiyal kapama	

Yara İyileşmesi Safhaları?

- İnflamatuar Faz (0-5 gün)
 - a.Hemostaz
 - b.İnflamasyon
- Proliferatif Faz (5 gün-3 hafta)
 - a.Granülasyon
 - b.Kontraksiyon
 - c.Epitelizasyon
- Matürasyon ve Remodelling Fazı (3 hafta-yıllar)

Kronik yara

WOUND HEALING



Sonuçta...

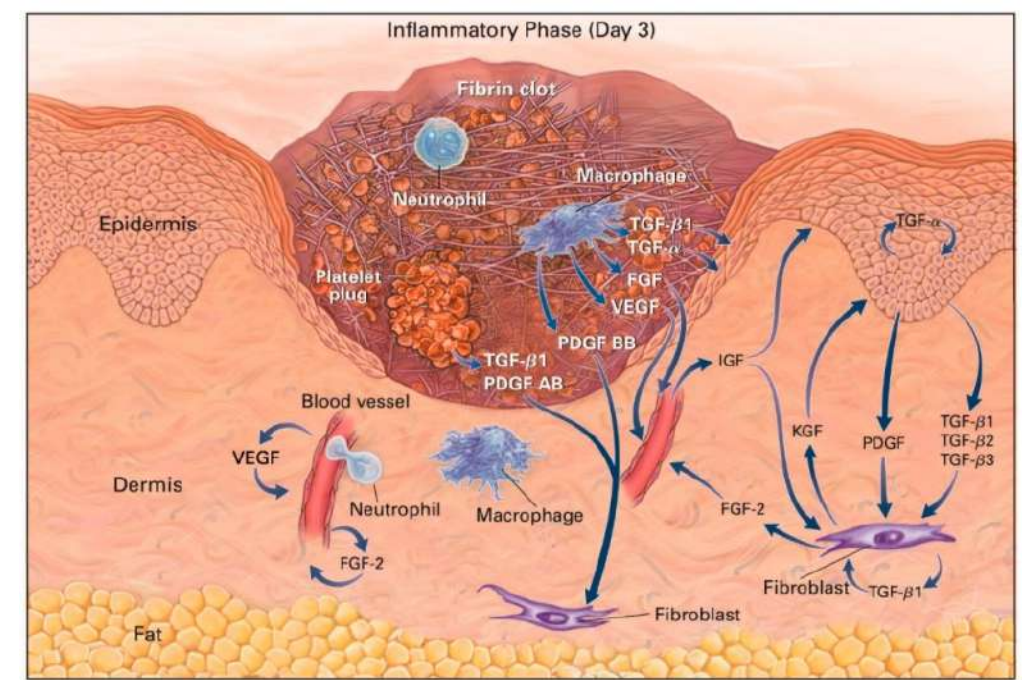
- Kronik yarada dokuda granülasyon –epitelizasyon-neovaskülerizasyon kaskadı bozuluyor...
- Aslında bir çeşit '*büyüme faktörleri yoksunluğu*' ...



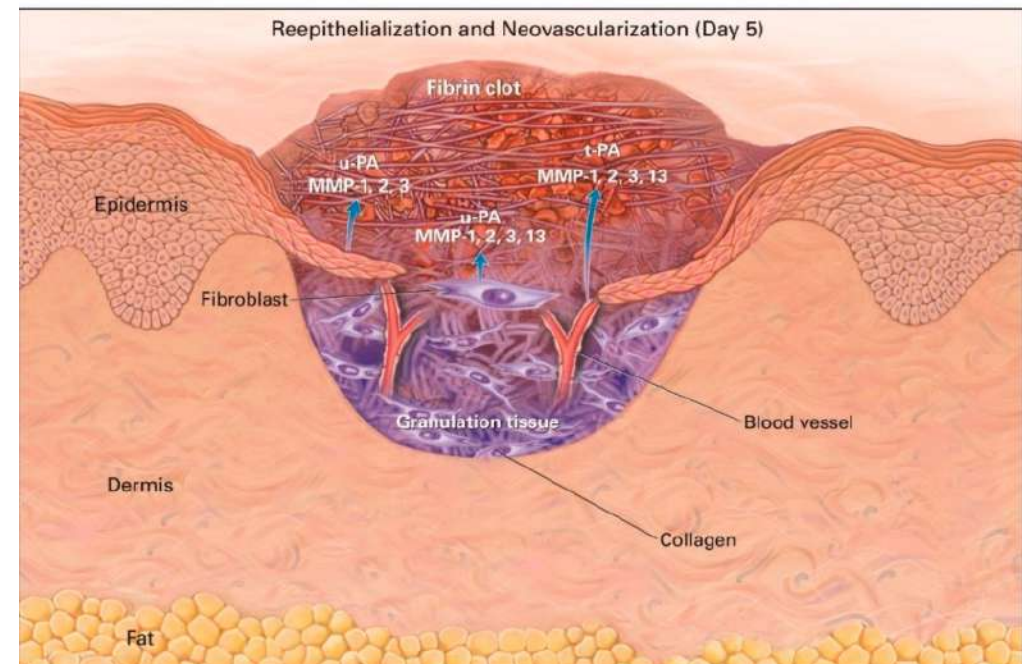
EGF

Replasman tedavisi uyguluyoruz....

Growth Factor	Cell Source	Primary Action in Wound Healing
PDGF family		
PDGF	Platelets Fibroblasts Macrophages Vascular endothelial cells Vascular smooth muscle cells	<ul style="list-style-type: none"> Chemotactically attracts fibroblasts, neutrophils, monocytes, and smooth muscle cells to the wound Activates macrophages to release growth factors Promotes fibroblast proliferation and production of extracellular matrix
VEGF	Platelets Fibroblasts Macrophages Keratinocytes	<ul style="list-style-type: none"> Stimulates (lymph)angiogenesis Enhances endothelial cell migration and proliferation
EGF family		
EGF	Platelets Fibroblasts Macrophages	<ul style="list-style-type: none"> Stimulates the proliferation of keratinocytes, fibroblasts, vascular endothelial cells Enhances the production of fibronectin
TGF- α	Platelets Macrophages Keratinocytes	<ul style="list-style-type: none"> Similar to EGF Induces angiogenesis
IGF family		
IGF	Fibroblasts Macrophages Neutrophils Hepatocytes	<ul style="list-style-type: none"> Promotes re-epithelialization Stimulates fibroblast proliferation
FGF family		
bFGF	Fibroblasts Macrophages Endothelial cells	<ul style="list-style-type: none"> Acts as a mitogen for fibroblasts Induces angiogenesis Stimulates granulation tissue formation, matrix remodeling, and re-epithelialization
KGF	Fibroblasts	<ul style="list-style-type: none"> Acts as a mitogen for epithelial cells
TGF- β family		
TGF- β 1-3	Platelets Fibroblasts Macrophages Keratinocytes	<ul style="list-style-type: none"> Acts as a potent chemoattractant for macrophages Acts as a mitogen for fibroblasts Stimulates or inhibits proliferation of various cells Promotes granulation tissue formation and its tensile strength



A



B

Sonuçta...

Anjiyogenesis ↑

ANGPT1

(Angiopoietin 1)

Enflamasyon ↓

IL-1A
TNF alfa

No.	Gene	Fold change	P-value	Direction of change*
1	AGER	-1.20	0.190	
2	ANGPT1	1.45	0.001	↑
3	CDK4	1.48	0.009	↑
4	CDKN1B	1.04	0.568	
5	COL1A1	1.67	0.005	↑
6	CTGF	-1.28	0.302	
7	FOS	1.10	0.740	
8	HIF1A	-1.25	0.088	
9	IGFBP3	1.28	0.220	
10	IL17A	-2.17	0.079	
11	IL-1A	-13.70	0.000	↓
12	IL-6	-1.78	0.207	
13	MMP2	2.21	0.000	↑
14	MMP7	1.07	0.886	
15	MMP9	1.69	0.090	
16	NFKB1	-1.37	0.002	↓
17	P21	1.54	0.009	↑
18	PDGFB	1.68	0.002	↑
19	PHB	-1.20	0.073	
20	PLCG1	-1.08	0.325	
21	TGFB1	-1.08	0.540	
22	TIMP1	1.08	0.652	
23	TIMP2	1.43	0.007	↑
24	TNFA	-1.96	0.001	↓
25	TP53	1.99	0.000	↑
26	VEGFA	1.38	0.227	

Kollajen sentezi ↑
Extra sellüler matrix ↑

COL1A1

(collagen type I alpha 1 chain)

Myelofibroblast ↑

MMP2

(matrix metalloproteinase 2)

TIMP2

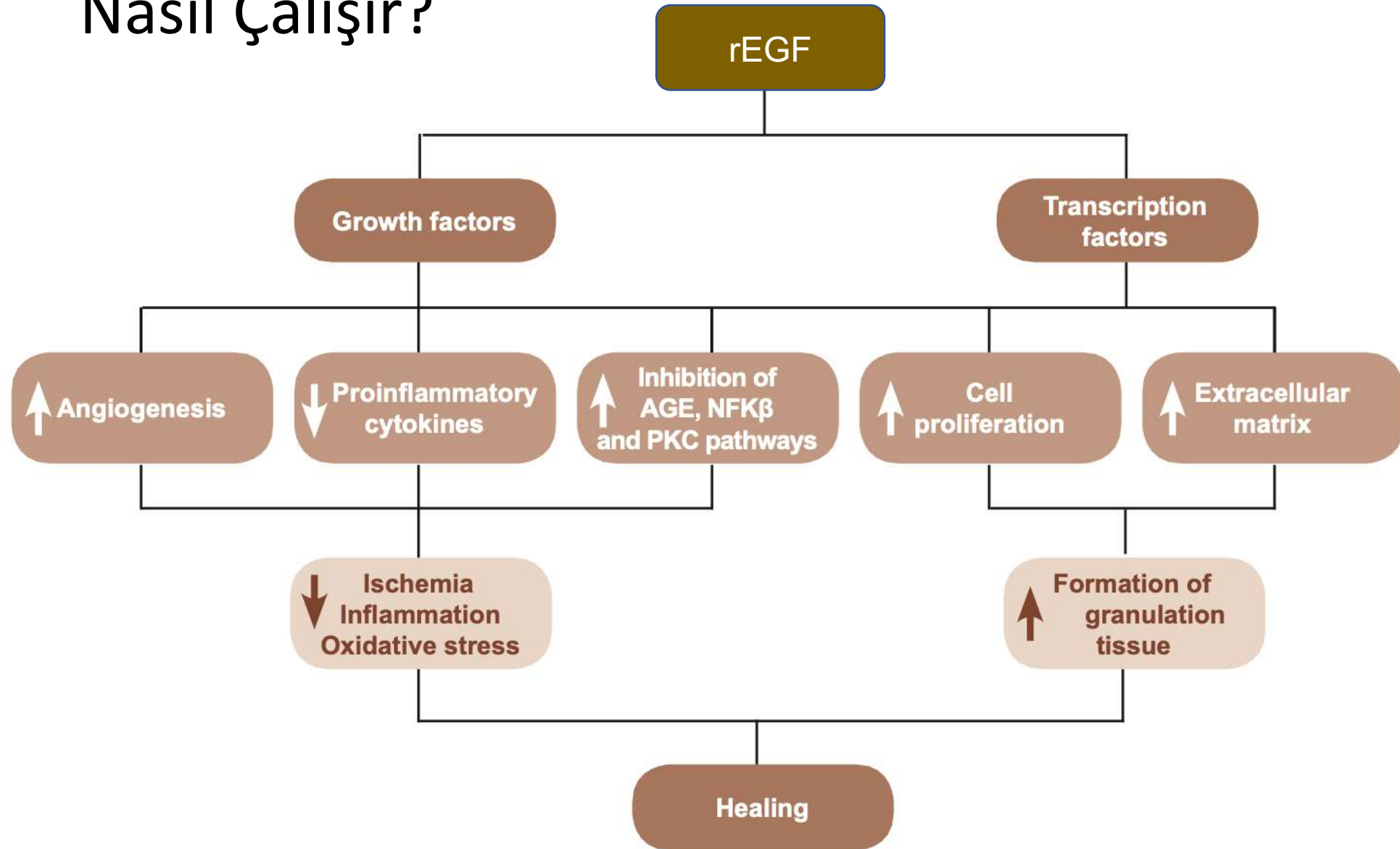
(Tissue inhibitor of metalloproteinases 2)

Epitelizasyon ↑

PDGFB

(Platelet Derived Growth Factor Subunit B)

Nasıl Çalışır?



Uygulama sonrası moleküler düzeyde ne oluyor?

- İlk 15 dk'da: EGFR'ü membran ekspresyonu artıyor,
- rhEGF endositoz ile hücre içine giriyor,
- 15 dk-24 saat: stoplazmik translokasyon ve endoplazmik organellerin dağılımı,
- 45dk-24 saat: nükleer translokasyon ve DNA'ya bağlanma,
- 24.saatten sonra:
 - Hücre proliferasyonu,
 - EGFR mitokondriyal birikmesi,
 - rhEGF kollajene bağlanması ve ekstrasellüler matriks sentezi

Sıfır noktası- rhEGF ilk dakikası

- Fibroblast benzeri hücre membranı stabil
- ER'da değişim yok...

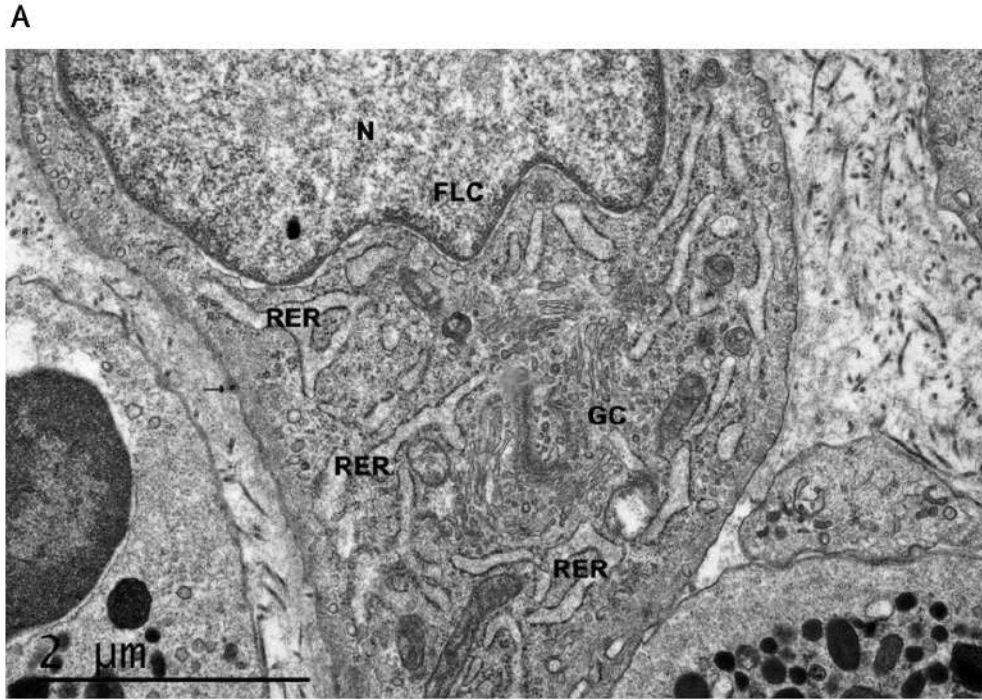


Figure 1A: Time Zero (T0) harvesting corresponds to the sample obtained minutes prior to the initial EGF infiltration. The image shows a negligible immunostaining on the plasma membrane of a Fibroblast-like cell (arrow). Rough endoplasmic reticulum (RER); Nucleus (N); Golgi complex (GC); fibroblast-like cell (FLC) (Bar=2 μm).

45 dk sonrası-

- ER'da şişme,
- EGFR ekspresyonu (Vesikül)
- Fibroblast benzeri hücre membranında genişleme
- Kollajen matrix ve kollajen fiberde toplanma

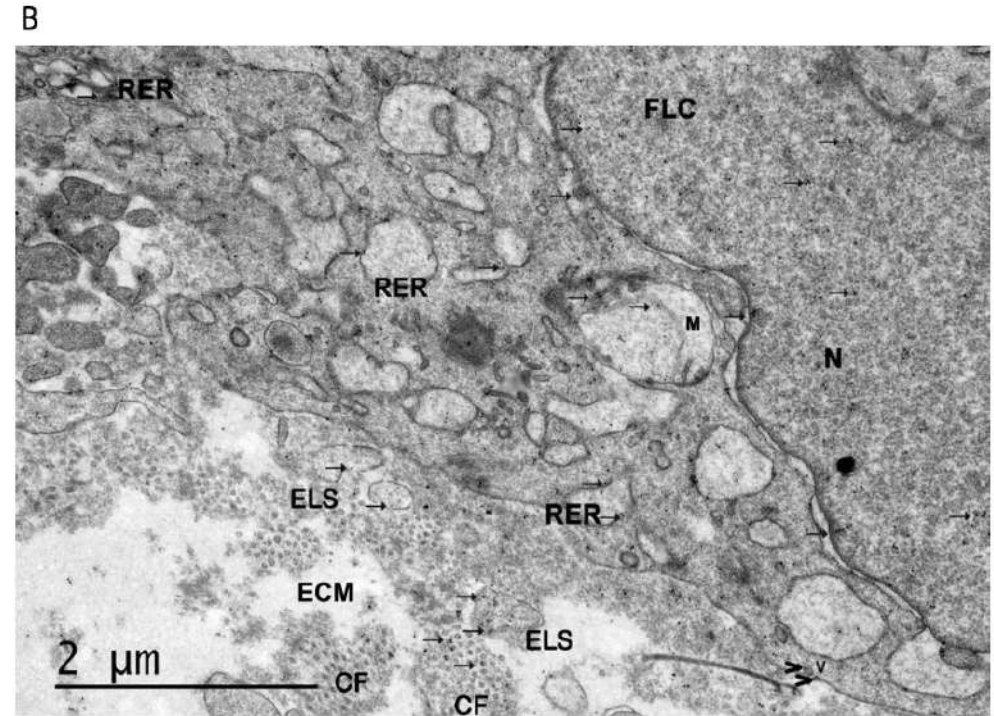
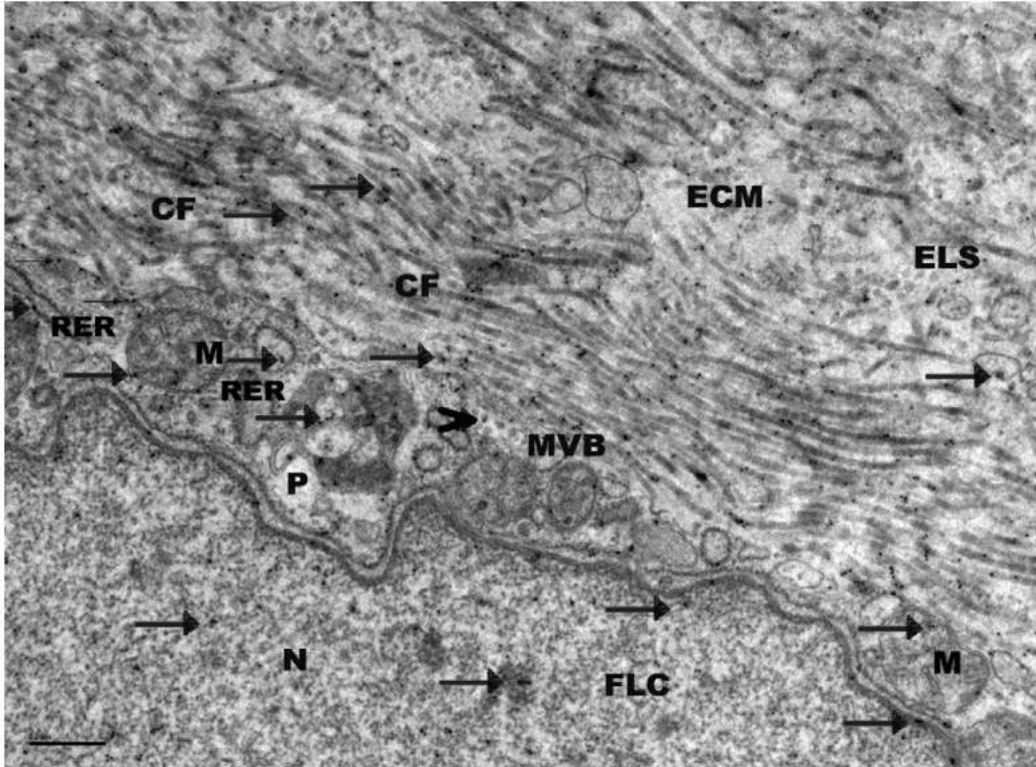


Figure 1B: Immunolabeling of EGFR (arrows) in part of a Fibroblast-like cell (FLC) from a biopsy sample obtained 45 minutes after EGF infiltration. Immunostaining appeared in mitochondria, RER and nucleus. Also note that EGFR was immunolabeled in vesicles (V) (arrowhead), on plasma membrane (arrowhead), the extracellular matrix (ECM), on collagen-like fibers (CF) and exosome-like structures (ELS) (Bar=2 μm).

6 saat sonra-

- EGRF (oklar ile işaretli) yaygınlaşma ve hücre yüzeyine yayılma
- Kollajen fibrillerde çaprazlaşma ve yaygınlaşma
- MVB- multivesicular body; stoplazma içinde artar (sayıca + ebat)



24 saat sonra-

- Nükleus entegrasyonu
- rhEGF mitokondriyal birikme,
- rhEGF kollajene bağlanma, ekstrasellüler matriks sentezi

D

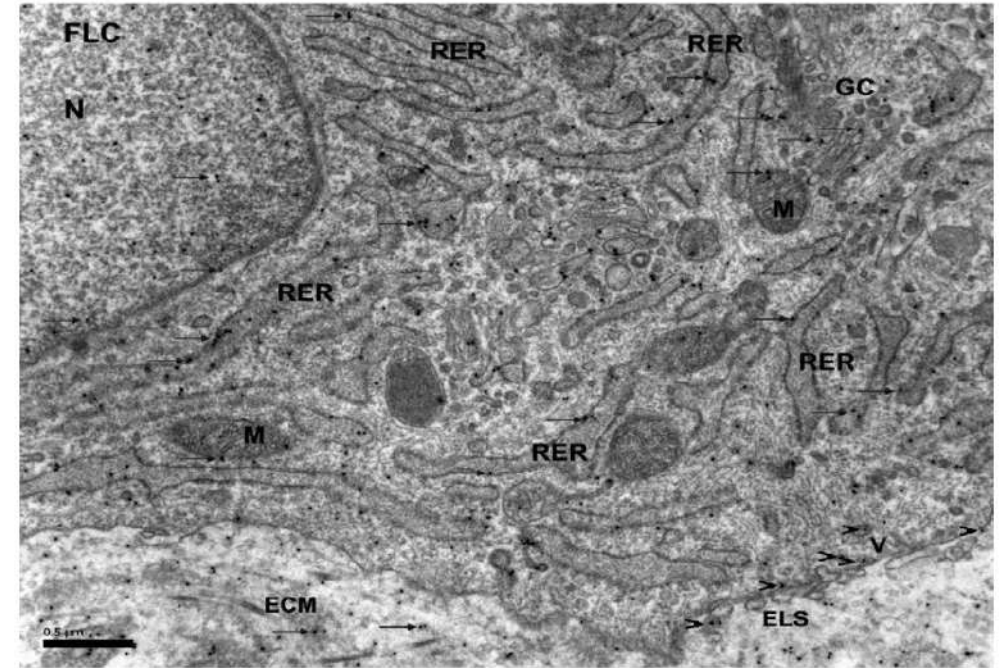
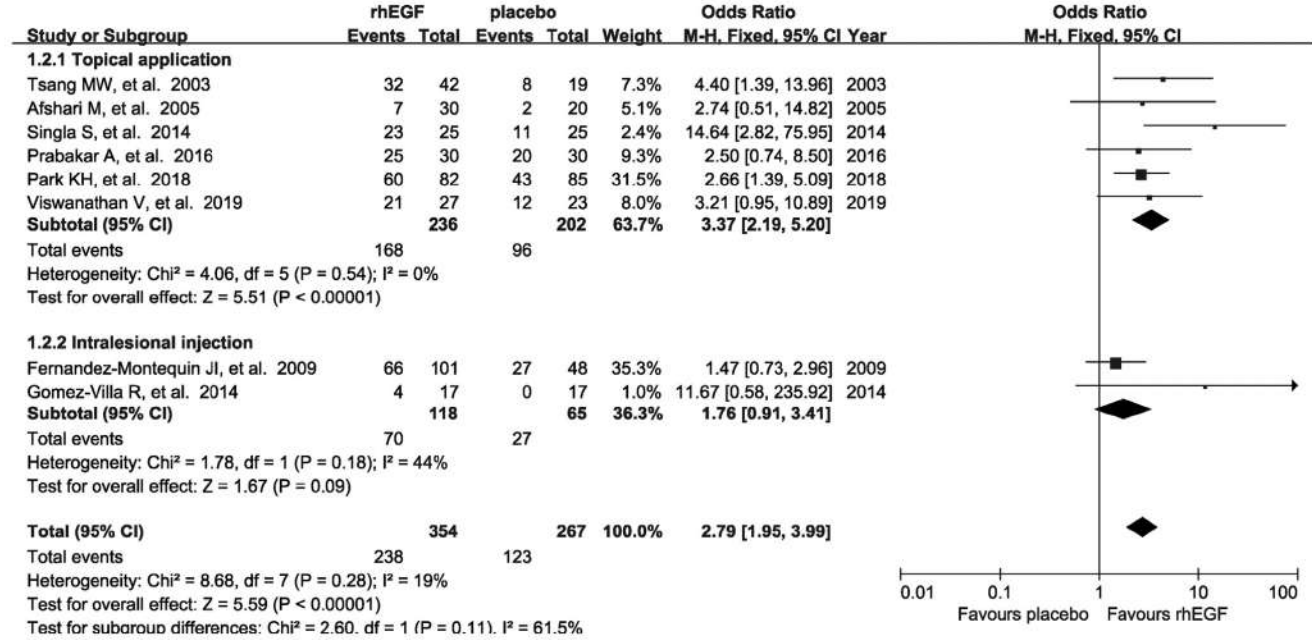


Figure 2D: Immunolabeling of PCNA in part of a fibroblast-like cell (FLC) from a biopsy of samples infiltrated with EGF at T24. Large labeling of RER, Golgi complex (GC) and mitochondria (M) were observed. Immunostaining of PCNA was also detected in nucleus (N), and extracellular matrix (ECM) (arrows). Also note immunostaining in plasma membrane, vesicles and exosome-like structures (ELS) (arrowheads) (Bar=0.5um).

Gerçek yaşam verisi?

- Sistematik derleme...RCT...
- rhEGF vs placebo...
- PRISMA sensitivite analizini geçen 9 çalışma,
- 720 katılımcı (404 çalışma, 316 placebo)
- 6 tane topikal uygulama çalışması
- 2 tane intralezyoner uygulama çalışması
- 1 bias nedeniyle değerlendirme dışı



rhEGF'ün gerek topikal, gerekse intralezyoner uygulaması iyileşmeyi olumlu etkiliyor...

Table 3. Quality of evidence and Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) recommendations for topical application of epidermal growth factor in different types of wounds

Wound type	Quality of evidence	GRADE recommendation	References
Superficial partial-thickness burns	Moderate	Weak	47–59
Deep partial-thickness burns	Moderate	Weak	47–62
Donor sites	Moderate	Weak	47–51
Redisual granulation wounds after burns	Moderate	Weak	48,50,51,53
Diabetic foot ulcers	High	Strong	47,63–70
Venous ulcers	Moderate	Weak	71–73
CO ₂ laser treated wounds	Moderate	Weak	74–76
Grafted wounds	Low	Weak	48
Chronic ulcers after burns	Low	Weak	48,53
Radiative dermatitis wounds	Low	Weak	77
Leg ulcers	Low	Weak	78

Aslında sadece diyabetik ayak ülserlerinde kanıt düzeyi yüksek bulunmuş ve kuvvetle kullanımı önerilmiş

Topikal vs İntralezyoner?

Topical Recombinant Human Epidermal Growth Factor for Diabetic Foot Ulcers: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials

Qi Yang ¹, Yonghong Zhang ², Haiyang Yin ¹, Yanjun Lu ¹

- Derleme, RCT
- 7 adet...610 katılımcı...
- **Kıyaslama çalışması değil,**
- Enfeksiyon kontrol altında,
- Osteomyelit olmamalı,
- **Topikal Wagner G1,2** (RR, 1.61; 95% CI, 1.32 to 1.97; I² = 0%)
- **İntralezyonel daha derin ülserde etkili** (RR, 2.06, 95%, CI 0.35 to 12.22; I² = 50%).
- Yan etki açısından intralezyoner >topikal (sıfır)
- Üşüme titreme (RR, 4.67; 95% CI, 1.39 to 15.71; I² = 0%),
- Bulantı kusma (RR, 2.18; 95% CI, 0.72 to 6.55; I² = 0%)

**Topikal = G1,2
İntralezyoner >G2**

1. Güvenlik verisi yetersizliđi nedeniyle çocuk, hamile, emzirenler, >65 yař uygulanması önerilmez,
2. Debridman sonrası ve enfekte olmayan yaraya uygulanması önerilir,
3. Ciddi periferik enflamasyon durumunda uygulanması önerilmez,
4. Őimdiki verilere göre en iyi etkiyi 100-1000IU/cm²'de görülür,
5. Doz sıklığı; günde birden fazla olmalıdır,
6. Toplam süre yara yatağı graftlemeye hazır oluncaya kadar kullanılabilir,
7. Farklı EGF'lerin bir arada kullanımı ile ilgili iyi sonuçlar olsa da ileri çalışmalarla ihtiyaç vardır,
8. EGF ile vakum kapama ve aljinat kombinasyonu iyi sonuçlar verdiğine dair çalışmalara olsa da yeni verilere ihtiyaç vardır,
9. EGF etkisini azaltan; etanol, hidrojen peroksid, gümüş ile kombinasyon yapılmamalıdır,
10. Uygulama bölgesinde ciltte kanser şüphesi durumunda uygulanmamalıdır,

Guideline

Clinical guideline on topical growth factors for skin wounds

Chun-mao Han^{1,*}, Biao Cheng², Pan Wu¹ and writing group of growth factor guideline on behalf of Chinese Burn Association

¹Department of Burns & Wound Care Center, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, No. 88 Jiefang Road, Hangzhou 310009, China and ²Department of Burns & Plastic Surgery, General Hospital of Southern Theater Command, PLA, No. 111 Lihua Road, Guangzhou 510000, China

*Correspondence. Email: hanchunmao1@126.com, zrssh@zju.edu.cn

Received 20 May 2020; Revised 03 July 2020; Editorial decision 16 July 2020

Genel sonuç...G3,4 maliyet etkin

Soru 8: Büyüme Faktörlerinin Diyabetik Ayak Yaralarının Tedavisindeki Yeri Nedir?

DA'da enfeksiyon ve/veya enflamasyon kontrol altına alındığında granülasyonu ve epitelizasyonu hızlandırmak hızla kapanmayı sağlar. DA patogeneğinde dokuda büyüme faktörlerinin salınımı azalır ve dokudaki proteinaz aktivitesi özellikle epidermal büyüme faktörlerinin parçalanmasına sebep olur (5). Sahada yaygın uygulama alanı bulmaya başlayan rekombinant epidermal growth faktörlerden topikal (jel) ve intralezyoner (enjektabel) formları ülkemizde de mevcuttur. Randomize kontrollü çalışmaların meta analizlerine ve özellikle uzak doğu kökenli rehberlere göre; gerek topikal gerek ise intralezyoner EGF'lerin DA'da iyileşmeyi desteklediği özellikle intralezyoner formunda iskemik DA'da ampütasyonu önlediği klinik çalışmalara ile desteklenmiştir. EGF'lerin bu rehberlerde DA'da uygulanma önerisi kanıt düzeyi yüksek, öneri gücü kuvvetli olarak sınıflanmıştır (6,7). EGF uygulanması sonrasında ilk 45 dakika içerisinde fibroblast benzeri hücre membranında genişleme, kollajen matris ve fiberde toplanma meydana gelir ve 24. saatte ise ekstrasellüler matris sentezi tamamlanır. Dakikalar içinde başlayan ve EGF reseptörü üzerinden devam eden etki ile diğer yara bakım uygulamaları ile kombinasyon yapılabilme kolaylığı sağlar (8). Ülkemizde yapılan klinik çalışmalarda da topikal ve intralezyoner EGF uygulamaları yara iyileşmesini olumlu etkilediği, tam kapanmada, ampütasyonu önlemede veya geciktirmede, ekstremitayı tehdit eden DA'larında tedavi seçeneklerinde biri olarak değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (9,10). Hem ülkemizdeki hem de dünyadaki çalışmaların geneline bakıldığında enfeksiyonun kontrol altına alındığı, aktif osteomyeliti olmayan hastalarda Wagner G1-3 arasında topikal EGF, Wagner 3-4'de de intralezyoner EGF uygulamaları standart tedavilere ek olarak yer alabilir.

Türkiye EGF Çalışmaları Genel Bakış

(kıyaslama değildir)

	Topikal ¹	İntralezyoner ²
Toplam hasta sayısı	162	174
Çalışma grubu	81	174
Kontrol	81	-
DA evresi	G1-G2	G1-G3
Takip süresi	4 ay	4 hf (median)
Tedaviye yardımcı ek yöntem?	Yok	Var (cerrahi 65'inde %37'sinde)
EOT Granülasyon > %75 veya tam kapanma	%96.7	<ul style="list-style-type: none">• %46 EGF başına• %66.7 EGF +cerrahi• %83.9 EGF+cerrahi +diğer yöntemler
Tedavi/Takip dışı kalan hasta sayısı	5/12 <ul style="list-style-type: none">• 1 Rekürren enfeksiyon	17 <ul style="list-style-type: none">• 8 Rekürren enfeksiyon• 5 majör amputasyon• 4 Ölüm
Yan etkiler ve oranı	% 0,4 <ul style="list-style-type: none">• Ağrı (3 kontrol-3 Tedavi)	%55

- Üşüme-titreme
- Bulantı
- Uyg. yerinde ağrı
- Kusma
- Hipotansiyon
- Uyg. yerinde enfeksiyon
- Yanma hissi
- Ateş
- Hipertansiyon
- Eritem
- Göğüs ağrısı
- Palpitasyon
- Senkop
- Sersemlik
- Nekroz

1. M Ertugrul B, Yapar N, Taşbakan M, Duzgun AP, Ozker E et. all. Evaluation of the efficacy and safety of topical epidermal growth factor Regen-D® in diabetic foot wounds: a randomised, parallel group phase III study. Diabetic foot Journal. 2021. Vol 24, No 2: 52-57.

2.Ertugrul BM, Buke C, Ersoy OS, Ay B, Demirez DS, Savk O. Intralesional epidermal growth factor for diabetic foot wounds: the first cases in Turkey. Diabet Foot Ankle. 2015 Aug 11;6:28419. doi: 10.3402/dfa.v6.28419. PMID: 26268583; PMCID: PMC4534624

Neden intralezyoner uygulama var? Şart mı?

1. **Biyofilm** varlığı
2. Doku oksijenizasyonu sorununa olumlu etki- **Mikro**/makro vasküler
3. Dokuda **yüzeyde baskın** proteinaz aktivitesi...Büyüme faktörü parçalanması
4. Keratinositlerin ekstrasellüler matrikse tutunamaması...

1. Patricia Rousselle, Fabienne Braye, Guila Dayan, Re-epithelialization of adult skin wounds: Cellular mechanisms and therapeutic strategies, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Volume 146, 2019,
2. Michopoulou A, Rousselle P. How do epidermal matrix metalloproteinases support re-epithelialization during skin healing? *Eur J Dermatol*. 2015 Apr;25 Suppl 1:33-42.
3. **Berlanga-Acosta J**. Diabetic lower extremity wounds: the rationale for growth factors-based infiltration treatment. *Int Wound J*. 2011 Dec;8(6):612-20.
4. **Berlanga-Acosta J**. Diabetic Foot Ulcers and Epidermal Growth Factor: Revisiting the Local Delivery Route for a Successful Outcome. *Biomed Res Int*. 2017;2017:2923759. doi: 10.1155/2017/2923759. Epub 2017 Aug 21. PMID: 28904951; PMCID: PMC5585590.

Türkiye'deki tek intralezyonel rhEGF-75

Terapötik endikasyonlar:

- HEBERPROT-P gangrensiz, osteomyeliti ve enfeksiyonu tedavi olmuş açık diyabetik ayak ülserleri bulunan hastalarının tedavisinde endikedir.

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

- HEBERPROT-P 5 mL enjeksiyonluk su içinde seyreltilmiş halde 75 µg olarak haftada 3 kere, perilezyonal ve intralezyonal enjeksiyon şeklinde uygulanmalıdır.

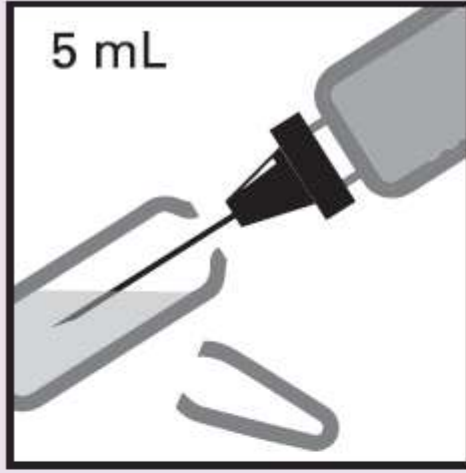
- * • Uygulamalar tam lezyon granülasyonu elde edilene veya greft ile lezyon kapanana veya lezyonel alan 1 cm²'nin altına inene kadar devam eder.

*

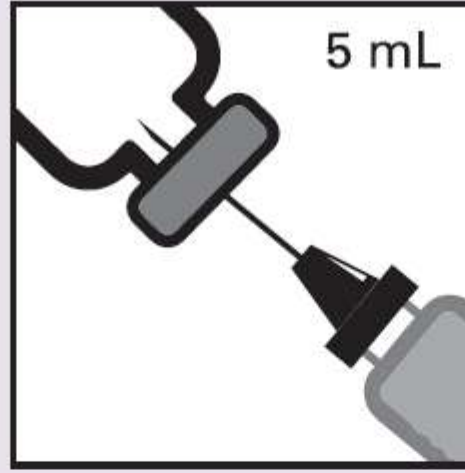
- 3. hf ara değerlendirme- yeterli yara iyileşmesi delili yok ise; klinisyenin tercihi
- Maksimum 12 hf.
- KÜB'de <1 cm² veya 8 hafta



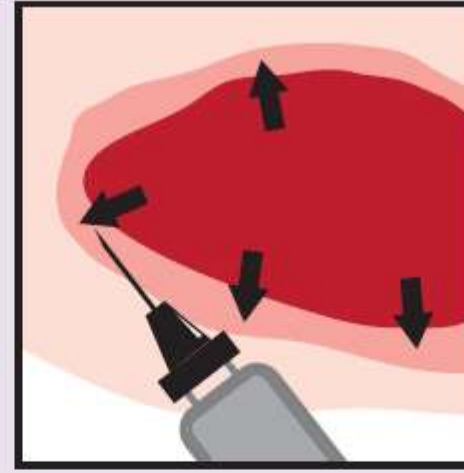
Kaynak- Heberprot-P tanıtım özetinden alınmıştır



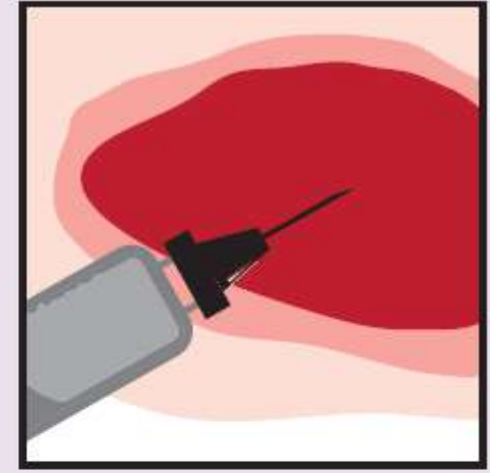
İğne 23Gx1/2"



İğne 23Gx1/2"



İğne 26Gx1/2"



İğne 24Gx1/2"

1. adım hazırlık: İlaç hazırlanırken serum fizyolojik ve liyofilize toz karıştırılır. Bu sırada 23 gauge'luk daha geniş çaplı bir iğne (yeşil uç) tercih edilebilir. Liyofilize toz yavaş sulandırılır, çok fazla çalkalanmadan enjektör hazır hale getirilir.

2. adım yara kenarı: 26 gauge'luk insülin iğnesi ile yüzeysel yara kenarı (perilezyonel) uygulaması yapılır.

3. adım yara içi: 24 gauge'luk siyah uçlu iğne ile daha derin uygulama (intralezyonel) yapılır.

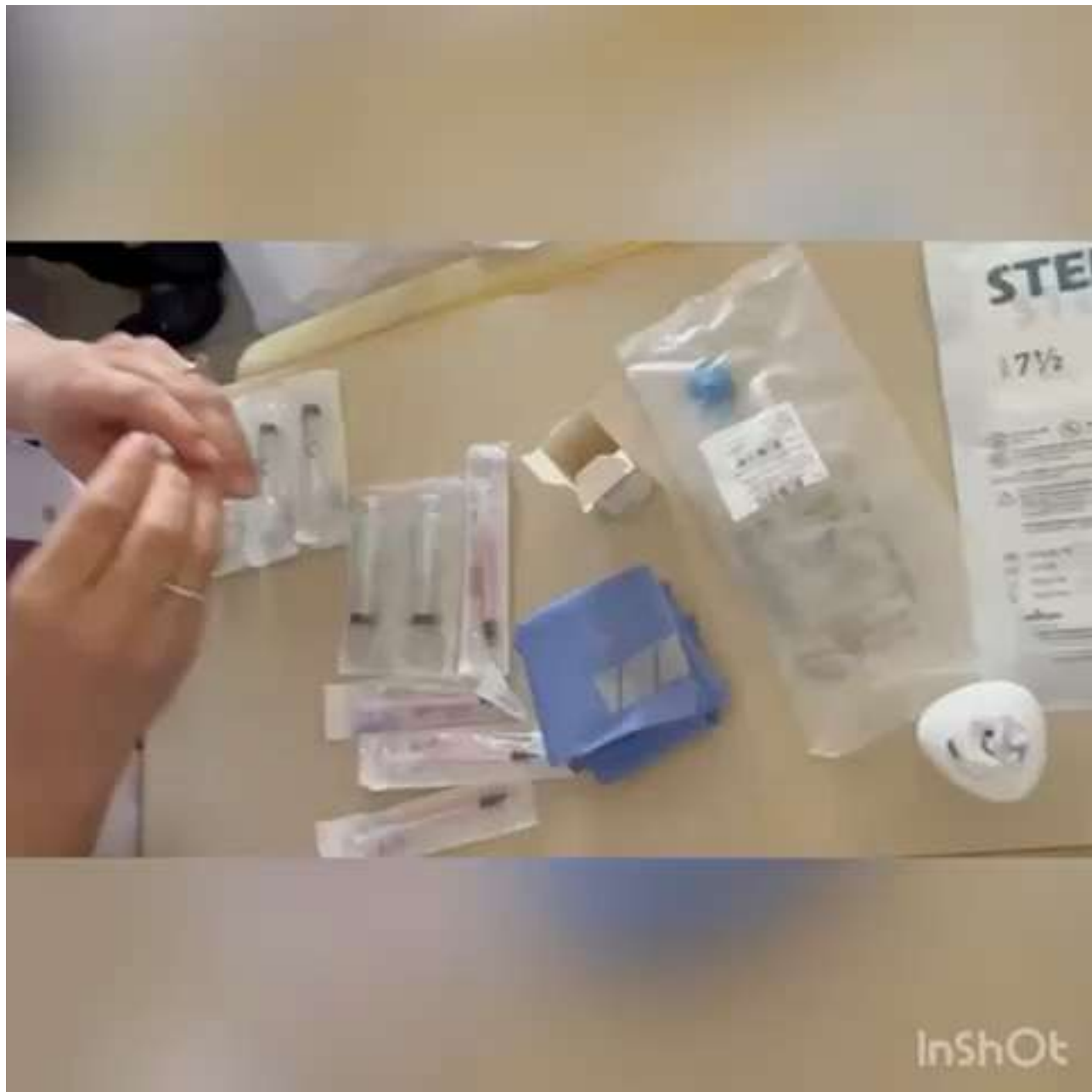
Uygulama haftada 3 gün yapılır. Pazartesi, Çarşamba, Cuma seçilebilir. Sulandırılan HEBERPROT-P çözeltileri hazırlandıktan hemen sonra uygulanmalıdır.

Her uygulamada tek flakon, yüzey geniş ile sulandırılabilir



Yeni SUT'da...Heberprot öncesinde Regen D kullanım sonrasında yanıtızsız hastalarda reçete şartı getirildi...5 hekim...





Topikal kullanım avantajları?

- Topikal uygulama kolaylığı,
- Yatış vb özel hazırlık gerektirmez,
- Düşük yan etki profili,
- Tam kapanma veya $>75\%$ granülasyon oluşturma becerisi ($>90\%$),
- Geri ödeme-ilk kullanılan olması zorunlu
- İntralezyoner öncesi mutlaka topikal uygulama yapılmış olmalı

REGEN-D 150

Kullanım Adımları



Yaranın debridmanı yapılmalı.



Yara salin solüsyon ile temizlenmeli



Yara üzerine REGEN-D ince bir film tabaka olarak sürülmeli



Önce nemli bir sargı bezi ve üzerine kuru bir sargı beziyle kapatılmalı



10-12 saatte bir yara salin solüsyon ile temizlenerek REGEN-D uygulanması sürdürülmeli



Hasta deneyimleri-1

- 69 yaşında erkek hasta, DM, OAD, 74 kg
- Nöropatisi var, nefropatisi var ...
- Ayakkabı vurması sonrası...
- Sağ ayak II. Parmakta DİP'da...DM enfeksiyonu...6. haftada...
- DAİ-grade 3
- PO almış...Enfeksiyon +enflamasyon kontrol altına alınmış,
- ESH, CRP (N)
- Ayak grafisinde 2. parmak distal falanks erimiş...

7. hafta

- Lokal pansuman – debridman
- Tırnak + distal falanks kendiliğinden ayrıldı



- Debridman – HOCL
- Regen D-4 hafta



Hasta deneyimleri-2

- 59 yaşında erkek hasta, DM, insülin kullanıyor, 74 kg
- Nöropati-retinopati- nefropati (HD) var ...
- Sağ bacak diz altı ampütasyon...DM enfeksiyonu nedeniyle...
- Post op. 6. ayda düşme sonrası güdükte travma...açılma...
- Sonrasında YDE bulgusu- PO antibiyotik... 4 hafta...
- Ödem artmış...
- Güdükte enfeksiyon bulgusu yok,
- ESH, CRP (N)

AMPUTASYON SONRASI DİYABETİK HASTADA GÜDÜKTE YARA

KABUKLU BÖLÜME HİDROJEL,YARA İÇ KISMINA İSE YOĞUN AKINTIDAN DOLAYI GÜMÜŞ İÇERİKLİ FİBER ÖRTÜ VE BARIYER KREM İLE YARA BAKIMINA BAŞLANILDI.

AMK 1 gr tab 2x1

4 hafta sonra ...YARADAKİ AKINTI DURDUĞU İÇİN FİBRİNLERİ ÇÖZMEYE YÖNELİK HİDROJEL UYGULAMASINA GEÇİLDİ





Tedavi 8. haftası...
YARA GRANÜLE VE TEMİZ
OLDUĞUNDAN **topikal rhEGF- 4 hf**

YARANIN SON DURUMU



Hasta deneyimleri-3

- 32 yaşında erkek hasta, DM, OAD, 112 kg
- Nöropatisi var...sensoriyel
- Sıcak asfalta basma sonrası ayak tabanında yanık,
- DAI- grade 2
- Sağ ayak plantar kısmında hassasiyet, YDE?
- Ateş –üşüme –titreme
- Takip ve tedavi amaçlı yatış...
- PE abterapi- SCF

**Enzimatik debridman-W-cura D
2 hafta**



	BK (%PNL)	ESH	CRP	BUN	Kreatinin	eGFR	AST	ALT
1. gün	16,700 (%85)	18	25	18	0.5	98	21	26
3. gün	11.200 (%68)	-	-	21	0.6	91	34	39
5. gün	7.200 (%62)	-	10	17	0.7	90	27	36
7. gün	4.500 (%65)	-	-	21	0.5	99	21	45

Yüzeyel doku USG- abse, koleksiyon yok... minimal cilt altı ödem

4. Hafta

- Granülasyon kısmen var,
- Epitelizasyon nazlı...

- Yara kenarları kaba-keskin
debridman
- Yara yatağına **Regen D**



5. Hafta



6. Hafta





Toplam tedavi-takip süresi 8. hafta
6 hafta **Regen D** – 8 kutu



Kronik yara bakımı ekip işidir...
Ekip saęlam ise, liderlik kolay...



Sabrınız için teşekkür ederim.