

V. UYGULAMALI YARA BAKIM KURSU

27-28 Ekim 2023

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi, İzmir

 **DAİÇG**
KLİMİK DERNEĞİ DİYABETİK
AYAK İNFEKSİYONLARI ÇALIŞMA GRUBU

 **KLİMİK**
TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

 İZMİR
KATİP ÇELEBİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HİBRİT

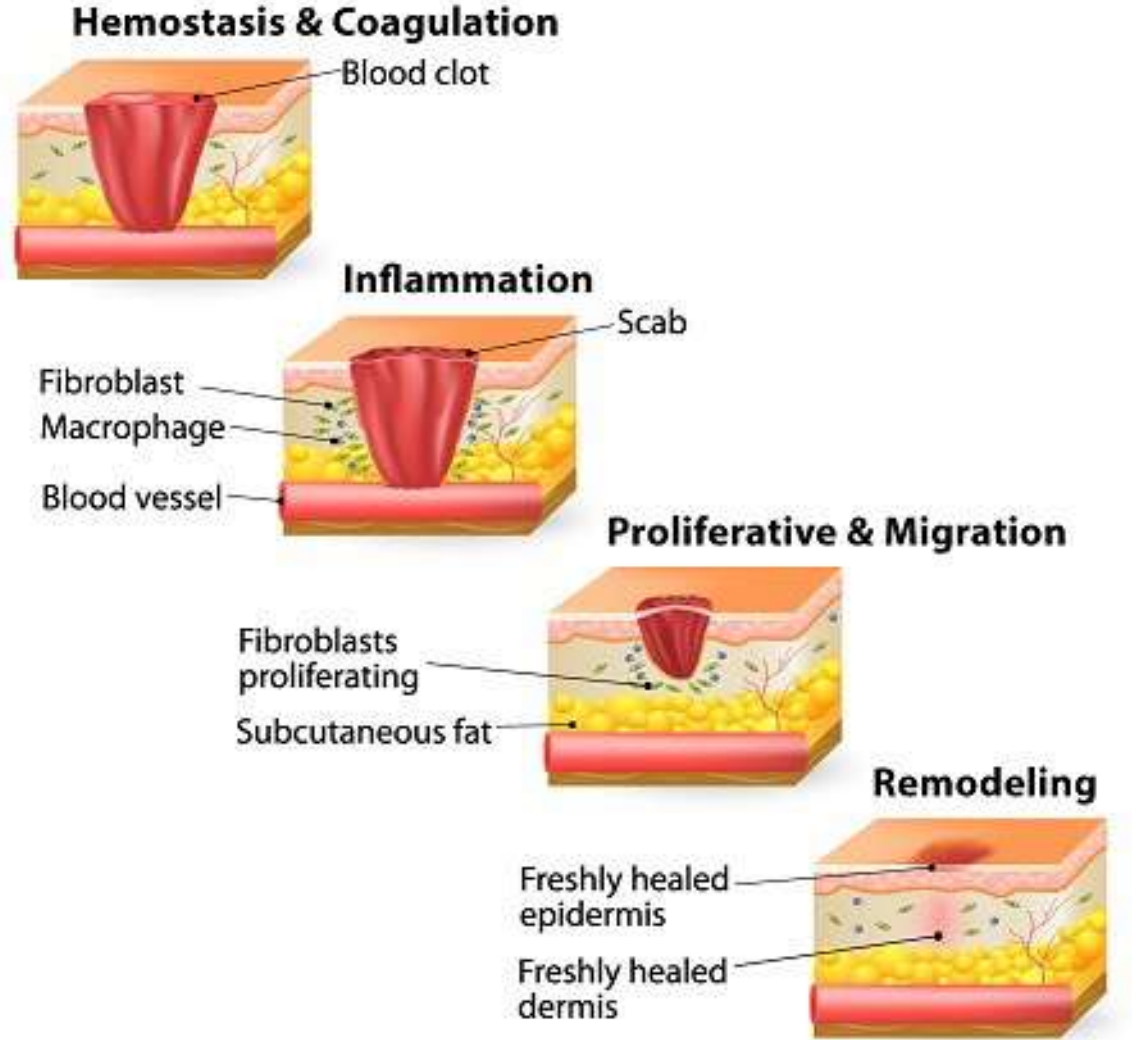
ALPER ŞENER
EGF VE KÖK HÜCRE

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



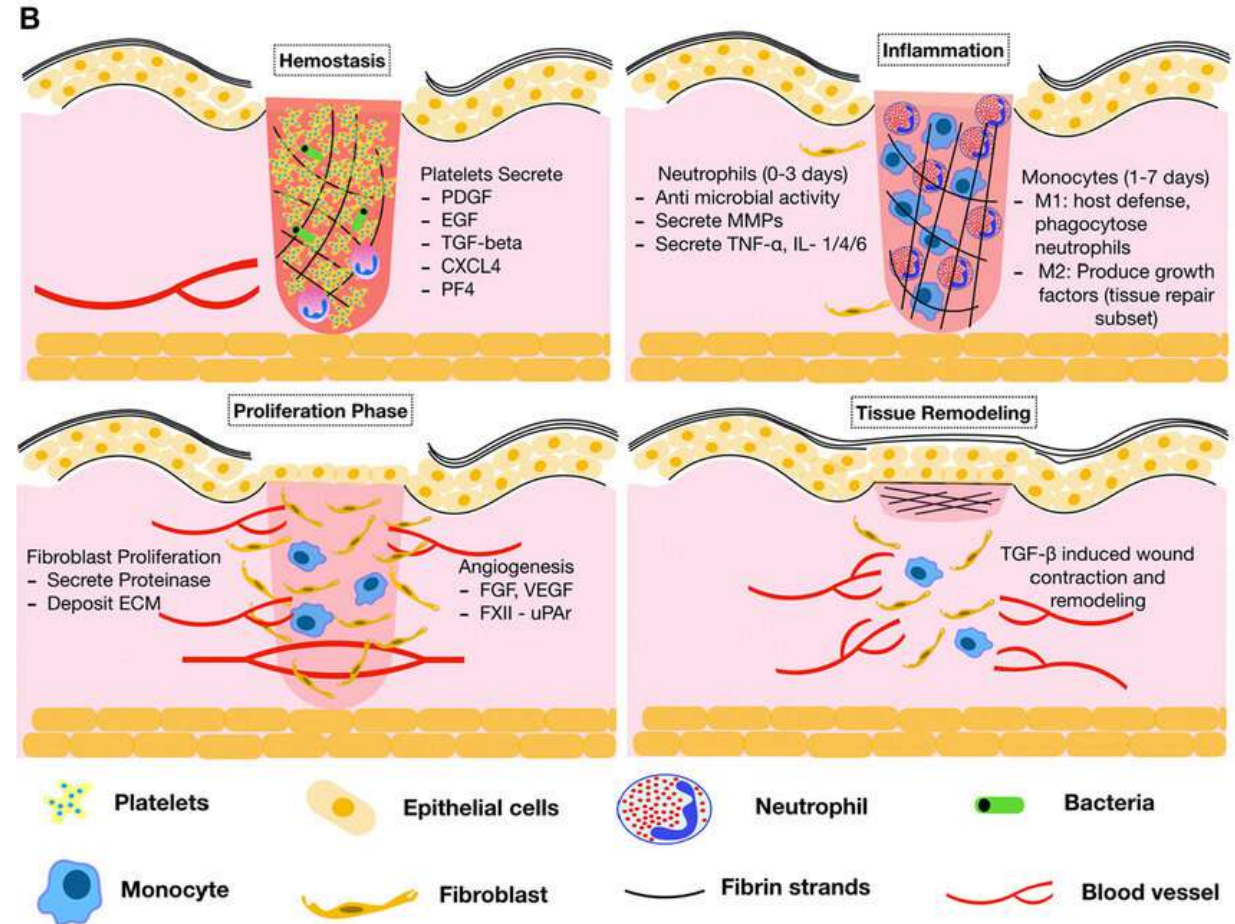
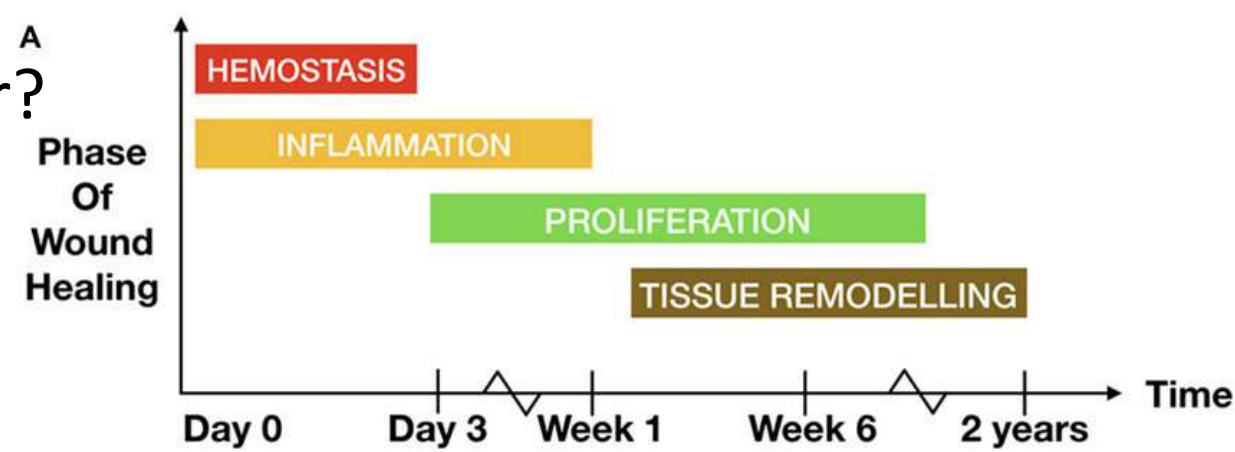
Yara iyileşmesinde ayrıntıda kritik aşamalar?

1. Hemostaz-Trombosit sekresyonları
-Bakteri invazyonu

2. Enflamasyon -Doku pH
-Biyofilm

3. Proliferasyon-Fibroblast
-Anjiyogenezis
-Keratinosit göçü
-Epitelizasyon

4. Remodelling -Büyüme faktörleri
-Fibrin bantlar
-Kollajen birikimi



Yara iyileşmesini olumsuz etkileyenler ?

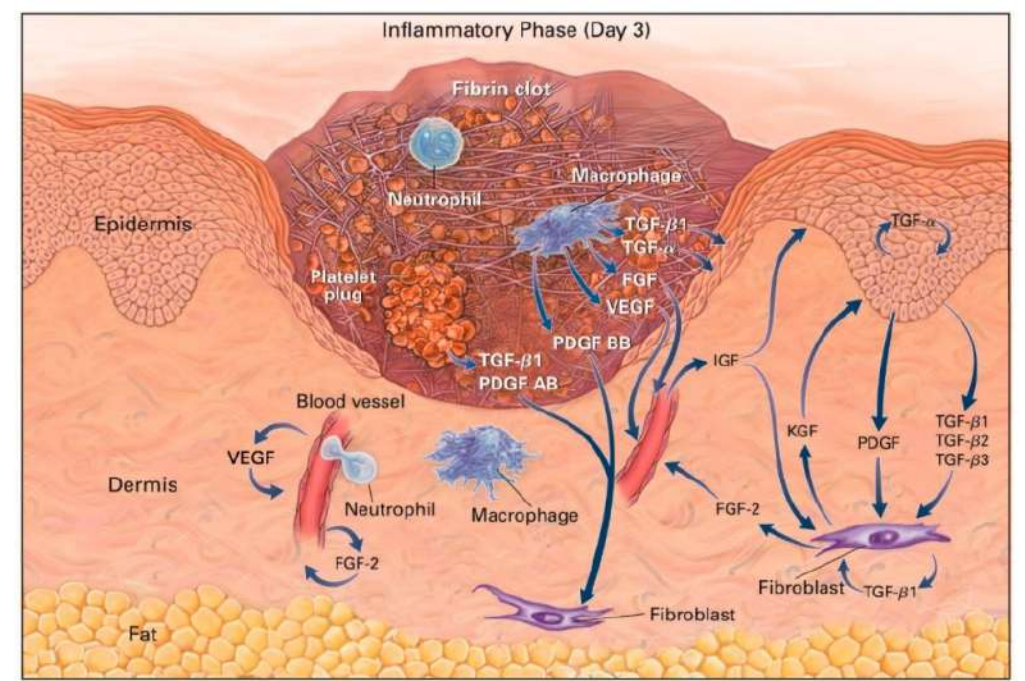
- İskemi-hipoksi –Nekroz-Gangren-Eskar
- Fibrozis
- Maserasyon
- Akıntı
- Her türlü yabancı cisim
- İnfeksiyon
- Bası



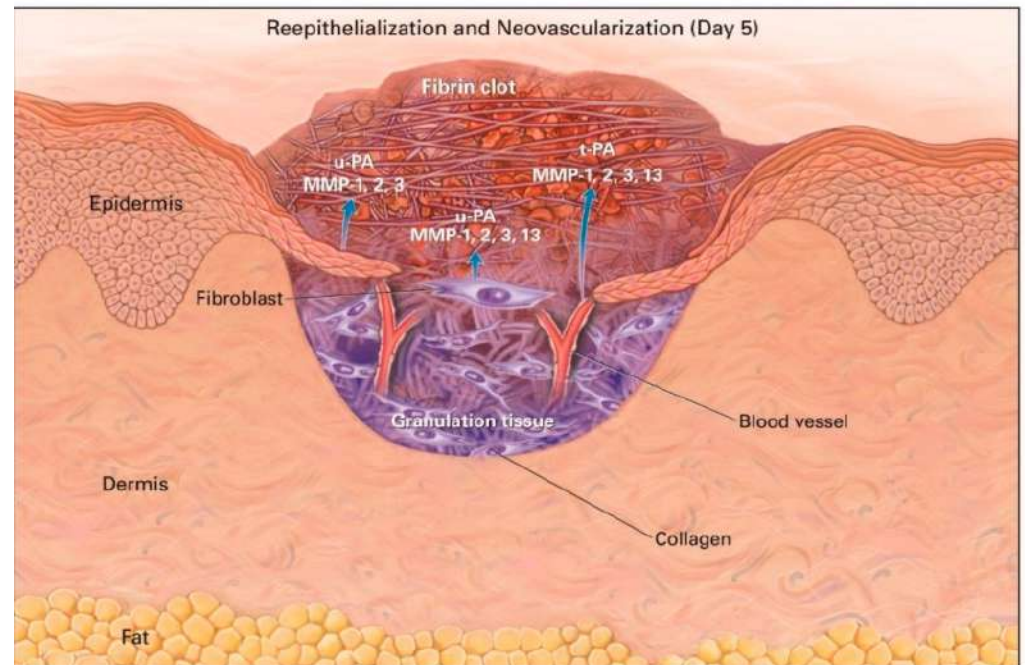
Yara iyileşmesini olumlu etkileyenler?

- 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,

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

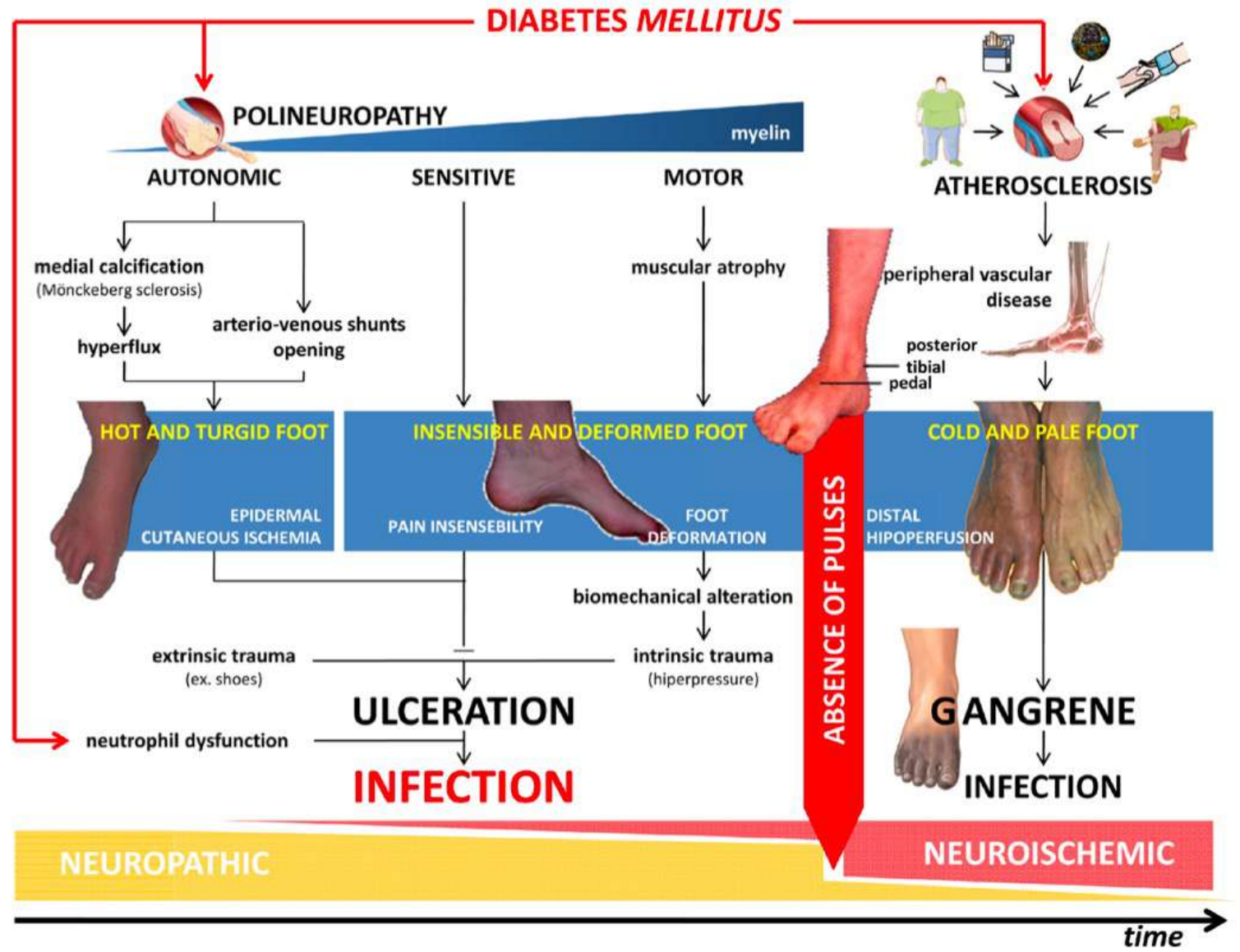
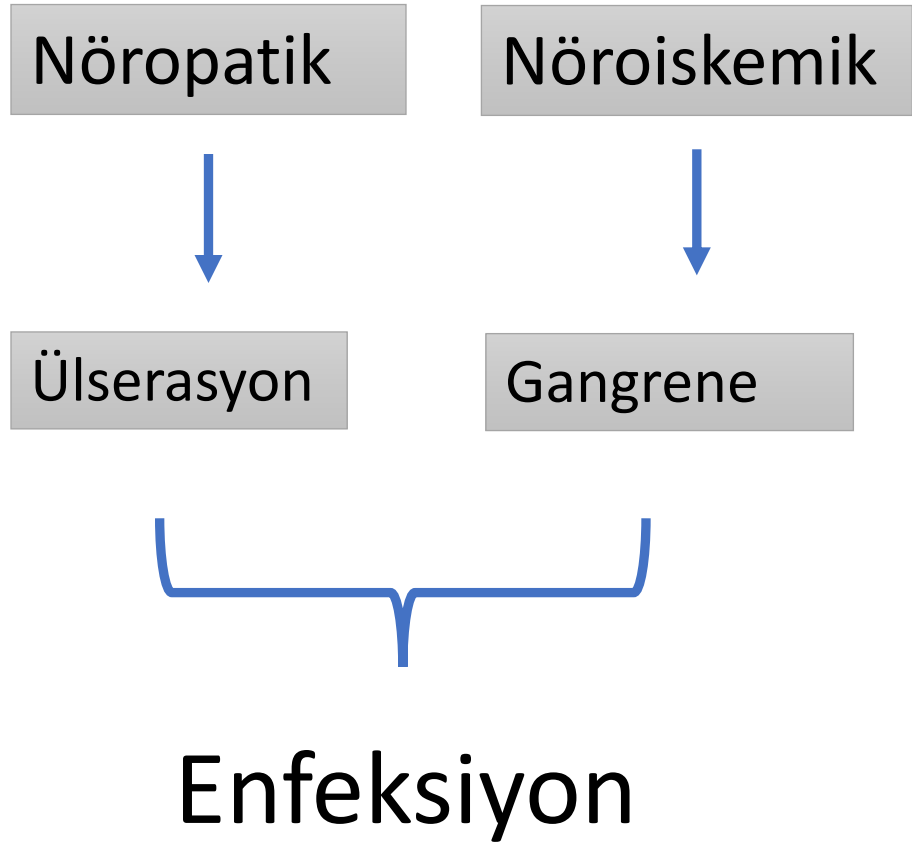


A



B

Patogenez



JJ Mendes, J Neves. Diabetic Foot Infections: Current Diagnosis and Treatment.

The Journal of Diabetic Foot Complications, 2012; Volume 4, Issue 2, No. 1, Pages 26-45

Patogenez

Makrofaj, nötrofil göçü



- Enfeksiyon
- Enflamasyon
- Sitokin/kemokin aktivasyonu

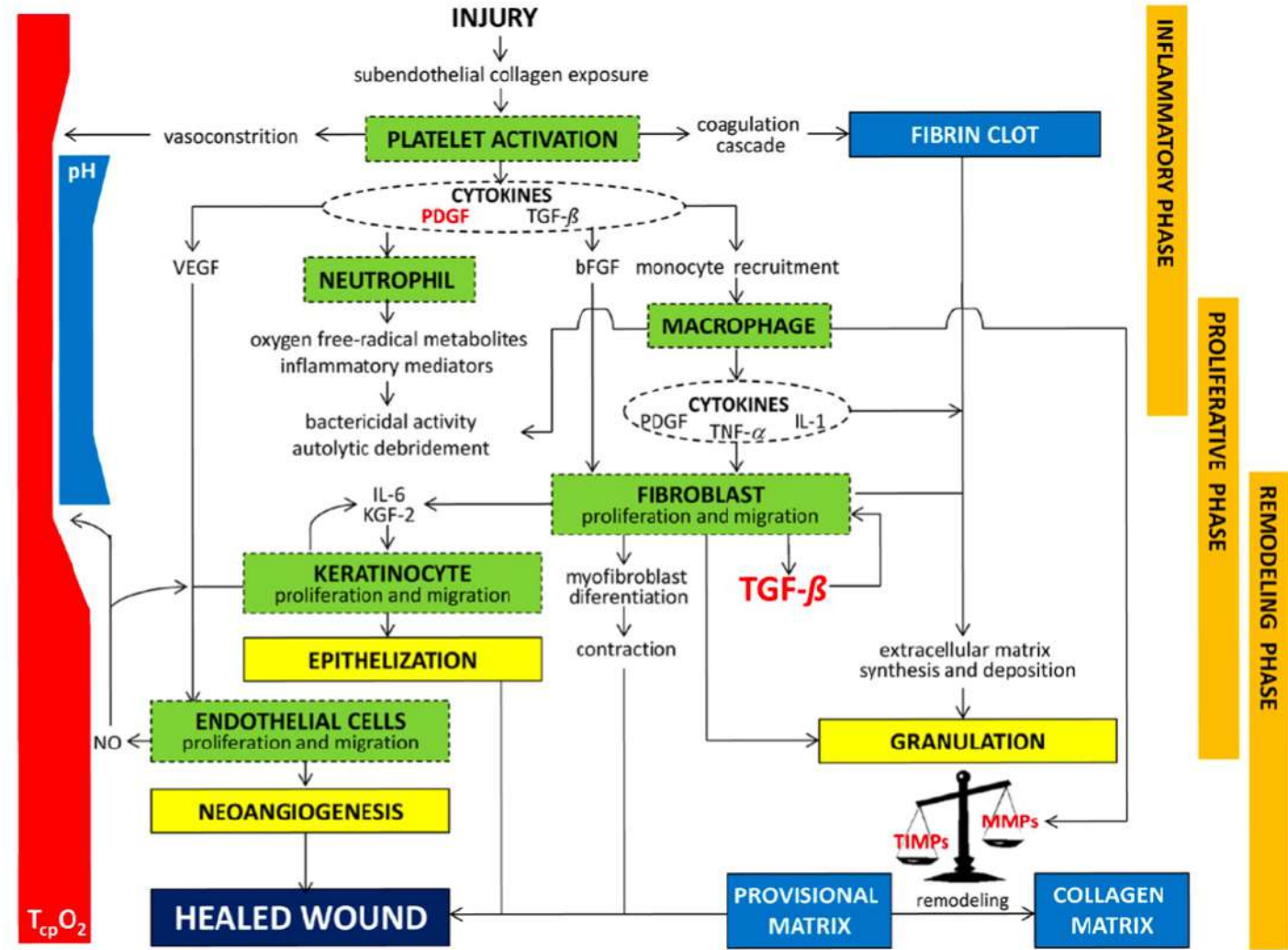


Otolitik ve bakteriyel enzimlerin aktivasyonu



- Fibrin tıkaç
- pH azalması, oksijenizasyonun bozulması,
- Nekroz
- Matrix metallo proteinaz
- Doku proteinaz

X Büyüme faktörlerini parçalıyor



Enfeksiyon varlığı, yara iyileşmesinin her aşamasını olumsuz etkiler...

Sonuçta...

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



EGF

Replasman tedavisi uyguluyoruz....

Hedef...'*kronik yara iyileşmez...remisyona girer!*' şehir efsanesine son vermek

İnsan Kaynaklı Rekombinant Epidermal Büyüme Faktörü

Epidermal büyüme faktörü (epidermal growth factor) ilk kez 1922 doğumlu, 1986 yılında Nobel fizyoloji veya tıp ödülünü almış olan Stanley Cohen tarafından bulunmuştur.



EGF evrim sırasında korunmuş eski bir polipeptid olup birçok hayvan türünde bulunur ve türler arasında benzerliği yüksek bir yapıya sahiptir. 53 amino asitten oluşan bir polipeptittir.

Vücutta hasar durumunda trombositlerden bol miktarda üretilir (diyabetik ayak ülserinde PRP uygulamasını hatırlayınız). Acil durumda hücre çoğalmasını sağlamak için vücut sıvılarında hazır halde de bulunur.

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.

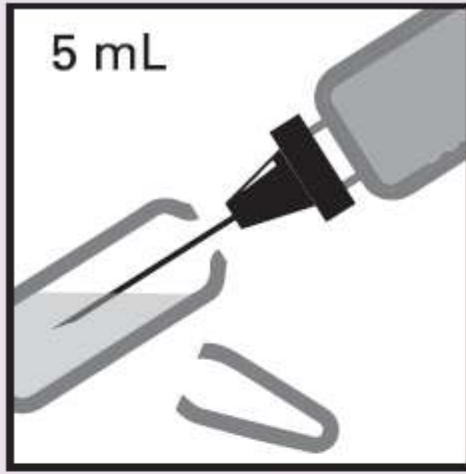
- * • Uygulamalar tam lezyon granülasyonu elde edilene veya greft ile lezyon kapanana veya lezyonel alan 1 cm²'nin altına inene kadar devam eder.

*

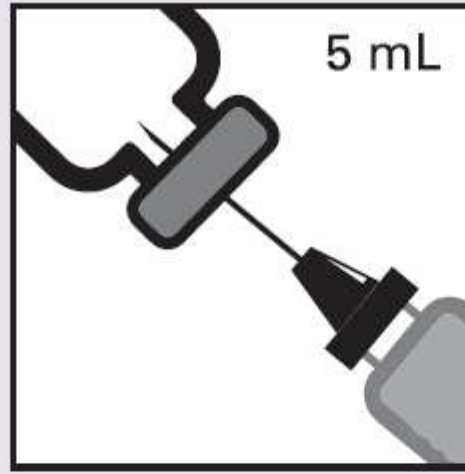
- 3. hf ara değerlendirme- yeterli yara iyileşmesi delili yok ise; klinisyenin tercihi
- Maksimum 12 hf.
- KÜB'de <1 cm² veya 8 hafta



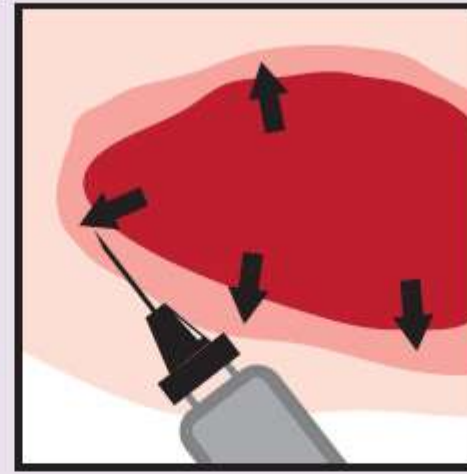
Kaynak- Heberprot-P tanıtım özetinden alınmıştır



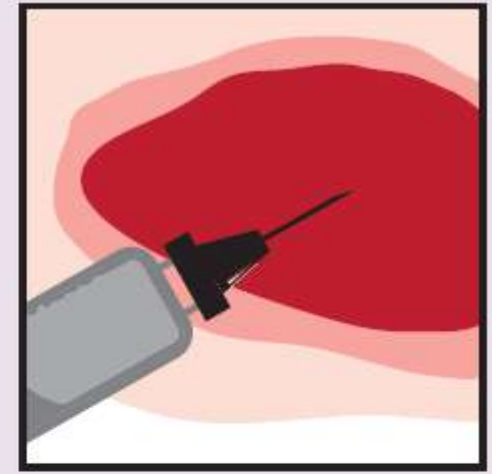
İğne 23Gx1/2"



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, yüzeysel geniş ile sulandırılabilir



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



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



Raporlama Kriterleri

- 2. ve 3. basamak sağlık kurumlarında
- Genel cerrahi, kalp ve damar cerrahi, plastik rekonstrüktif estetik cerrahi, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, ortopedi ve travmatoloji, endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları uzmanlarından **herhangi biri tarafından düzenlenen rapora istinaden**
- Etken Madde : SGKGFCE
Teşhis Kodu : Diabetes Mellitus (E10-E14)
Tanı Kodu : Aşağıdaki kodlardan uygun olanı yazılmalıdır
E10.5 / E11.5 / E12.5 / E13.5 / E14.5
- Kullanım dozu 2X1 (Günde 2 defa)
- Rapor süresi 1 Ay (Ayda 4 kutu)
- HgA1C değeri eklenir
Hastanın kilosu eklenir
Açlık kan şekeri eklenir
- Açıklama kısmında:
 - Enfeksiyon kontrol altındadır
 - Hastada osteomyelit yoktur
 - Konvansiyonel yara tedavi prensiplerinin uygulanmasına rağmen yarada iyileşme izlenmemiştir
 - Kuru veya yaş gangrensiz
 - Diyabetik nöropatik ayak ülseri
 - Haftada 1 kutu olacak şekilde ayda 4 kutu kullanılacaktır



REGEN-D[®] 150
Rekombinant İnsan Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)

GERİ ÖDEME KAPSAMINA ALINDI
11 Ağustos 2021

DIYABETİK AYAK ÜLSERLERİNDE HIZLI YARA İYİLEŞMESİ

REGEN-D 150 mcg jel, etkin madde: Her 15 gramlık tüp içerisinde etkin madde olarak 150 mcg/g konsantrasyonda, rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen, rekombinant insan Epidermal Büyüme Faktörü (EBF) içerir ve bu şekilde bulunur. Endikasyonları: Nöropatik diyabetik ayak ülserlerinin tedavisinde kullanılır. Kullanım şekli ve dozu: Jel olarak tedavi edilen REGEN-D 150, steril pamuklu çubuk ile hasarlı kuru ve ıslak bir şekilde günde 2 defa sürülmelidir (topikal uygulama). Tedavi süresi en fazla 8-12 hafta olmalıdır. Üzer alınması direkt laetaman kaçınmak için gerekli önlemler alınmalıdır. Hasta ilaç uygulamadan önce, ülser alanının temiz olduğundan emin olmalıdır. Bunun için, her gün deterjanlı hafif bir sabun veya salin solüsyonuyla yıkınabilir ve ülser alanı temiz, kuru sarğı ile sarılabilir. REGEN-D 150'nin biberak ve karaciğer yetmezliği olan kişilerde, çocuklarda ve yaşlılarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. İstisnai olarak: Faz III çalışmada 29 hastada sadece 1 hastada deri irritasyonu gözlemlenmiştir; Faz IV çalışmada ise 135 hastada herhangi bir istisnai olarak etkisi gözlemlenmemiştir. İlaç etkileşimleri ve diğer etkileşimleri: Genel olarak diğer eş zamanlı kullanılan ilaçlar ile etkileşim gözlemlenmemiştir. Diğer büyüme faktörü (genel olarak) birlikte kullanılmamalıdır. Kontraindikasyonları: Rekombinant insan epidermal büyüme faktörü içerir ve bu nedenle hastaların diğerlerinden herhangi birine karşı aşırı hassasiyeti olan kişilerde kontraindikasyondur. İmmüno-supresif veya immüno-destabilizan tedavi alan kişilerde kullanılmamalıdır. Gebelerde ve emziren kadınların baskılarının kimselerinde kontraindikasyondur. Malaren ve non-malaren deri kanser şüphesi ya da öyküsü olan hastalarda kullanılması kontraindikasyondur. Radyoterapi veya kemoterapi uygulanan hastalarda, karaciğer ve biberak yetmezliği olan (kratinin > 3 mg/dl) hastalarda, akut tuberküloz olan hastalarda, gebelik ve emzirme dönemlerinde olan hastalarda, yara bölgesinde diğer tedavi edilmemiş gangren, nekroz, püritan doku ve sinüz oluşumu, tedavi edilmemiş cüsumiyelli bulunan hastalarda kontraindikasyondur. Uyarılar/Notlar: REGEN-D 150, kanser öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır. REGEN-D 150, enfekte bölgelele uygulanmamalıdır. Tedaviye başlamadan önce enfeksiyonun uygun bir biçimde tedavi edilmiş olması gerekmektedir. REGEN-D 150, erken dönem deri kanserlerinin hızla büyümesine neden olabilir ve bu tür kanserlerin kontrolünü zorlaştırabileceği için, uygulanmadan önce deri kanser bulgularının olmadığını doğrulamak üzere hasta muayene edilmelidir. REGEN-D 150, kronik ülserler üzerinde uygulanacak şekilde sadece hücreli kanserli hastalarda kullanılmamalıdır. Uygulanmaya yarayan sağlık personeli tarafından hastanın hipersensitivite durumunun sorgulanması önerilir. REGEN-D 150 ile tedavi en fazla 8-12 hafta sürdürülmelidir. Tedavinin devamı doktorun talimatına bağlıdır. REGEN-D 150 sodyum, meryetol ve gliserol içerir. Ancak, kullanım yolu nedeniyle uyarı gerekmemektedir. REGEN-D 150'nin içeriğinde bulunan sodyum metil paraben ve sodyum propil paraben, alerjik reaksiyonlara (muhtemelen geçici) sebebiyet verebilir. Gebelik ve laktasyonda kullanımı: REGEN-D 150 gebelerde kontraindikasyondur. REGEN-D 150'nin gebelerde kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, neo-natal embriyonik gelişim ve yavru gelişim ve yavru gelişim sonrası gelişim dönemleri etkiler bakımından yararlıdır. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. REGEN-D 150 gebelik döneminde kullanılmamalıdır. REGEN-D 150'nin anne sütü ile atılımı hakkında bilinmemektedir. REGEN-D 150, emziren annelerde kontraindikasyondur. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da REGEN-D 150 tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına tedaviyi başlatmadan önce karar verilmelidir. Emzirmenin çocuk açısından faydası ve REGEN-D 150 tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. Bileşenler ve tedaviler: Doz ayarlaması yoktur. Saklama koşulları: REGEN-D 150'yi orijinal ambalajı içinde 25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Dondurmayınız. Sıcak ve kuru yerde saklayınız. Raf ömrü: 24 aydır. Ambalajın bütünlüğü ve içeriği: REGEN-D 150, beyaz kapalı, 15 gramlık baskılı lami tüpler içerir. Her kutuda 1 veya 2 adet tüp bulunur. KDV dahil parakende satış fiyatı: 270,78 TL (2020.2021) Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından geri ödemesi yapılmaktadır. Ruhsat sahibi: GEN İLAÇ VE SAĞLIK ÜRÜNLERİ SAN. VE TIC. A.Ş. Mustafa Kemal Mah. 2110. Sok. No:3, D:2-J, 06520 Çankaya/ Ankara/ Türkiye Tel: 0 312 219 62 19 Faks: 0 312 219 60 10 Üretici firma: Bharat Biotech International Limited Genomic Village, Sharnarpet, Haveli, Medhat, Dehra Dun - 245007, Uttarakhand, Hindistan. Ruhsat tarihi: 12.04.2016 Ruhsat no: 2016268, Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz: www.genilac.com.tr, e-mail: info@genilac.com.tr

Kaynak-Regen D ürün tanıtımından alınmıştır

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

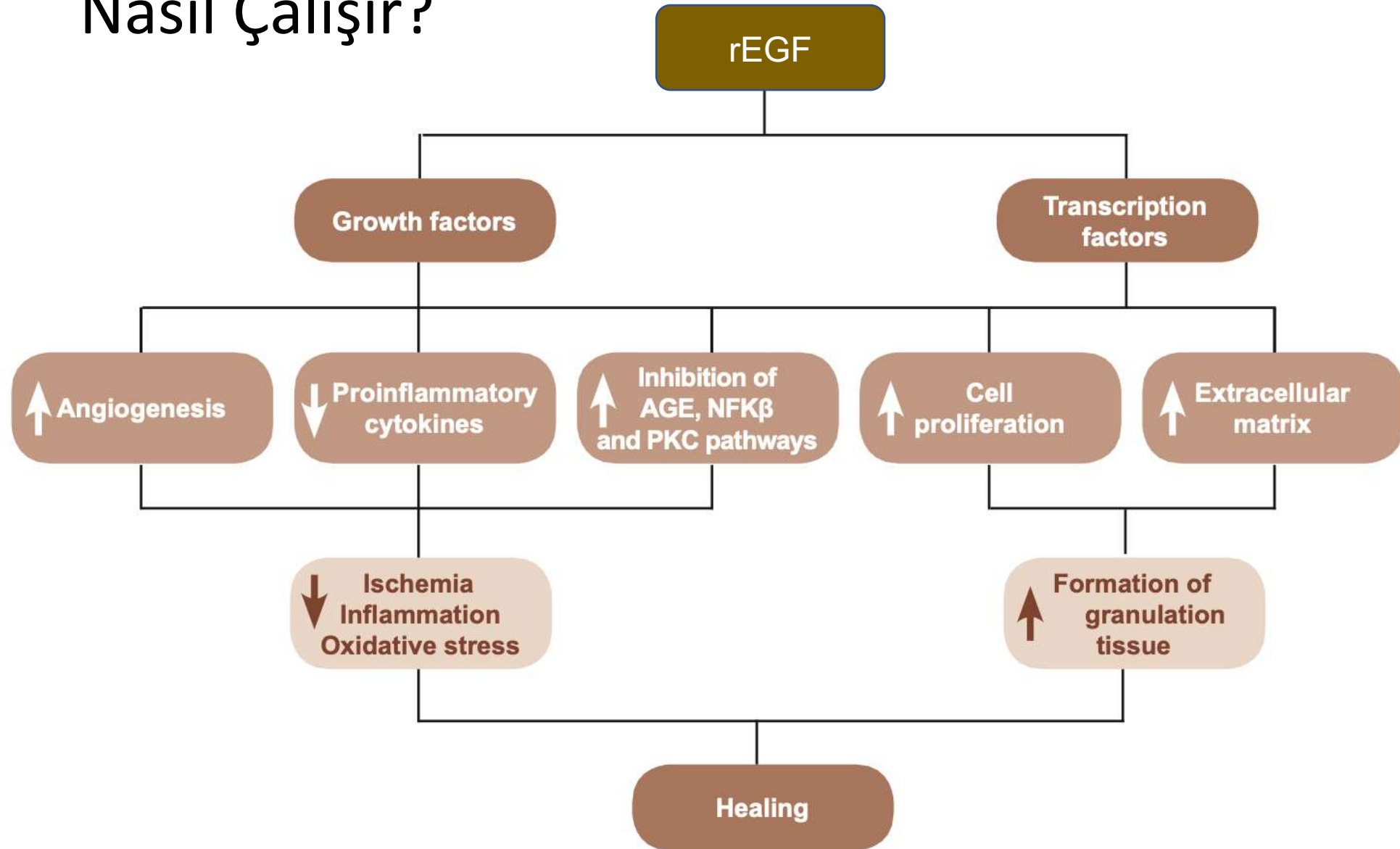
(Tissue inhibitor of metalloproteinases 2)

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...

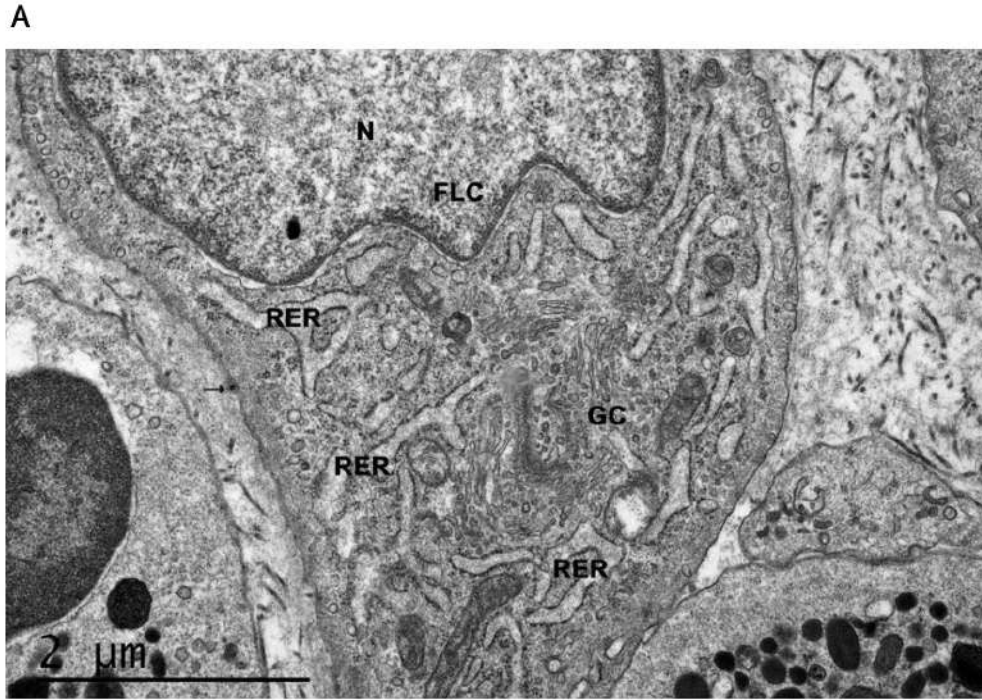


Figure 1A: Time Zero (T0) harvesting corresponds to the sample obtained minutes prior to the initial EGF infiltration. The image shows a negligible immunostaining on the plasma membrane of a Fibroblast-like cell (arrow). Rough endoplasmic reticulum (RER); Nucleus (N); Golgi complex (GC); fibroblast-like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

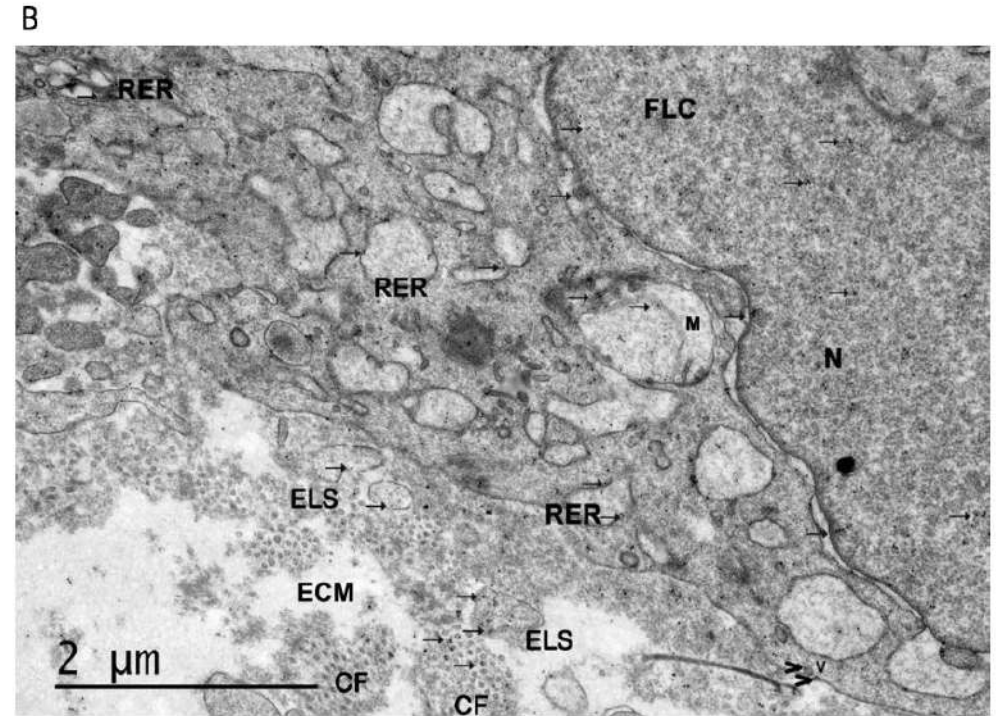
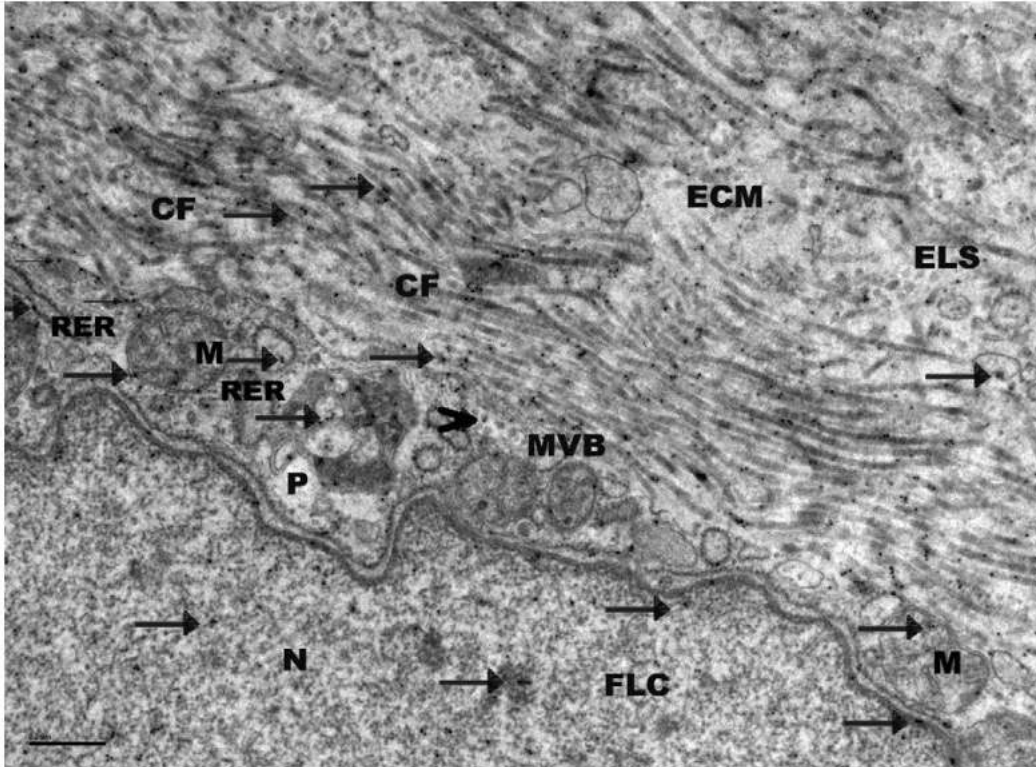


Figure 1B: Immunolabeling of EGFR (arrows) in part of a Fibroblast-like cell (FLC) from a biopsy sample obtained 45 minutes after EGF infiltration. Immunostaining appeared in mitochondria, RER and nucleus. Also note that EGFR was immunolabeled in vesicles (V) (arrowhead), on plasma membrane (arrowhead), 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

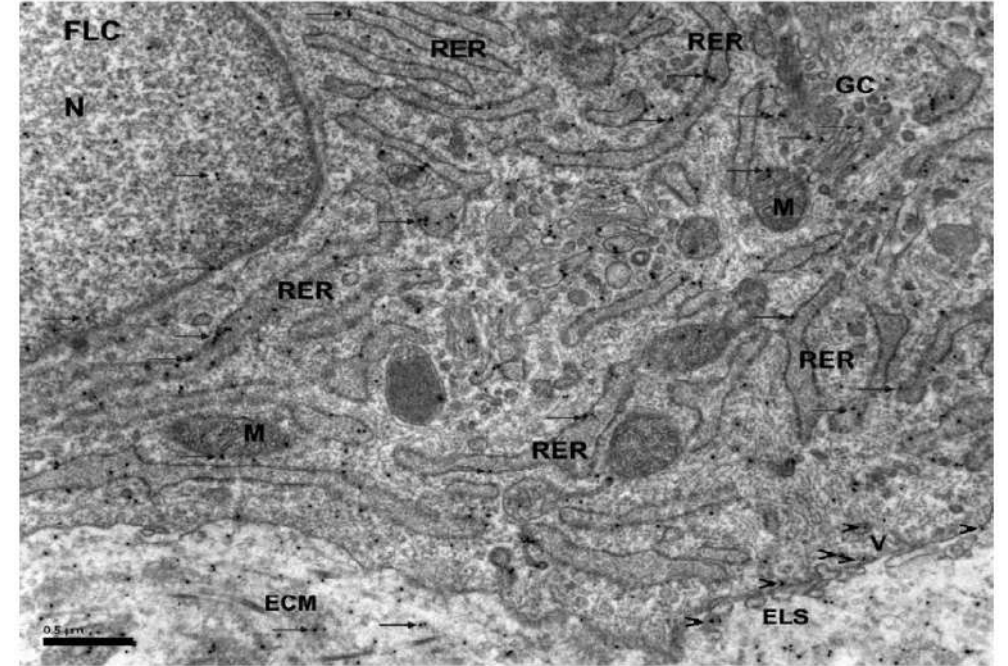
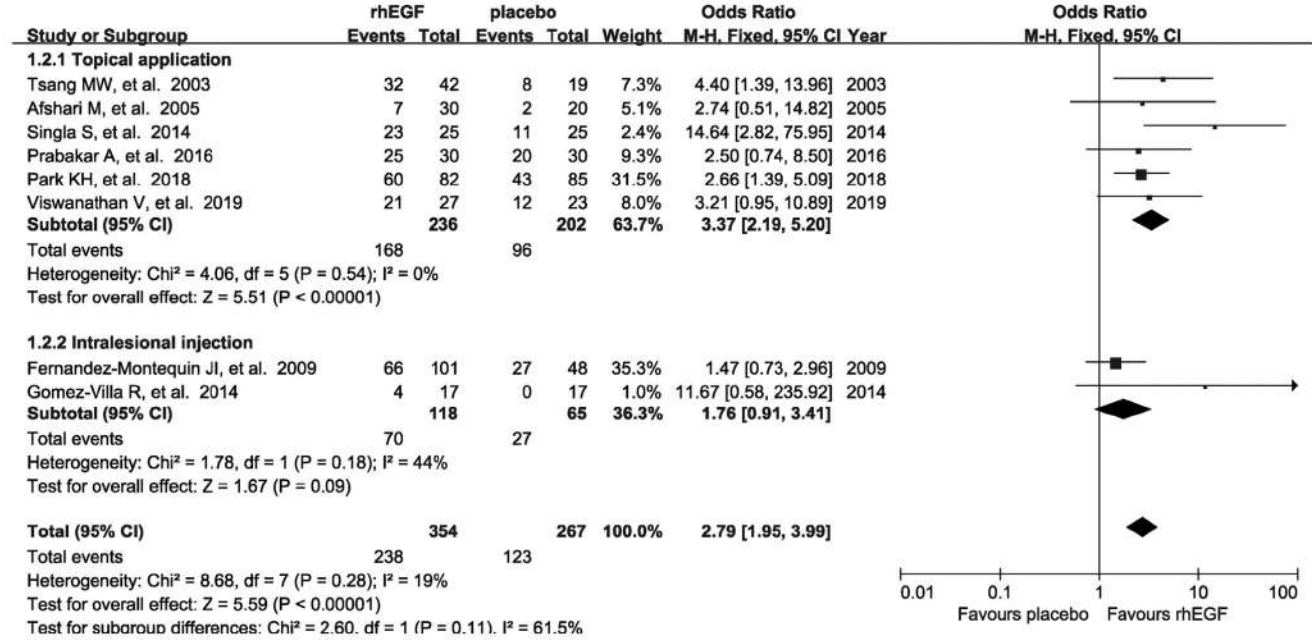


Figure 2D: Immunolabeling of PCNA in part of a fibroblast-like cell (FLC) from a biopsy of samples infiltrated with EGF at T24. Large labeling of RER, Golgi complex (GC) and mitochondria (M) were observed. Immunostaining of PCNA was also detected in nucleus (N), and extracellular matrix (ECM) (arrows). 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

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 matriks ve fiberde toplanma meydana gelir ve 24. saatte ise ekstrasellüler matriks 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	Intralezyoner 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

Evaluation of the efficacy and safety of topical epidermal growth factor Regen-D® in diabetic foot wounds: a randomised, parallel group phase III study

Bulent M Ertugrul, Nur Yapar, Meltem Taşbakan, Arife Polat Duzgun, Emre Ozker, Şamil Aktaş, Başar Kaya, Murat Ilkar Gelisen, Volkan Öztuna, Işık Şenkaya Sıgnaç and Mevlüt Türe

- Çalışma grubu 76 vs kontrol 66 (standart tedavi)...**G1,2**...
- 1. Ay'dan itibaren etki başlamış...
- İlk ayda; kapanma 2 kat yüksek, granülasyon aynı...
- İkinci ayda; istatistiksel anlamlı fark yok,
- Dördüncü ayda- çalışma sonunda; **kapanma 2 kat yüksek**...
- Yanıtsız kontrol grubunda 9 kat daha fazla....
- Rekürrens çalışma grubunda hiç yok- 10 ay izlem...

Table 2. Results of patient evaluations.

Month 1 evaluation	Control group (n=66)	Study group (n=76)	P-value
No granulation	5 (7.6)	1 (1.3)	0.152
Existence of granulation	55 (83.3)	60 (80.0)	0.774
Wound closure	6 (9.1)	14 (18.7)	0.165
Month 2 evaluation	Control group (n=50)	Study group (n=63)	P-value
No granulation	4 (8.0)	4 (6.3)	0.984
Existence of granulation	28 (56.0)	30 (47.6)	0.485
Wound closure	18 (36.0)	29 (46.0)	0.379
Month 4 evaluation	Control group (n=56)	Study group (n=60)	P-value
No granulation	7 (12.5)	2 (3.3)	0.064
Existence of granulation	32 (57.1)	19 (31.7)	<0.001
Wound closure	17 (30.4)	39 (65.0)	0.006
End of study evaluation	Control group (n=69)	Study group (n=76)	P-value
Wound	31 (44.9)	20 (26.3)	0.019
Wound closure	27 (39.1)	55 (72.4)	<0.001
No response	9 (13.0)	1 (1.3)	0.005
Recurrence	2 (2.9)	0 (0.0)	0.136

- Çalışma grubu ile kontrol grubu tabloda olasılıkla yanlış yerde...
- Çünkü **kontrol grubunda granülasyon daha fazla görülüyor?**

An Assessment of Intralesional Epidermal Growth Factor for Treating Diabetic Foot Wounds

The First Experiences in Turkey

İntralezyoner Türkiye ilk deneyim makalesi

Bulent M. Ertugrul, MD*

Benjamin A. Lipsky, MD†

Ulas Guvenc, MD‡

and the Turkish Intralesional Epidermal Growth Factor Study Group for Diabetic
Foot Wounds
§

- 174 hasta- haftada üç kez intralezyoner EGF-12 doz – ortalama 4 hafta -retrospektif-25 merkez
- %66.7 tam yanıt (>%75 granülasyon)
- Sadece EGF ile kapanma 81 hasta (%46.6)
- EGF +cerrahi ile kapanma 65 hasta (%37.3)
- Tedavi sonu- 4 hafta – tam kapanma 146 hasta (%83.9)
- Major ampütasyona giden =%2.3
- Yan etki %55.7

Table 3. Outcomes After Intralesional EGF Administration

Outcome	Patients (No. [%])				Total
	No Response	Minimal Response	Partial Response	Complete Response	
Wound closure with only EGF administration	0	1	10	70	81 (46.6)
Wound closure by simple surgical suture with EGF administration	0	2	9	10	21 (12.1)
Wound closure by skin graft with EGF administration	1	1	8	32	42 (24.1)
Wound closure by reconstruction processes with EGF administration	0	0	1	1	2 (1.1)
Wound size decreased (but without closure) with only EGF administration	3	5	3	0	11 (6.3)
Recurrent infection	3	3	2	0	8 (4.6)
Major amputation	2	1	0	2	5 (2.9)
Death	2	0	1	1	4 (2.3)
Total	11 (6.3)	13 (7.5)	34 (19.5)	116 (66.7)	174 (100)

Sadece EGF

EGF + Basit sütün

EGF + graft

EGF + Rekonstrüksiyon

EGF ile yara ebatı küçülmesi

Table 5. Logistic Regression Analysis of the Factors Affecting Complete Response and Wound Closure with Only Intralesional EGF Administration

Outcome and Factor	<i>P</i> Value	Odds Ratio	95% Confidence Interval
Complete response			
Previous osteomyelitis	.026	2.87	1.14–7.26
Duration of diabetic foot ulcer (>75 d)	.003	3.05	1.46–6.41
Wound closure with only intralesional EGF administration			
Previous osteomyelitis	.02	2.89	1.19–7.03
Male sex	.012	3.19	1.29–7.84
Age \geq 56 years	.003	4.04	1.60–10.18

Logistic regresyonda

Tam yanıtta belirleyici?

- Daha önceden OM varlığı
- Diyabetik ayak ülseri süresi >75gün

Sadece intralezyoner EGF ile tam kapanmada belirleyici?

- Daha önceden OM öyküsü
- Erkek cinsiyet
- >56 yaş

Table 7. Adverse Effects Associated with Intralesional Epidermal Growth Factor Administration

Adverse Effect	Patients (No. [%])
Chills and shivering	66 (37.9)
Nausea	40 (22.9)
Pain at application site	37 (21.3)
Vomiting	12 (6.9)
Hypotension	8 (4.6)
Infection at the treated site	8 (4.6)
Burning sensation	6 (3.4)
Fever	4 (2.3)
Hypertension	4 (2.3)
Erythema	4 (2.3)
Chest pain	3 (1.7)
Palpitation	3 (1.7)
Syncope	3 (1.7)
Respiratory distress	1 (0.6)
Dizziness	1 (0.6)
Necrosis	1 (0.6)

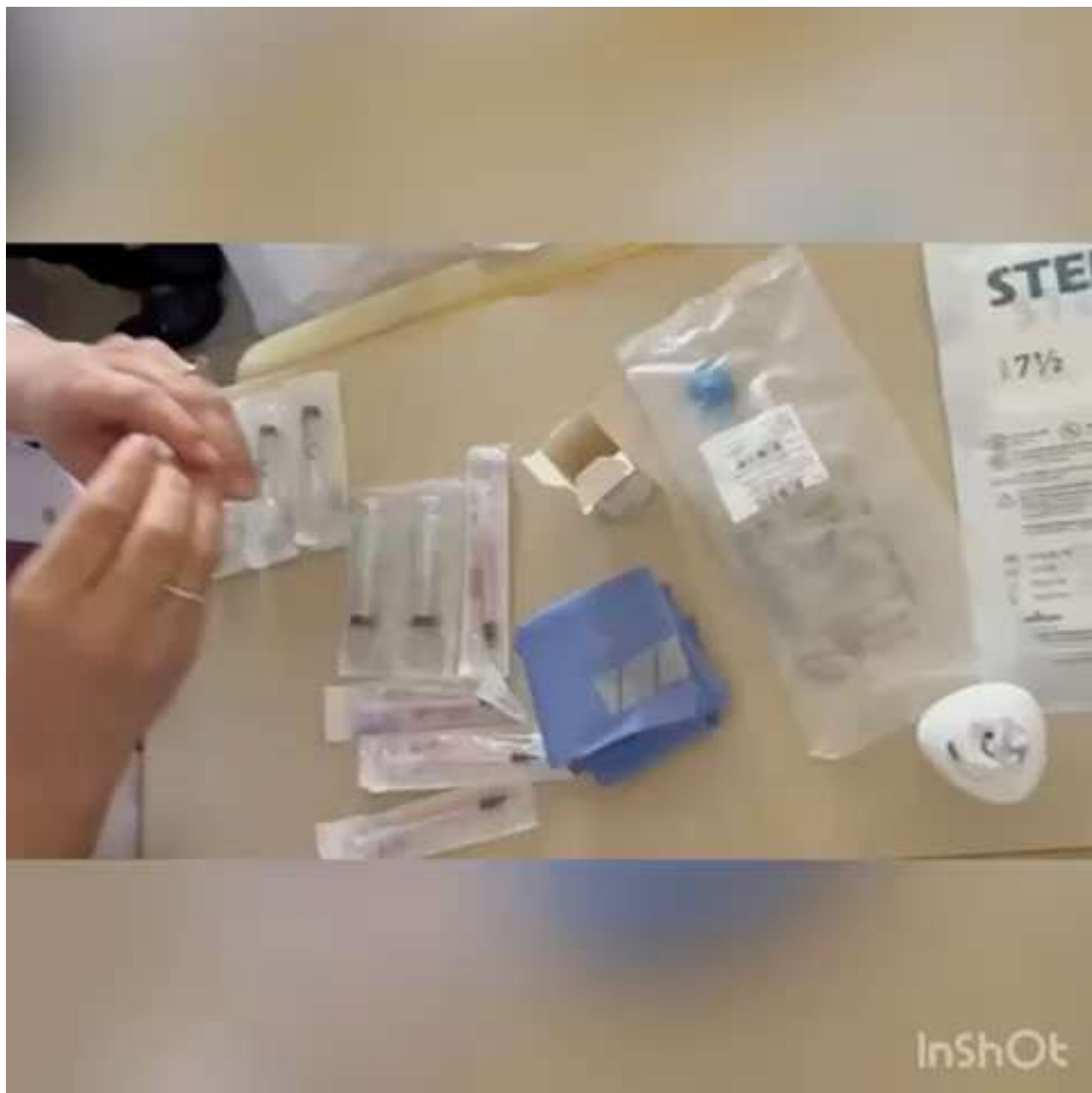
Yan etkiler

- Üşüme-titreme
- Bulantı
- Uygulama yerinde ağrı
- Kusma
- Hipotansiyon
- Uygulama yerinde infeksiyon
- Yanma hissi
- Ateş
- Hipertansiyon
- Eritem
- Göğüs ağrısı
- Palpitasyon
- Senkop
- Sersemlik
- Nekroz

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.



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,

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



Kök Hücre (Stem Cell)-Diyabetik Ayak

Hücre Kökeni	Avantaj	Dezavantaj	Klinik /Klinik öncesi çalışma sayısı
Otolog (hastanın kendi hücresi)	<ul style="list-style-type: none">• Doku uyumlu• Etik fikir ayrılığı yok• Enfeksiyon nakil riski en düşük	<ul style="list-style-type: none">• Hücre miktarı düşük, kısıtlı iyileşme oranı• Hücre toplama yönteminin kendi riskleri	32/4
Allojenik (bağışçı hücresi)	<ul style="list-style-type: none">• Sağlıklı kök hücre kökeni• Hücre toplama yönteminin kendi riski yok• Bağışçı bankası oluşumu	<ul style="list-style-type: none">• Kısmen doku uyumlu• Hastalık taraması gerekli• Etik fikir ayrılığı var	4/29
Ksenotransplantasyon (başka türeden hücre)	<ul style="list-style-type: none">• Etik fikir ayrılığı yok• Sağlıklı kök hücre seçimi• Hücre toplama yönteminin kendi riski yok• Bağışçı bankası oluşumu	<ul style="list-style-type: none">• Yüksek immünojenik• Hastalık taramasına gerek yok	0/22

Lopes L, Setia O, Aurshina A, Liu S, Stem cell therapy for diabetic foot ulcers: a review of preclinical and clinical research.

Stem Cell Research & Therapy (2018) 9:188 <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0938-6>

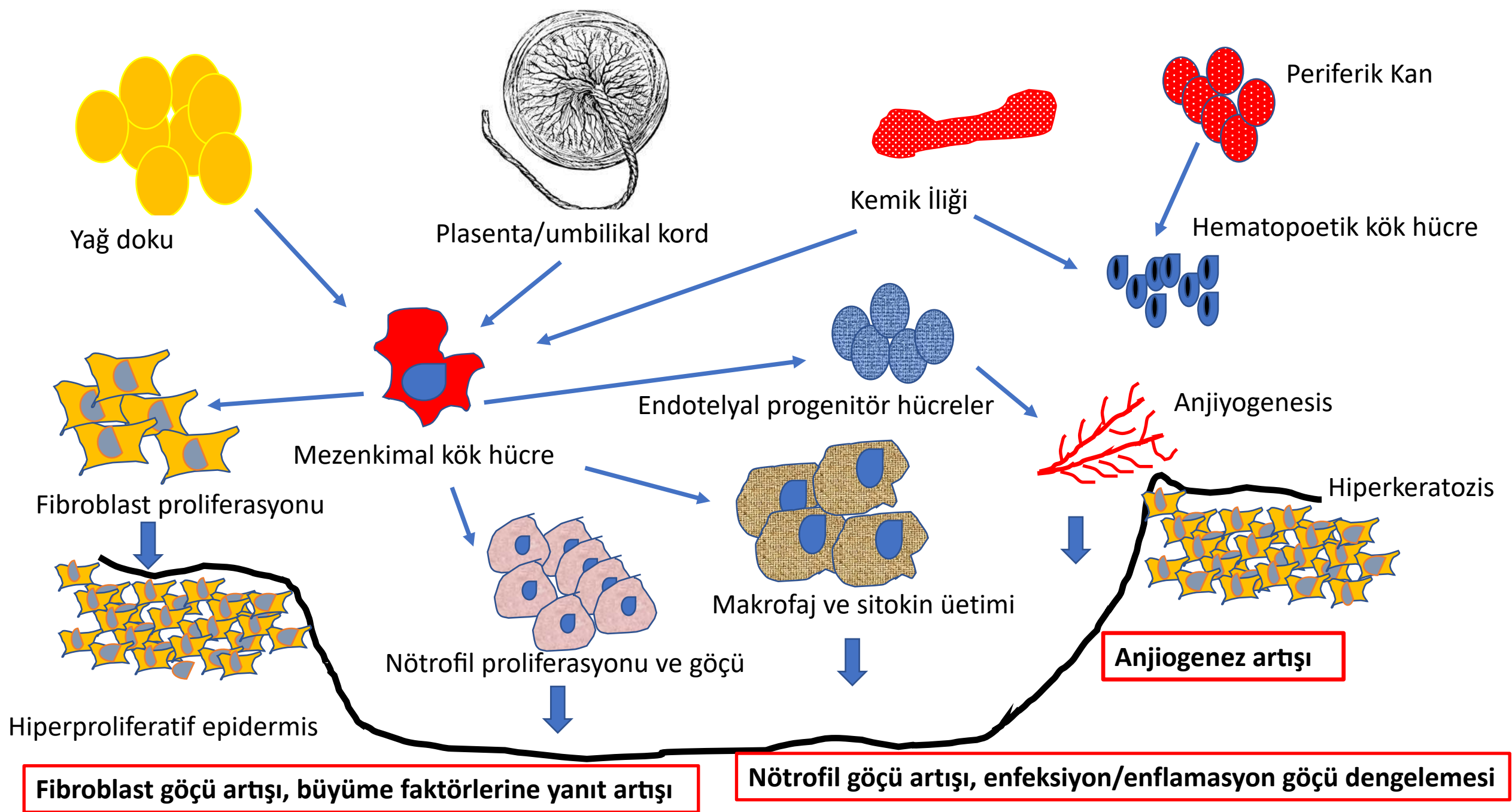
Table 2 Stem cell types advantages, disadvantages and use in clinical and preclinical studies

Stem cell type	Advantages	Disadvantages	Clinical studies	Preclinical studies
Adult stem cells	<ul style="list-style-type: none"> • Donor-specific therapy • Lower malignancy risk • Cell-lineage committed (targeting differentiation) • No ethical conflict 	<ul style="list-style-type: none"> • Cell lineage committed (limited differentiation potential) • Biopsy high surgical risk • Nondisposable tissue • Low stem cell concentration • Cell concentration and performance influenced by comorbidities 	19 (52.8%)	27 (50.0%)
<i>En yaygın</i>				
	<ul style="list-style-type: none"> • Donor-specific therapy • Lower malignancy risk • Cell-lineage committed (targeting differentiation) • No ethical conflict • Relatively disposable tissue • Vein puncture has low surgical risk • Simple cell harvesting protocol 	<ul style="list-style-type: none"> • Cell lineage committed (limited differentiation potential) • Cell concentration and performance influenced by comorbidities • G-CSF administration needed 	11 (30.5%)	2 (3.7%)
<i>En kolay</i>				
	<ul style="list-style-type: none"> • Future donor-specific therapy • Lower malignancy risk • Cell-lineage committed (targeting differentiation) • Disposable tissue • UC tissue harvesting has low surgical risk • Donor UCB banking storage 	<ul style="list-style-type: none"> • Cell lineage committed (limited differentiation potential) • Immunoincompatibility • Ethical conflict • Low stem cell concentration • Need for UCB banking 	4 (11.1%)	12 (22.2%)
<i>En popüler</i>				
	<ul style="list-style-type: none"> • Donor-specific therapy • Lower malignancy risk • Cell-lineage committed (targeting differentiation) • No ethical conflict • Disposable tissue • Liposuction has low surgical risk 	<ul style="list-style-type: none"> • Cell lineage committed (limited differentiation potential) • Cell concentration and performance influenced by comorbidities 	3 (8.3%)	11 (20.4%)
Embryonic stem cells	<ul style="list-style-type: none"> • High differentiation potential (pluripotent) 	<ul style="list-style-type: none"> • Increased malignancy risk • Ethical conflicts 	0 (0.0%)	1 (1.9%)
Induced pluripotent stem cells	<ul style="list-style-type: none"> • High differentiation potential (pluripotent) • Somatic-cell memory (targeting differentiation) • Donor-specific therapy • No ethical conflict • Disposable tissue • Low cell harvesting procedure risk 	<ul style="list-style-type: none"> • Increased malignancy risk • Complex induction protocol • Somatic-cell memory (biased differentiation) 	0 (0.0%)	0 (0.0%)

ADSC: adipose tissue derived mesenchymal stem cells
 BM-MSK: Bone marrow-derived mesenchymal stem cells
 PB- MSC: peripheral blood derived mesenchymal stem cells
 hUC-MSK: human umbilical cord mesenchymal stem cells

Randomize kontrollü çalışmalardan örnekler

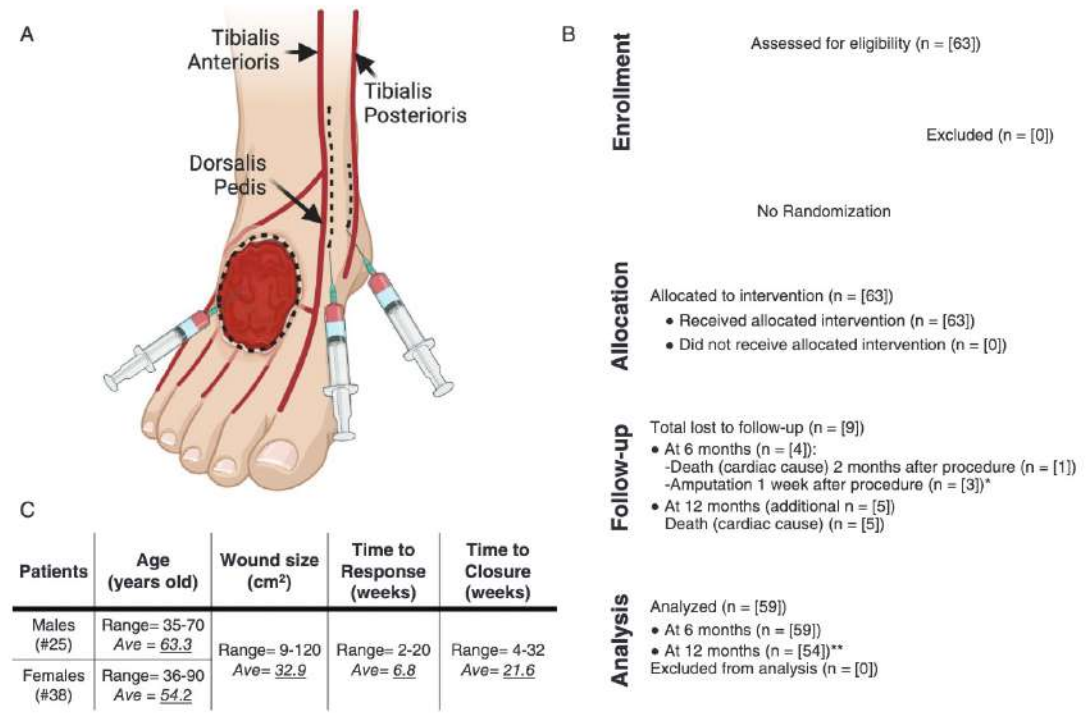
Araştırmacı	Çalışma grubu	Çalışma Dizaynı	Hücre tipi / Uygulama yolu	Sonuçlar	Toplam takip süresi
Debin et al. 2008	50	İki grup -BM-MSK -Klasik tedavi	Otolog / IM+SK	İstirahat ağrısı ▼ İyileşmede ▲ Anjyogenez ▲ Amputasyon ▼	3 ay
Chen et al. 2009	40	İki grup -BM-MSK -Klasik tedavi	Otolog / IM	İyileşmede ▲	3 ay
Lu et al. 2011	41	İki grup -BM-MSK -BM-MNC	Otolog/IM	BM-MSK daha iyi iyileşmede ▲ Perfüzyonda ▲ TcPO2 ▲ MR anjiyografi ▲	6 ay
Jain et al. 2011	48	İki grup -BM-MSK -Periferik kan	Otolog/ Enjeksiyon+sprey	BM-MSK daha iyi iyileşmede ▲	3 ay
Xu et al. 2016	127	Gruplar halinde 5 ve 10mcg/kg/g G-CSF-4,5,6,7 gün ile birlikte	Otolog/ Enjeksiyon+sprey	G-CSF 5mcg/kg/g 5 gün grubu en iyi iyileşme	1-15 ay



Treatment of chronic diabetic foot ulcers with adipose-derived stromal vascular fraction cell injections: Safety and evidence of efficacy at 1 year

Michael H. Carstens^{1,2} | Francisco J. Quintana³ | Santos T. Calderwood⁴ | Juan P. Sevilla⁴ | Arlen B. Ríos⁴ | Carlos M. Rivera⁵ | Dorian W. Calero⁶ | María L. Zelaya⁶ | Nelson García⁷ | Kenneth A. Bertram¹ | Joseph Rigdon⁸ | Severiano Dos-Anjos⁹ | Diego Correa^{10,11}

- Stromal Vascular Fraction (SVF) enjeksiyonu
- Distal terminal arterlere; yağ dokusundan elde edilen stromal hücre ile...
- Hücre viabilitesi >%85
- Total 30×10^6 hücre enjeksiyonu
- Yara yatağına-0,5 cc SK enjeksiyonlar,
- Damar traselerine paralel 10cc (toplam 20 cc)
- 63 hasta; 6 ila 12 ay takip... ortalama 6,8 hf'da yanıt... toplam kapanma süresi ort 21,6 hf...
- Takipte...6. -12. ayda 59/59 kapanma...ilk altı ayda 5...
- 1 hastada işlemden 2 ay sonra AMI-ex
- 3 hastada işlemden 1 hafta sonra ampütasyon...
- 12. ayda takipte ek olarak 5 hastada AMI-ex



Examples of incomplete closure (85%-95%)



Review

Mesenchymal Stem Cell Secretome as an Emerging Cell-Free Alternative for Improving Wound Repair

Parinaz Ahangar^{1,2}, Stuart J. Mills¹ and Allison J. Cowin^{1,*}

- Hücresiz sekretom tedavileri...
- Kök hücre pahalı,
- Otolog dışındakilerde prosedüral kanser riski halen sorgulanıyor...
- Otologda da kişinin hücresel yaşı nedeniyle yanıt istenildiği gibi değil?
- Sekretomları ayrı ayrı veya kokteyl verelim?
- Hala deneysel...

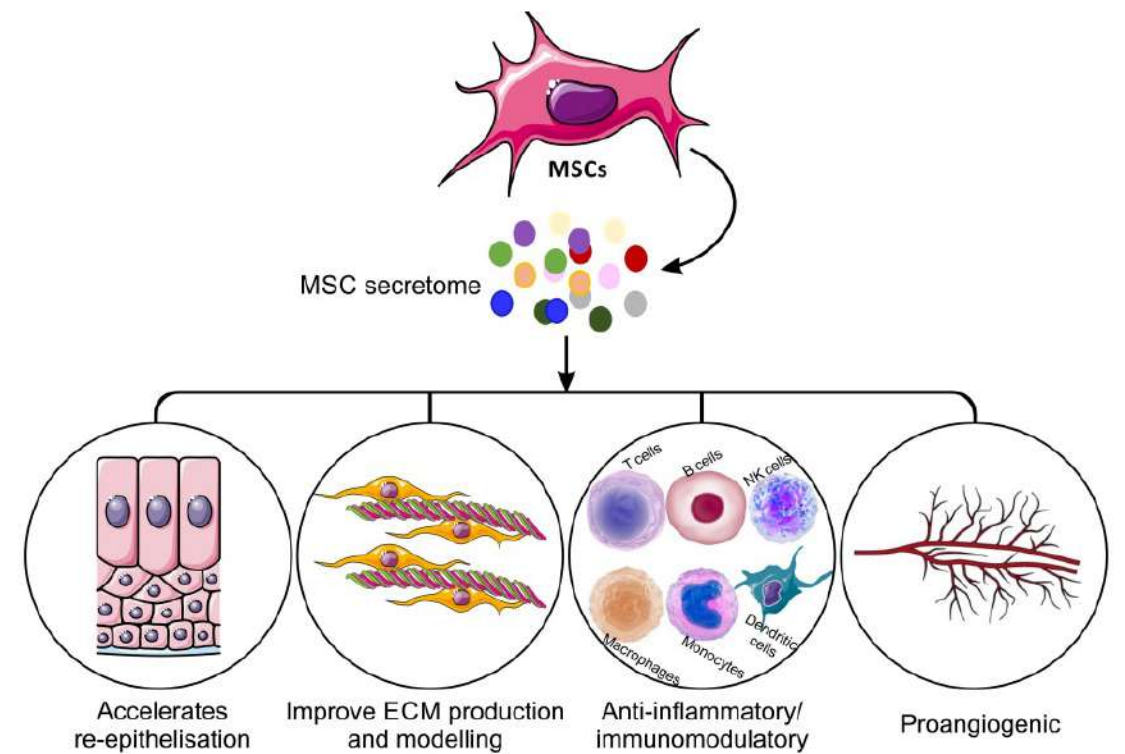


Figure 1. Mechanisms of mesenchymal stem cells secretome on the wound healing process.

Table 2. Soluble factors in MSC-S related to wound healing [36,40,61,62].

Growth Factors	Inflammatory Proteins	ECM Proteins	Angiogenic Factors
PDGF	IL-1	MMP-1	VEGF
IGF-1	IL-8	MMP-2	ANG-1
EGF	IL-10	MMP-3	ANG-2
FGF	IL-6	MMP-7	PDGF
Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)	Tumour necrosis factor alpha (TNF)	TIMP-1	MCP-1
GM-CSF	Leukemia inhibitory factor (LIF)	TIMP-2	TGF- β 1
HGF	IL-11	ICAM	FGF
PGE2	MCP-1	Elastin	EGF
TGF- β s	PGE2	Collagens	CXCL5
VEGF	IL-9	Decorin	MMPs
KGF	IL-13	Laminin	TGF- α

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



Sabrınız için teşekkür ederim.