

# V. UYGULAMALI YARA BAKIM KURSU

27-28 Ekim 2023

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, İzmir



HİBRİT

## Diyabetik ayak enfeksiyonu patogenezi

Dr Banu Karaca

Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi

27-28 Ekim 2023

# İçerik

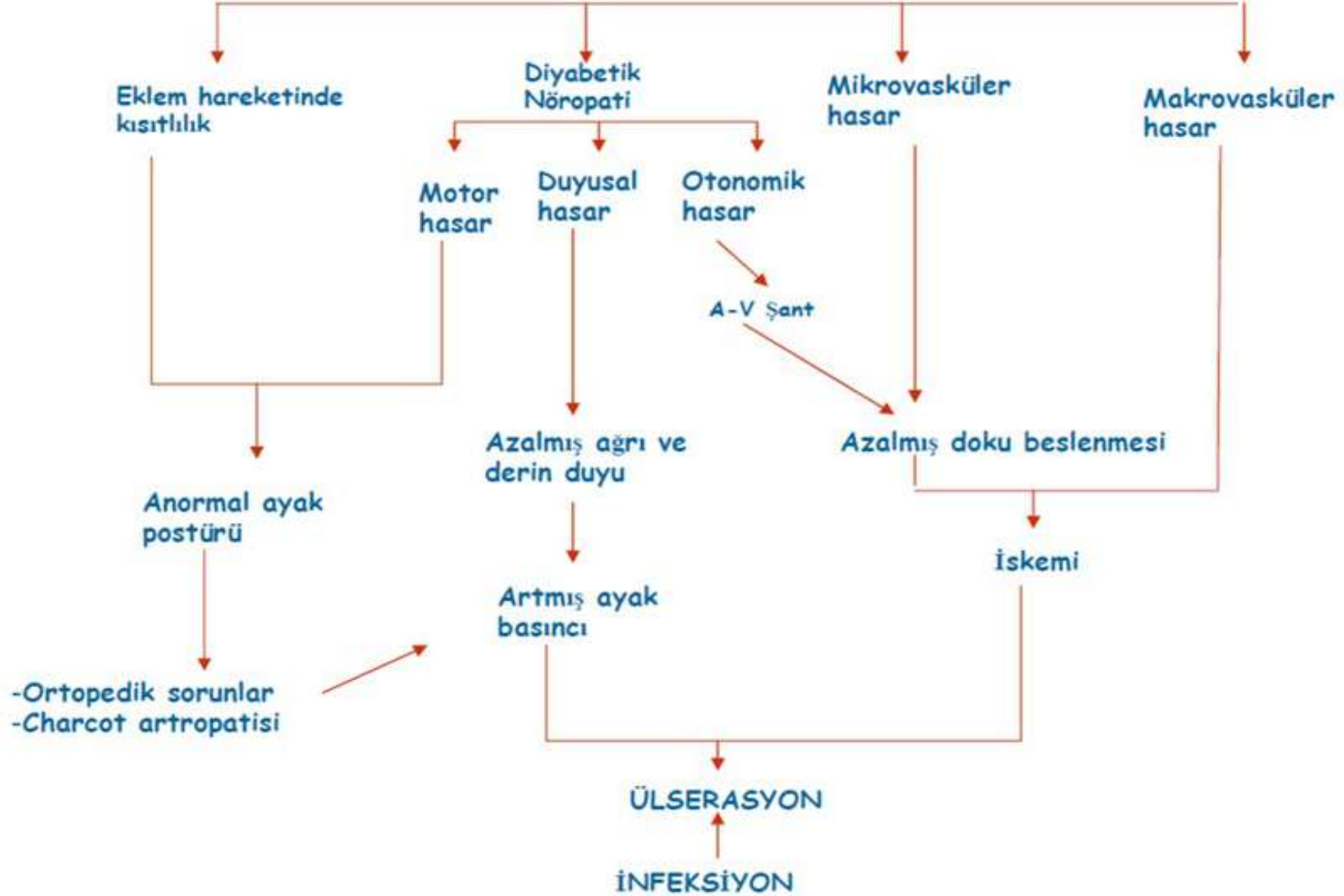
- Giriş
- Risk faktörleri
- Nöropati
- Anjiopati
- İmmunopati
- Hiperglisemi hücreseel düzeyde neler yapıyor?
- MMP'lar
- Biyofilm



# Dünya Sağlık Örgütü

- Dünyada yaklaşık 422 milyon diyabetli olgu
- Olguların çoğu düşük ve orta gelirli ülkelerden
- 2019 yılında 1.5 milyon diyabete bağlı mortalite
- 2025 yılında diyabet ve obezitedeki artışın yavaşlatılması hedeflenmekte
- DAE insidans %19.4, prevelans %6.3
- DM %19-34 DAE gelişmekte
  - %14-24 amputasyon
- Ülser rekurrensi 1 yılda %40
  - 5 yılda %65
- Dünyada non travmatik amputasyonların %70'i DAE
- 20 saniyede bir DAE amputasyon

# DİYABET



# Risk faktörleri?

- Alt ekstremitte amputasyon öyküsü
- Ayak ülseri öyküsü
- Anatomik ayak defekti
- Periferik vasküler hasar
- HD alan diyabetik nefropati
- Kötü glisemik kontrol
- Sigara içme

# 1. Periferik nöropati

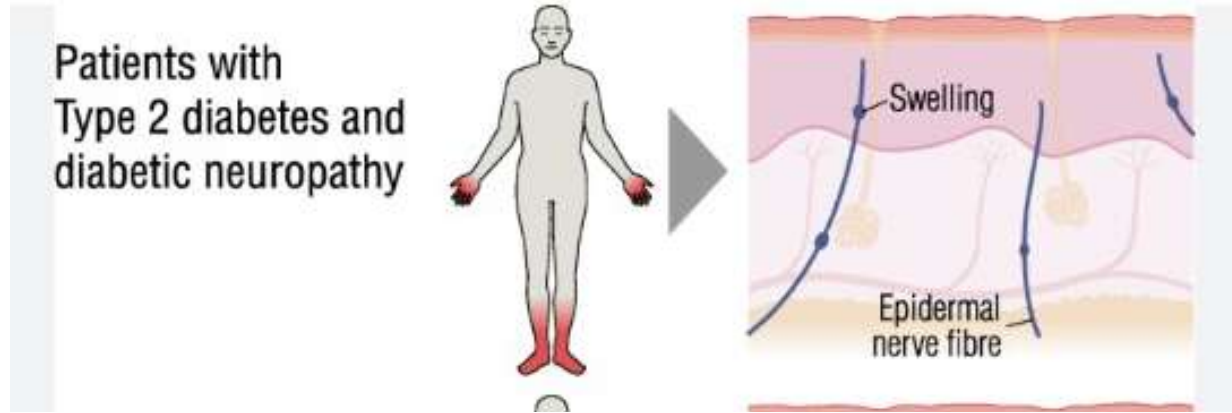
- En önemli neden
- Ülserlerin %90'ında pozitif
- Duyusal, motor ve otonomik disfonksiyon birlikte
- Diyabetiklerin yaklaşık %30-60'ında nöropati mevcut
- Prevalans diyabet süresi paralel olarak artar

Zubair M, Malik A, Ahmad J. Clinico-microbiological study and antimicrobial drug resistance profile of diabetic foot infections in North India. *Foot (Edinb)*. 2011 Mar;21(1):6-14. doi:

10.1016/j.foot.2010.10.003. Epub 2010 Dec 4. Erratum in: *Foot (Edinb)*. 2011 Dec;21(4):209-10. PMID: 21130641.

Pitocco D, Spanu T, Di Leo M, Vitiello R, Rizzi A, Tartaglione L, Fiori B, Caputo S, Tinelli G, Zaccardi F, Flex A, Galli M, Pontecorvi A, Sanguinetti M. Diabetic foot infections: a comprehensive overview. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Apr;23(2 Suppl):26-37.

- Metabolik polinöropati
- Simetrik, kronik, distal yerleşimli
- Alt ekstremitelerde daha bariz, çorap şeklinde tutulum



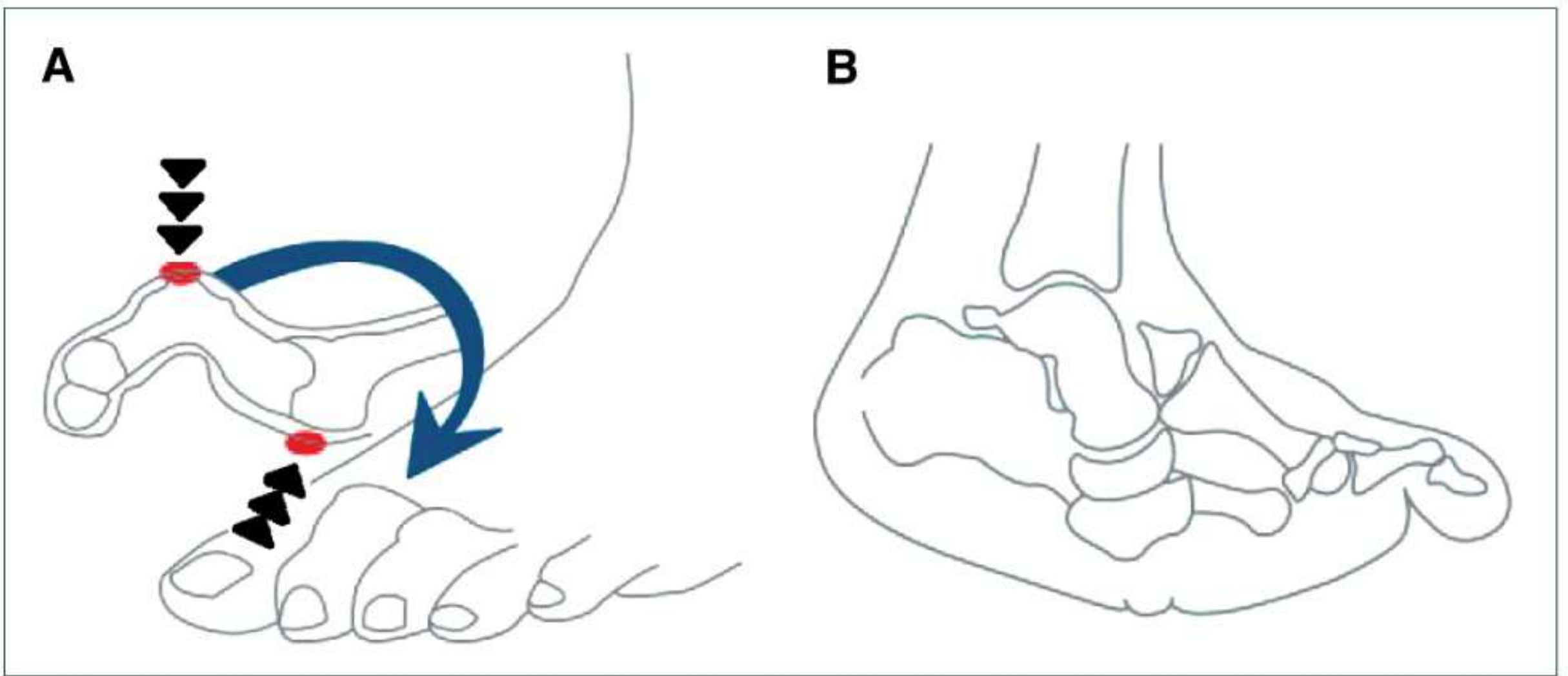
- Nöropatiye eşlik eden iskemi

Uzaklaştırılması gereken metabolik artıkların uzaklaştırılmaz

Yaranın iyileşmesini güçleştir

- **Duyusal tutulum** ağrı ve ısı algısının bozulması, ayağı travmalara açık hale getirmekte
- **Motor tutulum** ayağın intrensek kaslarında atrofi, deformite, basınç noktalarında değişiklik, travma riski ve kallus oluşumu, cilt hasarı, ülser
- **Otonom nöropati** ise anhidrozis, ciltte kuruluk ve fissürler nedeniyle kallus oluşumu, travmaya karşı hassasiyet





*Figure 1. Common foot deformities resulting from diabetes complications: A) claw toe deformity (increased pressure is placed on the dorsal and plantar aspects of the deformity as indicated by the triple arrows); and B) Charcot arthropathy (the rocker-bottom deformity leads to increased pressure on the plantar midfoot). Adapted from Ref. 13.*

Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, Lavery LA, LeMaster JW, Mills JL Sr, Mueller MJ, Sheehan P, Wukich DK: Comprehensive foot examination and risk assessment. *Diabetes Care* 31:1679–1685, 2008

- Kutanöz arteriyö-venöz kaçaklarla (şant) arteriyel obstruksiyon olmadan da kapiller beslenmeyi bozar
- Bu nöropatik ödeme ve ısı artışı, IL salgılanması ile inflamatuvar bir yanıt
- Osteoklastik aktivite de artar
- Sonuçta nöroartropati **Charcot eklemi** ile sonlanmakta



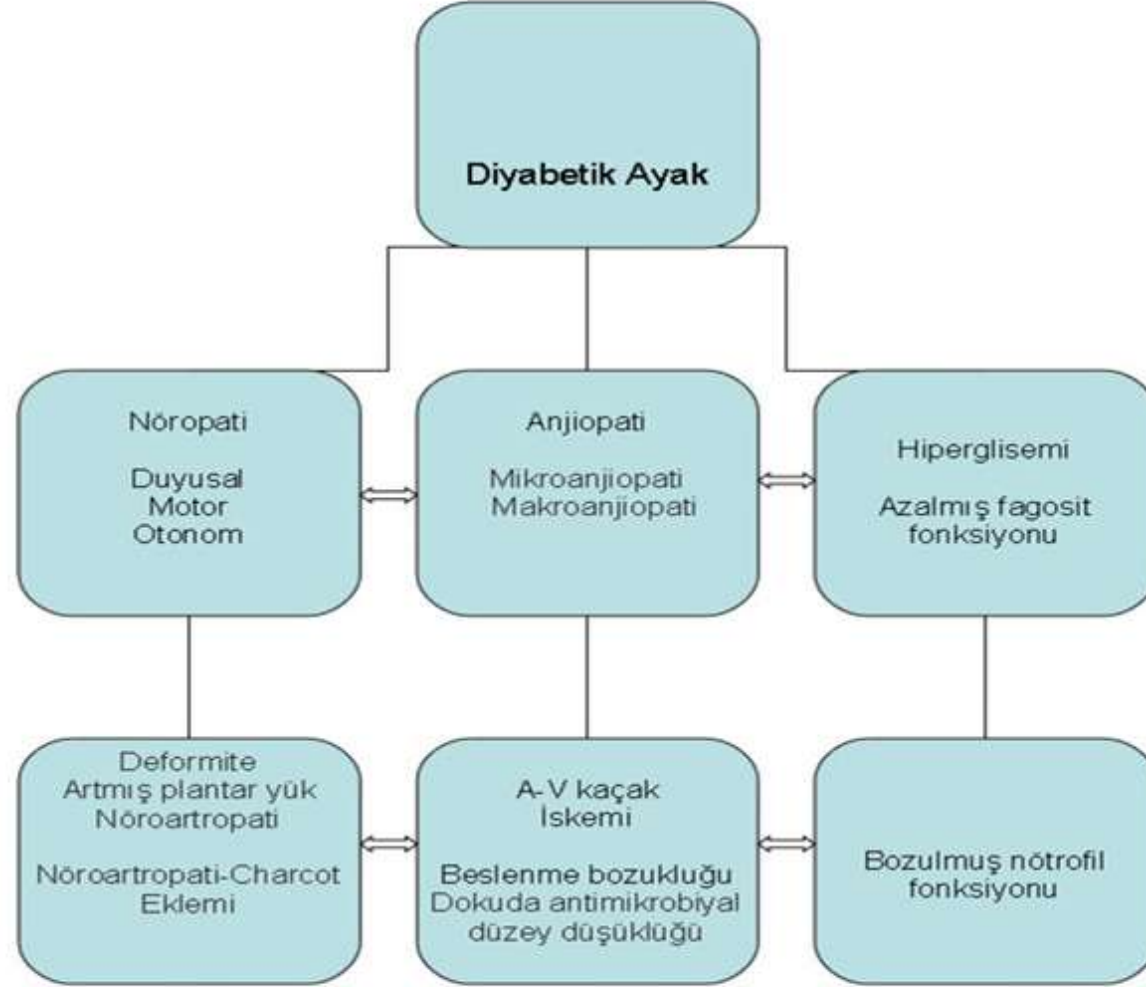
- Diyabetik makroanjiopati= ateroskleroz nöropatiyi tetikler
- Diyabetik mikroanjiyopati kapiller düzeyde mikrosirkulatuvar fonksiyonları bozar

## Nöropati ve hiperglisemi

- lökosit diyapedezi
- kemotaksisi
- fagozitozu
- intraselüler lizisi bozar
- kollajen metabolizması bozulur

yara iyileşmesi zorlaşır

- Uzun süreli hiperglisemide glikoz, proteinlere nonenzimatik olarak yapışır bir dizi reaksiyona uğrayarak ileri glikolizasyon ürünleri denilen AGE (Advanced Glycation Endproducts) ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olur
- AGE makrofajlara bağlanarak TNF- $\alpha$  vb sitokin salınması
- Reaktif oksijen türlerinin (Reactive oxygen species – ROS) artması
- **İnflamasyon**



## 2. Anjiopati

### Periferik vasküler hastalık

- PAD hastaların %50'sinde ülser gelişiminde etkili
- DAE da PAD 5.5 kat daha sık
- Tibial ve paroneal arter etkilenmekte
- Persistan hiperglisemi

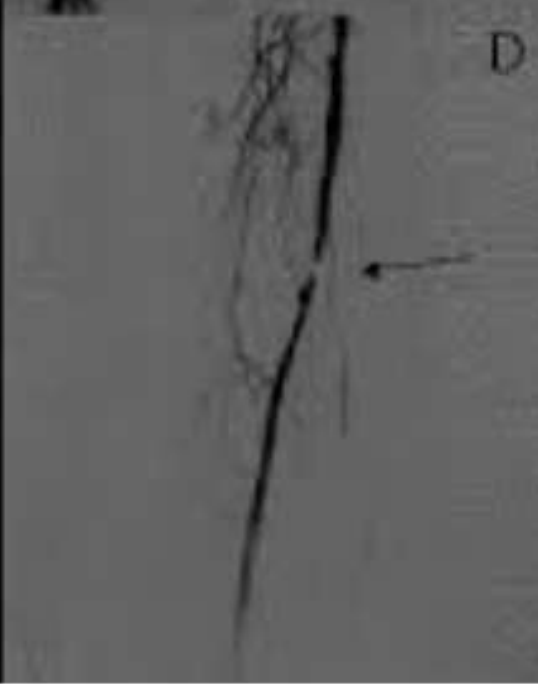
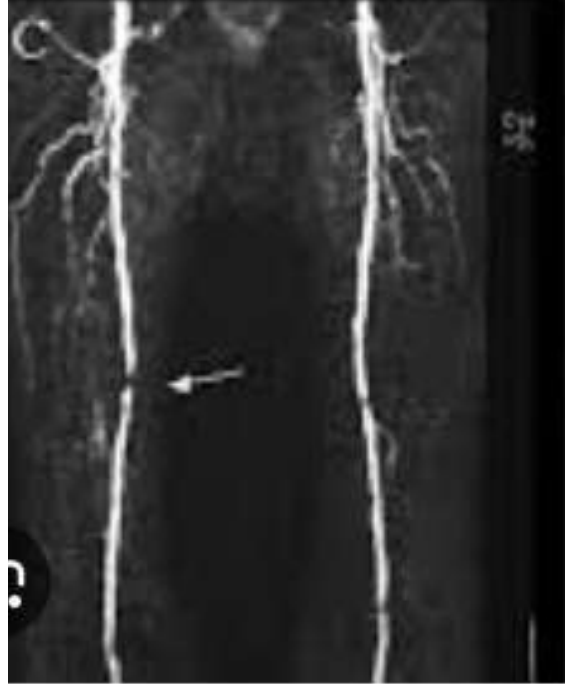
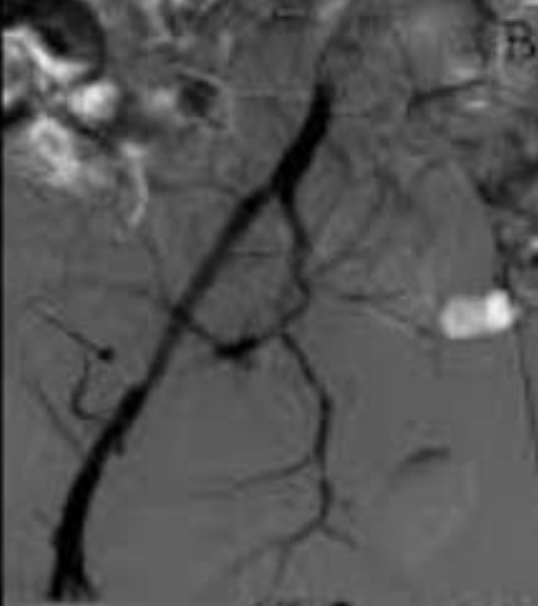
periferik arterlerde endotelial hücre disfonksyonu  
endotelden vd üretiminde azalma sonucu vc  
Tx A2 artışı, vc, hiperkoagulopati riski

# Anjiopati

## Periferik vasküler hastalık

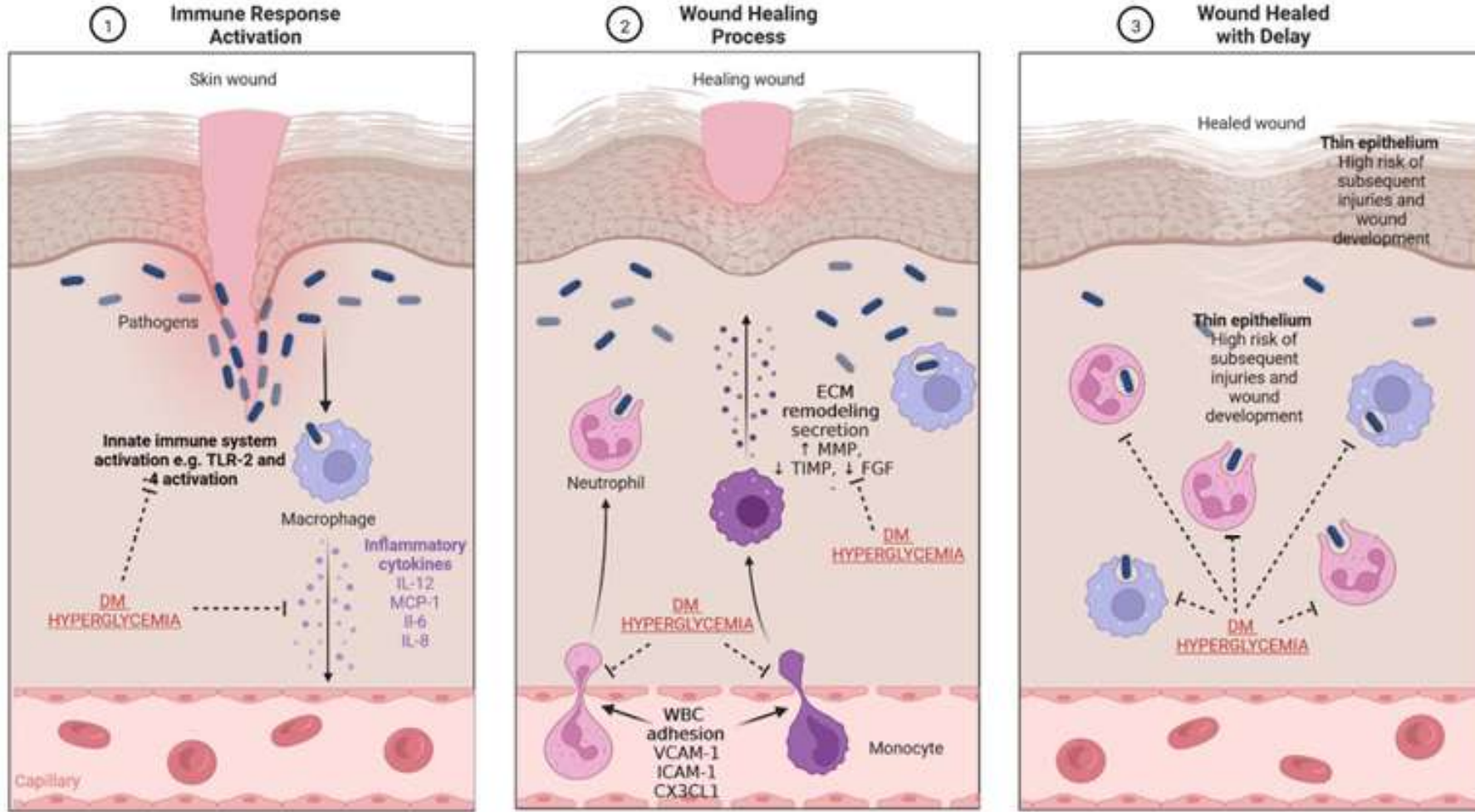
- Arteriyel lümen stenozuna yol açan ekstraselüler matriks değişiklikleri
  - Oksijen, besin, antibiyotik taşınması ve penetrasyonunda azalma
  - HT ve dislipidemi PAH oluşumuna katkı sağlar
- Okluziv arter hastalığı alt ekstremitelerde iskemi ve ülser gelişimi





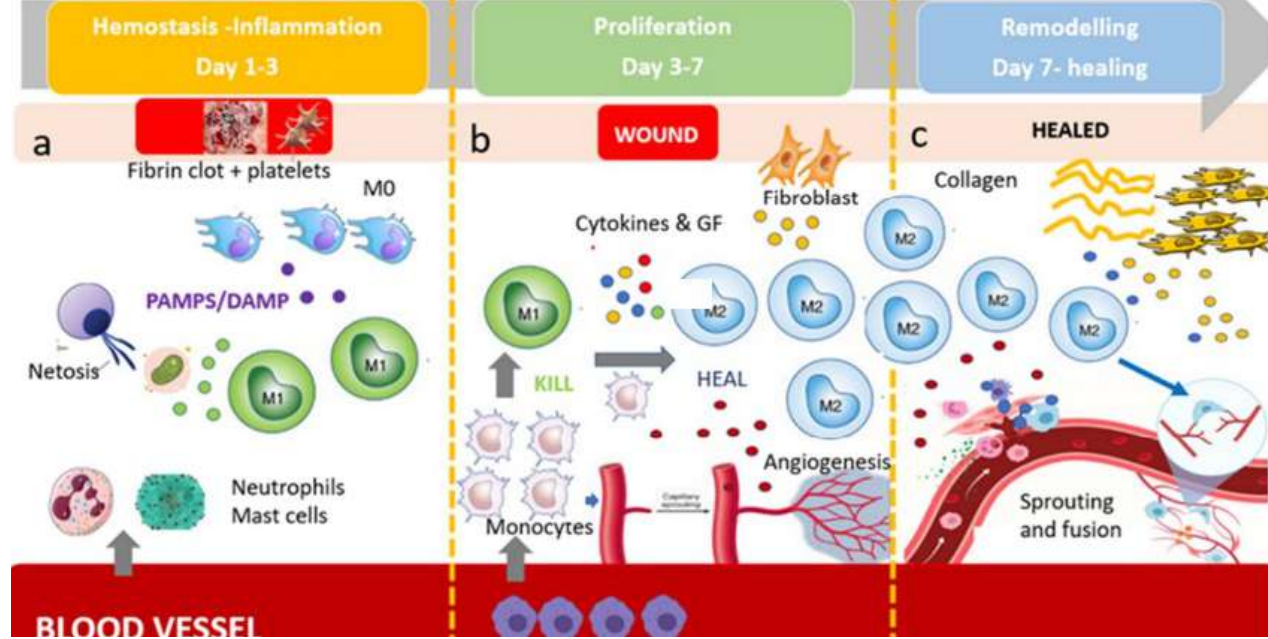
# 3. İmmunopati

- T lenfosit apopitozunda artış
- PNL fonksiyon değişikliği
- Fagositoz
- Kemotaksis
- Bakterisidal aktivitede azalma (oksidatif ve non-oksidatif mekanizmalara bağlı)

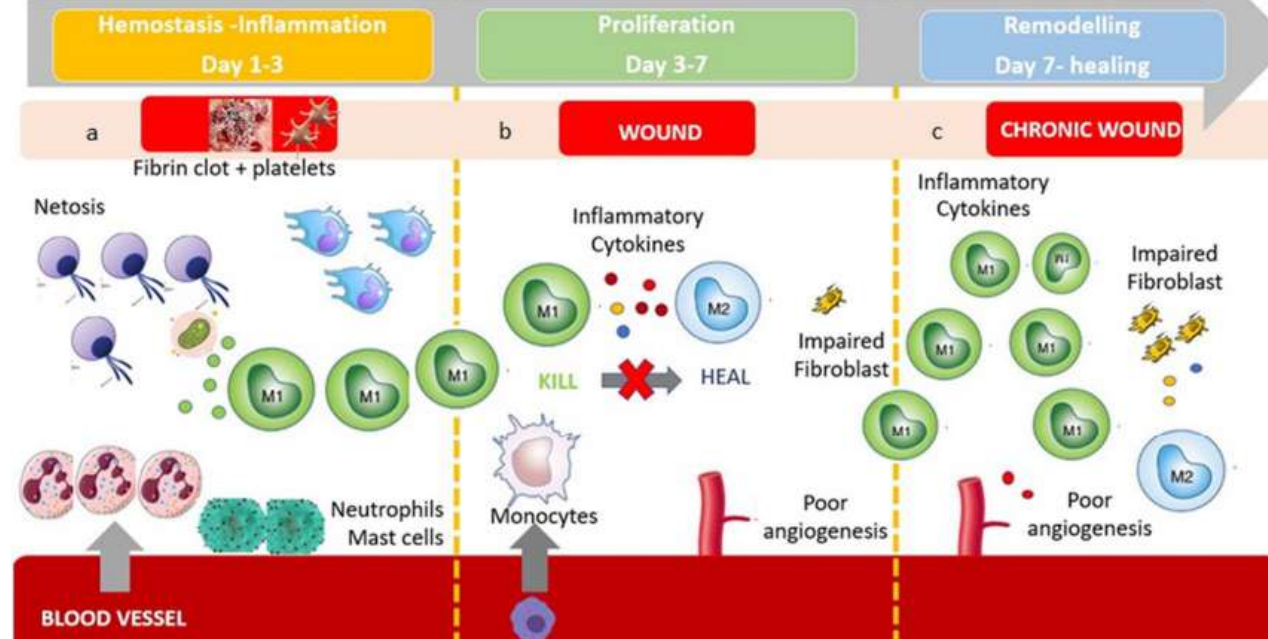


Hasarlı epitelden giren patojenler doğal immun yanıtı uyarır sitokinler salınır  
 Sitokinler lökosit diapedezini uyarır  
 Re-epitelizasyon, ECM üretimi ve re-modelling  
 DM **yara iyileşmesinde gecikme, ince epitel, artmış enf riski** ile sonuçlanır

## A- HEALING WOUND



## B- DIABETIC WOUND



## The Immune-Centric Revolution in the Diabetic Foot: Monocytes and Lymphocytes Role in Wound Healing and Tissue Regeneration—A Narrative Review

by Laura Rehak<sup>1</sup>, Laura Giurato<sup>2</sup>, Marco Meloni<sup>2</sup>, Andrea Panunzi<sup>2</sup>,  
Giada Maria Mantì<sup>1</sup> and Luigi Uccioli<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> Athena Biomedical Innovations, Viale Europa 139, 50126 Florence, Italy

<sup>2</sup> Diabetic Foot Unit, Department Internal Medicine, Policlinico Tor Vergata Teaching Hospital, 00133 Rome, Italy

\* Author to whom correspondence should be addressed.

*J. Clin. Med.* **2022**, *11*(3), 889; <https://doi.org/10.3390/jcm11030889>

- Nötrofil, mast hücre artışı, inflamatuvar yanıt artışı
- Hasar fazla
- Arteriyel okluzyon ve mikrosirkulasyon yetmezliğine bağlı monosit fonks az
- Angiogenez kötü
- Fibroblast aktivitesi bozuk
- Hipoksik çevre oksidatif stress
- ECM organizasyonu kötü, persistan inflamasyon
- M2 ye dönüş azalmış





## İnflamatuvar faz

- Plateletler fibrin örtü oluşturur
- Proinflamatuvar hücre salınımı
- Doku makrofajları patojenle ve hasarla ilişkili PAMP ve DAMP ile etkileşir

## Proliferatif faz

- Angiogenez
- Monositler makrofaj 1-2 subtiplerine dönüşür
- M1 inflamatuvar sitokin salınımı, ROS sentezi
- M1 M2 dönüşümü anti-inflamatuvar sitokin, GF, yeni damar oluşumu salınımı, fibroblast proliferasyonu, granülasyon, keratinosit formasyonu

## Remodelling fazı

- Makrofaj, fibroblast, myofibroblastlar tarafından desteklenir, ECM, MMP yoluyla, angiogenez tamamlanır

## 4. Diğer risk faktörleri

- Okluziv arter hastalığı, alt ekstremitede iskemi
- Metabolik dengesizlikler, görme kaybı, hareket kısıtlılığı, geçirilmiş amputasyon
- İleri yaş
- Uzamış DM
- Uyumsuz hasta davranışları

temizlik kuralları

ayak bakımı

sağlık kurallarına uyumsuzluk (aşırı kilo gibi)

kronik hastalık psikolojisi ve depresyonu

# DAE mikrobiyata

## Diyabetli olgularda

- *Staphylococcus spp.* oranında azalma
- *Staphylococcus aureus* oranında artma
- Bakteriyel çeşitlilikte artış
- Oportunistik patojen sayısında artış
- Demografik veriler ve yara tipine göre kronik yara mikrobiyatası değişmez



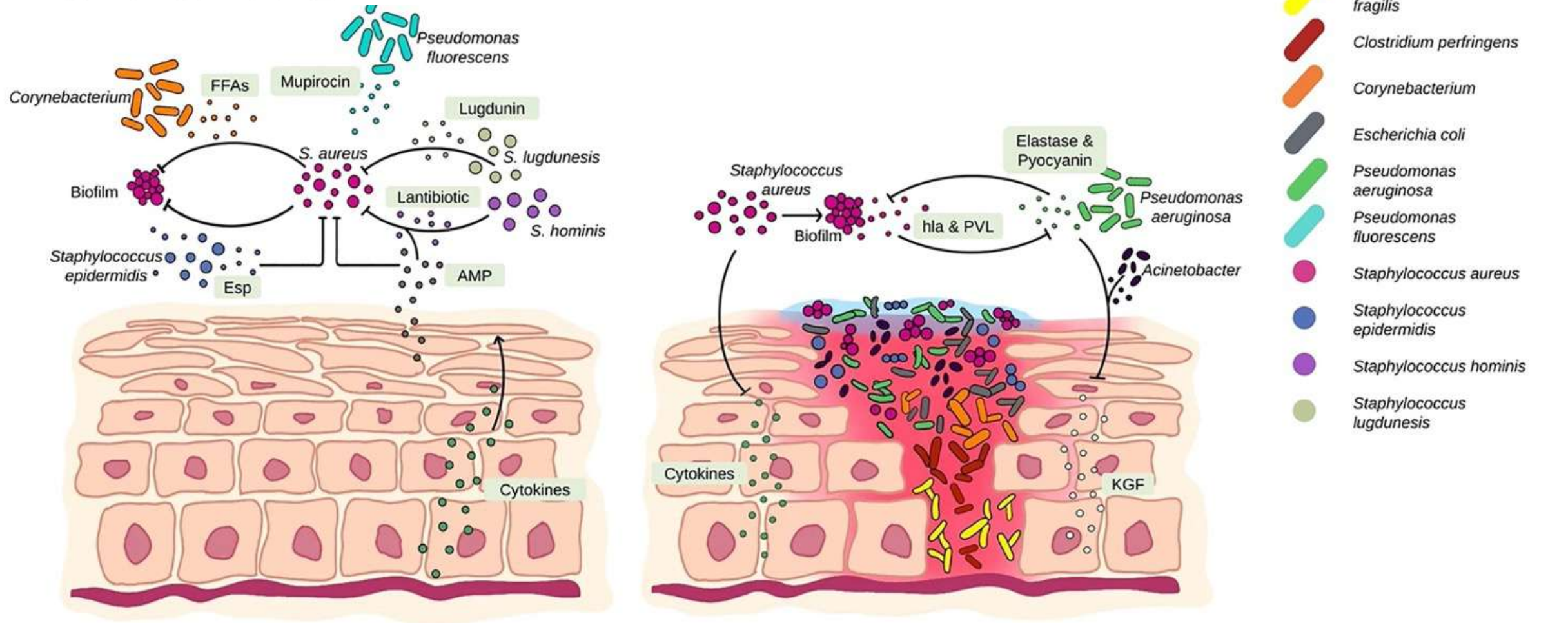
# Microbial Interplay in Skin and Chronic Wounds

Bacteriology (Y Yamauchi, Section Editor) | Open access | Published: 06 August 2022 | 9, 21–31 (2022)

Download PDF ↓

You have full access to this open access article

Chandni Sachdeva, Kapaettu Satyamoorthy & Thokur Sreepathy Murali



Home > [Current Clinical Microbiology Reports](#) > [Article](#) > Table 1

## Table 1 Major genera in chronic wounds [[60](#), [62](#), [63](#), [64](#), [65](#), [66](#), [67](#), [68](#), [69](#)].

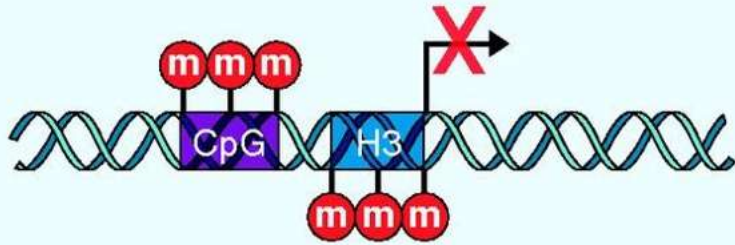
From: [Microbial Interplay in Skin and Chronic Wounds](#)

Wound type	Prevalent genera	Reference
Decubitus ulcer	<i>Anaerococcus</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Fingoldia</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i>	[ <a href="#">60</a> , <a href="#">63</a> , <a href="#">64</a> ]
Diabetic foot ulcer	<i>Anaerococcus</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Fingoldia</i> , <i>Peptinophilus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Stenotrophomonas</i>	[ <a href="#">62</a> , <a href="#">65</a> , <a href="#">66</a> ]
Venous leg ulcer	<i>Corynebacterium</i> , <i>Fingoldia</i> , <i>Helcococcus</i> , <i>Peptinophilus</i> , <i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Serratia</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i>	[ <a href="#">67</a> , <a href="#">68</a> , <a href="#">69</a> ]

Hipergliseminin hücresele düzeyde etkisi?

## Normoglycemia

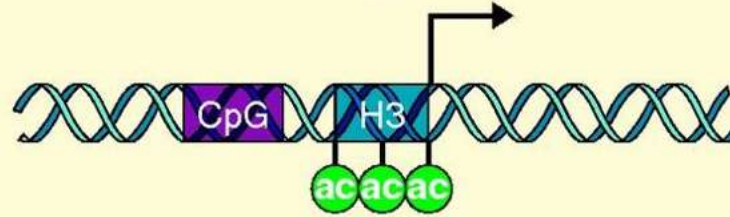
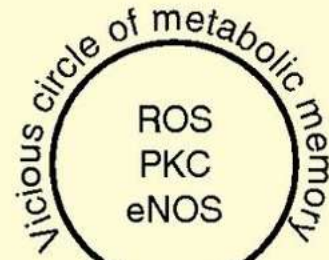
DNA methylation  
H3K9 methylation



Suppressed pro-inflammatory gene expression

Endothelial function

## Hyperglycemia



Persistent pro-inflammatory gene expression

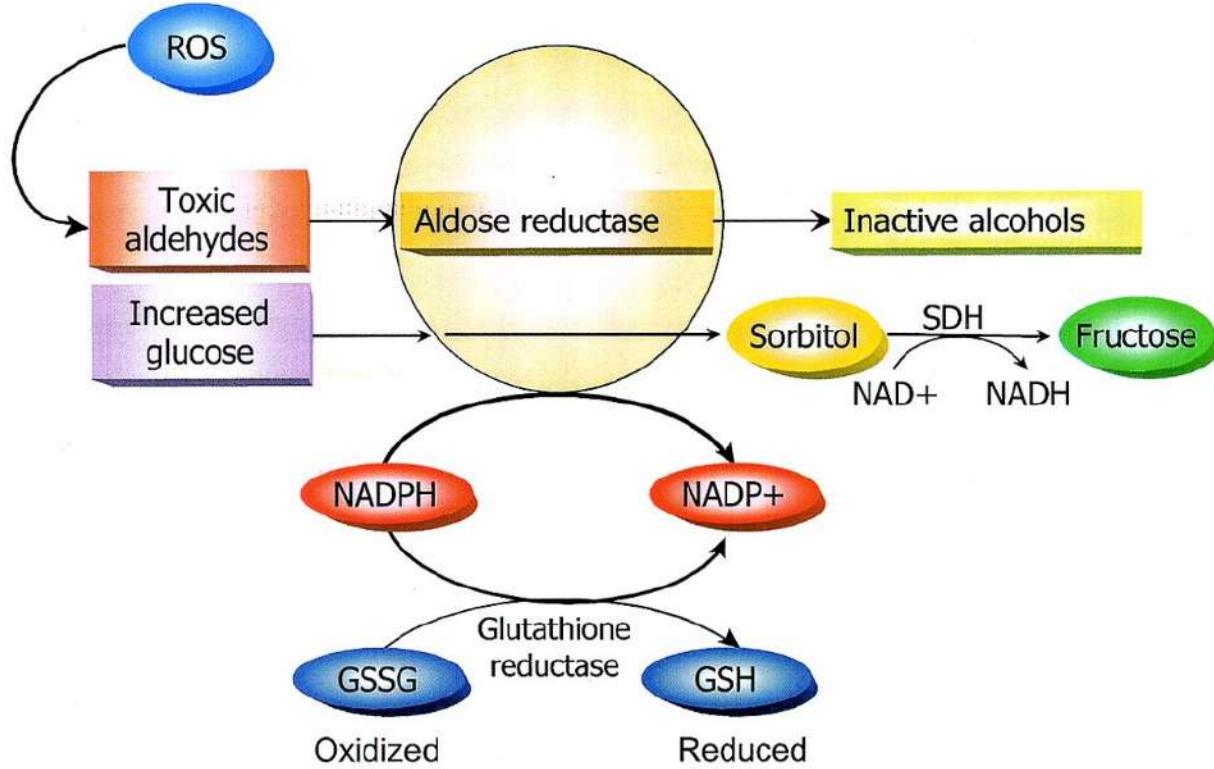
Endothelial dysfunction

Diabetic complications

Yüksek glukoz düzeyi  
varlığında  
inflamatuvar proteinler  
üretilir  
epitel disfonksiyonu  
diabet komplikasyonları



Diabetes. 2005;54(6):1615-1625. doi:10.2337/diabetes.54.6.1615



**Figure Legend:**

Hyperglycemia increases flux through the polyol pathway. From Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature 414:813–820, 2001.

## 1. Polyol yolu aktivasyonu

**Aldoz redüktaz** toksik aldehyitleri hücre içinde azaltarak inaktif alkole dönüştürür

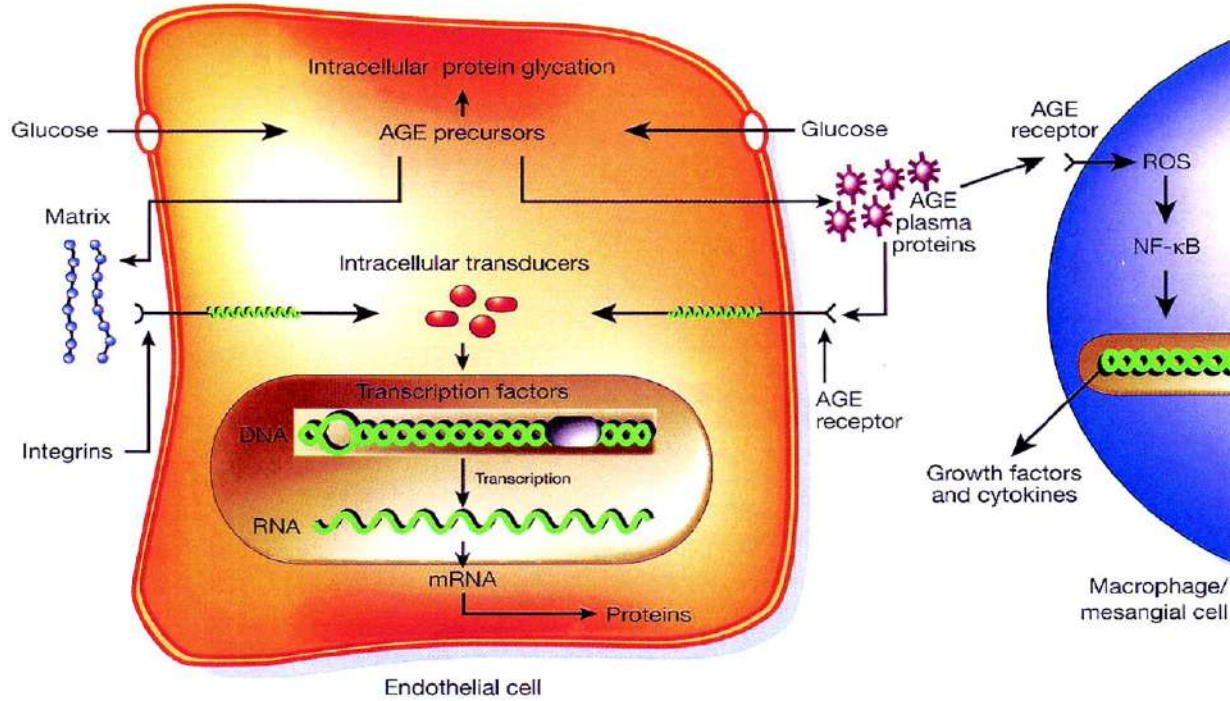
Hücre içinde glukoz konsantrasyonu yüksek olduğunda aldoz redüktaz glukozu sorbitole çevirir ardından sorbitol de früktoza okside olur

Aldoz redüktaz hücre içi yüksek glukozu sorbitole dönüştürürken kofaktör olarak **NADPH** ı kullanır

Ancak NADPH aynı zamanda intraselüler antioksidan olan glutatyon redüksiyonunda kofaktördür

Glutatyon azalması ile polyol yolu intrasellüler oksidatif stresse karşı duyarlılığı arttırır

Diabetes. 2005;54(6):1615-1625. doi:10.2337/diabetes.54.6.1615



**Figure Legend:**

Increased production of AGE precursors and its pathologic consequences. From Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature 414:813–820, 2001.

## 2. İntrasellüler AGE prekürsörleri sentezi

3 mekanizma ile hücre hasarı

1. Gen transkripsyonu regülasyonunda yer alan proteinler dahil intrasellüler proteinlerin modifikasyonu

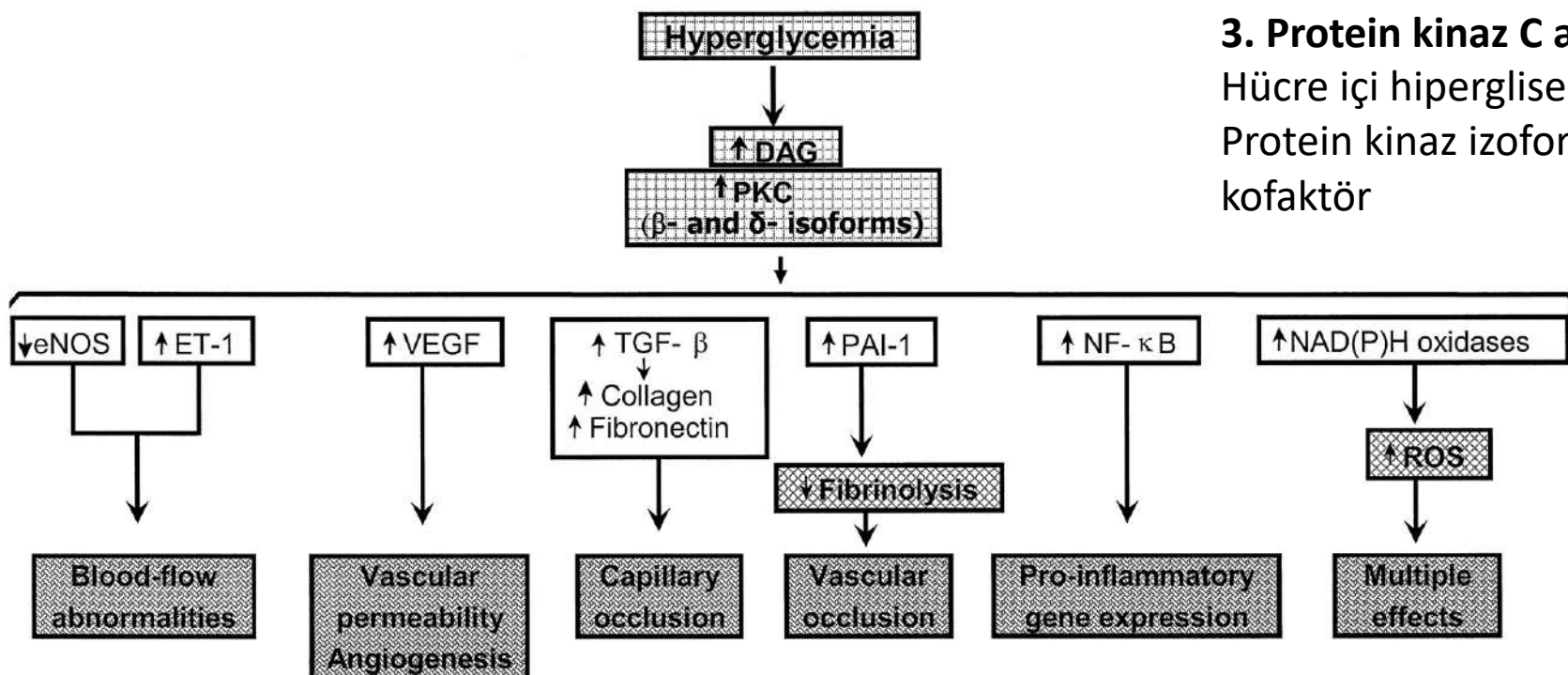
2. AGE prekürsörleri hücre dışına diffüze olarak yakındaki ekstrasellüler matriks moleküllerini modifiye eder, matriks hücre arası iletişimi bozar ve sellüler disfonksiyona yol açar

3. AGE prekürsörleri hücre dışına çıkarak albümin gibi kanda dolaşan proteinleri modifiye eder. Bu modifiye dolaşan proteinler AGE res ne bağlanır ve aktive ederek inflamatuvar sitokin ve growth faktör üretimine aracılığıyla vasküler patolojilere yol açar

Diabetes. 2005;54(6):1615-1625. doi:10.2337/diabetes.54.6.1615

### 3. Protein kinaz C aktivasyonu

Hücre içi hiperglisemide diasilgliserol sentezlenir  
Protein kinaz izoformlarını (-C, - $\beta$ , - $\delta$ , ve - $\alpha$ ) aktive eden  
kofaktör

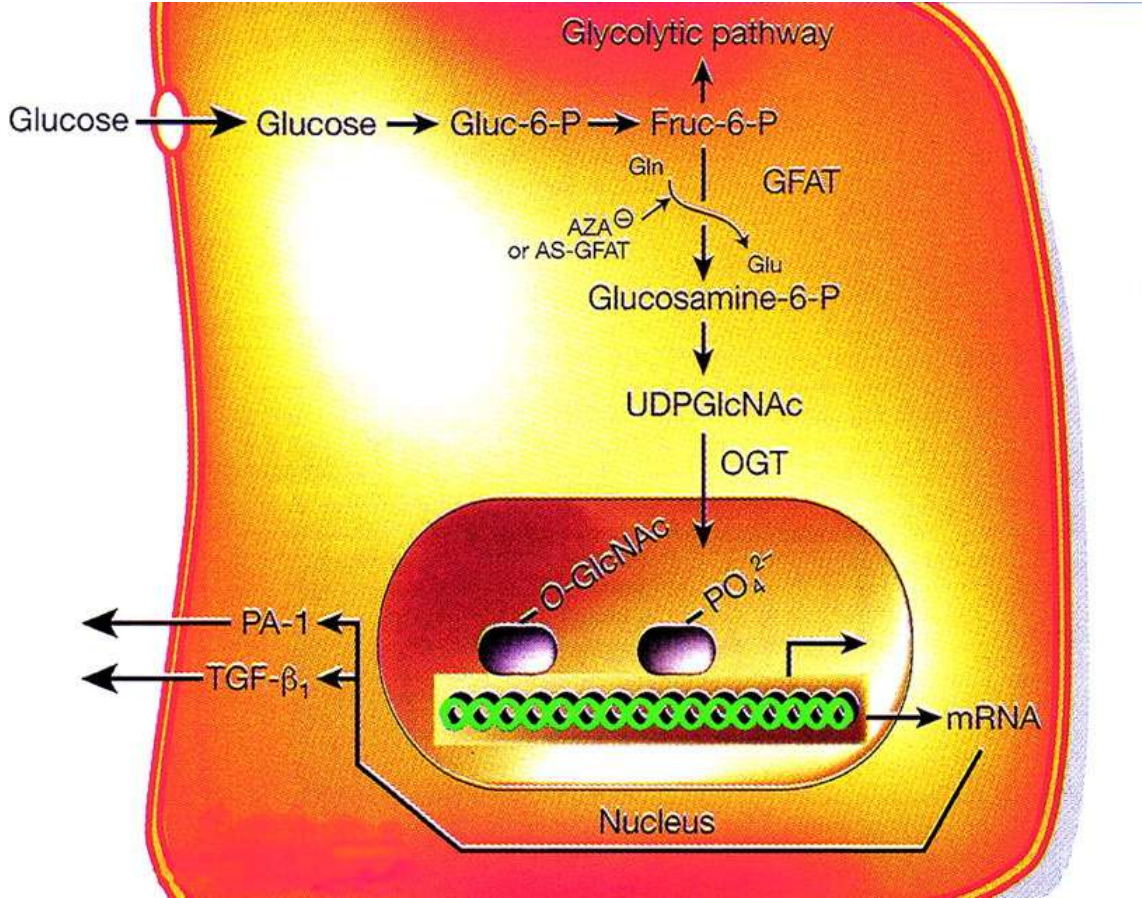


**Figure Legend:**

Consequences of hyperglycemia-induced activation of PKC.



Diabetes. 2005;54(6):1615-1625. doi:10.2337/diabetes.54.6.1615



#### 4. Hekzoamin yolu aktivasyonu

Hücre içi glukoz artışı, glikoliz ile

Glukoz 6 fosfat

Fruktoz 6 fosfat

Fruktoz 6 fosfatın bir kısmı GFAT (glutamin: früktoz 6 fosfat amidotransferaz ) ile glukozamin 6 fosfata ve ardından UDP n asetil glukozamine dönüşür

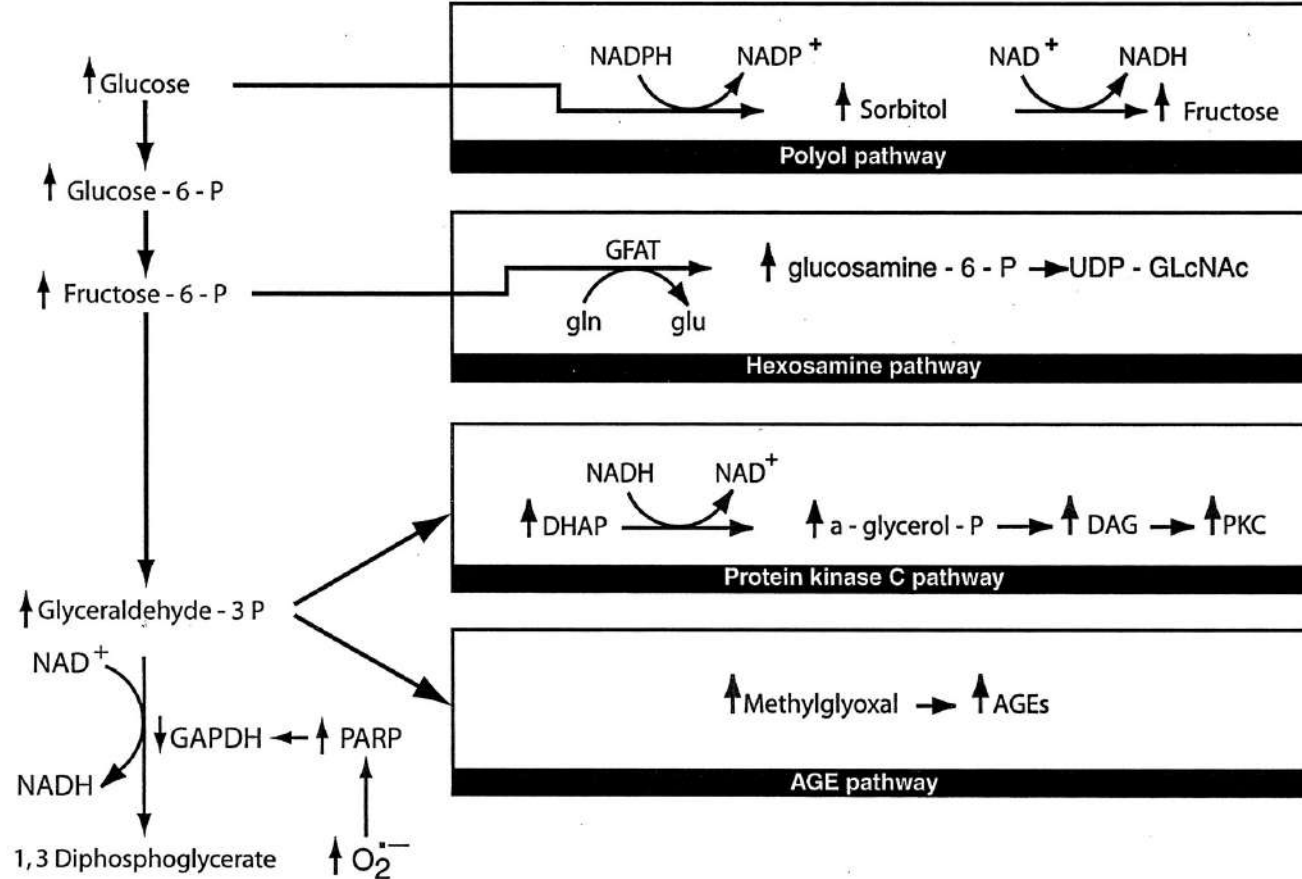
Glukozaminin over modifikasyonu gen ekspresyonunda patolojik değişikliklere neden olur

Örn transkripsiyon faktör Sp-1 in artmış modifikasyonu TGF- β1 ve PAF-1 artmış ekspresyonu, diyabetik damarlarda patolojik etki

Hyperglycemia increases flux through the hexosamine pathway. From Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature 414:813–820, 2001.



Diabetes. 2005;54(6):1615-1625. doi:10.2337/diabetes.54.6.1615

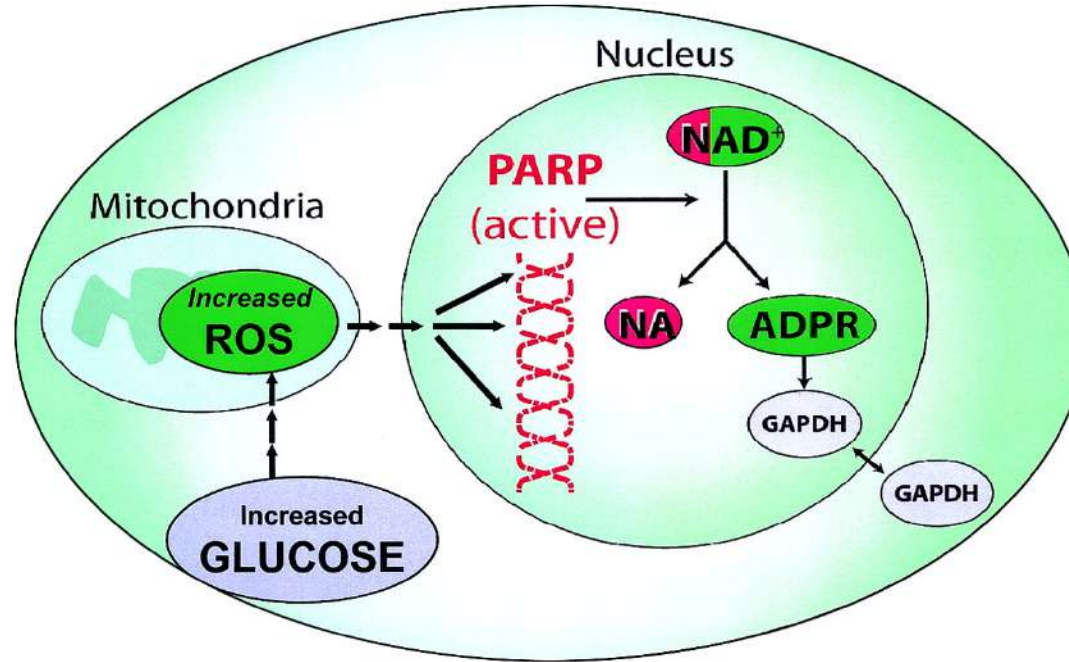


**Figure Legend:**

Mitochondrial overproduction of superoxide activates four major pathways of hyperglycemic damage by inhibiting GAPDH. From Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature 414:813–820, 2001.

- Hiperglisemi mitokondride superoksitlerin sentezi artar
- gliseraldehit 3P dehidrogenaz (GAPDH) inhibe olur (glikolizin anahtar enzimi)
- 4 yol aktive olur

Diabetes. 2005;54(6):1615-1625. doi:10.2337/diabetes.54.6.1615



Hipergliseminin indüklediği superoksit, ADP riboz polimerlerini (PARP) modifiye ederek GAPDH'ı inhibe eder

GAPDH sitozolde yer alır aynı zamanda DNA onarımı görevi var

Mikrovasküler hastalık

**Figure Legend:**

ROS-induced DNA damage activates PARP and modifies GAPDH.

# Özet

- Hiperglisemi aldolaz red ve sorbitol dehidrogenaz aktive  
İntrasellüler glukoz sorbitol ve fruktoza dönüşür  
Nöral hücrelerde nöronal iletimde görevli myoinozitol sentezini azaltır
- Bu şeker ürünlerinin kullanımı NADPH (ROS detoksifikasyonunda ve vücutta NO sentezinde görevli) depolarını azaltır
- Sonuçta nöral hücrelerde oksidatif stress artışı ve bu da artış iskemiye neden olur sinir hücresinde hasar ve hücre ölümüne neden olur
- Hiperglisemi ve oksidatif stress sinir hücre proteinlerinde anormal glikasyon ve uygun olmayan protein kinaz C aktivasyonuna ve sinir disfonksiyonu ve iskemiye neden olur.

# Neden yara iyileşmesi engellenir?

- Azalmış büyüme faktörü aktivitesi
- Sellüler proliferasyonun azalması
- İnflamatuar markerlarda yükseklik
- Neovaskülarizasyonun kötü olması
- Ekstraselüler matriks sentezi ve salınımında dengesizlik

Tüm bu olaylarda **matriks metalloproteinazlar** rol almakta

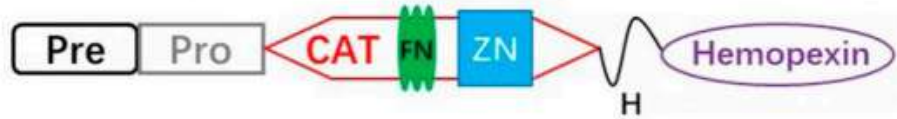
#### I Matrilysins (MMP-7, -26)



#### II Collagenases (MMP-1, -8, -13, -18), Stromelysins (MMP-3, -10, -11), and other MMPs (MMP-12, -19, -20, -21, -22, -23, -27, -28)



#### III Gelatinases (MMP-2, -9)



#### IV Membrane-type MMPs

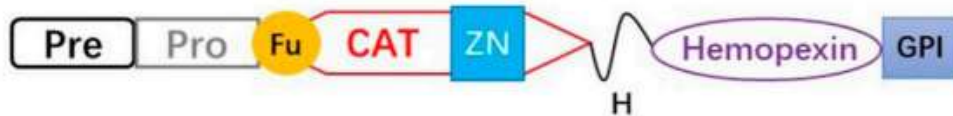
##### a. Transmembrane-type I (MMP-14, -15, -16, -24)



##### b. Transmembrane-type II (MMP-23)



##### c. GPI-anchored (MMP-17, -25)



## MMP sınıflandırması

- Çinko içeren proteolitik enzimler
- Hücre hücre etkileşimleri
- Sitokin, hormon, ve ECM bileşiklerini modifiye ederek sellüler etkileşimde görevli
- İndirek olarak hücre apoptozu, inflamatuvar süreçlerde etkili
- Normal cilt/minimal yarada düzeyleri minimal
- Kronik yarada düzeyleri artar

# Matriks metalloproteinazlar (MMP) görevi?

Normal yara

- İnflamatuvar fazda bozulmuş ECM in ortadan kaldırılması
- Proliferasyon fazında angiogenez ve hücre migrasyonunu kolaylaştırır
- Remodelling fazında kontraksiyon ve dokunun re-modellingi

DAE da

- MMP da **over-ekspresyon**
- **Kronik** yarada yara iyileşmesinde etkili olan **proteinleri parçalar**
- **ECM bileşiklerini degrade eder**
- **GF leri engeller**
- Yara iyileşmesini **geciktirir**



Types	Subgroup	Cells source	Substrates	Significant role in DFUs	DFUs vs. normal wound	References
Gelatinases	MMP-2	Fibroblasts, Keratinocytes, Endothelial cells, Macrophages	Gelatines; Collagens III, IV, V, VII, X, XI, XIV	upregulated MMP-2 is detrimental to DFU healing	- <sup>a</sup> ↑	Muller et al. (2008) Lobmann et al. (2002)
	MMP-9	Keratinocytes, Neutrophils, Macrophages, Endothelial cells	Gelatines; Collagens I, IV, V	upregulated MMP-9 is detrimental to DFU healing	↑	(Lobmann et al., 2002; Muller et al., 2008; López-López et al., 2014; Jindatanmanusan et al., 2018; Nguyen et al., 2018)
Collagenases	MMP-1	Proliferating and migrating keratinocytes, fibroblasts	Collagens I, II, III, V, VII, X, XI; gelatines	upregulated MMP-1 is beneficial to DFU healing	↓ ↑	Muller et al. (2008) (Lobmann et al., 2002; López-López et al., 2014)
	MMP-8	Neutrophils	Collagens I, II, III, VII, VIII, X; Gelatines	upregulated MMP-8 is beneficial to DFU healing	- <sup>a</sup> ↓ ↑	Muller et al. (2008) López-López et al. (2014) (Lobmann et al., 2002; Nguyen et al., 2018)
	MMP-13	Fibroblasts, Migrating keratinocytes	Collagens I, II, III, IV, IX, X, XIV	unclear	↑	Castruita-De la Rosa et al. (2017)
Stromelysins	MMP-3	Basal proliferating keratinocytes, Fibroblasts	Collagens I, III, IV, V, IX, X; Gelatines	unclear	↓	Castruita-De la Rosa et al. (2017)
	MMP-10	Migrating keratinocyte, Fibroblasts	Collagens I, III, IV, V, IX, X; Gelatines	unclear	↓	López-López et al. (2014)
Membrane-type	MMP-14	Migrating keratinocytes	Collagen I, II, III; Gelatines	unclear	↓	Bassar et al. (2022)
Others	MMP-19	Keratinocyte, Fibroblast, Endothelial cells	Gelatines; Collagen IV	unclear	-	López-López et al. (2014)

<sup>a</sup>Overexpressed levels without statistical difference.

↑: upregulation; ↓: downregulation; -: no change.

# 1. Jelatinazlar

- Jelatinaz A (MMP-2) ve B (MMP-9) kronik yarada en sık artan MMP
- DAE > akut yara, normal cilt
- Kronik yarada inflamatuvar hücrelerden salınan iyileşmeye yardım eden GF vb salınımı
- **MMP-9** Vascular endothelial growth factor (VEGF) ve dermatopontini parçalar
  - İnflamatuvar fazın devamına neden olarak iyileşmeyi bozar
- Selektif MMP-9 inhibisyonu/delesyonu yara iyileşmesini hızlandırır



# 1. Jelatinazlar

- **MMP-2** normal yara iyileşmesinde gerekli
- Ekzojen MMP-2 ile muamele edilen endotel hücreleri doza bağlı angiogenik yanıtlar göstermiş
- MMP-2 keratinosit migrasyonunu stimule eder, EGF benzeri madde salgılar, re-epitelizasyona neden olur
- MMP-2 fazla yüksek olması matriks yıkımı, yeni matriksin üretimi ve re-modellingini kısıtlar ve kronik yara oluşumu

## 2. Kollajenazlar

- DA ülserinde kollajenaz aktivitesi **65 kat yüksek** ve TIMP-1 düzeyi düşük
- MMP-1 kollajenaz ilişkili yara iyileşmesinde proliferatif fazı tamamlayarak etkili

Hasarlı bölgeye keratinosit göçü

- Yara iyileşmesinde MMP-1 artışı gerekli ve iyileşme göstergesi olarak **MMP-1/ TIMP-1 oranı** kullanılmış
- **MMP-8** over-ekspresyonu kronik yara etiyolojisinde direk etkili  
fibronektin,  $\alpha$ 1-antiproteinaz,  $\alpha$ 2-makroglobulin, growth faktörler, fibroblast sentezi ürünlerini yıkarak etki

## 2. Kollajenazlar

- Topikal aktif recombinant MMP-8

DAE da re-epitelizasyon, inflamasyonda azalma ve damar gelişimine neden olarak yara iyileşmesine pozitif etki ?

- Selektif MMP-8 inhibitor tedavisi

Yavaş iyileşme, re-epitelizasyon düşük, apoptoz fazla

- **MMP-13** kronik yarada > normal yara

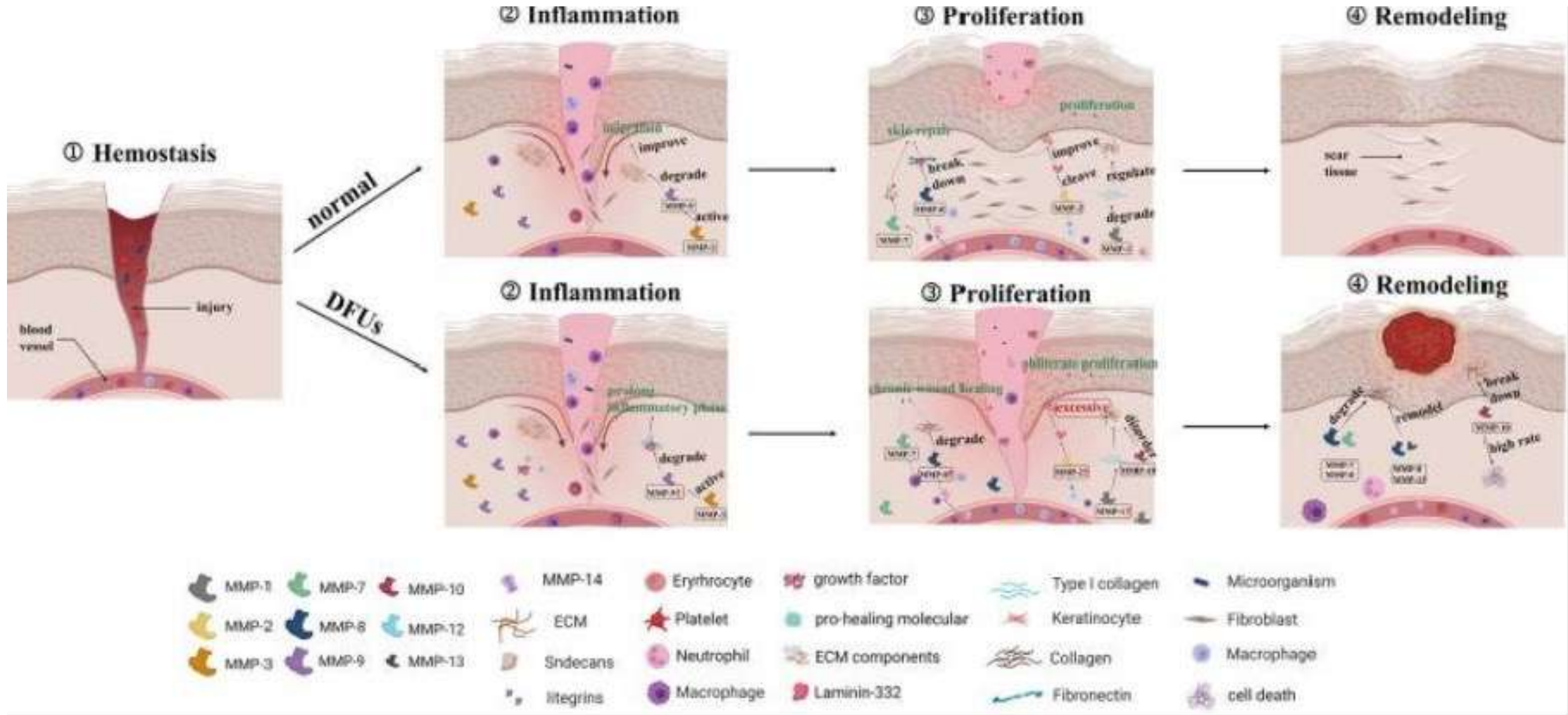
granülasyon dokusu oluşumu, ECM modifikasyonu, dermal stroma re-modellingi

# 3. Stromelisinler

- Stromelisin1 (**MMP-3**), stromelisin 2 (**MMP-10**) kollajenolitik aktivite, re-modelling
- Topikal MMP-3 artmış anjiogenez
- MMP-3 MMP-9 aktivatörü, sonuçta inflamatuvar fazda negatif etki
- **MMP-10** aberan ekspresyonunda hayvan çalışmasında epitel göçünde düzensizlik, ECM yıkımı, keratinositlerde hücre-hücre ilişkisinde anormallik, keratinosit ölümü

## 4. Membran tipindeki MMP'lar

- **ECM a salınmazlar**, diğer MMP lardan farkı
- Plazma membranı üzerinde yer alırlar
- Diğer MMP ların aktivasyonu ve lokalizasyonunda görevli
- **MMP-14** azalması MMP-2 ve 13 aktivasyonuna etkili, diğer ECM komponentlerinin salınımını önler
- **MMP-15,16** jelatinazlara bağlanabilmekte



# MMP hedef terapötik yenilik???

- Küçük molekül inhibitörleri
- Antikor inhibitörleri
- RNA interferansı
- MMP inhibitörü içeren örtüler

1. Daha spesifik ve selektif MMP inhibitörleri gerekli

2. Etkinlik??? İstenmeyen etkiler???

3. DAE iyileşme sürecinin her aşamasında MMP düzeylerinde dinamik değişimler

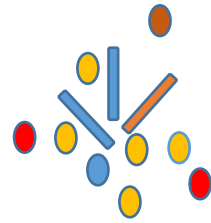
Ü  
L  
S  
E  
R

← BIOFİLM OLUŞUMU →



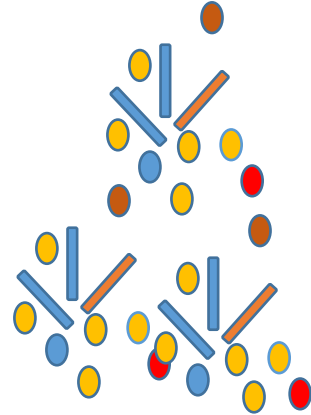
Kontaminasyon

$<10^4$  CFU/gr



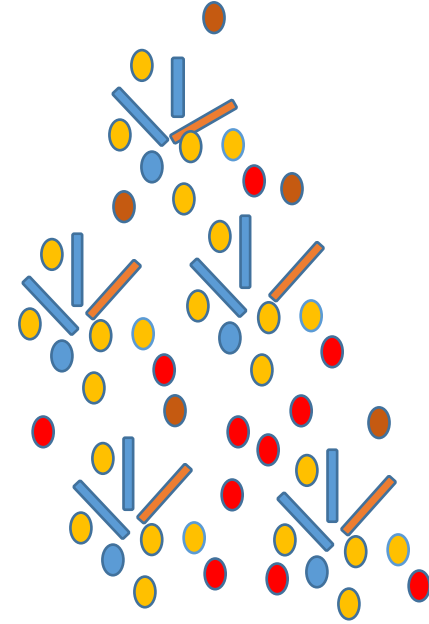
Kolonizasyon

$10^4$  CFU/gr



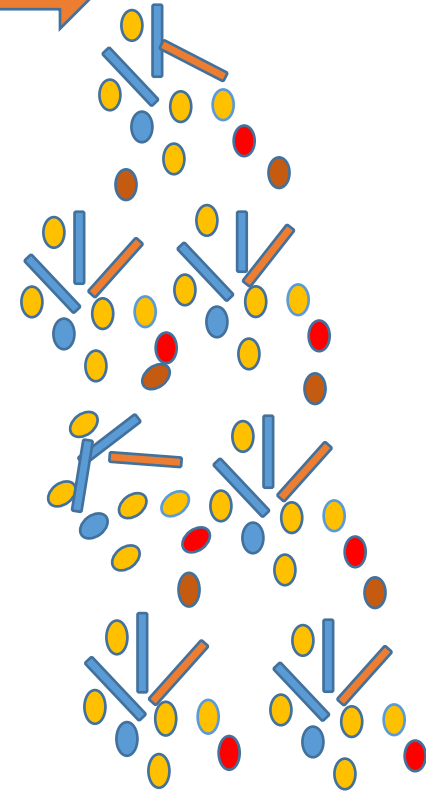
Lokal enfeksiyon

$10^5 - 10^7$  CFU/gr



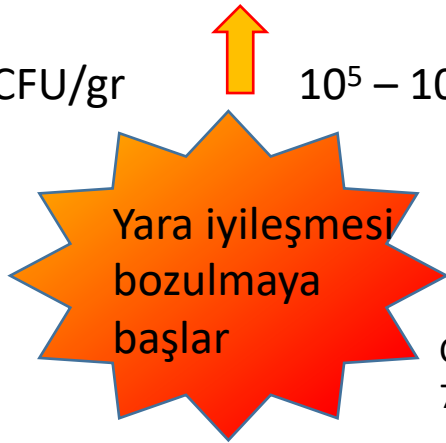
Yaygın enfeksiyon

$10^8 - 10^{10}$  CFU/gr



Sistemik enfeksiyon

Sepsis



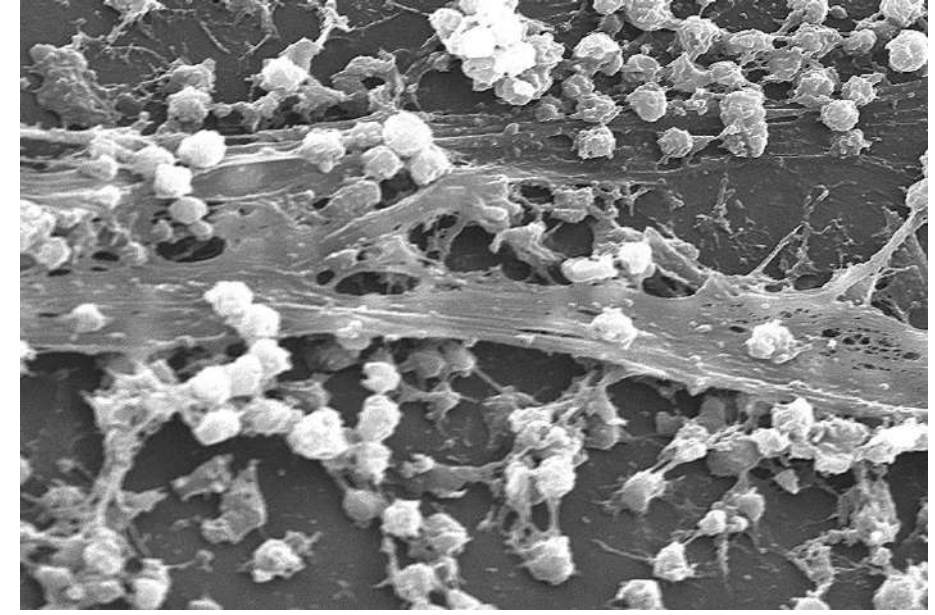
Yara iyileşmesi  
bozulmaya  
başlar

Caldwell, M.D. Bacteria and Antibiotics in Wound Healing. *Surg. Clin. N. Am.* 2020, 100, 757-776.'den değiştirilerek alınmıştır.



# Biofilm

Yapışma > Bakteriyel Çoğalma > Matürasyon > Ayrılma

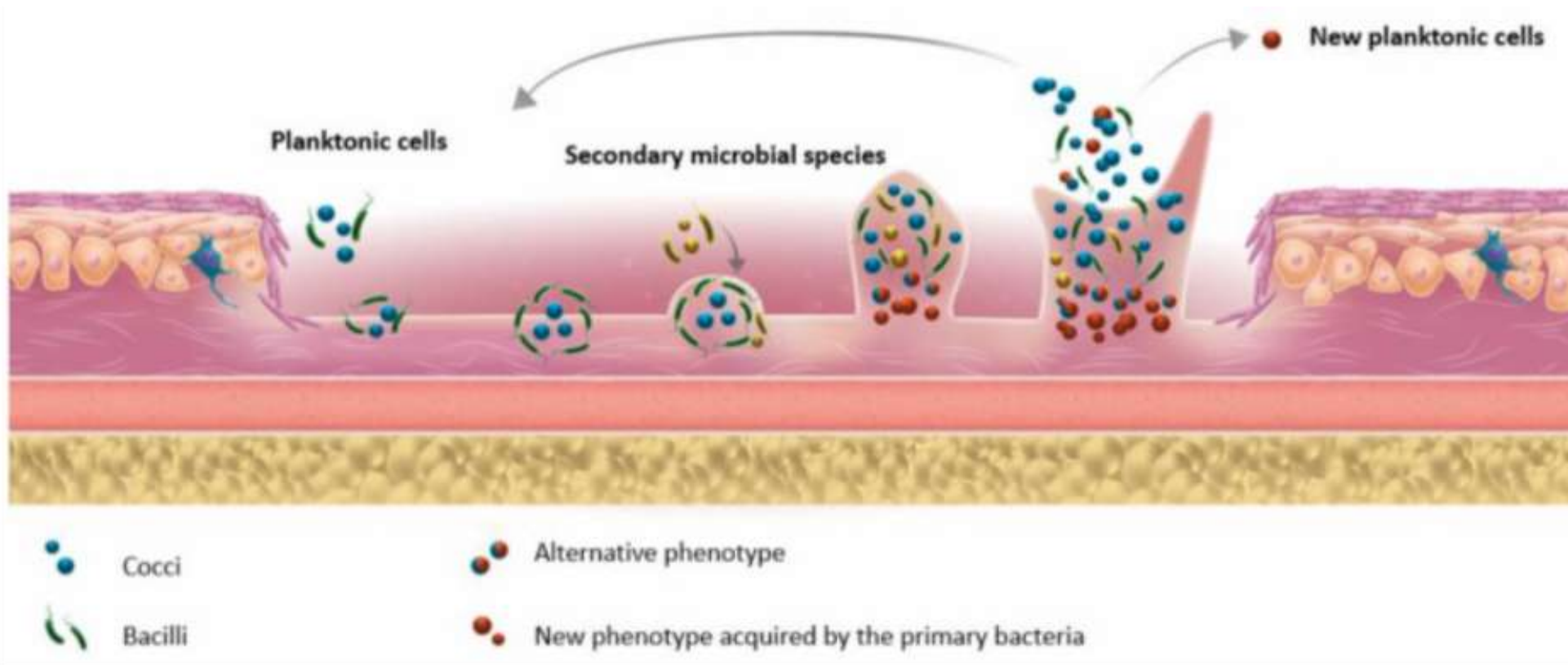


En çok biofilm üreten bakteriler  
(ekstrasellüler matriks)

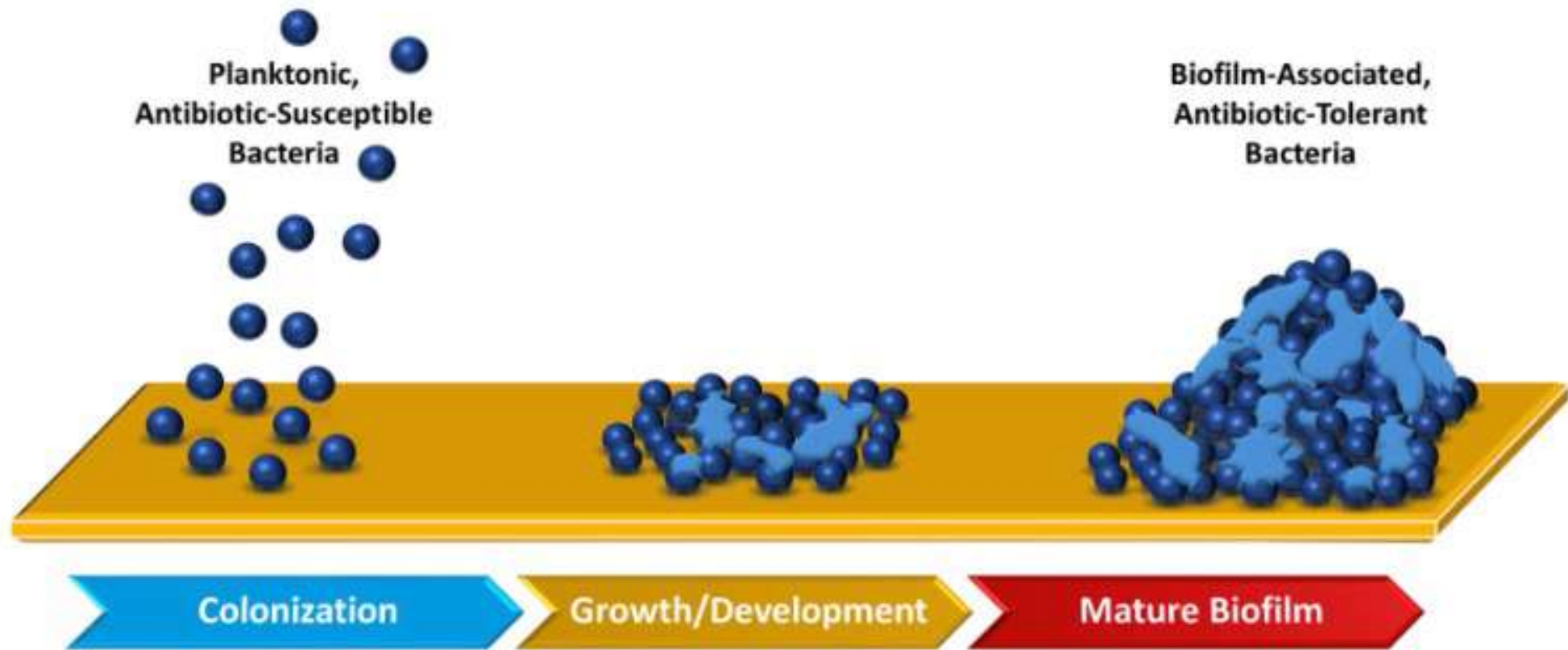
- *E.coli*
- *P.aeruginosa*
- *S. epidermidis*
- *S. aureus*
- *E. coli*
- *K.pneumonia*
- *A.israeeli*
- *B.cepacia*
- *H.influenzae*

• Kimyasal yapısı

- %97 su
- %2-5 bakteri
- %1-2 polisakkaritler
- %1-2 protein
- <%1-2 RNA –DNA (yıkım ürünleri )



Pouget C, Dunyach-Remy C, Pantel A, Schuldiner S, Sotto A, Lavigne JP. Biofilms in Diabetic Foot Ulcers: Significance and Clinical Relevance. *Microorganisms*. 2020 Oct 14;8(10):1580.



# Biofilm

- Akut yaraların %6  
Kronik yaraların ise %60'ında
- Mikroorganizmalar birbirlerine ve solid yüzeylere (üriner kateteter, protez vb) yapışır agregatlar oluşturur
- Kendilerinin sentezlediği ekstraselüler polimerik maddelerle (protein, glikoprotein, polisakkarid içerir ve canlı/cansız ortamlara yapışma yeteneği oluşan matriks oluşturur
- Derin doku bx elektron mikroskopu ile inceleme  
Lazer tarama mikroskopi  
Flöresan in situ hibridizasyon

# Biofilm

- Bakteriyel çeşitlilik yüksek, anaerob, oportunistik m.o dahil
- Derin yarada bakteri çeşitliliği daha fazla ve daha kompleks
- Çevresel faktörler (kişisel hijyen, coğrafi yerleşim, hiperglisemi, antibiyotik kullanım öyküsü)
- İmmun durum (düşük virulansı olan mo yı patojen hale getirir)
- DAE süresinin uzunluğu bakteriyel çeşitlilik artar, *Proteobacteria* artışı, *Staphylococcus* artışı ile negatif korele
- Lokal doku hipoksemisi *Proteobacteria* ve anaerob mo artışı

# Biofilm

- Quorum sensing
- *P aeruginosa-S aureus* iletişim
- *Pseudomonas* tarafından salınan maddeler *S aureus* için koruyucu
- *Pseudomonas S aureus* un üremesini inh ve aminoglikozit direncini artırır
- *P aeruginosa, Enterococcus faecalis, Acinetobacter baumannii* ve *S aureus* kalın bir biofilm oluşumu

# Biofilm

- Amputasyonların %80'inde biyofilm saptanmakta
- Progresyon
- Kronikleşme
- Antibiyotik direnci
- Yara iyileşmesinde gecikme

# Biofilm yeni terapötik yaklaşımlar?

- En iyi yaklaşım **tekrarlayan debridman**
- CD19, ITGAM, HLA DR düzeyleri DAE da yüksek,  
siklosporin, simvastatin, curcumin, luteolin, apigenin, crysin
- Bakteriyel adhezinlerin blokajı  
(EDTA, sitrat gibi demir şelatörleri)
- Adhezyon biyogenez inhibisyonu  
(bitki kökenli doğal ürünler)
- QS modülasyonu  
(furanon, savarin, deferipron)
- Bakteri dağılımını arttırma  
(alfa amilaz, 2-aminoimidazol, cis-2 dekonik asit)
- Fiziksel inhibisyon  
(fotodinamik tedavinin indüklediği hücre ölümü)
- Fagoterapi
- Nanoteknoloji
- Antimikrobiyal peptidler
- AMP taklid eden moleküller
- Bal



