

# Zor Olgular

## Alper ŞENER

# Kapanmayan ameliyat yeri...



- 70y, E, CABG, DM, Graft yerinde akıntılı yara...
- Sağ bacak graft yerinde... en geniş yeri 4 cm... uzunluğu 17 cm...
- VKI=28
- HbA1C=9.5
- 6 aydır devam ediyor...
- Her şey denenmiş?...
- Hasta Şanlı Urfa'lı...'Kapanmayan yarasın'



- 10 milyar exosom...
- Amniyotik membran...
- Bactrigras...
- Spunch...
- Orta basınçta sargı...

## TEK DOZ..

- Haftalık?
- Aralıklı?
- Daha yüksek doz?

Sıfır noktası



14.gün



21.gün



24.gün

### Gözlem

- Yara kenarlarında hafif kabarma
- Akıntıda artış
- Refleks...PO antibiyotik



31.gün

## Gözlem

- Akıntı daha az...
- Kapanma durdu?



34.gün

## Gözlem

- Akıntı daha az...ama var
- Hareket yeniden başladı



49.gün



59.gün

Gözlem...

- İyi gidiyor
- İşaretli alan hariç...



Amniyotik membran





SAĞLIK

## Kapanmayan yaralarından kök hücre tedavisiyle kurtuldu

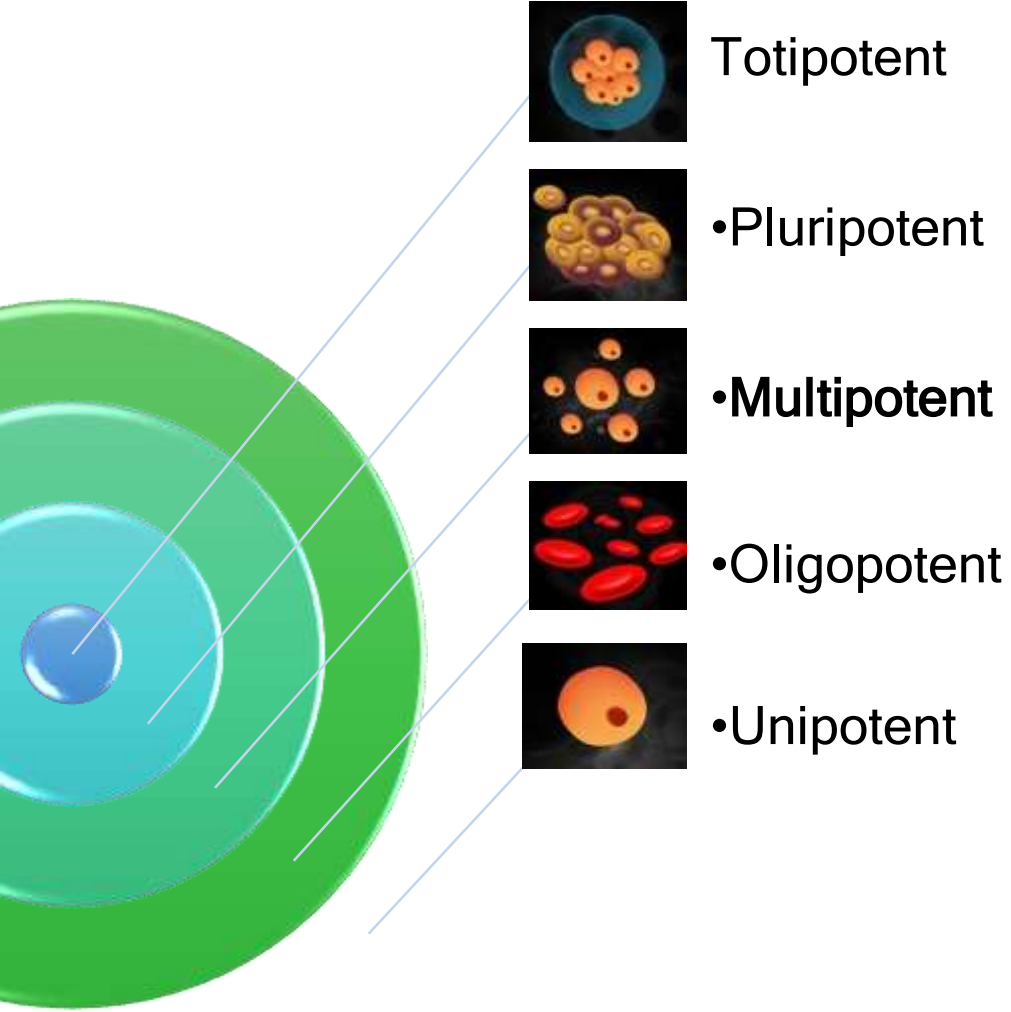
İzmir'de, bacağına 10 milyar kök hücre enjekte edilen 70 yaşındaki hasta, iyileşip eski günlerine döndü.

Tezcan Ekizler |

24.01.2024 - Güncelleme : 24.01.2024



## Farklılaşma Potansiyeline Göre 5 Tip Kök Hücre



## Kök Hücre

**Kök Hücre** ; Vücutta bulunan tüm hücrelere dönüşme

Potansiyeli olan ana hücrelerdir.

**Embriyonik ve Yetişkin Kök Hücre** olarak ikiye ayrılır.

Yetişkinlerdeki Kök Hücreler ;

Erişkin dokuları yenileyebilme yetisine sahiptir ve

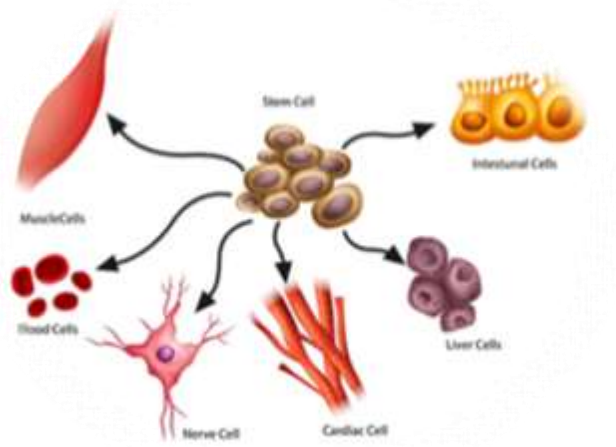
Vücudun onarımında görev alır.

Ülkemizde; Multipotent ( Mezenkimal Kök Hücreler ) yasal olarak serbestleştirilip kullanılmaktadır

| Kök Hücre Türleri            | Özellikler                                                               | Potensi Özellikler                       | Örnek Hücreler                                       |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Embriyonik Kök Hücreler      | Embriyonun iç hücre kümesinden elde edilir.                              | Tüm hücre tiplerine dönüşebilme yeteneği | Embriyonik Gövde Hücreleri                           |
| <b>Yetişkin Kök Hücreler</b> | Yetişkin dokulardan elde edilir.                                         | <b>Multipotent</b>                       | Mezenkimal Kök Hücreler<br>Hematopoetik Kök Hücreler |
| İndüklenmiş Kök Hücreler     | Yetişkin hücrelerin genetik olarak tekrar programlanmasıyla oluşturulur. | Pluripotent                              | İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücreler                 |

Science. 1998;282(5391):1145-1147. doi:10.1126/science.282.5391.1145 Cell. 2006;126(4):663-676. doi:10.1016/j.cell.2006.07.024 Science. 1999;284(5411):143-147. doi:10.1126/science.284.5411.143

# Mezenkimal Kök Hücrelerin Özellikleri



Homing Fenomeni

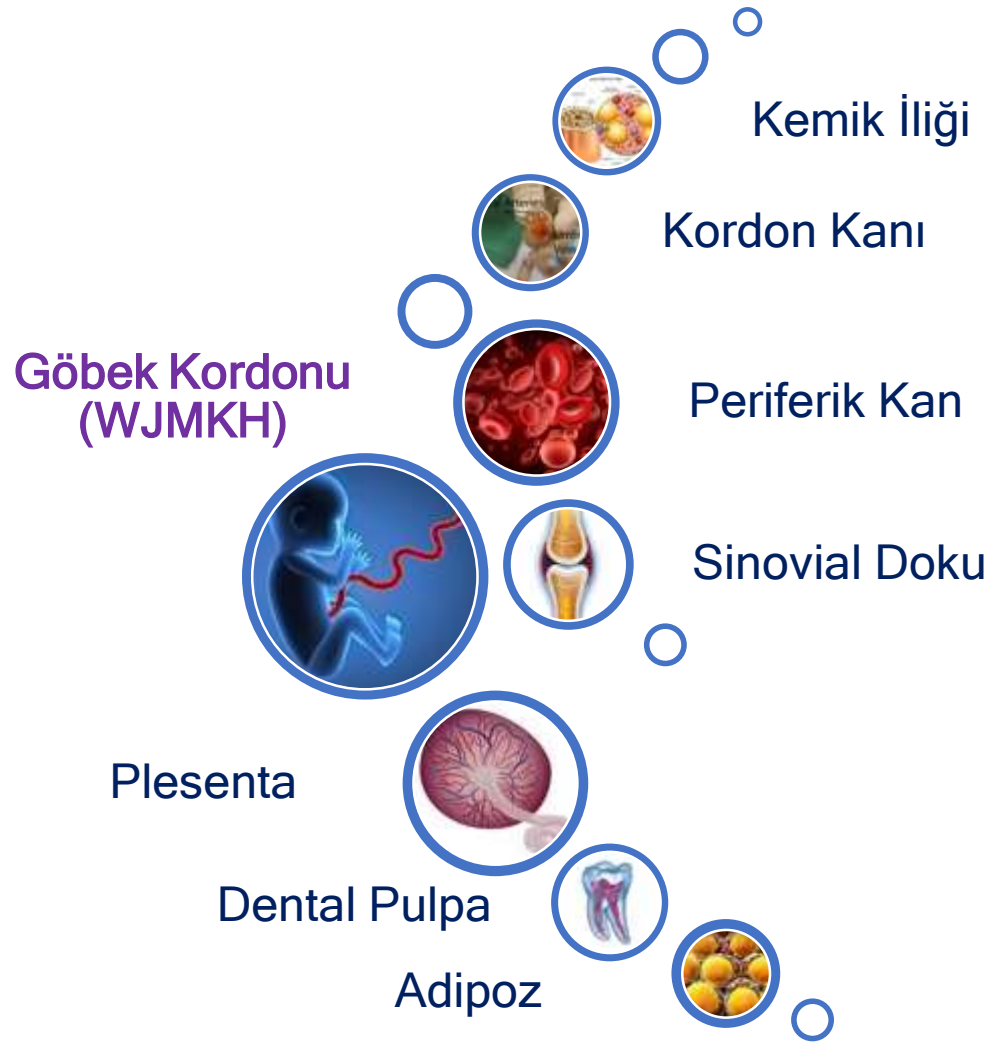
Kendiliğinden  
bir büyüme ortamına  
yerleşebilir

Başka tip hücelere  
dönüşebilir

Hasarlı dokuları  
yenileyebilir

Zedelenmiş bir  
dokuyu onarabilir

Çoğalma yeteneğine  
sahiptir



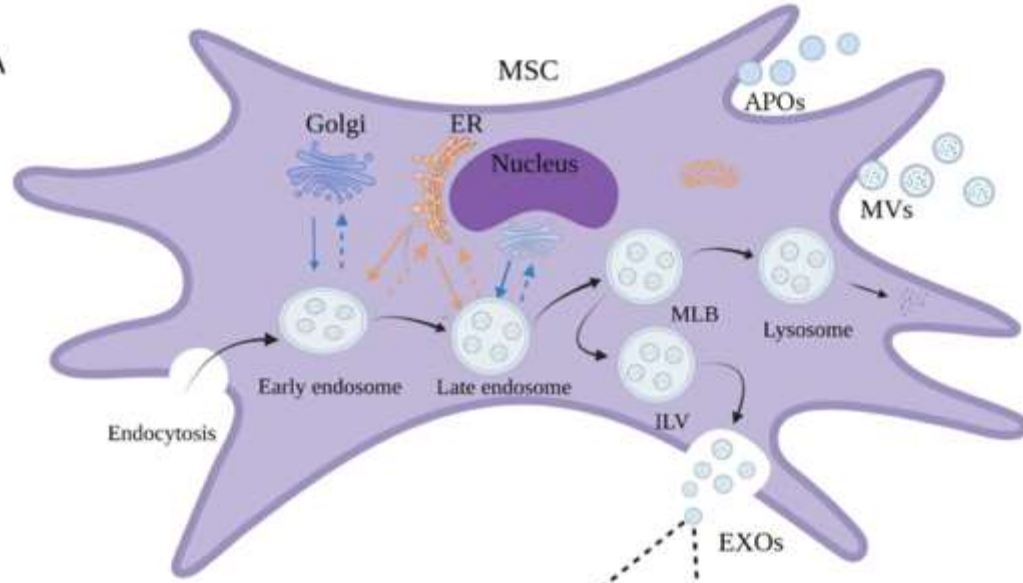
### Mezenkimal Kök Hücre;

hücrelerin bağ dokusunda bulunan **Erişkin Tip Kök Hücre**dir.

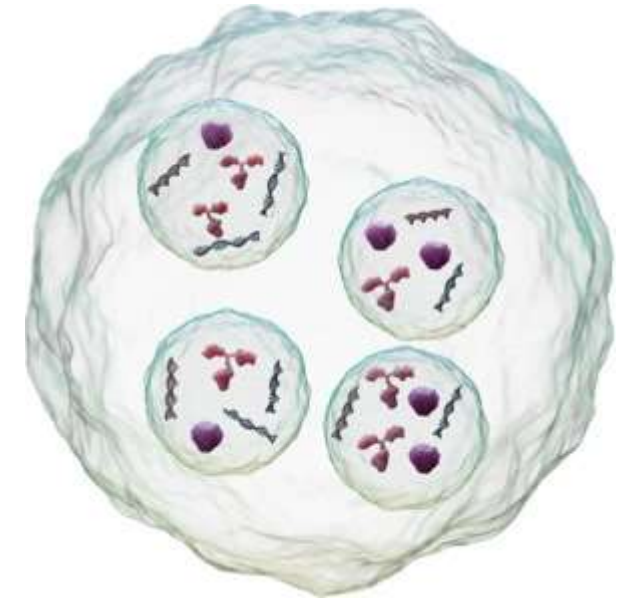
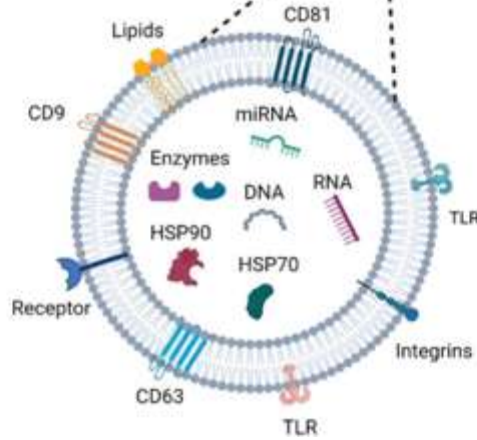
# Neden Göbek Kordonu Warton Jeli Mezenkimal Kök Hücre

- ✓ Yüksek hücresel içerik
- ✓ Kolay çoğaltılabilme
- ✓ İnvaziv olmayan toplama prosedürleri
- ✓ Düşük Patojenik Enfeksiyon Riski
- ✓ Daha Yüksek proliferasyon faktörü
- ✓ Daha düşük immünojenite
- ✓ Düşük Maliyet
- ✓ *Dış etmenlerden en az etkilenen ve genetik yapısı en stabil olduğu düşünülen mezenkimal kök hücrelerdir.*

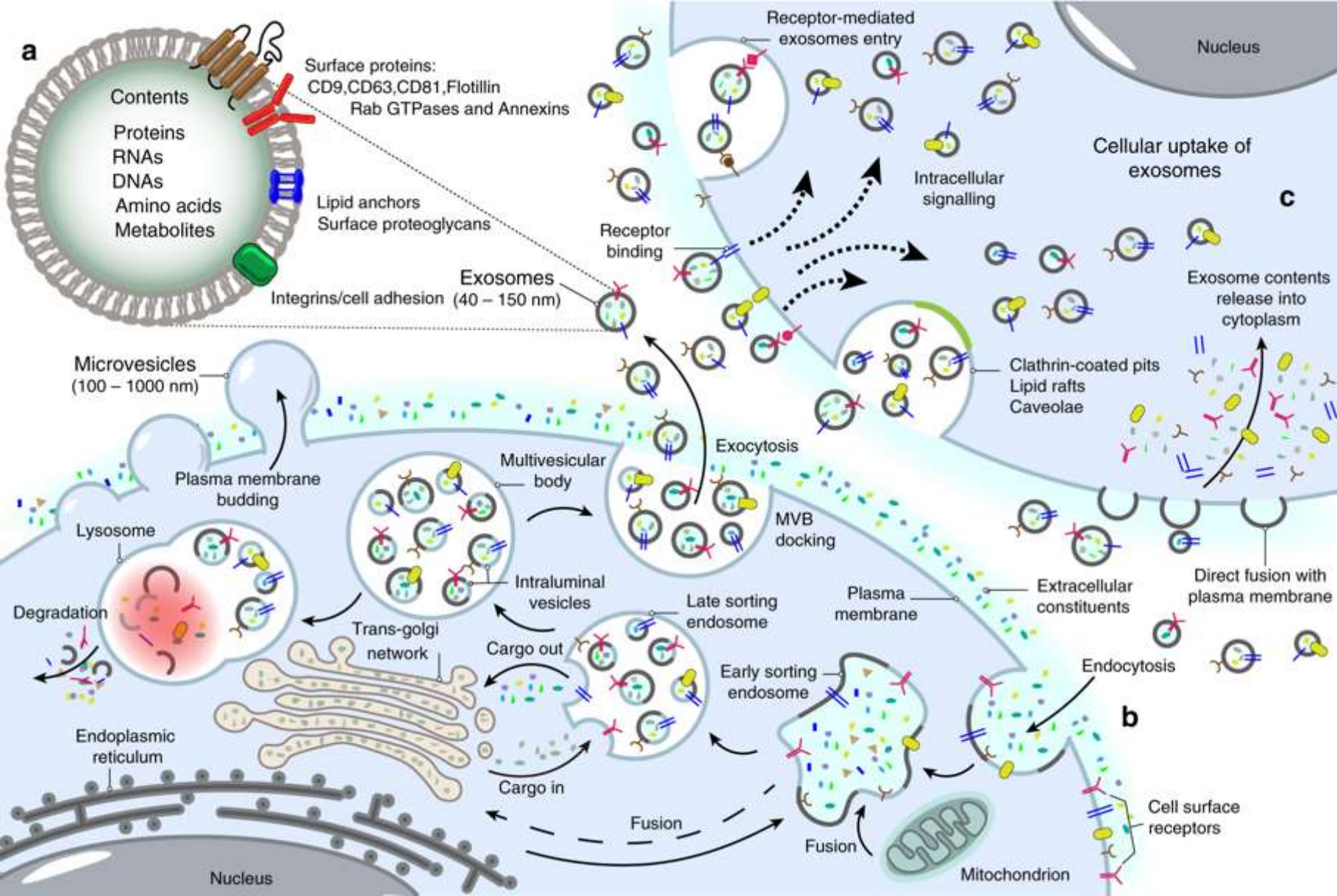
A



B



**Eksozomlar**; tüm hücrelerden salınan lipid yapıda zara sahip, genetik bilgiler, büyüme faktörleri ve proteinleri taşıyan, **40-150** nanometre çapında çok küçük keseciklerdir, Hücreler arası iletişimi sağlar, yakın ve uzak hücreler arasında hücre içi bilgilerin önemli düzenleyicileri olan molekülleri taşırlar.

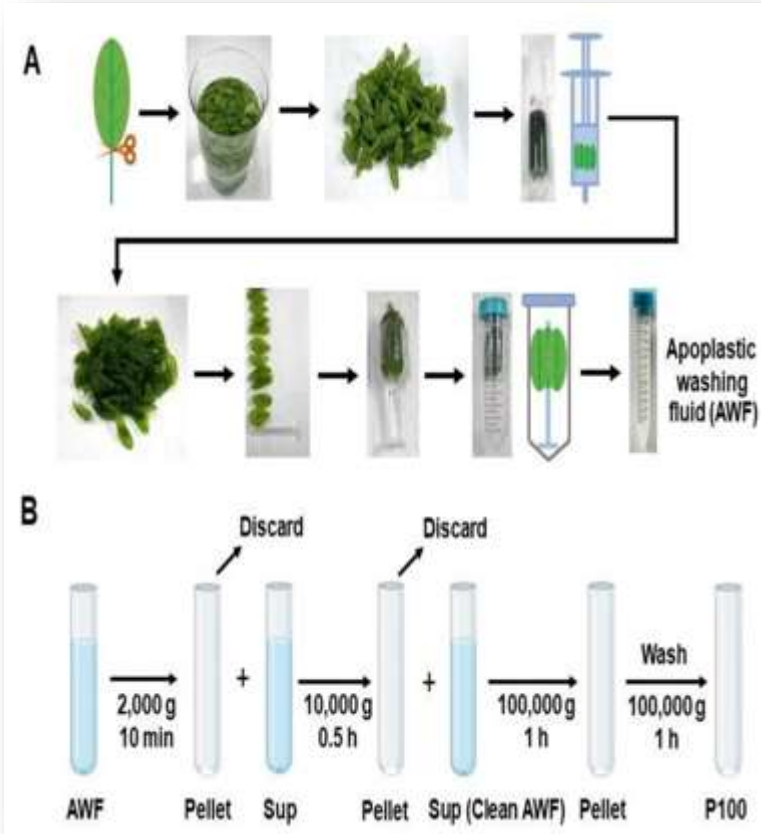


ExoCarta' da 1.500' lerin  
üzerinde **Protein** sayısı

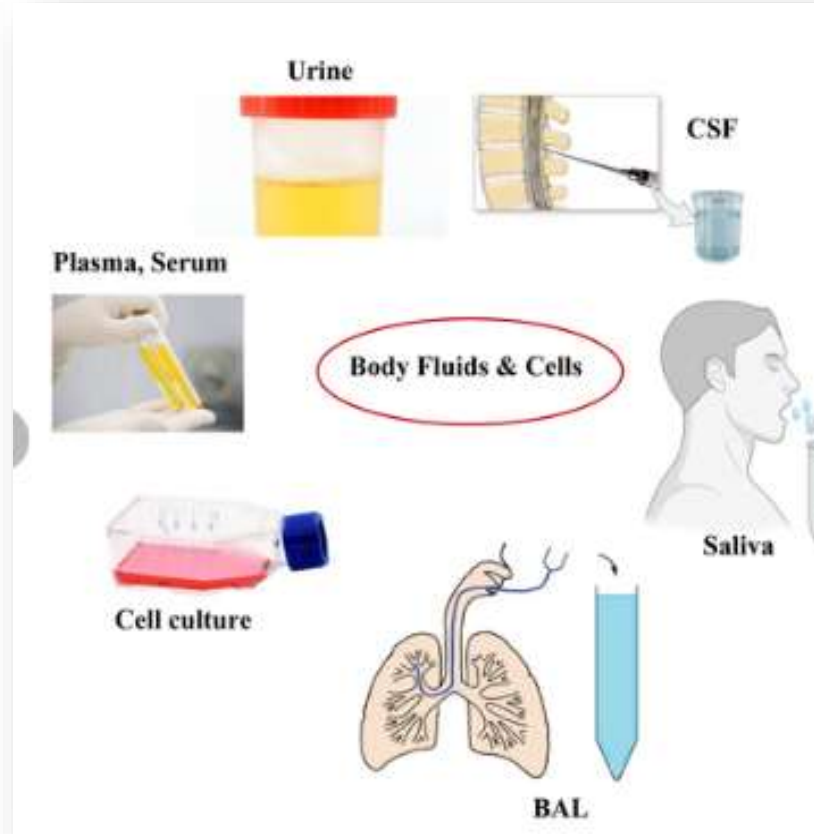
<http://exocarta.org/index.html>

Proteinler  
Büyüme faktörleri  
Lipidler  
mRNA  
miRNA  
Sitokinler  
Amino asitler

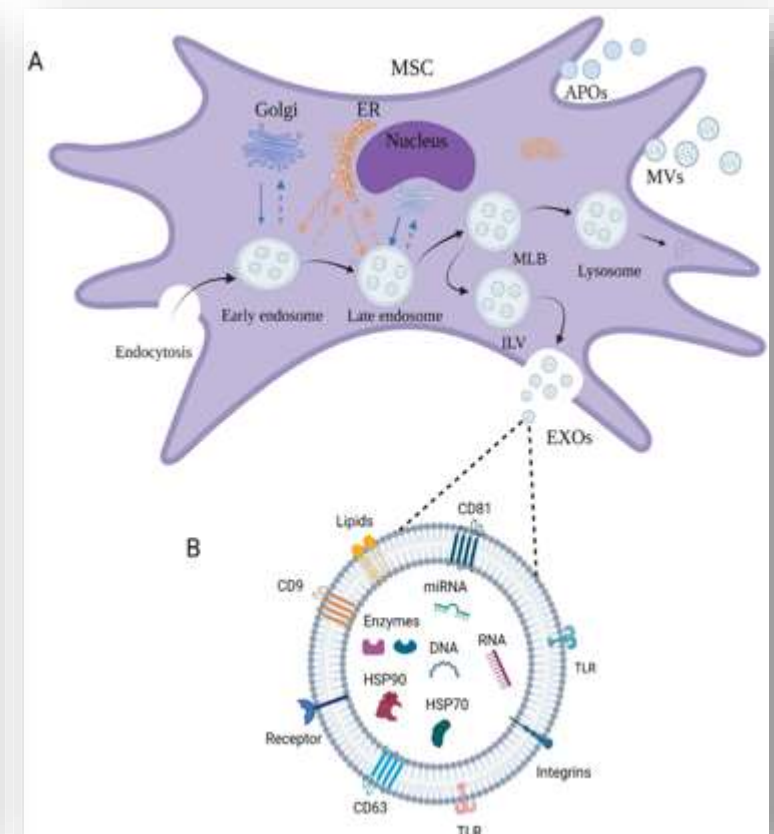
## BİTKİ ve HAYVAN KAYNAKLI



## OTOLOG ERIŞKİN SIVILARI



## MEZENKİMAL KÖK HÜCRELER



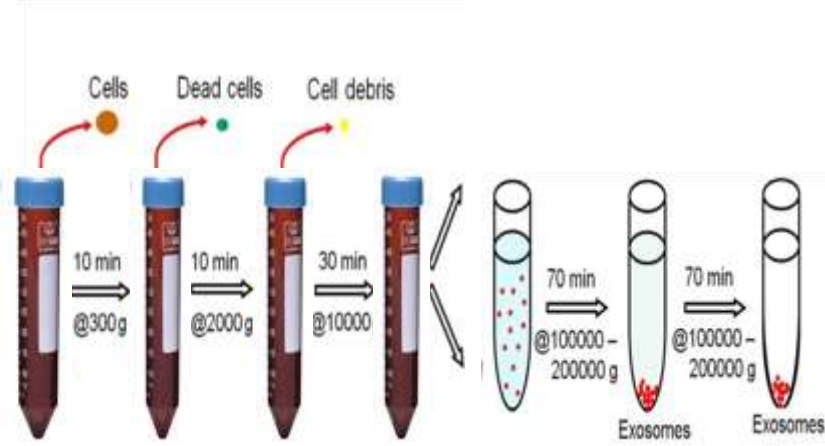
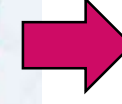
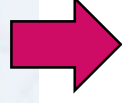
## Eksozom Kaynakları

## Eksozom İzolasyon Teknikleri

1. Ultrasonrifüj
2. Boyut Dışlama Kromatografisi
3. Polimer Esaslı Çöktürme
4. İmmünoafinite Yöntemiyle İzolasyon
5. Ultrafiltrasyon / SINIRLILIKLAR Hücre dışı veziküller, hücrenin en küçük moleküler bileşenleridir. Bu doğrultuda, hangi vezikülün ne amaçla elde edileceği ilk belirlenmesi gereken parametredir. Çünkü, izolasyon, saflaştırma ve elde edilen vezikülün doğrulanması için etkin tekniğin seçilebilmesi bu şarta bağlıdır.

conditioned medium

## Exosome Üretim Yöntemi



Ultrasantrifügasyon ile eksozom izolasyonu, hedef hücre ayırımında yüksek güvenilirlikli teknolojilerin başında gelmektedir. DOI:<https://doi.org/10.51123/jgehes.2023.90>

# UC MKH Exosome Özellikleri

Mezenkimal kök hücre eksozomları **HLA antijenleri** taşımadıkları için doku reddine sebep olmazlar. UC Exosome, **Allojenik** kullanım için uygundur.

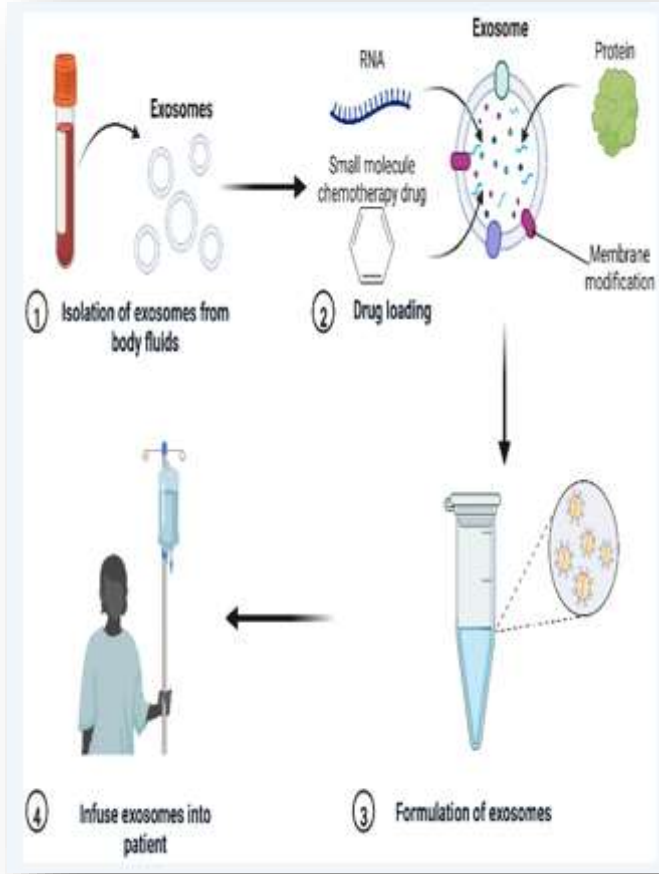
Protein içerikli olduğu için **laboratuvar ortamı haricinde uygun koşullarda ana yapısı bozulmadan kullanılabilir.**

**Hücre değildir**, hüresiz bir hücresel tedavi ürünüdür ve boyut olarak da hücrelerden daha küçük yapıdadırlar. Her türlü uygulama protokolü için elverişlidir.

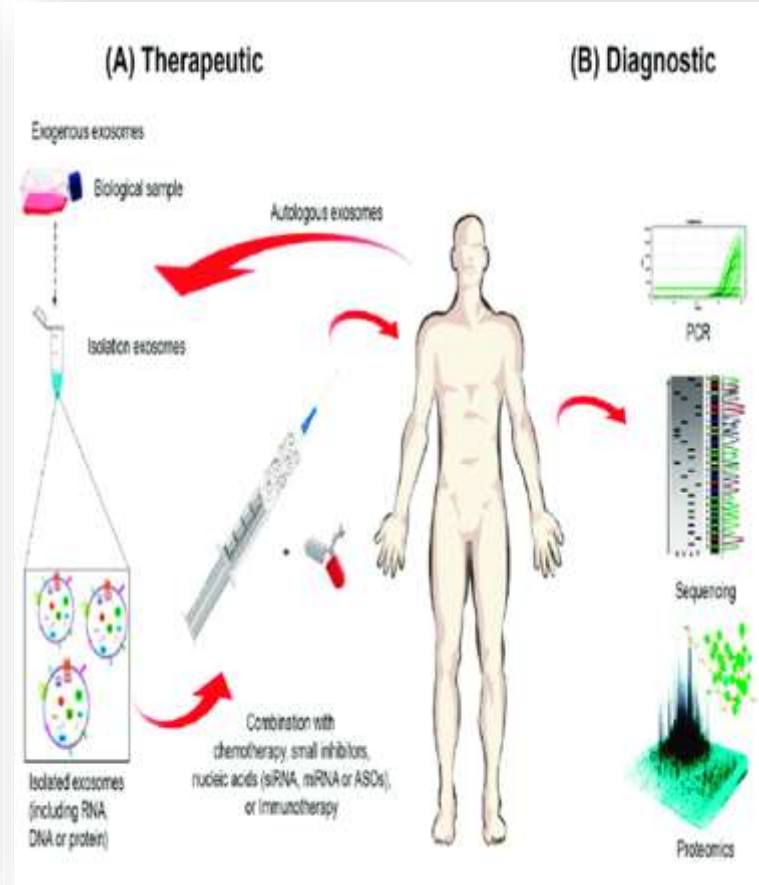
**Cerrahi işlem gerektirmez**, doğrudan enjekte edilebilen bir flakonda sunularak diğer hücresel tedavilere göre kullanım kolaylığı sağlar.

❖ Mezenkimal kök hücre eksozomları yeni doğan göbek bağı dokusundan elde edildikleri için hiçbir dış faktöre maruz kalmamış saf ve toksin içermeyen bir üründür. **Otolog hücresel tedavilerdeki hastaya bağlı hücre yaşı ve kalitesi göz önüne alındığında daha üstün bir tedavi yöntemidir.**

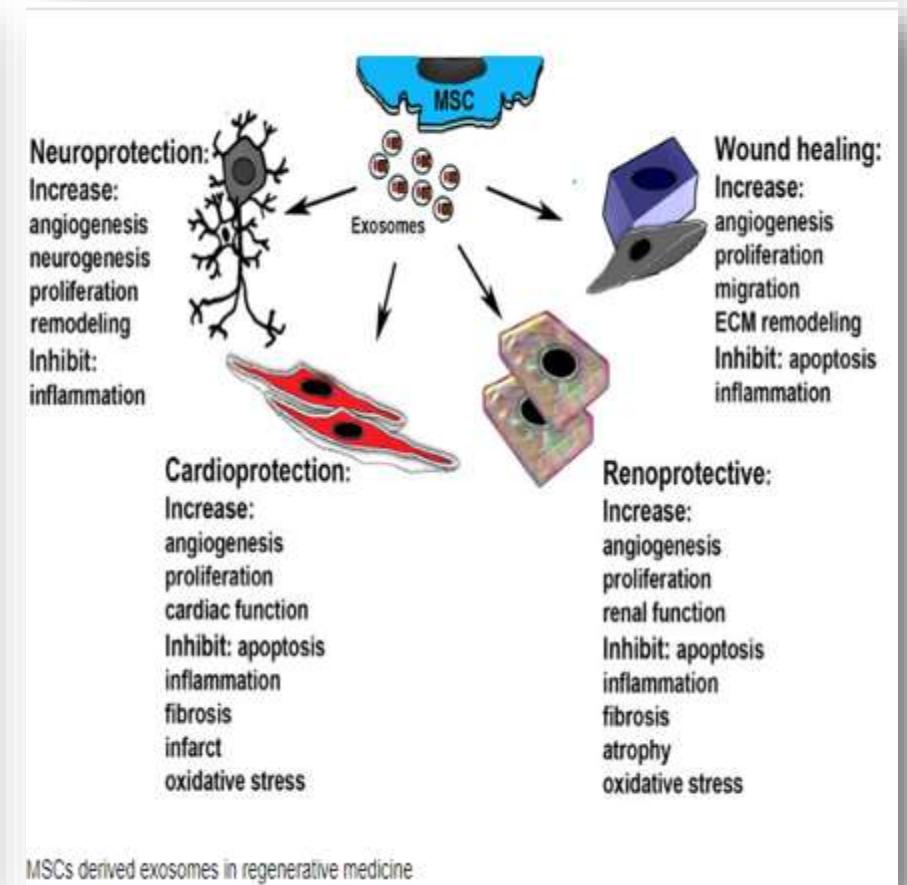
## İlaç Taşıma



## Enfeksiyon Hastalıkları



## Doku Rejenerasyonu ve Tamiri



## Kanser Tedavisi

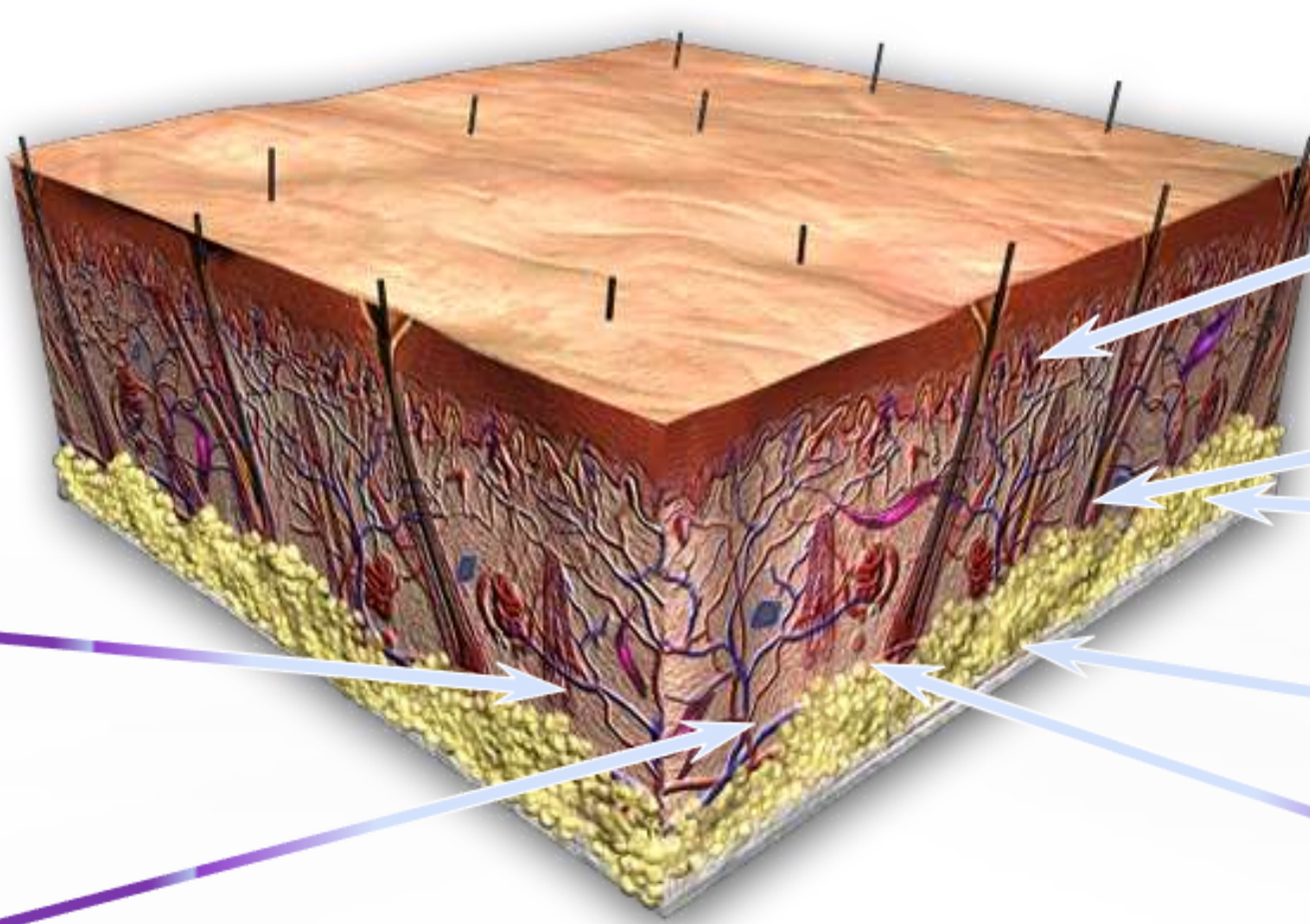
## Hastalık Tanısı

## EKSOZOMLARIN KULLANIM ALANLARI

➤ Epidermis

➤ Dermis

➤ Adipoz



Epiteliyal hücreler

Fibroblastlar

Ter Bezleri

Sebase Bezler

Kan damarları

Kıl folikülleri

Kollajen

## Exosome Etkileri

Mezenkimal kök hücre kaynaklı Exosome rejeneratif kabiliyeti nedeniyle Yara iyileşmesini arttırmakla beraber, yeni doku oluşumunu ve büyümeyi de uyarıcı etki göstermektedir.

- Anjiyogenezisi artırır
- Vaskülogenezisi indükler
- Epitelizasyonu uyarır
- İnflamasyonu ve immün yanıtı düzenler
- Hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü uyarır
- Hipertrofik skar oluşumunu minimize eder
- Dokunun yeniden yapılanmasını düzenler
- Ekstraselüler matriksteki kollajen miktarını artırır
- Aktif granülasyon dokusunun yükselmesine destek sağlar
- Proliferasyon artar. Yeni hücrelerin uyarımı ve bölünmesi ile hızlı bir şekilde granülasyon dokusu oluşmaya başlar



# AmnionGraft

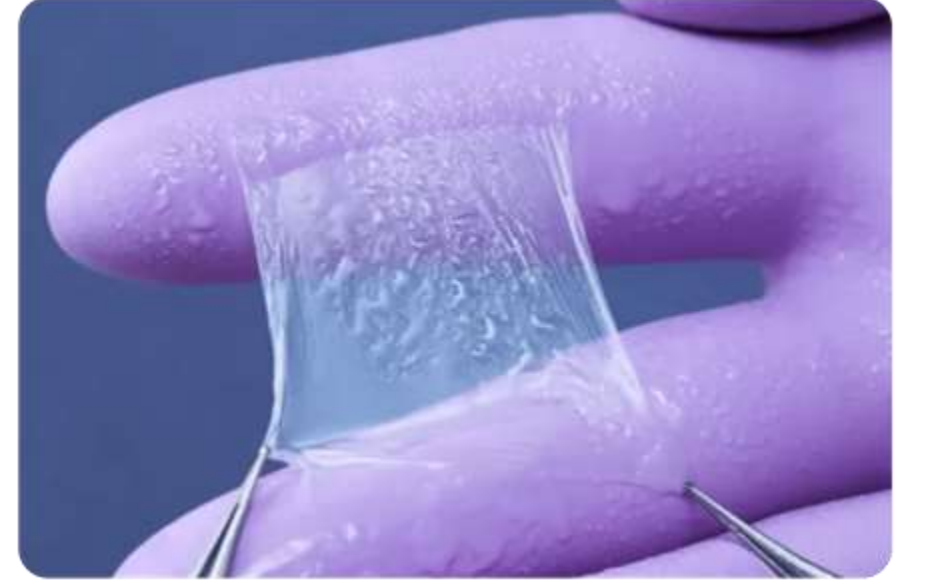


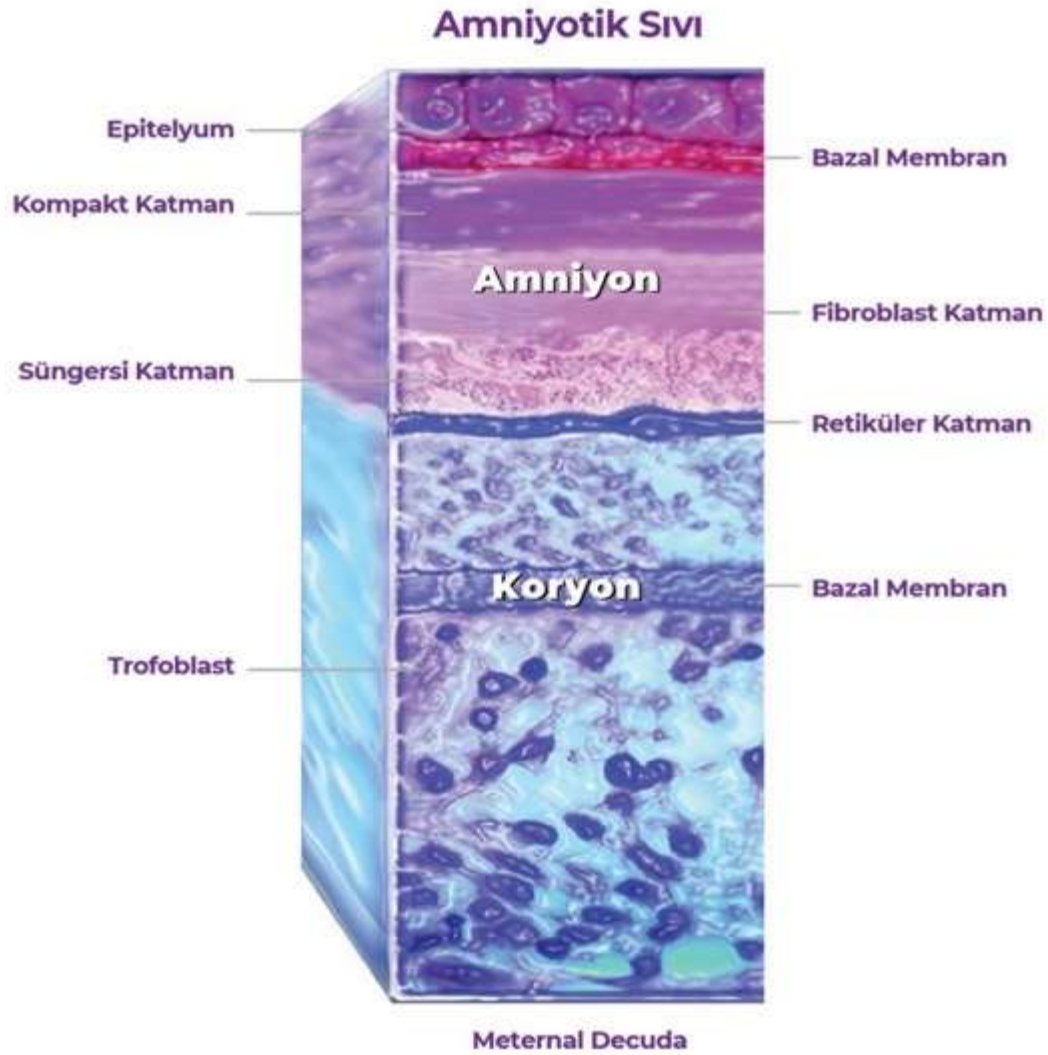
- Amniyotik membran, fetal membranlardan köken alan plasentanın en iç katmanıdır.
- Yarı saydam ve esnek yapıdadır.
- Histolojik olarak 0,02mm X 0,5mm kalınlığındadır.
- Membranın en dış yüzeyinde kök hücreler bulunur.
- Anne karnındaki gelişim boyunca bebeğe en yakın dokudur ve fetal gelişim sırasında immün ayrıcalıklı bir koruyucu bariyer görevi görerek bebeği herhangi bir zarardan korur.

Bünyesinde bir çok; Büyüme faktörünü, Steroid hormonlarını (östrojen, progesteron), Hidrolitik enzimleri, Oksidasyon-redüksiyon enzimlerini, Sekonder enzimleri ve daha bir çok büyüme faktörünü bulunduran, amniotik membran, “**canlı enzim müzesi**” olarak nitelendirilmektedir.

# AmnionGraft

DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.136596





|                                 |                                                        |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Bazal Membran</b>            | Tip 3, 4, 5 Kollajenler, Laminin, Fibronektin, Nidojen |
| <b>Kompakt Katman</b>           | Tip 1, 3, 5, 6 Kollajenler, Fibronektin                |
| <b>Fibroblast Katman</b>        | Tip 1, 3, 5 Kollajenler, Laminin, Fibronektin, Nidojen |
| <b>Orta ( Süngersi Katman )</b> | Tip 1, 3, 5 Kollajenler, Proteoglikan                  |
|                                 |                                                        |
| <b>Retiküler Ağ Katman</b>      | Tip 1, 3, 4, 5, 6 Kollajenler, Proteoglikan            |
| <b>Bazal Membran</b>            | Tip 4 Kollajen, Fibronektin, Laminin                   |
| <b>Trofoblast</b>               |                                                        |

# Etki Mekanizması

Amniyotik Membranda bulunan;

- Büyüme Faktörleri,
- Sitokinler,
- Peptitler ve Etkileri

|                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Doku Onarımı ve Yara İyileşmesi                | <ul style="list-style-type: none"><li>• Epidermal GF (EGF)</li><li>• Vascular Endotelial GF (VEGF)</li><li>• Keratinocyte GF (KGF)</li><li>• Fibroblast GF (FGF)</li><li>• Hepatocyte GF (HGF)</li><li>• Platelet-derived GF (PDGF)</li><li>• Transforming GF Alpha &amp; Beta (<math>TGF\alpha</math> &amp; <math>TGF\beta</math>)</li><li>• Angiotensin, Interleukin 8 (IL-8)</li></ul> |
| Skar, Fibrosiz, Keloid ve Yara Oluşumunu Önler | <ul style="list-style-type: none"><li>• Transforming GF Beta (<math>TGF\beta</math>)</li><li>• Hepatocyte GF (HGF)</li><li>• Interleukin 10 (IL-10)</li></ul>                                                                                                                                                                                                                             |
| Anti - İnflamatuar                             | <ul style="list-style-type: none"><li>• Interleukin 10 (IL-10)</li><li>• Interleukin 1 Receptor Antagonist (IL-1RA)</li><li>• Prostaglandin 2 (PGE2)</li></ul>                                                                                                                                                                                                                            |
| Anti - Bakteriyel                              | <ul style="list-style-type: none"><li>• Cathelicidin</li><li>• Defensins</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Anti - Mikrobiyal                              | <ul style="list-style-type: none"><li>• Elafin (SKALP)</li><li>• Secretory Leukocyte Proteinase Inhibitor (SLPI)</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                |

Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu (IWGDF)  
Diyabetik Ayak Korunma ve Yönetimi Pratik Rehberi

## Öneri Listesinde

### 5. Lokal yara bakımı

- Orta düzey iskemisi olan veya olmayan yaralarda plasental membran allogrefti

9. Uygun yara bakımına rağmen yara boyutlarında bir küçülme olmadığında plasenta kaynaklı ürünlerin yardımcı tedavi olarak kullanımı (zayıf öneri, düşük düzey kanıt).



Pratik  
Rehberler

7 Rehber

Geliştirme ve  
Yöntem



# İnsanın ters gitmeye işi muhalebi yerken kırılır dişi

Kronik yarada kontrol altına alınmayan enfeksiyon



- İskemi
- Osteomyelit



Amputasyon

# Mortal Combat...

## Uyumsuz hasta...Bahtsız hekim...

- 52y, E, CABG, DM, insülin kullanıyor, 120 kg
- Nöropati, retinopati, sol bacdktan periferik vasküler girişim (by-pass)
- Bypass sonrası...torakotomi bölgesinde 4 ay açık yara, 1 ay yoğun bakımda
- Hba1c= 9.2
- Sol ayakta iki bölgede 6 aydır yara, osteomyelit (+)?
- 1. yara birinci metatarsofalangeal eklem bölgesinde 4x5 cm grade 2, eksüdatif, enflamasyon var, yara çevresinde kısmi granülasyon var
- 2. yara ayak başmak lateralinde 2x3 cm grade 2
- Hollanda'da diz altı amputasyon önerilmiş! ... Hasta kabul etmemiş...
- Doppler olağan!?

Meropenem + Teikoplanin



|          | BK (%PNL)    | ESH | CRP |
|----------|--------------|-----|-----|
| 1. hafta | 21,700 (%85) | 60  | 56  |
| 2. hafta | 11.200 (%68) | 52  | 54  |
| 3. hafta | 11.300 (%62) | 43  | 56  |
| 4. hafta | 9.300 (%65)  | 30  | 10  |

AB tedavisine iyi yanıt

|          | BK (%PNL)   | ESH | CRP |
|----------|-------------|-----|-----|
| 5. hafta | 7.800 (%57) | 20  | <5  |
| 6. hafta | 9.200 (%42) | 21  | <5  |
| 7. hafta | 7.180 (%41) | 19  | <5  |
| 8. hafta | 6.000 (%41) | 18  | <5  |

## Metabolik durum kontrol altında

| Hafta    | BUN | Kreat | eGFR | AST | ALT | GGT | T.Bil |
|----------|-----|-------|------|-----|-----|-----|-------|
| 1. hafta | 24  | 0.7   | 82   | 22  | 26  | 65  | 0.9   |
| 2. hafta | 19  | 0.8   | 78   | 22  | 29  | 44  | 0.8   |
| 3. hafta | 20  | 0.9   | 77   | 32  | 31  | 47  | 1.0   |
| 4. hafta | 23  | 0.9   | 79   | 22  | 23  | 56  | 0.9   |
| 5. hafta | 24  | 0.6   | 87   | 23  | 23  | 59  | 0.6   |
| 6. hafta | 20  | 0.7   | 90   | 26  | 27  | 55  | 1.1   |
| 7. hafta | 20  | 0.7   | 98   | 23  | 21  | 50  | 0.9   |
| 8. hafta | 20  | 0.8   | 94   | 21  | 21  | 34  | 0.9   |

**2. Hafta**



**4. Hafta**



**6. Hafta**



**Lokal yara bakımı+AB**  
**-Crystalin**  
**-W cura D ve G kombine**

🏠 > Güncel > Hollanda'da yaşayan diyabet hastası İzmir'de sağlığına

## Hollanda'da yaşayan diyabet hastası İzmir'de sağlığına kavuştu

Diyabetten kaynaklı yaralar nedeniyle Hollanda'daki doktorların ayağının kesilmesini önerdiği hasta, Türkiye'de uygulanan tedaviyle yaralarından kurtulmaya başladı

Kaynak: AA

29.06.2022 16:24

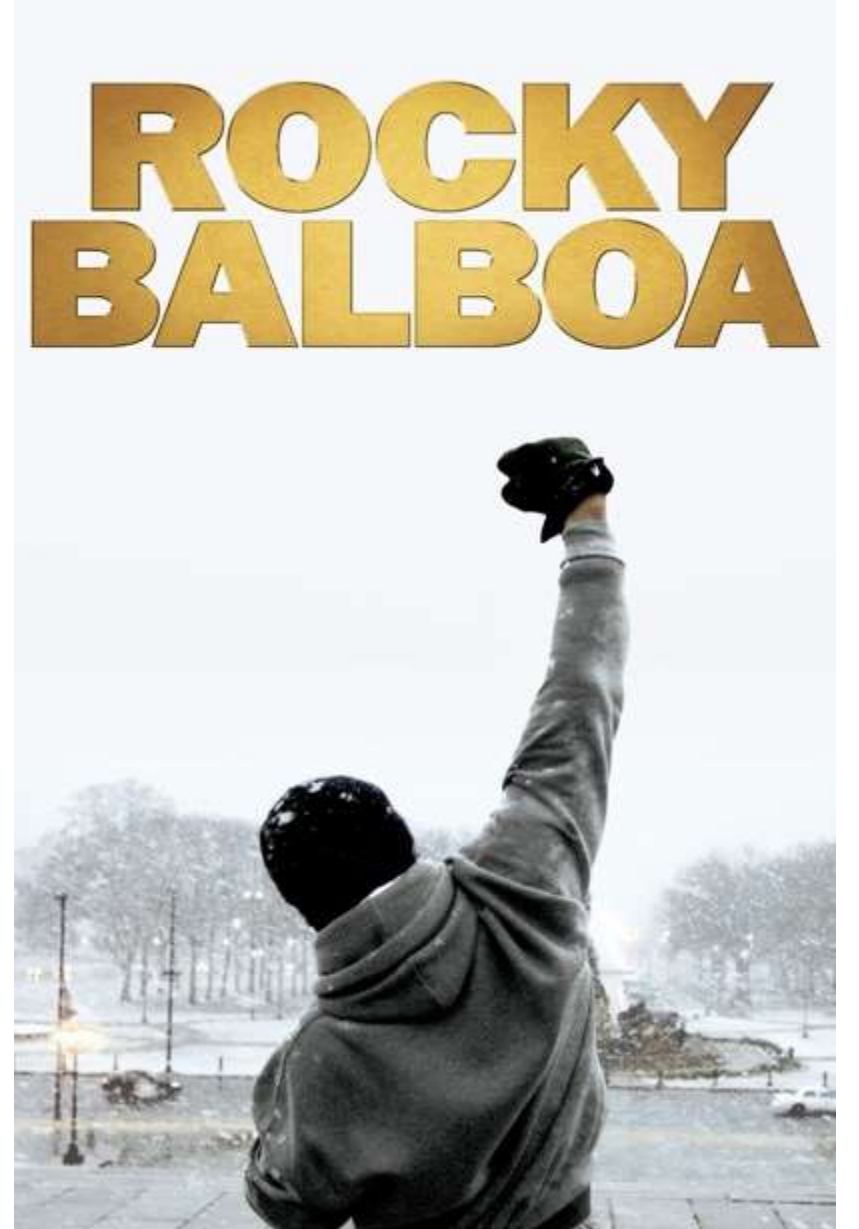


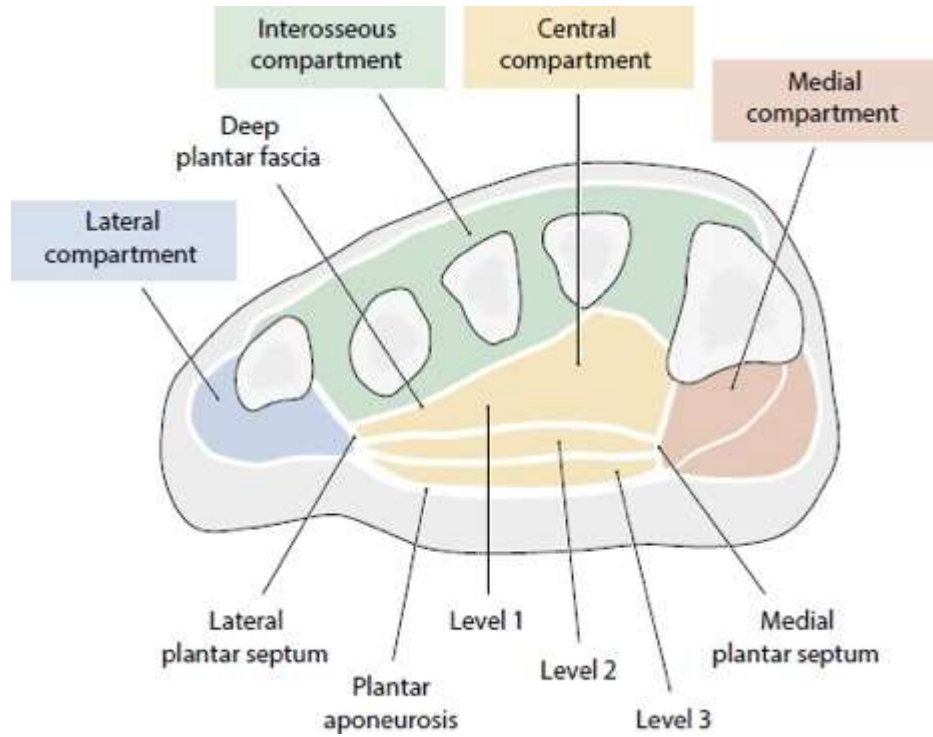
Ziya Özaydın - Prof. Dr. Alper Şener

# İkinci ayda tedavi

- Peroral klindamisin + siprofloksasin toplam tedavi 12. hafta devam
- 10. haftaya kadar pansuman aynı
- Sadece ayak tabanında 2x2cm yara kaldı...
- Hasta kontrolleri **aksatmaya** başladı

Yara bakımı ağır siklet boks maçı gibi...  
Tam kazandım derken kaybedebilirsiniz...  
Hatta burada siz hafif sikletsiniz yara ağır siklet...  
Siz yada hasta gevşediği anda... nakavt gelir...





**14. hafta**

Teletıp  
Böyle oldu...





- 14. haftaya kadar sorun yok...
- 15. hafta seyahat off loading kullanmadan
- Plaj-deniz-gece gezmeleri ...
- Dönüşte 5. parmak lateralde ve parmakta ödem

# ALT EKSTREMITE ARTERİYEL VS VENÖZ SİSTEM RDUS, TEK TARAFLI

- Arteriyel sistem olağan,
- Sağ alt ekstremitte derin venöz sistemi ana femoral venden distalde trifurkasyon seviyesine kadar patent olarak izlenmektedir. Kompresyona yanıt tamdır. Akut DVT ile uyumlu bulgu saptanmamıştır.
- Sağ kruris medial kesimde daha belirgin olmak üzere cilt altı yumuşak dokularda belirgin ödem ve ekojenite artımı dikkati çekmektedir (selülit?).

***MR TANI: Diyabetik öyküsü bilinen olguda 1. parmak distal falanksta osteomyelit komponentinin eşlik ettiği yine aynı bölgede plantar yüzde fistülizasyon ve ülserasyonun bulunduğu ayak plantar ve dorsal bölümünü ilgilendiren yumuşak doku enfeksiyonu ile ilişkili bulgular. 1. parmak distal falanksta osseöz etkileşim. Kalkaneus anterolateral bölümünde kemik iliği ödem paterni.***

- Üşüme titreme –ateş (septik)
- Ayakta şişme
- Hospitalizasyon sistemik AB+HBO (6 hafta)
- Meropenem + teikoplanin+ metronidazol (başlangıç)
- Debridman – ayak tabanı

|           | BK (%PNL)    | ESH | CRP |
|-----------|--------------|-----|-----|
| 14. hafta | 32,700 (%85) | 55  | 146 |
| 15. hafta | 21.600 (%72) | 52  | 90  |
| 16. hafta | 9.200 (%67)  | 32  | 56  |
| 17. hafta | 9.300 (%65)  | 28  | 10  |
| 18. hafta | 7.100 (%41)  | 22  | 10  |
| 17. hafta | 4.500 (%30)  | 22  | 12  |

Doku biyopsisi kültürü...*P.aeruginosa* (Pan rezistan)



28. hafta



Sonuç...Diz altı ampültasyon



KİNOLONLAR

AB DİRENÇLİ BAKTERİ

15 28

KARBAPENEMLER

ANTİPSEUDOMONAL  
PENİSİLİNLER

POLİMİKSİN

# EPİDEMİYOLOJİ TÜRKİYE

## Karbapenemaz pozitif Enterobacteriaceae

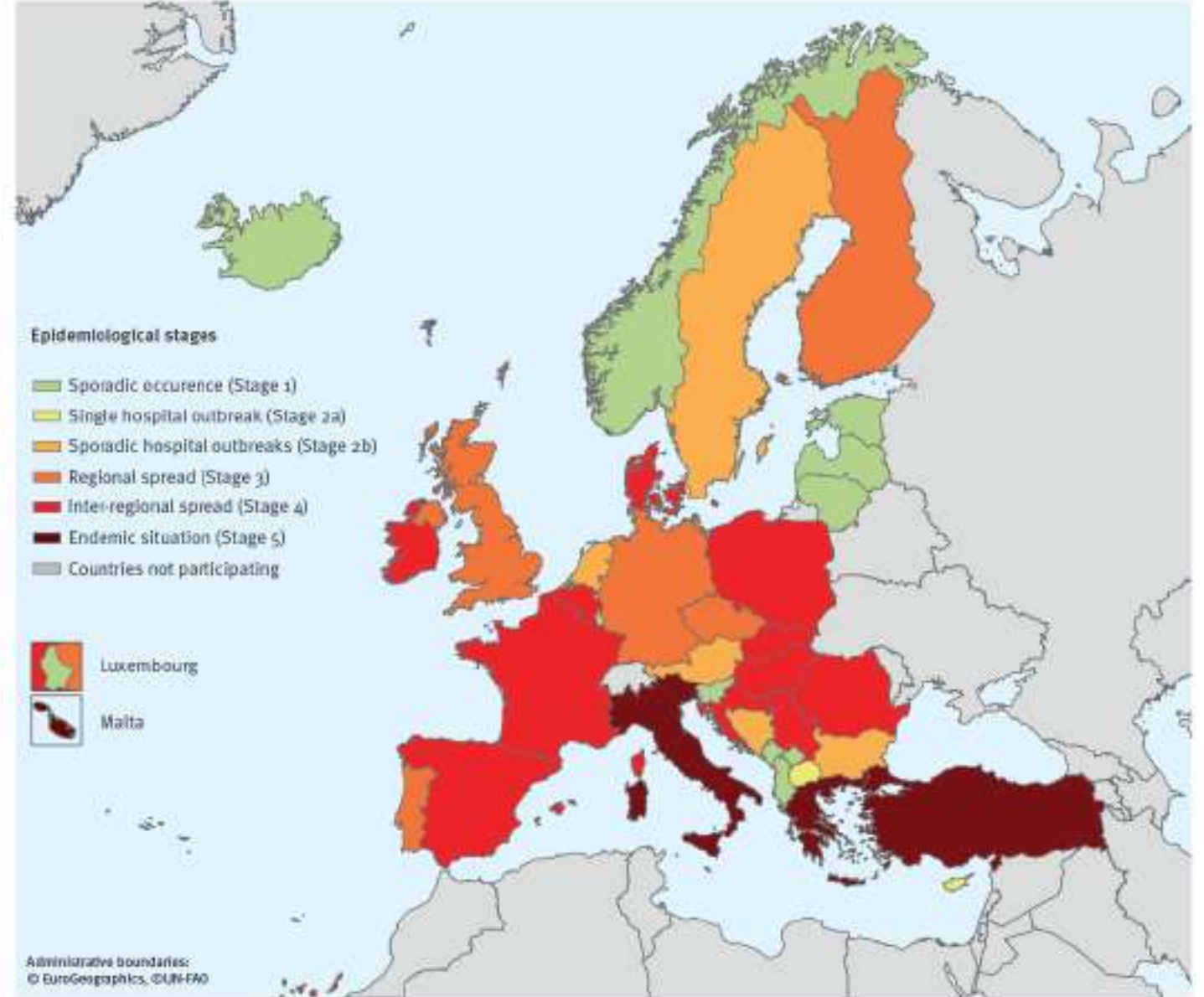
- Avrupa Birliği bölgesinde endemik ülkeyiz!
- İtalya ve Yunanistan ile birlikte

*K.pneumonia* >%50

*P.aeruginosa* %25-50

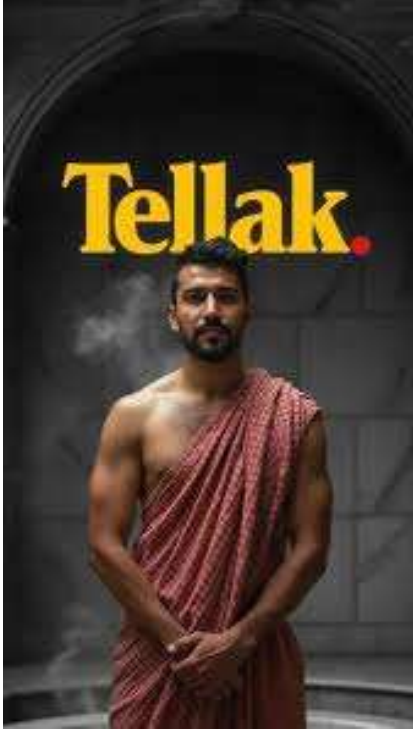
*Acinetobacter* spp >%50

ECDC. CRE Second update. Rapid risk assesment.2019,2021,2022,2023



Bu bakteriler derin dokuya ulaşmamalı

Yaşarken yapılmayan hijyen sonradan tamamlanır...



Yara bakımında hijyen maksimum önemli ve önceliklidir...

Bir diğer sorun...vasküler yatak...



Yeterli MIC düzeyinde AB dokuya geçemiyor?

Bakteriyel seleksiyon ↑

Dirençli bakteri ↑



DEBRİDMAN

ÖLÜ BOŞLUKLARIN GİDERİLMESİ-AÇILMASI

BAKTERİ YÜKÜ ↓

DOKU HİPOKSİSİ ↓

YARA TAKİBİ VE TEDAVİSİ =JENGA OYUNU  
NE YAPTIĞINIZDAN ÇOK SIRALAMASI ÖNEMLİDİR



# YARANIN TAM KAT KAPANMASI



S

SOSYAL FAKTÖRLER

R

REJENERASYON-HÜCRESEL AKTİVİTE

E

EPİTELİZASYONUN UYARILMASI

M

NEM DENGESİNİN SAĞLANMASI

I

ENFEKSİYON -ENFLAMASYONUN KONTROLÜ

T

DOKU YÖNETİMİ-DEBRİDMAN-  
REVASKÜLERİZASYON