

UYGULAMALI YARA BAKIM KURSLARI

/ 2025-2026

24-25 EKİM 2025 / DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ



- Büyüme Faktörleri
- Hücresel Tedaviler
- Hiperbarik-Topikal Oksijen
- Plasma
- GETAT

Alper ŞENER

Diyabetik ayak ülseri varlığı 5 yıllık mortaliteyi 2.5 kat arttırıyor

Walsh JW, Hoffstad OJ, Sullivan MO, Margolis DJ. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. Diabet Med 2016;33:1493-8.

Diyabetik ayak ülserlerinin >%50 enfekte...

Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis 2012;54(12): e132-e173. 12.

Orta / Ağır Diyabetik ayak enfeksiyonlarının ortalama %20'si amputasyon ile sonuçlanıyor...

Ülsere eşlik eden periferik arter hastalığı enfeksiyon ve amputasyon riskinin arttıran en önemli bağımsız risk faktörü

Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. N Engl J Med. 2017 Jun 15;376(24):2367-2375. doi: 10.1056/NEJMra1615439. PMID: 28614678.

Basit ülserlerde 5 yıllık mortalite %30, amputasyon sonrası mortalite %70, renal replasman tedavisi alanlarda 2 yıllık mortalite %74...

Armstrong DG, Tan TW, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers: A Review. JAMA. 2023 Jul 3;330(1):62-75. doi: 10.1001/jama.2023.10578. PMID: 37395769; PMCID: PMC10723802.

ABD-diyabetik ayak ülserinin yıllık tedavi maliyeti 9-13 milyar dolar

22.3 milyon DM hastası, 245 milyar dolar ilaç-tedavi gideri...176 milyar dolar sağlık, 69 milyar dolar iş gücü kaybı

Tedavi maliyeti diyabetik ayak ülseri

- İlk tanı anında ortalama 4,595 ile 35,000 dolar
- Ülser varlığı göre ortalama yıllık hasta başına 11,710- 16,883 dolar ek maliyet

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

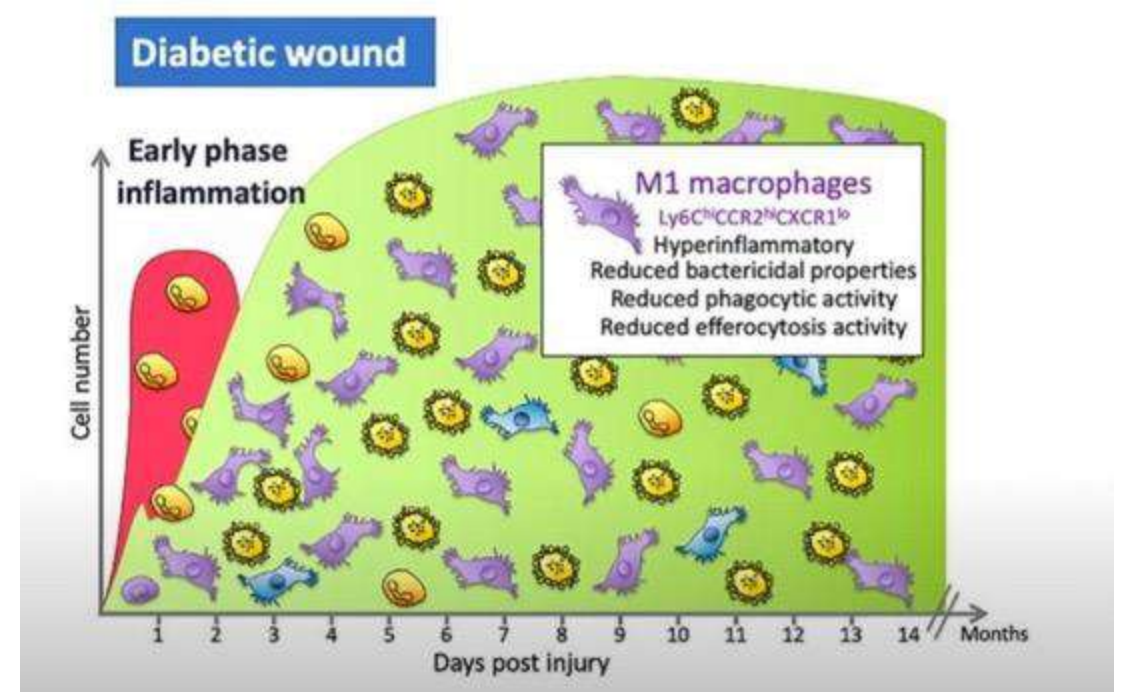
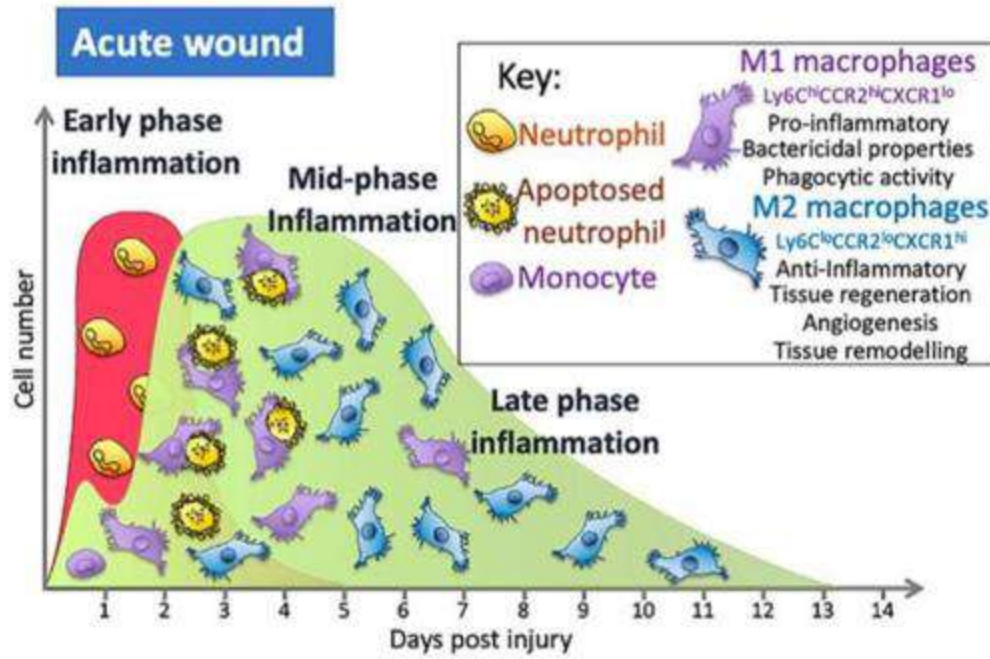
Konvansiyonel ülser tedavisi?

- Medikal...AB, antiagregan, KŞ regülasyonu...
- Cerrahi...debridman, flap, graft...ampütasyon...
- Makrovasküler onarım... girişimsel kapalı, açık cerrahi...
- Mikrovasküler onarım?
- Nöropati...ağrı varsa...medikal, cerrahi
- Nöroprotektif ? Nöropreservatif yöntemler?
- Yükten kurtarma...
- Eğitim...hasta, yakını...
- Pansumanlar ve diğer yöntemler ...

İleri düzey yara bakım/tedavisi?

- HBO
- Doku iskeletleri
- Büyüme faktörleri
- TWOT
- Plazma
- Hücresel tedaviler

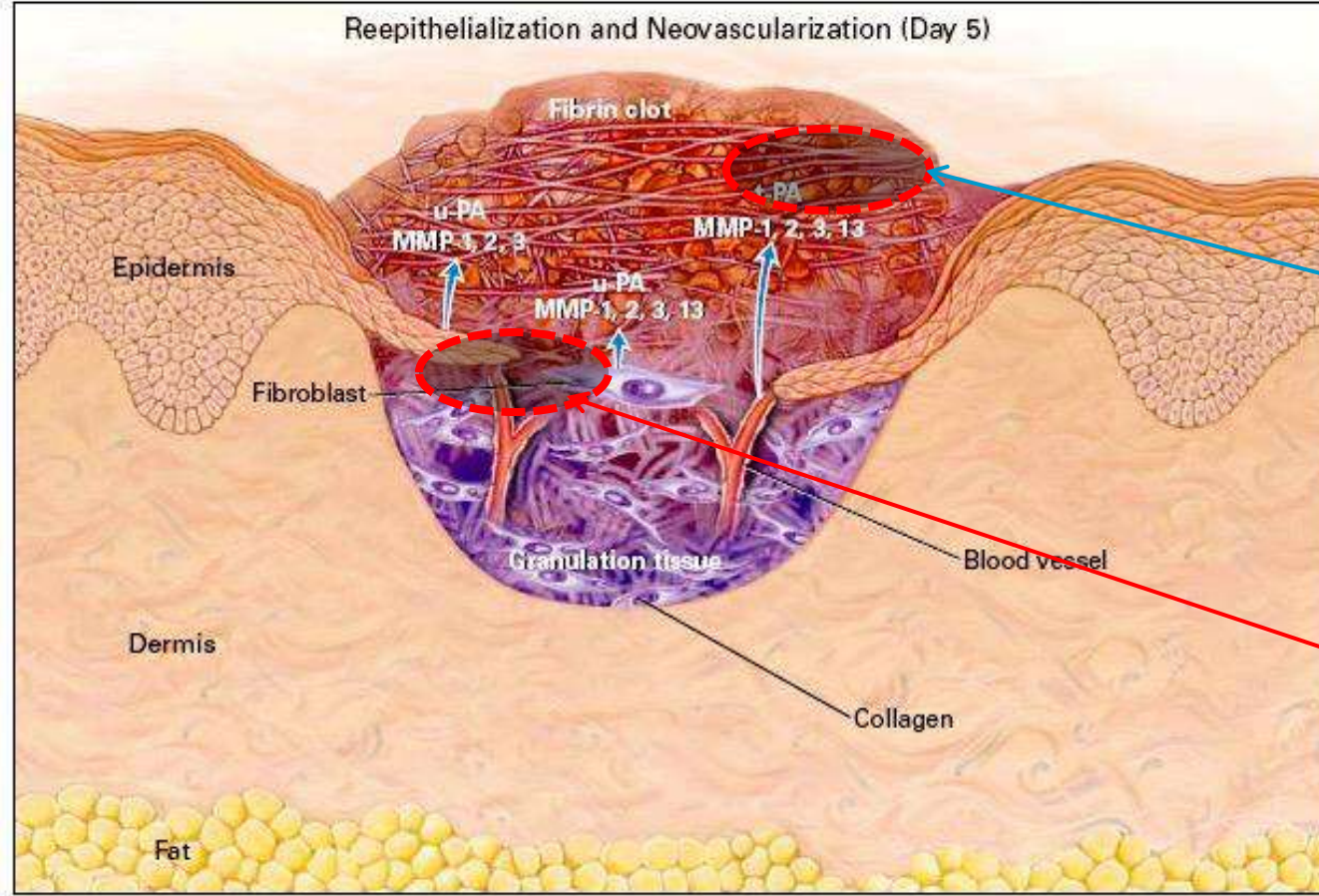
Bir yara neden iyileşmez?



- Nötrofil, mast hücre artışı, inflamatuvar yanıt artışı
- Arteriyel okluzyon ve mikrosirkulasyon yetmezliği
- Mikrosirkülasyonda kaçaklar
- Angiogenez bozulması...
- Fibroblast aktivitesi bozulması...
- Hipoksik doku hasarı... oksidatif stress
- ECM organizasyonu kötü, persistan inflamasyon
- M2 ye dönüş azalması...bozulmuş fibroblast aktivitesi

Kronik Yarada Oksijen Seviyesi Düşüktür

- Hipoksik ortam
- Biyofilm
- Fibrinöz eksüda
- Bozulmuş granülasyon
- Doku yıkım enzimleri (sitokromoksidaz, matriks metalloproteinaz, kollajenaz, hyalülonidaz)
- Yarım-yamalak oluşan kollajen lerin yıkımı...



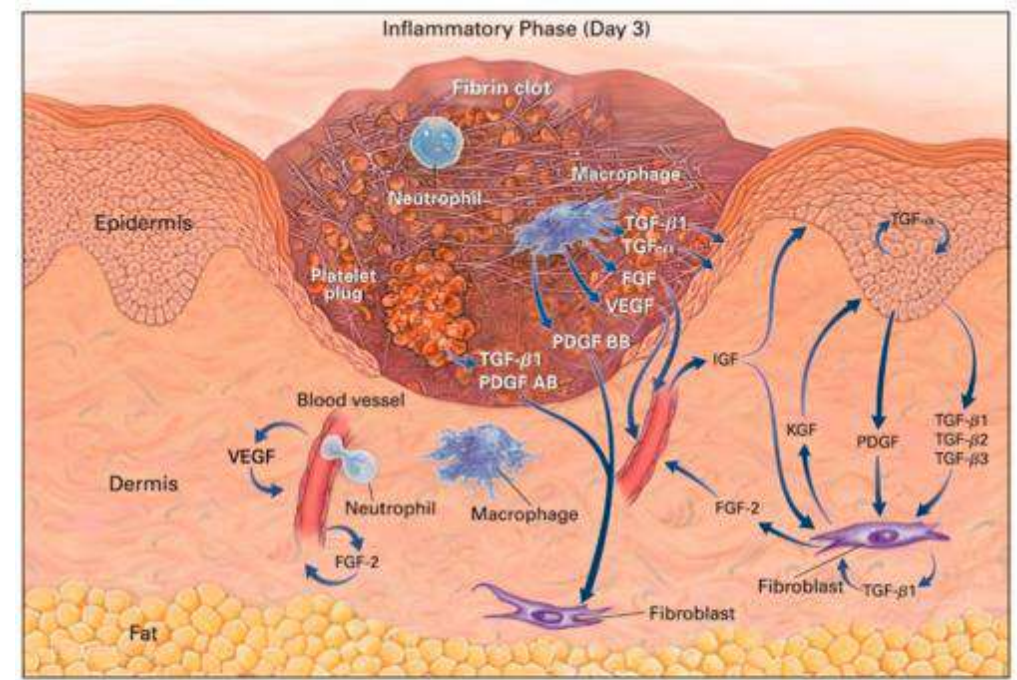
**Yara
yüzeyindeki
pO₂
60 mmHg**

**Yara
merkezindeki
pO₂ <10
mmHg**

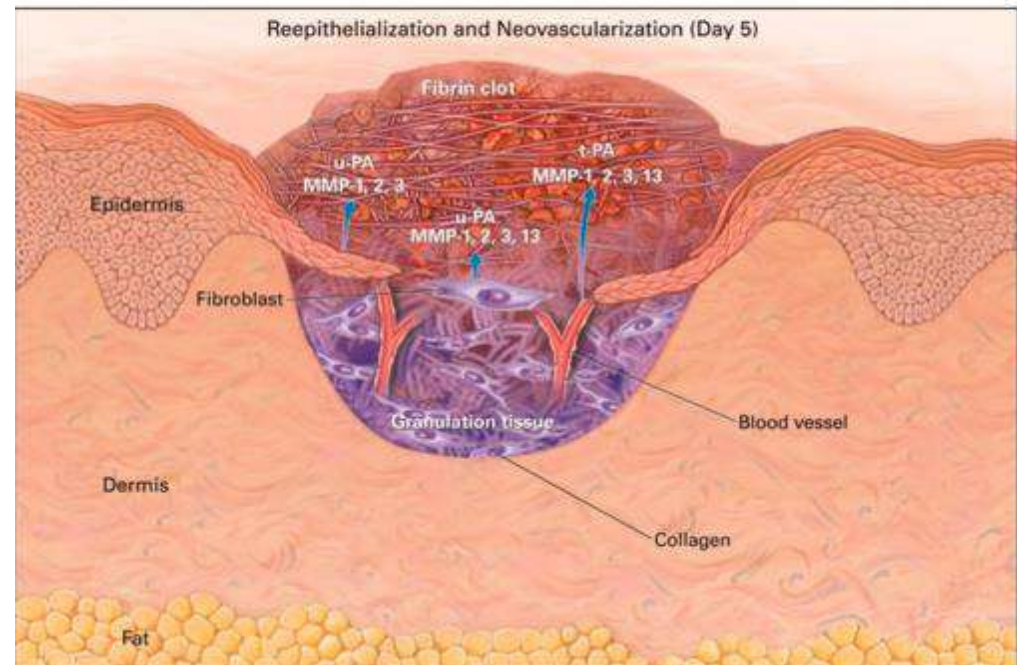
Source: Singer & Clark, N Engl J Med, 1999

Vasküler yatak normal bile olsa, vasküler yan yollar ve çalma ile doku hipoksisi kaçınılmaz

Growth Factor	Cell Source	Primary Action in Wound Healing
PDGF family		
PDGF	Platelets	- 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
	Fibroblasts	
	Macrophages	
	Vascular endothelial cells Vascular smooth muscle cells	
VEGF	Platelets	- Stimulates (lymph)angiogenesis - Enhances endothelial cell migration and proliferation
	Fibroblasts	
	Macrophages	
	Keratinocytes	
EGF family		
EGF	Platelets	- Stimulates the proliferation of keratinocytes, fibroblasts, vascular endothelial cells - Enhances the production of fibronectin
	Fibroblasts	
	Macrophages	
TGF- α	Platelets	- Similar to EGF - Induces angiogenesis
	Macrophages	
	Keratinocytes	
IGF family		
IGF	Fibroblasts	- Promotes re-epithelialization - Stimulates fibroblast proliferation
	Macrophages	
	Neutrophils	
	Hepatocytes	
FGF family		
bFGF	Fibroblasts	- Acts as a mitogen for fibroblasts - Induces angiogenesis - Stimulates granulation tissue formation, matrix remodeling, and re-epithelialization
	Macrophages	
	Endothelial cells	
KGF	Fibroblasts	Acts as a mitogen for epithelial cells
TGF- β family		
TGF- β 1-3	Platelets	- 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
	Fibroblasts	
	Macrophages	
	Keratinocytes	



A



B

Patogenezde en önemli noktalardan biri



Diyabetik ayak yarası = doku büyüme faktörü eksikliği

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 topikal rhEGF 150



- Topikal jel
- Yüzeysel uygulama
- Günde iki kez

- Toz
- Jel
- Krem

- bFGF-basic fibroblast growth factor
- aFGF- acidic fibroblast growth factor
- GM-CSF
- PDGF- platelet derived growth factor

Table 6. Application parameters of topical growth factors for skin wounds

Growth factor	Dosage form	Concentration	Common dose	Frequency	References
bFGF	Powder	Adjustable preparing solution	150 IU/cm ² or 1 µg/cm ²	Once or twice per day	4-6,8,9,13,14,16,24,27
	Gel	2100 IU/g	150 IU/cm ²	Once per day	
aFGF	Powder	Adjustable preparing solution, e.g. 1000 IU/mL	100 IU/cm ²	Once per day	42-43,45
EGF	Powder or solution	Adjustable preparing solution, e.g. 2000 IU/mL or 2.5 to 5.0 µg/mL or 10.0 µg/g	400 IU/cm ² or 80 mg/cm ²	Once per day	21,100-103
	Gel or cream	10 µg/g or 20 to 40 µg/g	1 µg/cm ² or 50 000 IU/cm ² or 80 mg/cm ²	Once every 1-4 days	
GM-CSF	Powder	Adjustable preparing solution	5 µg/cm ²	Once per day	108
	Gel	10 µg/g	1 µg/cm ² or 10 µg/cm ²	Once per day	
PDGF	Powder	Adjustable preparing solution, e.g. 100 µg/mL	10 µg/cm ²	Once per day	93
	Gel	10 µg/g	10 µg/cm ²	Once per day	

bFGF basic fibroblast growth factor, aFGF acidic fibroblast growth factor, EGF epidermal growth factor, GM-CSF granulocyte macrophage colony stimulating growth factor, PDGF platelet-derived growth factor

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

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 Aktas, Başar Kaya, Murat Ilkar Celisen, Volkan Öztuna, Işık Şenkaya Sıgnak and Mevlüt Türe

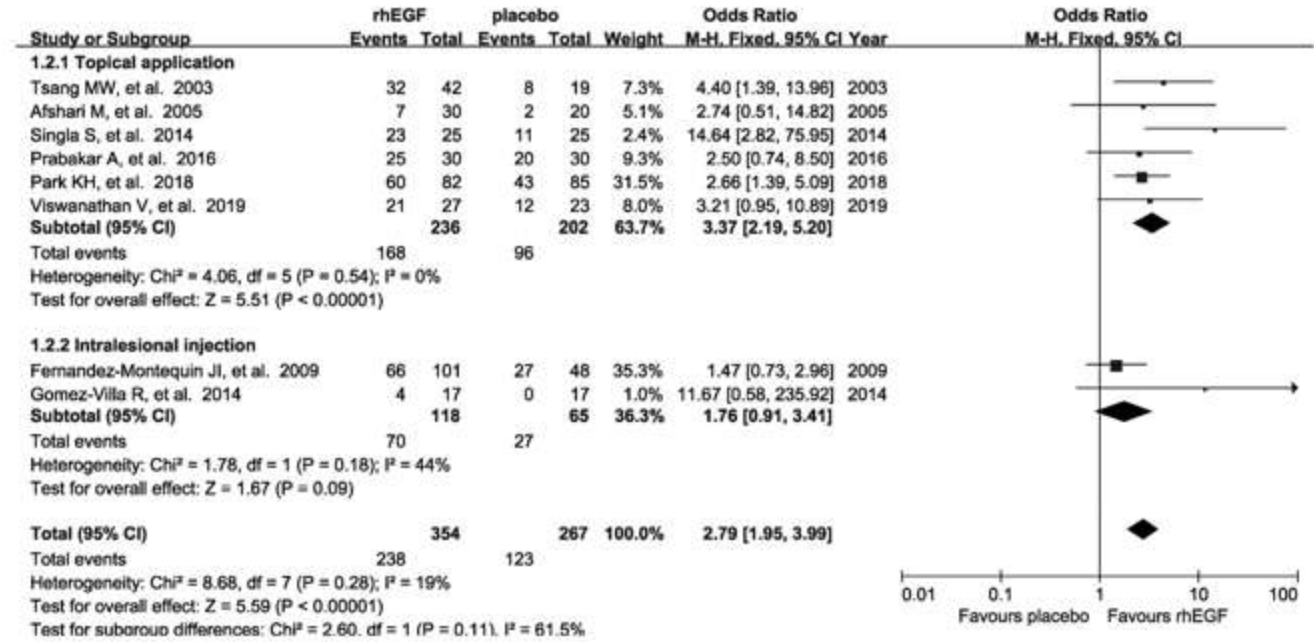
- Çalışma grubu 76 vs kontrol 66 (standart tedavi)...G1, 2...
- 1. Ay'dan itibaren etki başlamış...
- İlk ayda; kapanma 2 kat yüksek, granülasyon aynı...
- İkinci ayda; istatistiksel anlamlı fark yok,
- Dördüncü ayda- çalışma sonunda; kapanma 2 kat yüksek...
- Çalışma sonunda; yanıtız çalışma grubunda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

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
- 2 tane intralezyoner uygulama
- 1 bias nedeniyle değerlendirme dışı



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

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 yok,
- Enfeksiyon kontrol altında,
- Osteomyelit olmamalı...????
- Topikal Wagner G1,2 (RR, 1.61; 95% CI, 1.32 to 1.97; $I^2 = 0\%$)
- İntralezyonel daha derin ülserde etkili (RR, 2.06, 95%, CI 0.35 to 12.22; $I^2 = 50\%$).

Topikal = G1,2
İntralezyoner >2

1. Güvenlik verisi yetersizliği nedeniyle çocuk, hamile, emzirenler, >65 yaş uygulanması önerilmez,
2. Debridman sonrası ve enfekte olmayan yaraya uygulanması önerilir,
3. Ciddi periferik enflamasyon durumunda uygulanması önerilmez,
4. Şimdiki 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 çalışmalara 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 peroksit, 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, zrsk@zju.edu.cn

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

Genel sonuç...G3,4 maliyet etkin

Sadece DM ayak pratiğinde mi? Etkin....

SHORT REPORT

Human recombinant epidermal growth factor in skin lesions: 77 cases in EPItelizando project

Jordi Esquirol-Causa^{a,b} and Elisabeth Herrero-Vila^{a,c}

^aCentro Médico Teknon, Barcelona, Spain; ^bServei Universitari de Recerca en Fisioteràpia (SURF), Escoles Universitàries Gimbernat (adscrites a la Universitat Autònoma de Barcelona), Barcelona, Spain; ^cServei de Medicina Preventiva, Àptima, Terrassa, Barcelona, Spain

Epitelizasyon ve iyileşme

- Yara etrafında %60
- Yara sınırlarında %80
- Yara yatağında %80

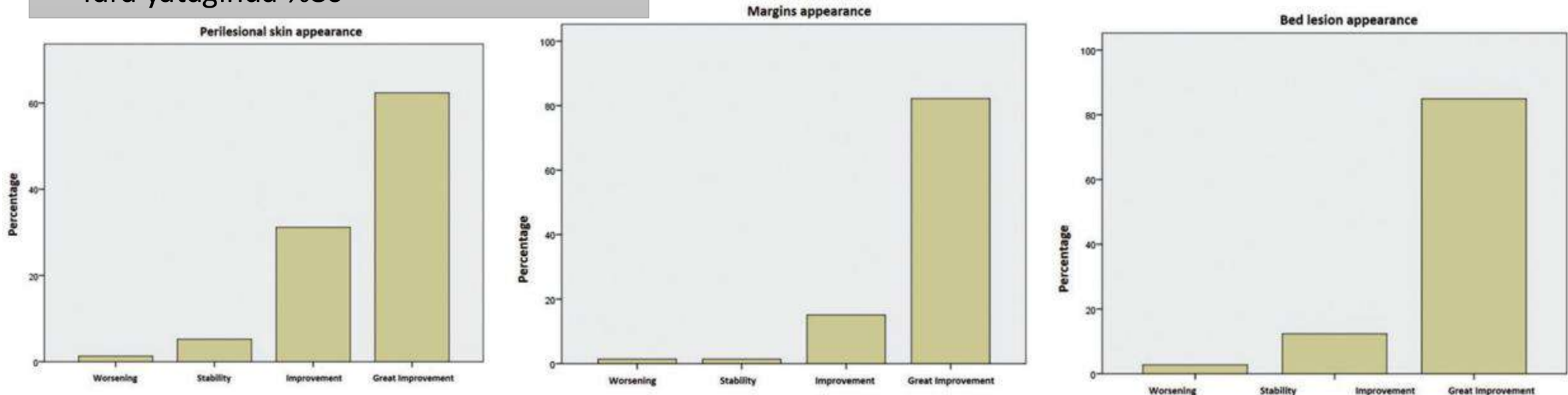


Table 3. Percentage of ulcers with higher and lower than 40% healing rate in 4 weeks.

	% of healing in 4 weeks	
	<40% healing in 4 weeks N (%)	>40% healing in 4 weeks N (%)
Venous ulcer	17 (56.66)	13 (43.33)
Pressure ulcer	6 (75)	2 (25)
Diabetic foot	2 (28.57)	5 (71.43)
Posttraumatic ulcer	2 (33.33)	4 (66.66)
Vasculitis	2 (100)	–
Arterial ulcer	–	1 (100)
Hypertensive ulcer	1 (100)	–
Postgraft ulcer	1 (100)	–
Total	31 (55.36)	25 (44.64)

rhEGF-Loaded Hydrogel in the Treatment of Chronic Wounds in Patients with Diabetes: Clinical Cases

Beatriz Guitton Renaud Baptista de Oliveira ¹, Bianca Campos Oliveira ^{1,*}, Gabriela Deutsch ², Fernanda Soares Pessanha ³, Rossana Mara da Silva Moreira Thiré ⁴ and Selma Rodrigues de Castilho ²

- Toplam 10 hasta
- 12 hafta takip
- En hızlı düzelme venöz ülserlerde ...!
- Eksüdasyonda ciddi azalma %20...Azalma olmayan yok

- Eksüdasyona etkisi?
- İyileşmeye etkisi?

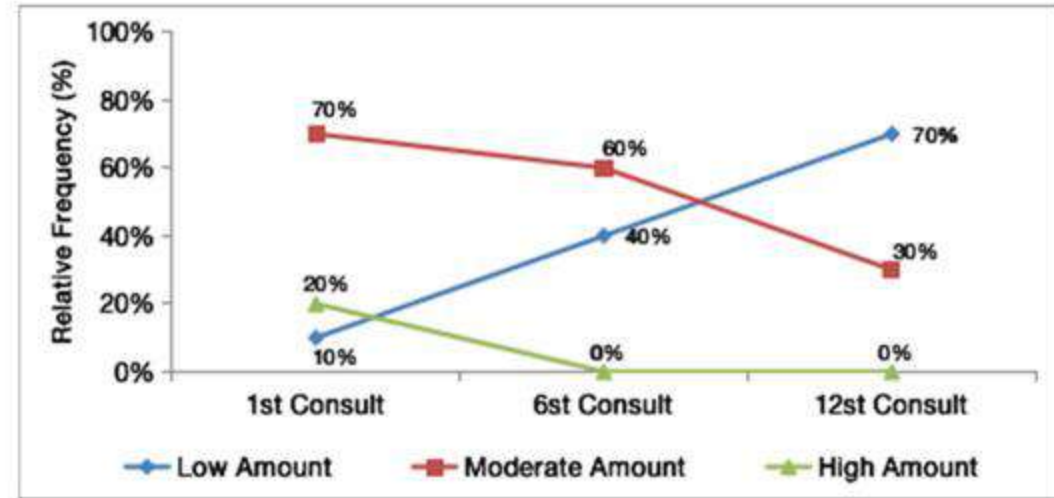
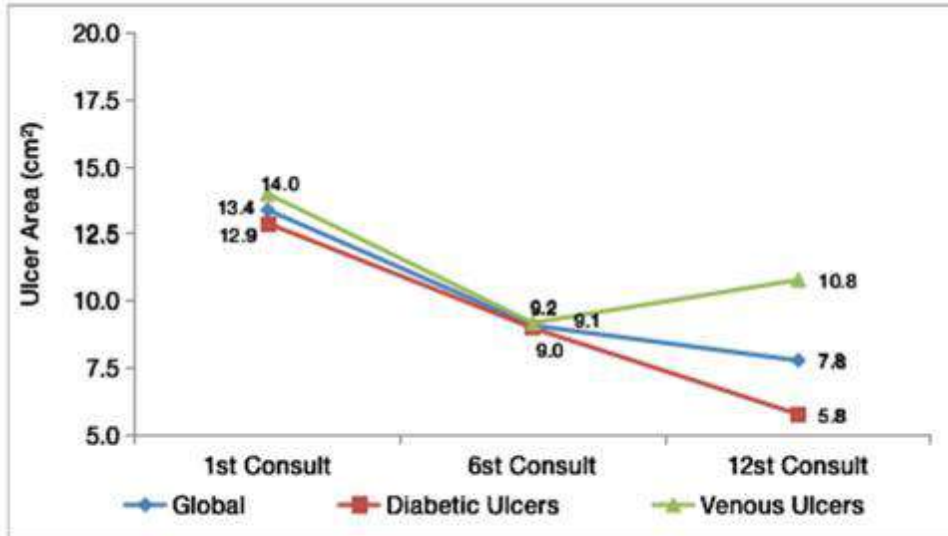


Figure 1. The evolution of the mean area of the lesion in the three evaluations.

The Role of Recombinant Proteins and Growth Factors in the Management of Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials

RKÇ'larda Regen D'nin yeri?

Elahe Mahdipour¹ and Amirhossein Sahebkar^{2,3,4,5}

¹Department of Medical Biotechnology and Nanotechnology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

²Holal Research Center of IRI, FDA, Tehran, Iran

³Biotechnology Research Center, Pharmaceutical Technology Institute, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

⁴Neurogenic Inflammation Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

⁵Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute (PMMHRI), Lodz, Poland

Correspondence should be addressed to Amirhossein Sahebkar; amir_saheb2000@yahoo.com

Received 23 April 2020; Accepted 29 June 2020; Published 15 July 2020

TABLE 4: Outcomes of RCTs that evaluated EGF safety and effectiveness.

Ref	Type of growth factor	Wound closure	Mean time to heal in treatment groups	Mechanism mentioned as complete healing		Confounders				Further outcomes	
				Granulation tissue	Reepithelialization	Sex	Baseline HbA1c	Wound size	Offloading	Recurrence rate	Amputation rate
[16]	EGF	More complete healing in the rhEGF group ($p = 0.033$); decreased in area size ($p = 0.049$); and more epithelial islands in the wound bed were present ($p = 0.025$)	8 weeks	Y	Y	NM	NM	NM	NM	NM	NM
[17]	EGF	Granulation tissue covering $\geq 50\%$ of the ulcer at 2 weeks was achieved by more cases in the EGF groups ($p = 0.000015$). Shorter time to complete healing in the 75 μg group ($p = 0.006$)	3 weeks	Y	NM	NM	NM	NM	NM	2 cases in the placebo group	29 cases in all groups
[18]	EGF	Reduced seropurulent discharge in the EGF group $p = 0.0495$ and serous discharge $p = 0.009$. More granulation tissue $p = 0.041$. More complete healing in the EGF group $p = 0.007$	17.2 ± 1.3 ($p = 0.01$)	Y	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM
[19]	EGF	More cases with complete healing in the 0.04% hEGF group. Patients in the 0.04% hEGF group also healed more quickly than those in the other groups ($p = 0.0003$). No significant difference in healing time between the 0.02% hEGF and control groups	6 weeks in the 0.04% hEGF group ($p = 0.0003$)	Y	Y	N	NM	NM	NM	NM	2 cases in placebo and 2 in 0.02% hEGF groups
[20]	EGF, REGEN-D150	For wounds $>6 \text{ cm}^2$ in size treatment resulted in more healing ($p < 0.002$). A reduced healing time in the EGF group. At the end of 10 weeks, 69% of wounds healed versus 21% in placebo control	9 weeks	Y	Y	NM	NM	NM	NM	NM	NM

EGF: epidermal growth factor; Y: yes; N: no; NM: not mentioned.

- $>6 \text{ cm}^2$ yaralarda daha etkili
- iyileşme süresinde kısalma anlamlı
- 10. Hafta sonunda %69 kapanma

rEGF gelecekteki uygulanma alanları-1

Skar tedavisinde vaka bazında etkin...



The Efficacy and Safety of Epidermal Growth Factor Combined with Fractional Carbon Dioxide Laser for Acne Scar Treatment: A Split-Face Trial

by YANISA RATANAPOKASATIT MD, MSc, and PUNYAPHAT SIRITHANABADEEKUL, MD

Both authors are with the Department of Dermatology, Chulabhorn International College of Medicine at Thammasat University in Pathum Thani, Thailand.

J Clin Aesthet Dermatol. 2022;15(7):44-48.

BACKGROUND: Epidermal growth factor (EGF) stimulates collagen production and supports the wound healing process. However, there are no studies on fractional carbon dioxide (CO₂) laser combined with EGF for acne scar treatment. **OBJECTIVE:** We sought to evaluate the efficacy and safety of fractional CO₂ laser combined with topical EGF versus fractional CO₂ laser alone in the treatment of acne scars. **METHODS:** Twenty-three patients with atrophic acne scars underwent three monthly sessions of randomized split-face application of fractional CO₂ laser combined with topical EGF or placebo twice daily for seven days following each laser session. Scar improvement was evaluated at one month and three months posttreatment by two blinded dermatologists and the Antera 3D® skin analysis system. Wound healing response and adverse events were also evaluated. **RESULTS:** Twenty-one patients completed the trial. According to dermatologist grading and skin analysis system, EGF showed significant superiority at three months posttreatment compared to placebo. The wound healing response did not differ between the groups. Surprisingly, the melanin index on the EGF side showed a significant decrease at three months posttreatment, compared to placebo. There was no allergic reaction to the topical EGF. **CONCLUSION:** Treatment with topical EGF after ablative fractional CO₂ laser improves the clinical appearance of atrophic acne scars, and EGF may help decrease skin pigmentation after laser treatment. The use of topical EGF is safe when applied to post-laser ablation. **KEYWORDS:** Epidermal growth factor, fractional carbon dioxide laser, acne scar

TABLE 1. Evaluation of scar improvement by physician and Antera 3D® system

TIME	QUARTILE GRADING SCALE BY PHYSICIAN MEAN±SD		P-VALUE (BETWEEN GROUPS)	PERCENTAGE OF IMPROVEMENT BY ANTERA 3D® SYSTEM MEAN±SD		P-VALUE (BETWEEN GROUPS)
	EPIDERMAL GROWTH FACTOR	PLACEBO		EPIDERMAL GROWTH FACTOR	PLACEBO	
1 month posttreatment	1.71±0.56	1.67±0.58	0.31	18.97±8.60	15.95±9.97	0.11
3 months posttreatment	2.76±0.54	2.57±0.51	0.04	27.40±10.50	21.28±10.50	0.01

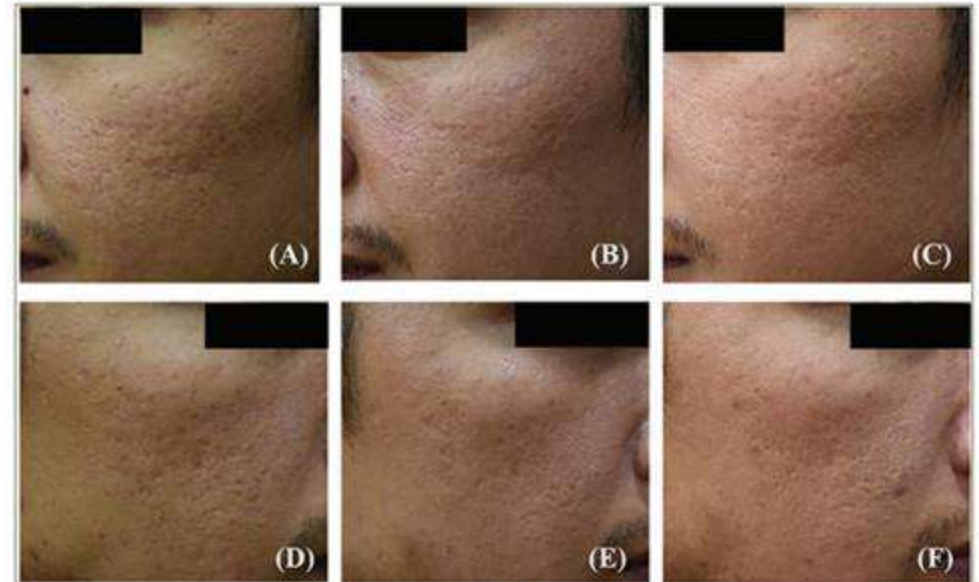


FIGURE 1. Clinical photographs of 29-year-old male; Figures 1A–1C show the side treated with the epidermal growth factor, and Figures 1D–1F show the placebo-treated side. (A) and (D) are baseline. (B) and (E) are at one month posttreatment. (C) and (F) are at three months posttreatment.

rEGF gelecekteki uygulanma alanları-2

- Atopik dermatitis...
- Deney hayvanı- kulak modeli
- Enflamasyon çözülüyor
- Cilt kalınlığı artıyor
- Etki hızlı ortaya çıkıyor...

Sonuç- molekül yeniden konumlandırılmaya uygun....

OPEN

Topical administration of EGF suppresses immune response and protects skin barrier in DNCB-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice

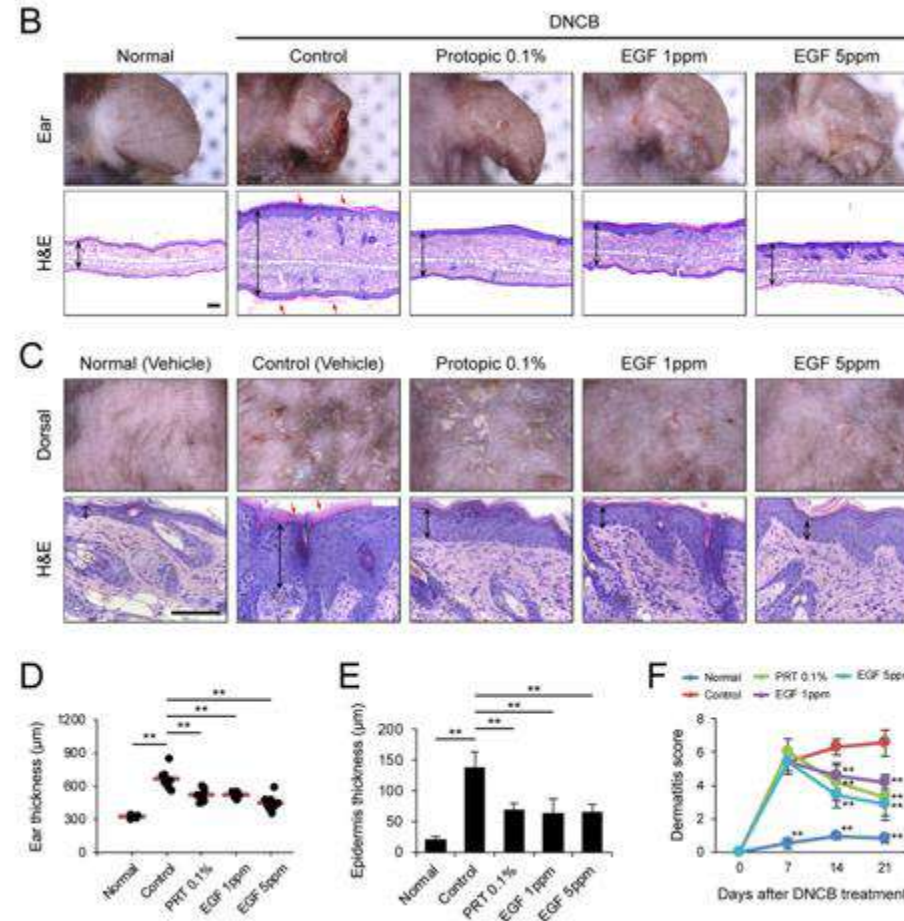
Received: 23 January 2018

Accepted: 30 July 2018

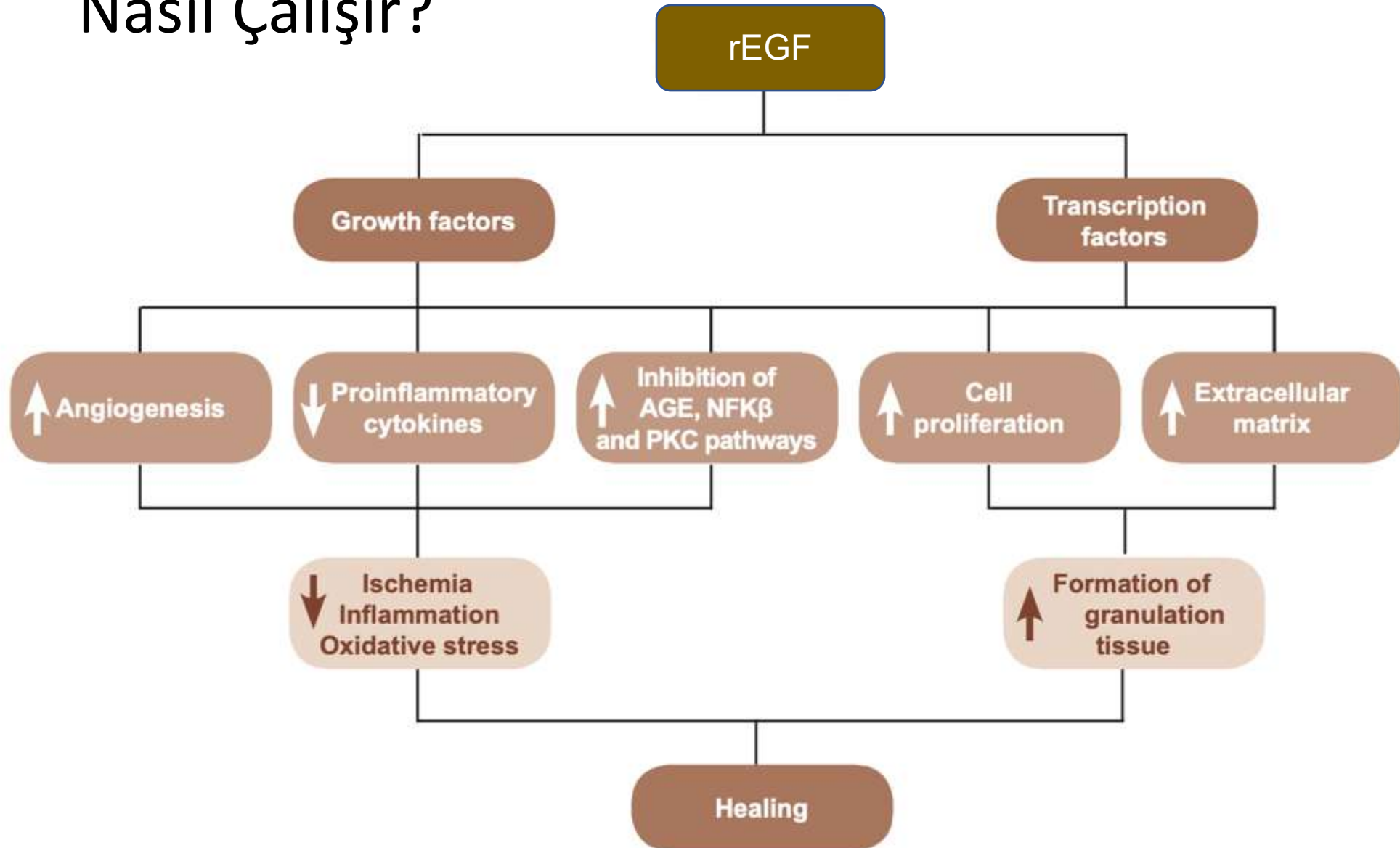
Published online: 09 August 2018

Young-Je Kim¹, Mi Ji Choi^{1,2}, Dong-Ho Bak^{1,2}, Byung Chul Lee^{1,2}, Eun Jung Ko³, Ga Ram Ahn¹, Seung Won Ahn⁴, Moo Joong Kim⁵, Jungtae Na¹ & Beom Joon Kim^{1,2}

Atopic dermatitis (AD) is a chronic skin disease characterized by a complex, multifactorial pathogenesis involving genetic, environmental, immunological, and barrier dysfunction. Although the exact pathogenesis of AD remains unclear, the effect of a new therapy for AD, the anti-AD potential of EGF in NC/Nga mice using 2,4-dinitrochlorobenzene to evaluate its therapeutic effect on DNCB-induced AD. In this study, we evaluated the effect of EGF on AD in NC/Nga mice. EGF treatment significantly reduced ear thickness, epidermal hyperplasia, serum total IgE, and cytokine levels in NC/Nga mice with DNCB-induced AD. In addition, EGF treatment significantly increased the expression of barrier-related genes such as filaggrin, involucrin, loricrin, and occludin. These beneficial effects of EGF on AD may be mediated by the suppression of cytokines, mast cell hyperplasia, and protease activity. Taken together, these results suggest that EGF treatment can potentially protect against AD lesions via regulation of the skin barrier and immune response.



Nasıl Çalışır?



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)

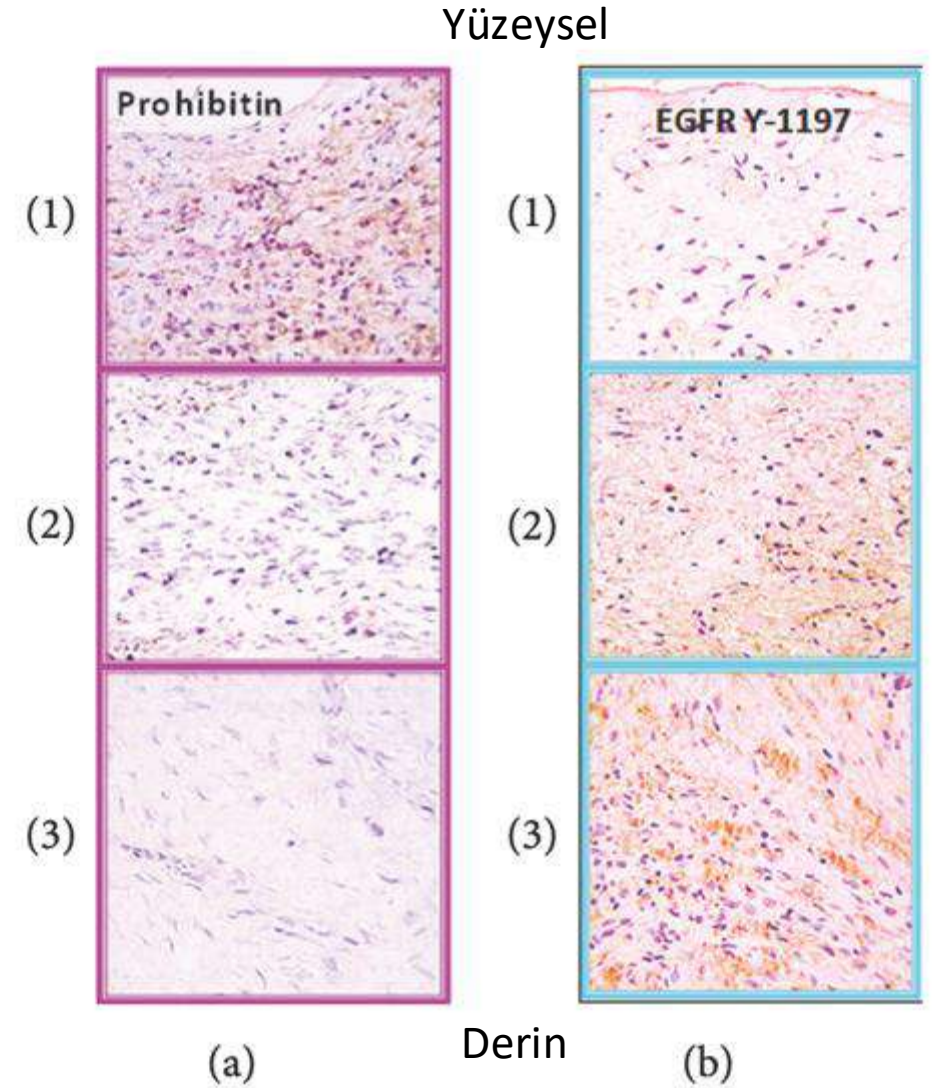
Epitelizasyon ↑

PDGFB

(Platelet Derived Growth Factor Subunit B)

Prohibitin

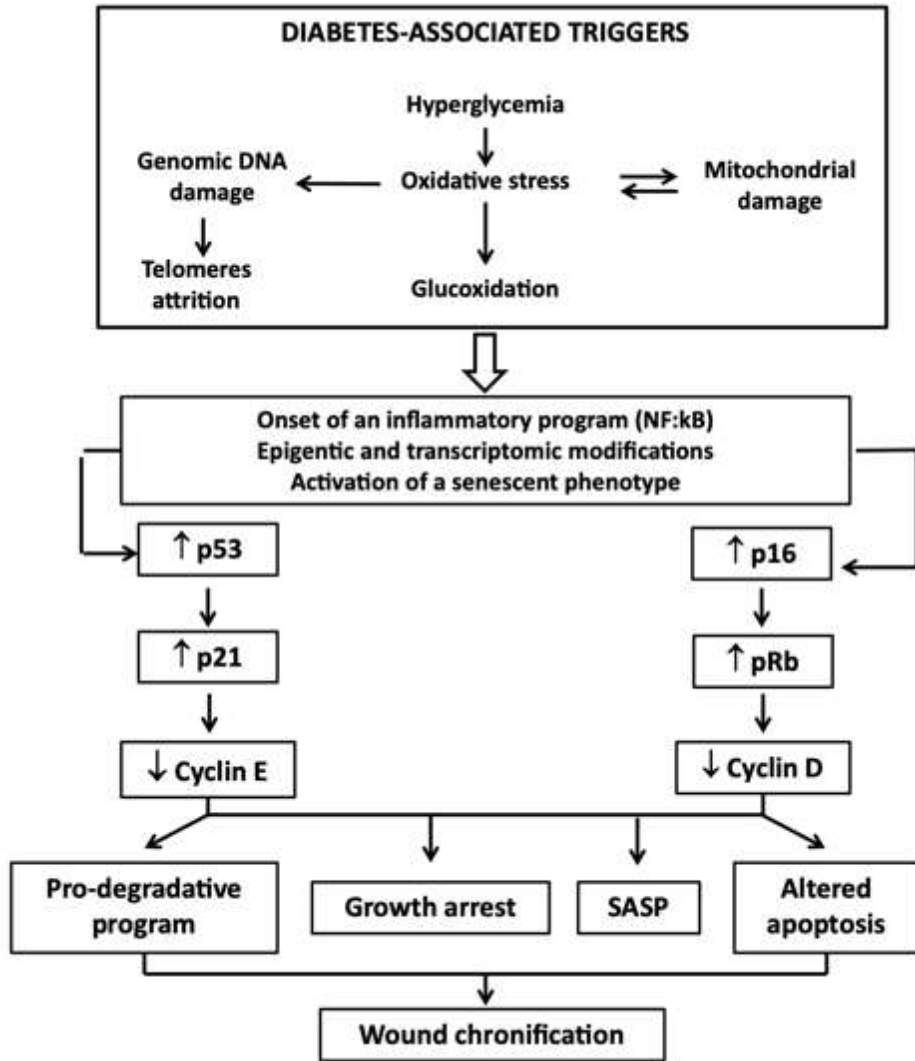
- Aslında lipid dokuda yüksek oranda bulunur,
- Kronik ülserde; yüzeyde daha çok, derin dokuda daha az,
- Hücre siklüsü bloklaı; antimitojenik faktör
- EGF uygulandığında prohibitin doku dağılımı derine iniyor...
- Hücre siklüsünün başladığının indirekt göstergesi...



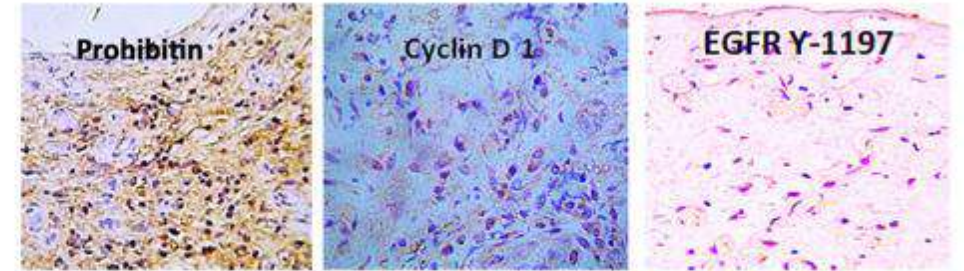
Peroksidaz boyası- prohibitin EGF sonrası her tabakaya yayılmış

2-6 mm cilt biyopsileri

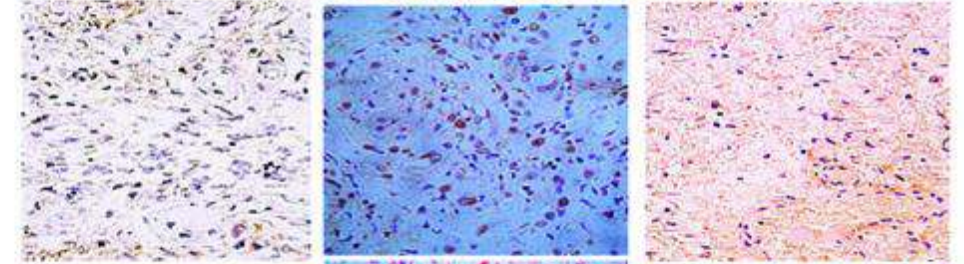
Cyclin D-azalması



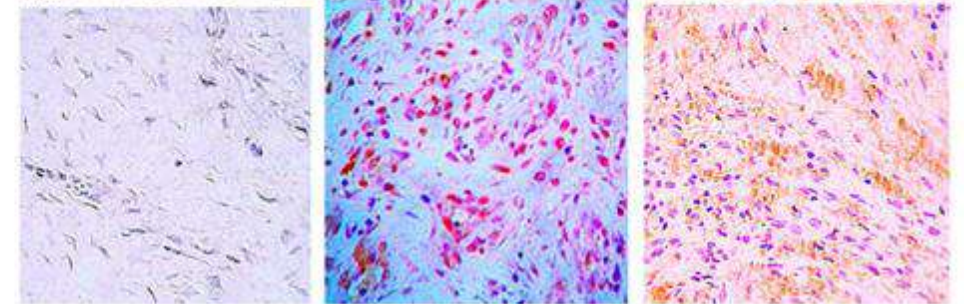
Section 1



Section 2



Section 3



rhEGF uygulaması sonrası Cyclin D artışı ile hücre proliferasyonu artar

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...

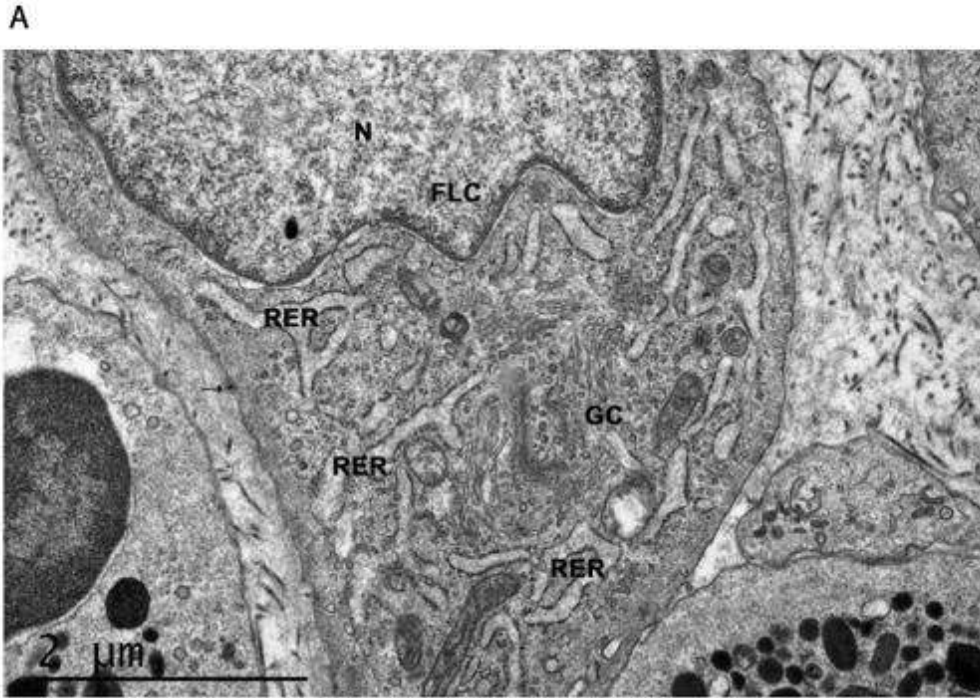


Figure 1A: Time Zero (T0) harvesting corresponds to the sample obtained minutes prior to the initial EGF infiltration. The image shows a negligible immunostaining on the plasma membrane of a Fibroblast-like cell (arrow). Rough endoplasmic reticulum (RER); Nucleus (N); Golgi complex (GC); fibroblast-like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

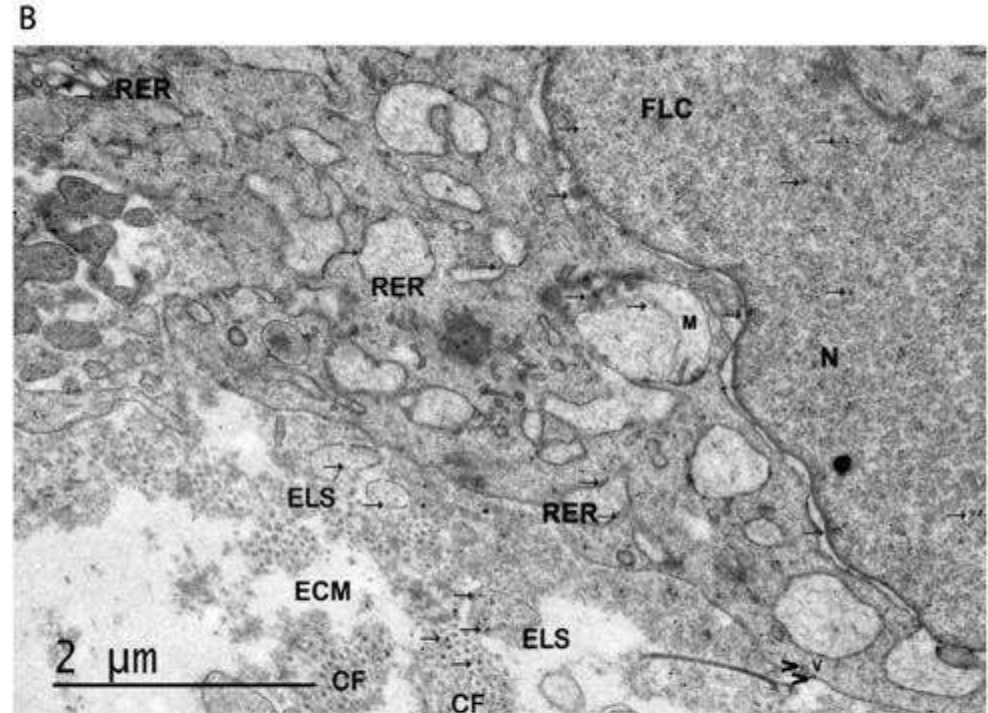
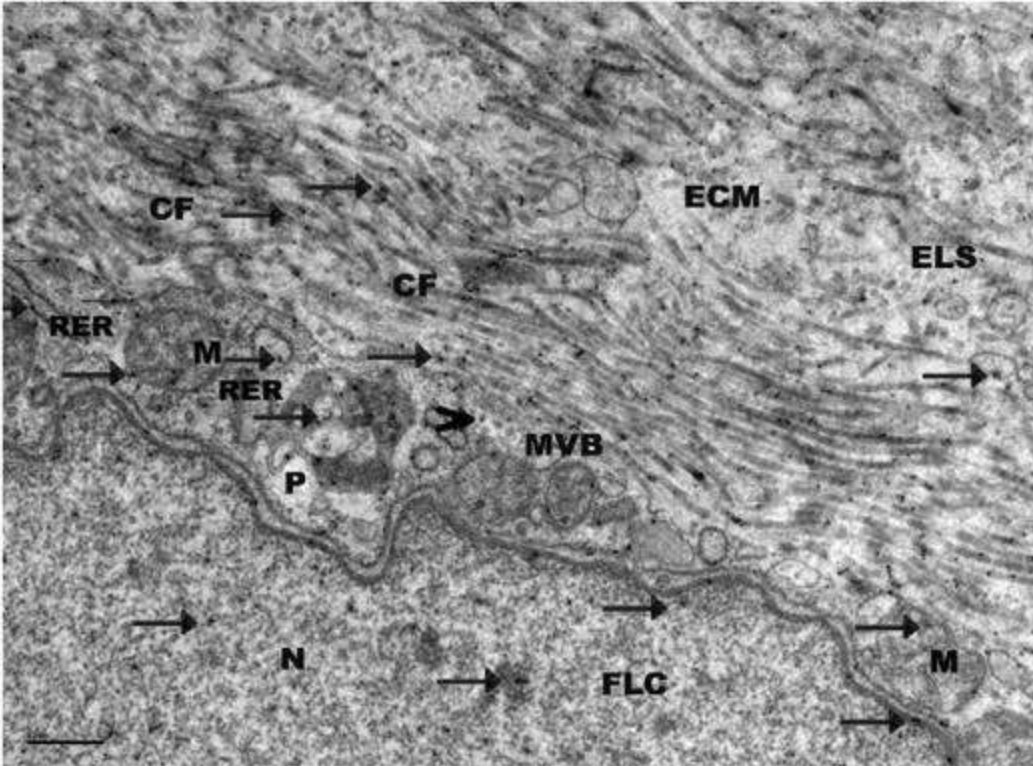


Figure 1B: Immunolabeling of EGFR (arrows) in part of a Fibroblast-like cell (FLC) from a biopsy sample obtained 45 minutes after EGF infiltration. Immunostaining appeared in mitochondria, RER and nucleus. Also note that EGFR was immunolabeled in vesicles (V) (arrowhead), on plasma membrane (arrowhead),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

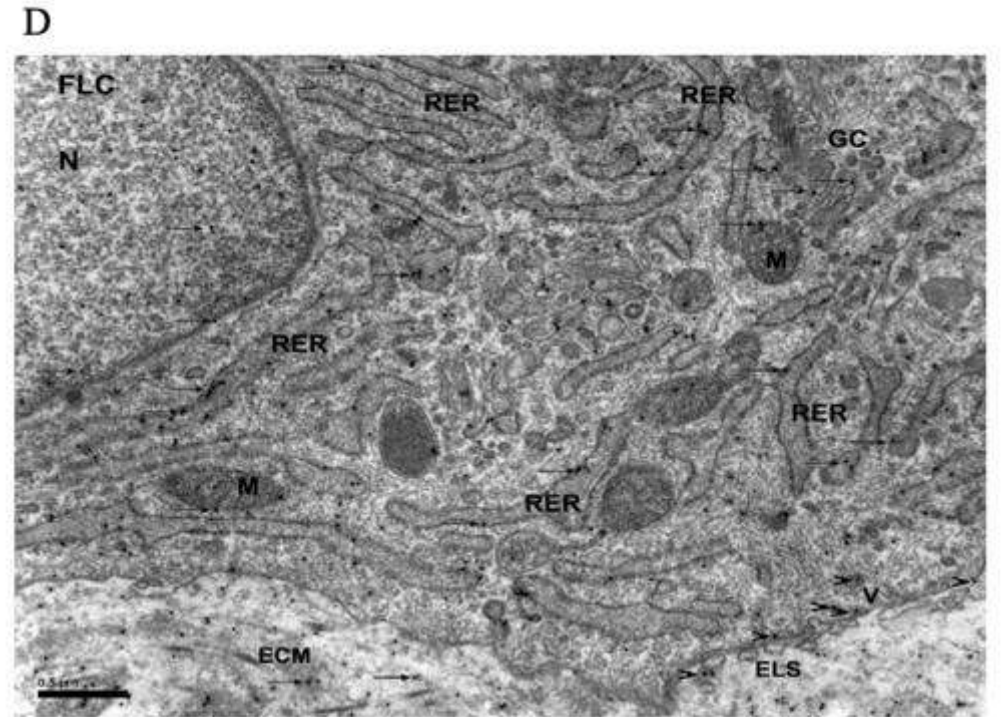


Figure 2D: Immunolabeling of PCNA in part of a fibroblast-like cell (FLC) from a biopsy of samples infiltrated with EGF at T24. Large labeling of RER, Golgi complex (GC) and mitochondria (M) were observed. Immunostaining of PCNA was also detected in nucleus (N), and extracellular matrix (ECM) (arrows).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

Aslında prensip olarak bir replasman
tedavisi uyguluyoruz....

Hasta deneyimleri-1

- 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
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

- Granölasyon kısmen var,
- Epitelizasyon nazlı...

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



6. Hafta



8. Hafta



Hasta deneyimleri-2

- 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-3

- 59 yaşında erkek hasta, DM, insülin kullanıyor, 74 kg
- Nöropati-retinopati- nefropati (HD) var ...
- Sağ bacak diz altı amputasyon...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

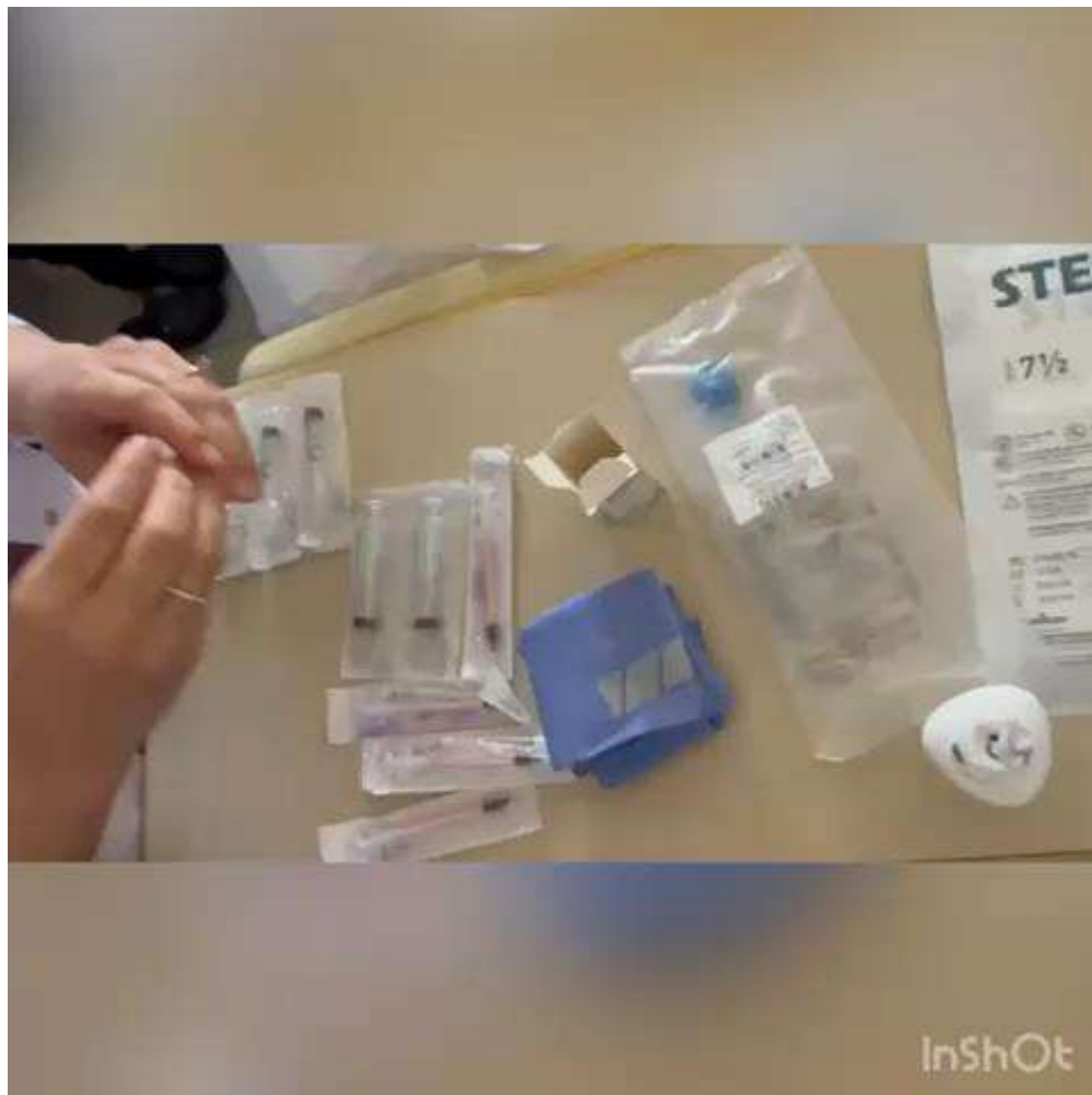


Tedavi 8. haftası...
YARA GRANÜLE VE TEMİZ
OLDUĞUNDAN topikal rhEGF- 4 hf



YARANIN SON DURUMU

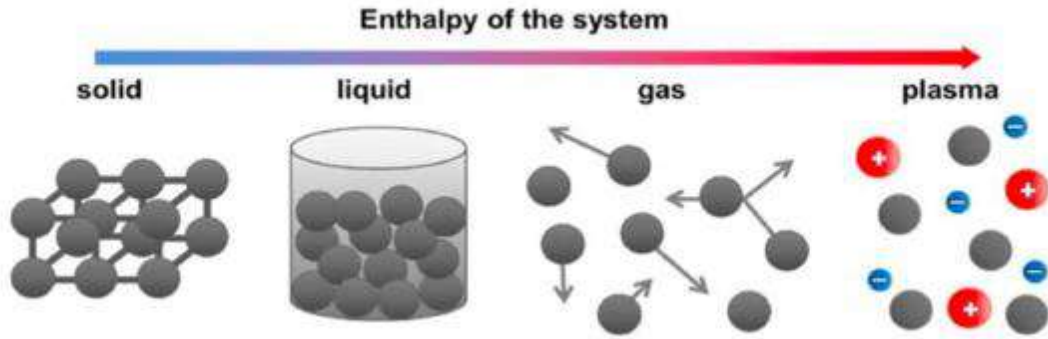




Soğuk Atmosferik Plazma

Katı-sıvı-gaz-plazma

- Sıcak plazma=4000C
- Soğuk plazma=30-50C

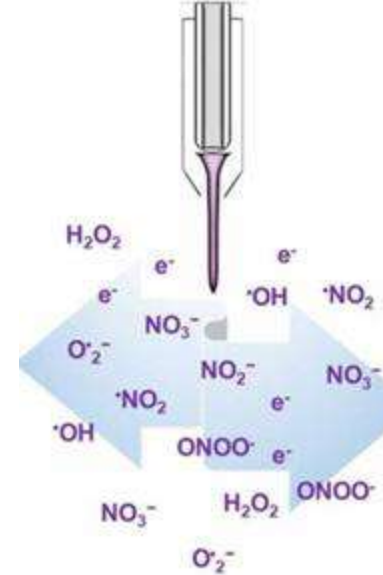


Güneşte



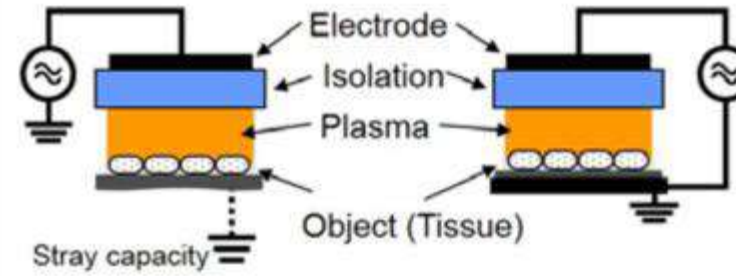
Şimşekte

Cold atmospheric plasma

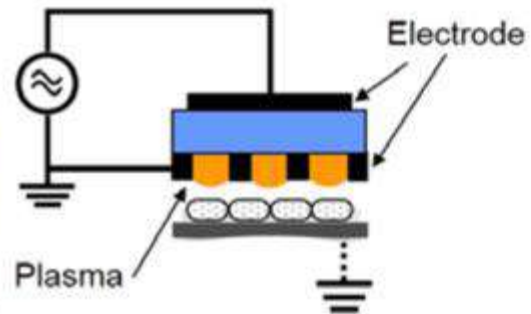


- Havadan O_2 ve N_2 serbest radikaller
- Maddeyi iyonlarına ayırır

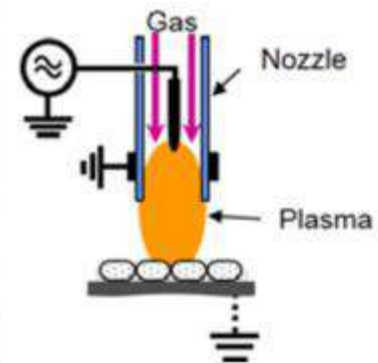
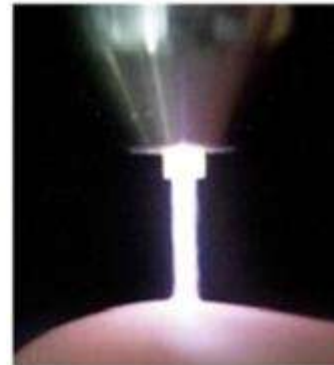
**Volume
dielectric barrier
discharge (DBD)**



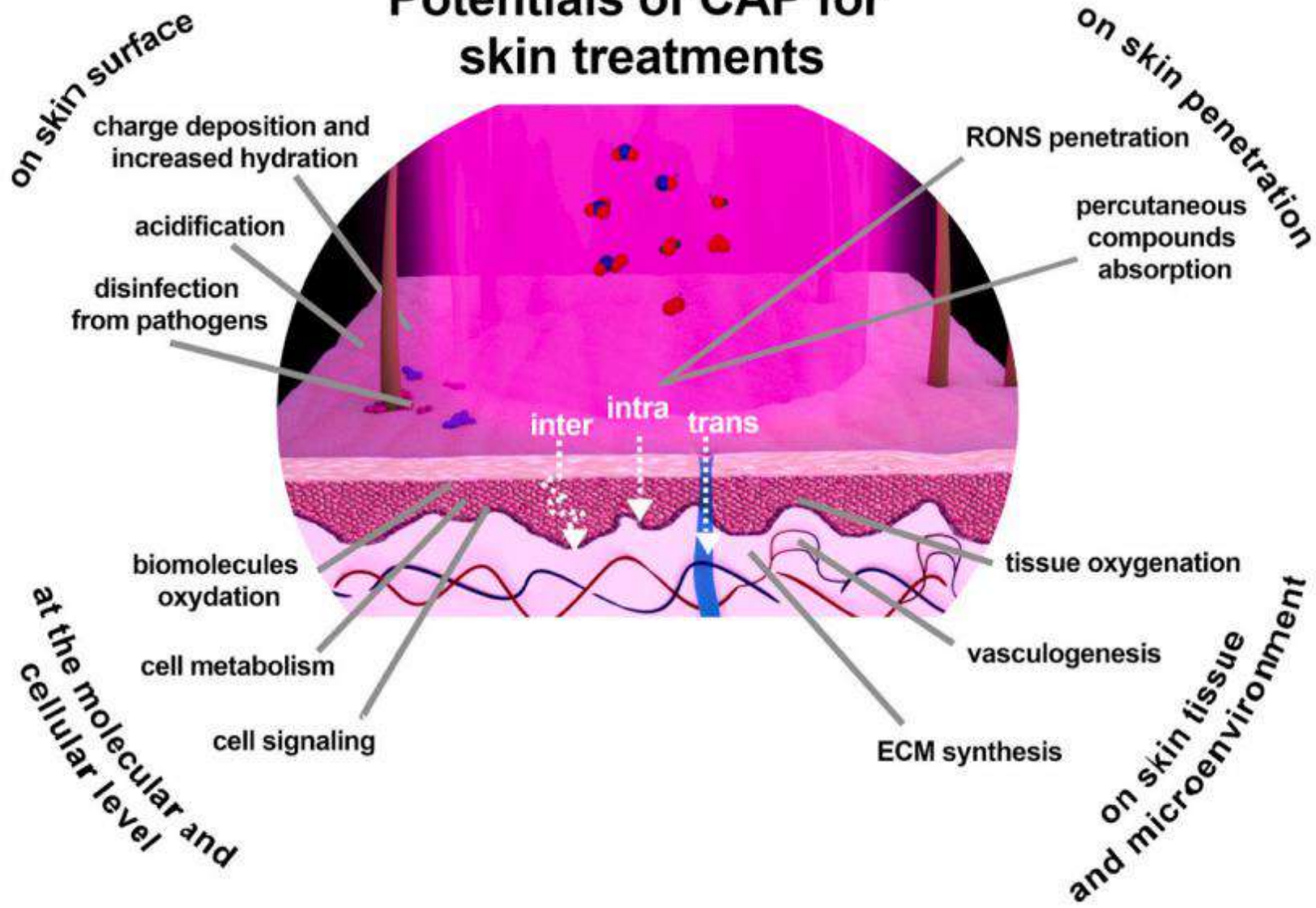
**Surface
dielectric barrier
discharge (DBD)**

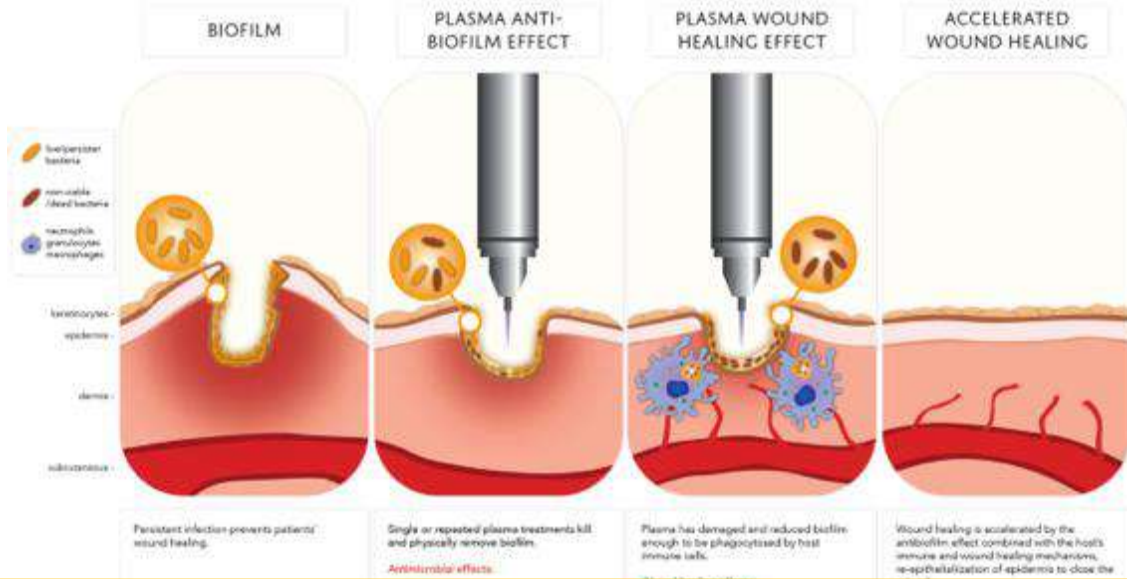


Plasma jet



Potentials of CAP for skin treatments





- Anti bakteriyel etki
- Biyofilm parçalayıcı etki
- ROS=reaktif oksijen radikalleri
- RNS=reaktif azot radikalleri
- Anjiyogenesis
- Keratinosit göçü artışı
- Büyüme faktörü artışı
- Sitokin dengesi- M2 makrofaj aktivitesi artışı

ROS

RNS

Kısa ömürlü partiküller

- Tek oksijen
- Süperoksit anyonlar
- Peroksinitrit
- Hidroksi radikaller

Uzun ömürlü partiküller

- Hidrojen peroksit
- Nitritler
- Nitratlar

Doz bağımlı sonuçlar

Düşük doz

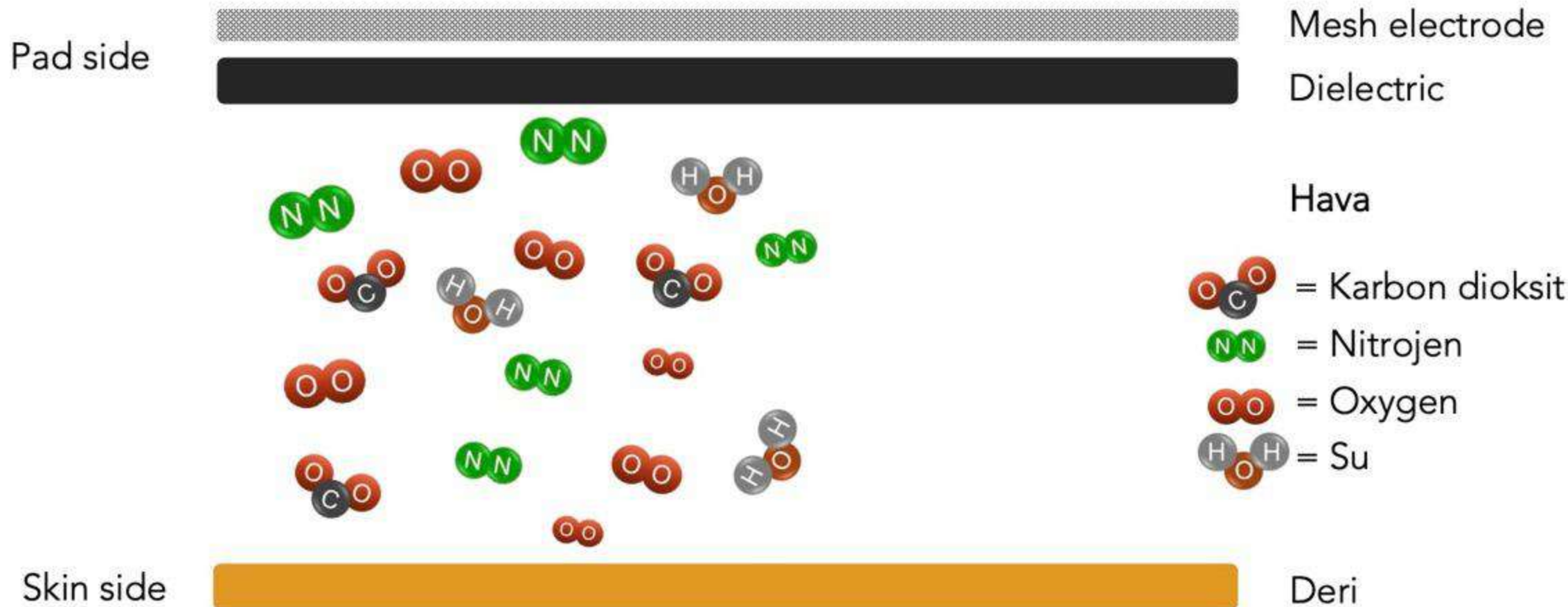
- Hücre siklusü durması
- Otofaji
- Biyolojik yaşlanma

Yüksek doz

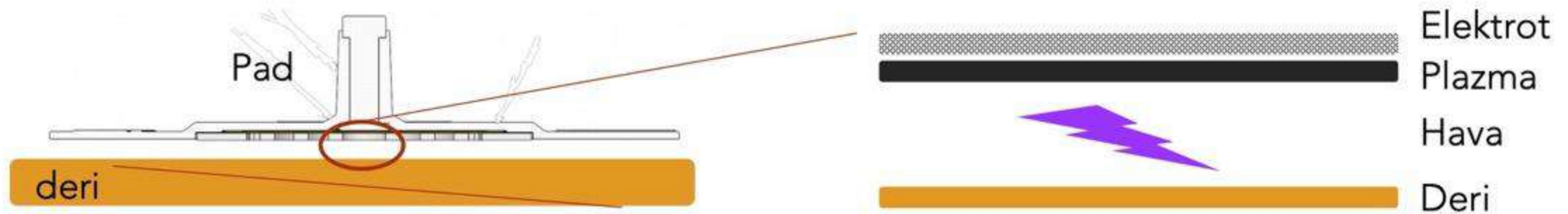
- Hücre nekrozu
- Hücre ölümü

Çalışma Methodu

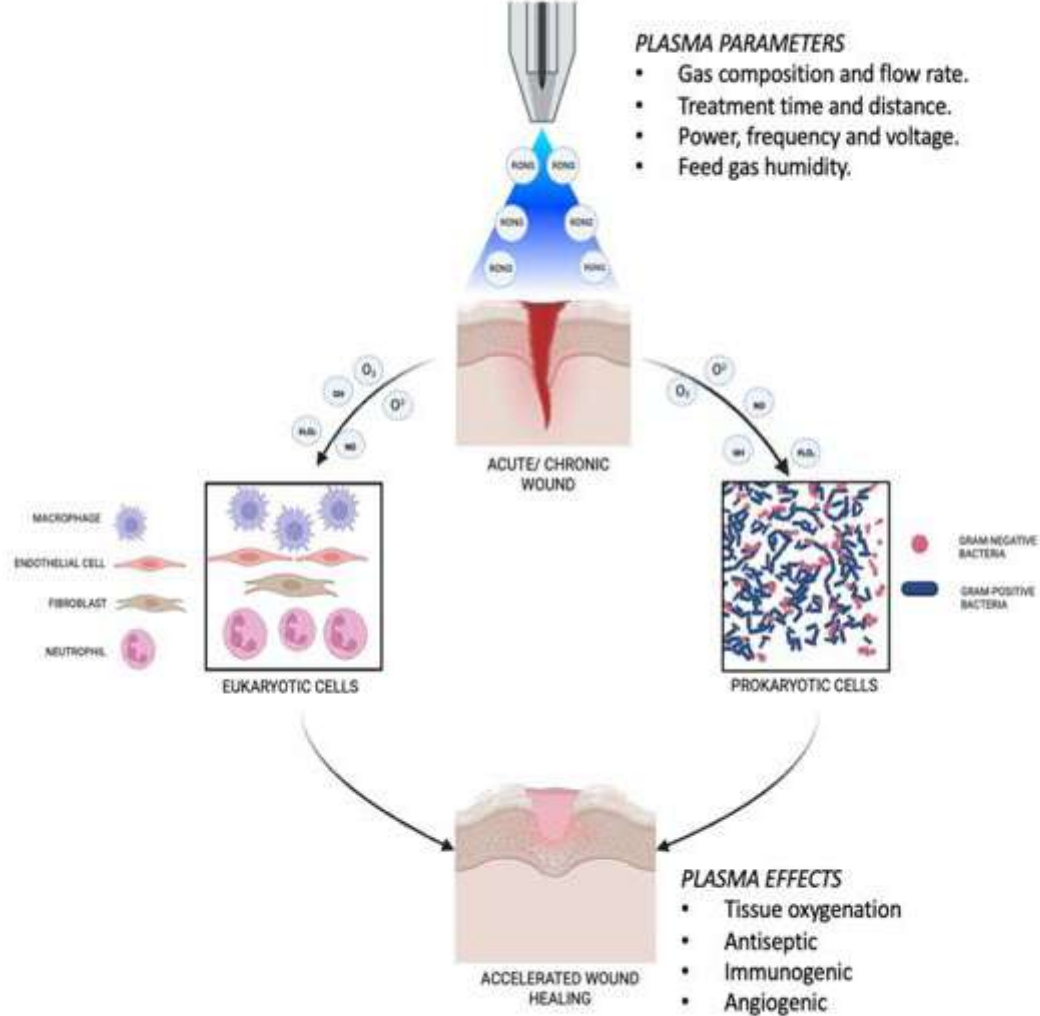
Oda havası sadece oksijenden daha fazlasıdır. Havada çeşitli moleküller vardır, örneğin Oksijen, Azot, Karbondioksit ve Su.



Method of action



COLD ATMOSPHERIC PLASMA



Dokuda ROS ve RNS etkisi?

Gaz içeriği ve akım hızı

- Helyum, argon ve heliox (helyum+oksijen), azot
- 2.2 lt/dk argon, 2 lt/dk helyum yara iyileşmesi

Temas süresi ve mesafe

- 2-5 dk argon daha iyi yara iyileşmesi
- Mesafe <15 mm daha iyi yara iyileşmesi

Voltaj ve frekans

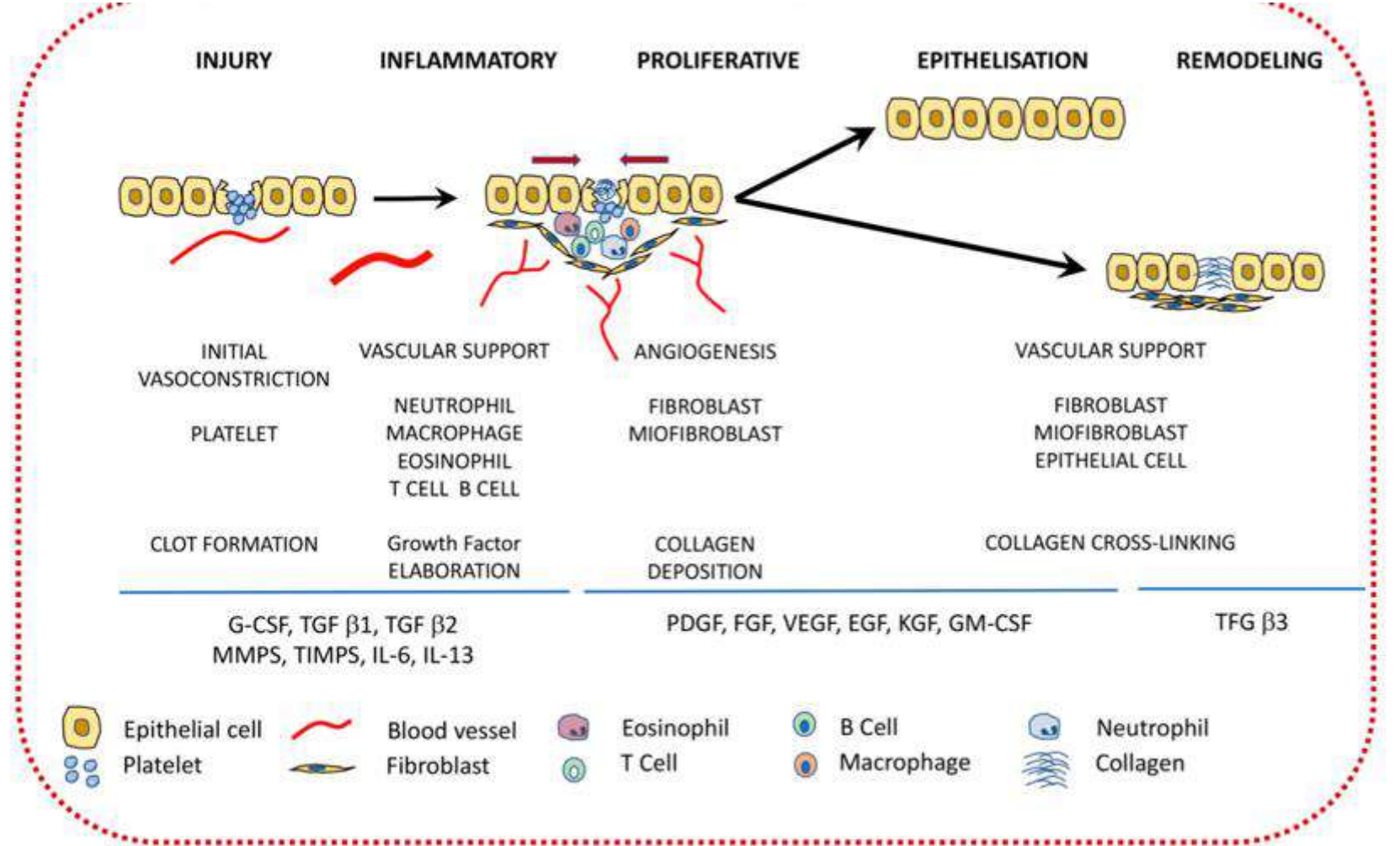
- Voltaj <5 kV, frekans <25 kHz (helyum için) daha iyi granülasyon
- Nemlendirme

Antimikrobiyal etkinlik (standart)

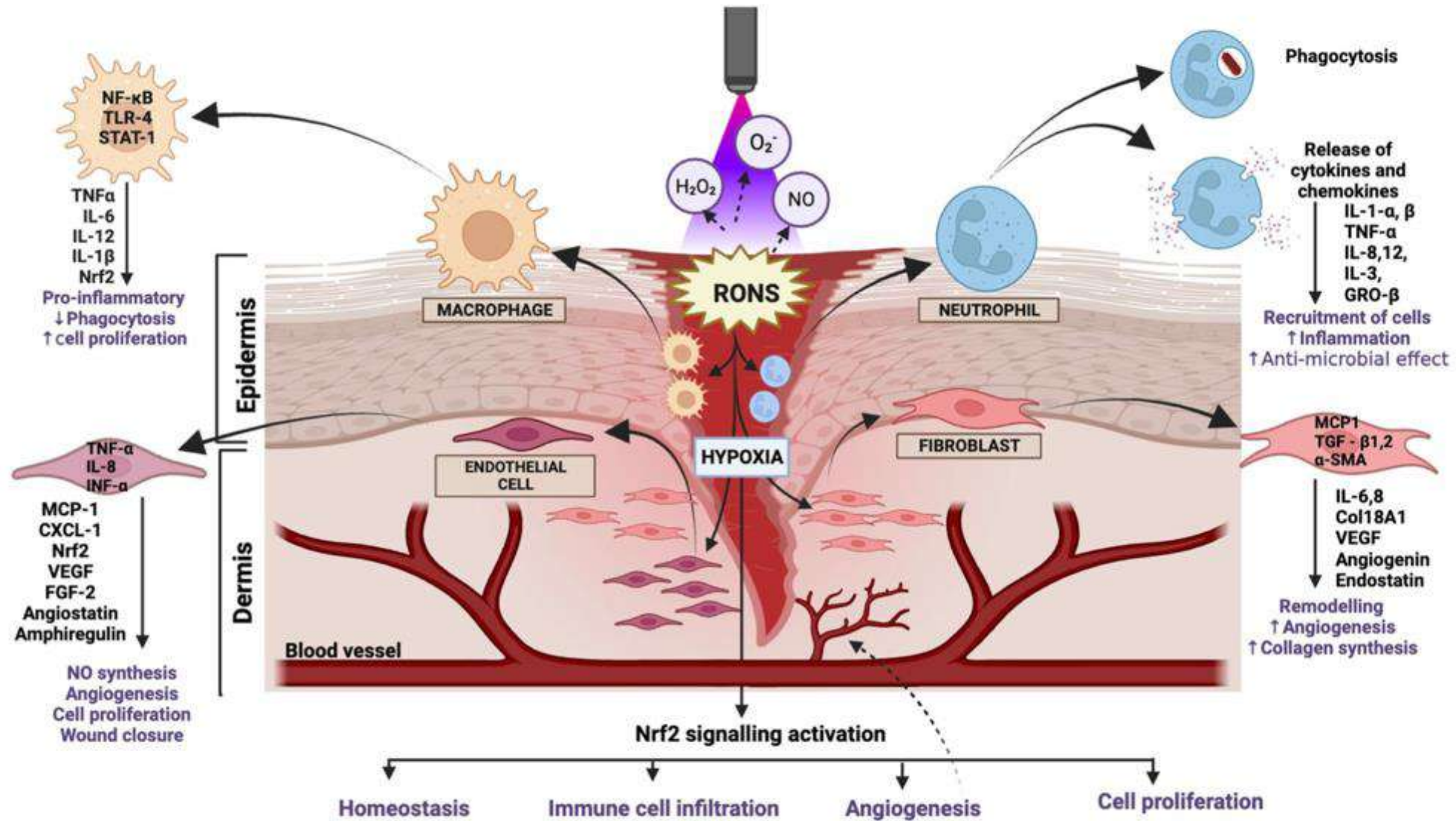
- Lipid peroksidasyonu
- Protein modülasyonu
- DNA hasarı (bakteride-hidrojen peroksit)
- Anti-biyofilm etkinlik

Hangi aşamalarda kullanılabilir?

- Enfekte yarada
- Biyofilm olan yarada
- Granülasyonu başlamış
- Epitelizasyonu kısmi olmuş, durmuş yarada



CAP, yara iyileşmesine etkisi hangi aşamalarda?



Study type	Wound type	CAP device	CAP parameters					Treatment time	Outcome	References
			Frequency	Voltage	Power	FR, slm	Distance ^d			
CT	Chronic ulcers	MicroPlaSter alpha and beta (Argon)	2.6 GHz	50–100 V	86 W	2.2		2-min exposure/day.	Reduced microbial load and increased healing rate of chronic ulcer.	Isbary <i>et al.</i> (2012), (2010)
CT	Venous ulcers	PlasmaDerm® VU-2010	50 Hz	230 VAC	8 VA			Average time of 11 min (45 s/cm ² wound area) per exposure. 3 times a week and for 8 weeks.	Reduced microbial activity and accelerated healing of venous ulcers.	Brehmer <i>et al.</i> (2015)
Pilot Study	Atopic dermatitis	MediPL Derm	2.45 GHz ± 50 MHz		1.5 W	0.6	5 mm	Plasma exposed for 3 times/day and treated at 0, 1, 2 weeks.	Improved mild and moderate atopic dermatitis and reduced proportion of <i>Staphylococcus aureus</i> .	Kim <i>et al.</i> (2021)
RCT	Pressure ulcers	Argon Plasma Jet	50 Hz		5 ^a ; 0.682 ^b W/cm ²		5 mm	Plasma exposed at 1 min/cm ² and once a week for 8 weeks.	Improved PUSH score and reduced bacterial load regardless of the bacterial species.	Chuangsuwanich <i>et al.</i> (2016)
RCT	Chronic wounds	SteriPlas® (Argon)	2.6 GHz	50–100 V	86 W	2.2		2-min exposure on the wound site once a week or 3 times a week.	Improved wound healing in patients with therapy-refractory chronic wounds.	Moelleken <i>et al.</i> (2020)
CCS	Superficial skin wounds	Plasma Jet		10 kV	50 mW; 5 mA ^c		10 mm	The wound was exposed to CAP for 5 min a day and the procedure was done every 2 days.	Complete healing of the superficial skin wounds irrespective of the type of lesions.	Gao <i>et al.</i> (2019)
CCS	Chronic wounds	CPTpatch	NA					2-min plasma exposure 3 times a week, for first 4 weeks and in the next 4 weeks, the plasma was exposed twice a week.	Significant improvement in rate of wound healing as well as reduction in the <i>Staphylococcus aureus</i> colony.	Landscheidt <i>et al.</i> (2022)
CCS	Psoriasis	PCC	5 kHz	7 kV			1 cm	The psoriasis plaques were exposed to plasma for 30 s for 14 days.	Gradual reduction of psoriasis plaque and complete disappearance on 14th day.	Gareri <i>et al.</i> (2020)
RCT	Wounds at donor skin graft sites	Argon Plasma Jet	2.45 GHz		86 W	2.2		The wounds were exposed to plasma for 2 min/day for 7 days.	Rapid healing rate of wounds at skin graft sites.	Heinlin <i>et al.</i> (2013)

Study type	Wound type	CAP device	CAP parameters				Treatment time	Outcome	References
			Frequency	Voltage	Power	FR, slm			
CCS	Ablative CO ₂ laser lesions	kINPen®MED plasma jet (Argon)	1 MHz	2–3 kV		4–6	CAP was applied 30 s intervals for 3 days.	Improved rate of wound healing and scar recovery.	Metelmann et al. (2013)
RCT	CO ₂ laser skin wounds	kINPen®MED plasma jet (Argon)	1 MHz	2–3 kV		4–6	The wounds were exposed for a duration of 60 s to the plasma.	Improved wound healing rate with reduction in redness and roughness of the skin.	Nishijima et al. (2019)
CCS	2nd-degree burns	Helium Plasma Jet	13.56 MHz		10 W	5 mm	The site of the burn injury was treated using plasma for 180 s. Two treatments were performed in a single day.	Increased rate of reepithelialization with decontamination of bacteria on the wound sites without any inflammatory effects.	Betancourt-Angeles et al. (2017)

^aPower intensity level; ^bOutput power measurement; ^cDischarge current; ^dDistance between lesion and device.

CCS, clinical case study; CT, clinical trial; FR, flow rate; NA, not available; PCC, plasma coagulation controller; RCT, randomized controlled trial; slm, standard liter per minute.

- Kronik yarada farklı yara tiplerinde de başarılı
- Çoğunda yaraya 5mm yakınlıkta
- Çoğunda haftada 3 defa
- Her defasında 2 dk

CAP-sınırlılıkları

- Uzun dönem etkisi tam bilinmiyor?,
- Uygulama etkinliği değişken, hasta seçiminde objektiviteyi bozuyor,
- Hücresel ve doku etkinlikleri gösterilmiş ama vaka çeşitliliği gerekli,
- Argon ve helyum gibi gazların kullanımı bazı ?
- Yanıkta, amputasyon güdüğünde karsinogenezi tetikleyebilir mi?
- Ama ...Melanom vb kanser tedavisinde etkin kullanılmaya başlandı?

COLD PLASMA

AN EMERGING
TECHNOLOGY FOR
CLINICAL USE IN
WOUND HEALING



© EWMA 2024

Copyright of published material and illustrations is the property of the European Wound Management Association. However, provided prior written consent for their reproduction, including parallel publishing (e.g. via repository), obtained from EWMA via the Editorial Board of the Journal, and proper acknowledgement, such permission will normally be readily granted. Requests to produce material should state where material is to be published, and, if it is abstracted, summarised, or abbreviated, then the proposed new text should be sent to Journal of Wound Management Editor for final approval. Although EWMA has taken great care to ensure accuracy, EWMA will not be liable for any errors of omission or inaccuracies in this publication.

Published by the European Wound Management Association, Nordre Fasanvej 113, 2, 2000 Frederiksberg, Denmark
Web: www.ewma.org. Email: ewma@ewma.org

Son nokta ...

Hiçbir formu genotoksik değil ...

Table 11: Overview of OECD 476 and 487 assays performed with CAP devices.

CAP source type	OECD genotoxicity assay employed	Finding	Reference
DBD operated with Ar	HPRT test	No genotoxicity	377
DBD operated in air	HPRT test	No genotoxicity	361
DBD operated in air	HPRT test	No genotoxicity	212
Atmospheric pressure Ar and neon PJ	MN test	No genotoxicity	378
Atmospheric pressure Ar PJ	MN test	No genotoxicity	379
Atmospheric pressure Ar PJ	HPRT test, MN test	No genotoxicity	380
Atmospheric pressure Ar PJ	MN test	No genotoxicity	381













MACRO
GENTECH
Wound Care



ÖNCESİ/SONRASI
Bifore/After

CASE 8



Podolog Barabros Erdener



www.macrogentech.com.tr

MACRO
GENTECH
Wound Care



ÖNCESİ/SONRASI
Bifore/After

CASE 17



Podolog Barbaros Erdener



www.macrogentech.com.tr



CASE 7



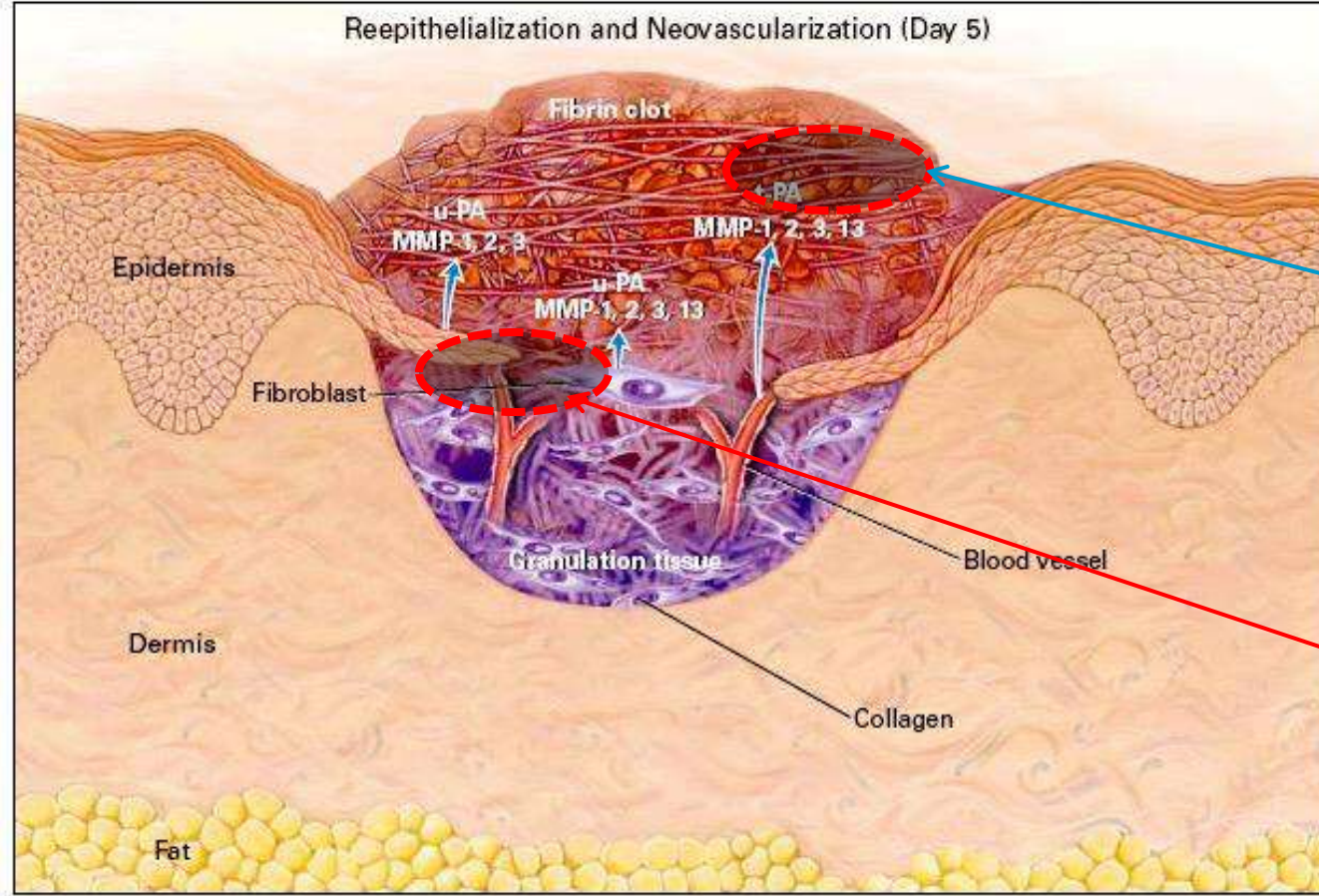
Podolog Barbaros Erdener



www.macrogentech.com.tr

Kronik Yarada Oksijen Seviyesi Düşüktür

- Hipoksik ortam
- Biyofilm
- Fibrinöz eksüda
- Bozulmuş granülasyon
- Doku yıkım enzimleri (sitokromoksidaz, matriks metalloproteinaz, kollajenaz, hyalülonidaz)
- Yarım-yamalak oluşan kollajen lerin yıkımı...



**Yara
yüzeyindeki
pO₂
60 mmHg**

**Yara
merkezindeki
pO₂ <10
mmHg**

Source: Singer & Clark, N Engl J Med, 1999

Vasküler yatak normal bile olsa, vasküler yan yollar ve çalma ile doku hipoksisi kaçınılmaz

Topikal oksijen tedavisi ?!*

- Normal şartlar altında...
- Yaranın 3-4 mm altında, oda havası ile (%21 O₂, pO₂=159mmHg) 50mmHg O₂ içerir...
- Yara iyileşmesi için yeterli mi? Kısmen !
- AMA ne kadar sağlıklı doku oluşur?
- Hele ayak gibi yük taşıyan bir uzuvda...
- Ek basınç uygulamadan, %100 O₂ ile dokuyu buluşturursanız...yaradaki seviye 250 mmHg pO₂'ye çıkıyor...



Topikal oksijen tedavisi endikasyonları?

- Diyabet
- Vasküler ülserler
- Ameliyat sonrası enfeksiyonlar
- Basınç yaraları
- Ampütasyonlar ve enfekte güdükler
- Deri greftleri
- İskemik dokular
- Yanıklar
- Donma

Dipnot...

Tüm bu endikasyonlar konservatif tedavi yaklaşımlarına ek olarak yardımcıdır.
Primer tedavide tek başına kullanımı çok sınırlıdır!





HBOT KONTRENDİKASYONLARI ve KOMPLİKASYONLARI

- Üst solunum yolu enfeksiyonu
- Şiddetli sinüs enfeksiyonları
- Yüksek ateş – nöbetlere yol açar
- Herhangi bir anemi veya kan bozukluğu
- Akut Hipoglisemi
- Barotravma
- Klostrofobi - kapanma Kaygısı
- Oksijen toksisitesi (akciğer ve CNS)
- Miyopi - Hafif basınçlandırma sırasında lenste geçici eğrilik nedeniyle oluşan küçük görme değişiklikleri
- Mobil olmayan hastalar için kullanılamaz

•Tüm hastalar için uygun değildir

HBOT vs Topikal Oksijen?

	HBOT	TO, aralıklı	TO, sürekli
Basınç	1.4-3.0 atm	<1.1atm	<1.1atm
Oksijen konsantrasyonu	%93-99	%87-93	>%93
Süre	1.5 s günde-haftada 3-5 kez	1.5 s günde-haftada 3-5 kez	24 s günde, haftada 7 gün
Doku oksijen ulaşımı	Vasküler yatağa, mikrovasküler dolaşıma bağlı	Direkt dokuya ulaşıyor	Direkt dokuya ulaşıyor

Topikal oksijen yara tedavisi tipleri

- TO- topikal oksijen
- TWO2-topikal yara oksijen tedavisi
- TCOT-transkütanöz oksijen tedavisi
- CTO-sürekli topikal oksijen tedavisi
- CDO-sürekli oksijen difüzyon tedavisi

Genel bakış...Topikal oksijen yara tedavi sistemleri

	TO (topikal oksijen)	TWO2 (topikal yara oksijen tedavisi)	TCOT (transkütanöz oksijen tedavisi)	CTO (sürekli topikal oksijen tedavisi)	CDO (sürekli oksijen difüzyon tedavisi)
Terapi süresi	Aralıklı	Aralıklı	Sürekli	Sürekli	Sürekli
Oksijen uygulama yöntemi	Torba, bot	Torba, bot, çember	Açık uçlu kanül	ODS (Oxygen Distribution System)	ODD (Oxygen Diffusion Dressing)
Yara yatağında basınç	Kontrol dışı	Kontrollü, siklik, 0- 50mmHg	Kontrol dışı	Kontrol dışı	Kontrollü, <20mmHg
Oksijen kaynağı	High flow oksijen konsantratörü	High flow oksijen konsantratörü	Elektrokimyasal oksijen jeneratörü	Elektrokimyasal oksijen jeneratörü	Elektrokimyasal oksijen jeneratörü
Oksijen akımı	Sabit, 6-10lt/dk	Sabit, 6-10lt/dk	Sabit, 3lt/dk	Sabit, 14 lt/dk	Ayarlanabilir, 3-15lt/dk
Oksijen saflığı	%87-93	%87-93	>%99	>%99	>%99

Topikal oksijen tedavisi, yaranın geleceği mi?

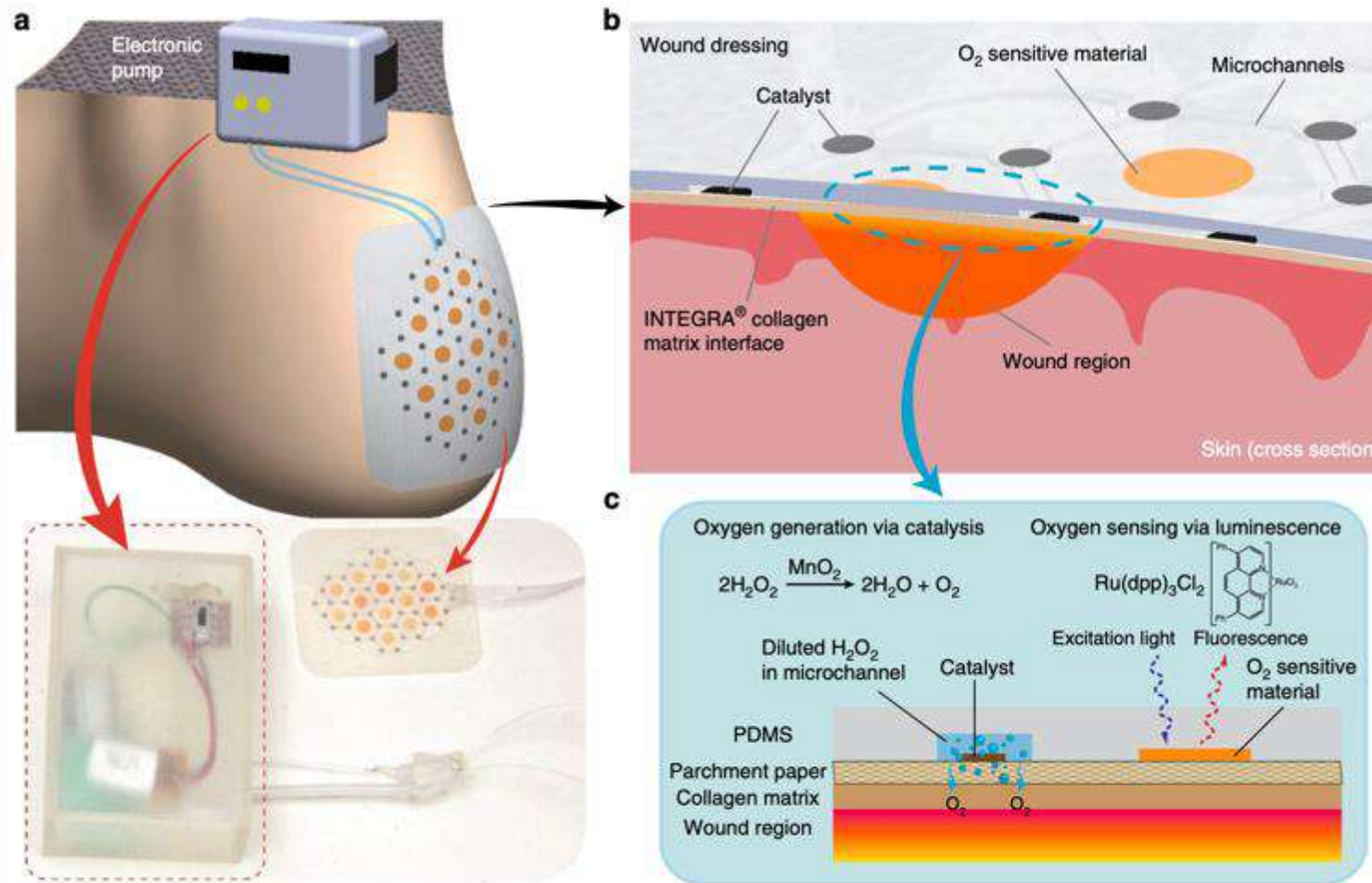
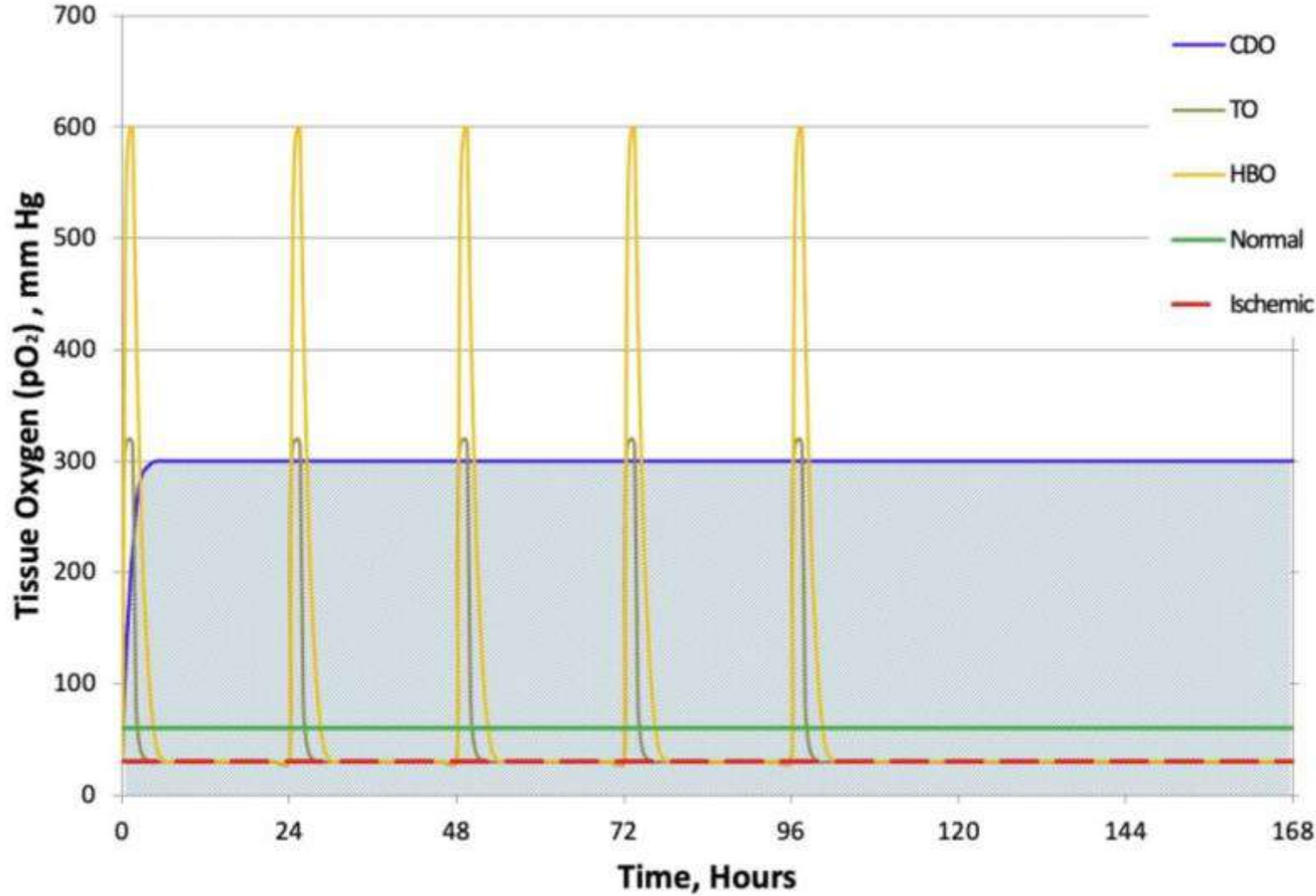


Fig. 1 Design of the integrated oxygen sensing and delivery patch. **a** Overview illustration of the patch in use for foot ulcer applications. **b** Cross-sectional view of smart oxygen generation and sensing patch and wound area. **c** Mechanisms for generating oxygen and for sensing it for use on a flexible smart wound dressing.

ODD
(Oxygen Diffusion
Dressing)
ODS
(Oxygen Distribution
System)

- Mobil
- Bataryalı
- Küçük yara
- Hidrojen peroksit, Mn...
- Oda havası...

Sürekli mi? Aralıklı mı? Daha etkili...



- Dokuda oksijen düzeyi sağlanması açısından sürekli olan...
- Yara iyileşmesi açısından ?
- Yarada mekanizmalar çok karışık...hipoksi sadece birisi...

Efficacy of Topical Wound Oxygen Therapy in Healing Chronic Diabetic Foot Ulcers: Systematic Review and Meta-Analysis

Marissa J. Carter,^{1,*} Robert G. Frykberg,² Alisha Oropallo,³
Chandan K. Sen,⁴ David G. Armstrong,⁵
Harikrishna K.R. Nair,⁶ and Thomas E. Serena⁷

- Meta analiz
- 2010 sonrası çıkan literatürler...
- Topikal oksijen tedavisi
- E1,2 ... iskemi ve enfeksiyon yokluğunda iyileşmeye etkili
- Alt grupta...iskemi yaygınlaşmasına etkisi kısıtlı...
- Enfeksiyon varlığında kontrolüne etkisi olumlu...
- Tedaviye ek uygulanması akılcı...

Objective: To conduct a systematic review and meta-analysis of recently published randomized controlled trials (RCTs) that employed the use of topical oxygen therapy (TOT) as an adjunct therapy in the treatment of Wagner 1 and 2 diabetic foot ulcers.

Approach: Following a literature search of eligible studies from 2010 onward, four RCTs were included. Studies were analyzed for patient and wound characteristics, outcomes, risk of bias, and quality of the evidence assessed using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodology. A random-effects meta-analysis for complete wound healing was carried out due to statistical heterogeneity of included studies.

Results: Risk of bias judgment (RoB2 analysis) resulted in one low-risk trial and three trials with some risk. One study was determined to be the origin of the statistical heterogeneity. Pooled results showed statistical significance with a risk ratio (RR) of 1.59 (95% confidence interval [CI]: 1.07–2.37; $p=0.021$). Sensitivity analysis, based on imputed values for missing outcomes, demonstrated that both the RR and 95% CIs changed little. The GRADE ratings for each domain were as follows: (a) risk of bias: moderate (3); (b) imprecision: moderate (2), high (1); (c) inconsistency: low (2), high (1); (d) indirectness: moderate (2), high (1); and (e) publication bias: moderate (1), high (2). Overall, the evidence was moderate.

Innovation: Our study shows that TOT is a viable diabetic foot ulcer therapy.

Conclusions: These data support the use of TOT for the treatment of chronic Wagner 1 or 2 diabetic foot ulcers in the absence of infection and ischemia.

Keywords: diabetic foot ulcer, topical oxygen therapy, systematic review, meta-analysis

TOPICAL WOUND OXYGEN THERAPY



Basıncı saf
oksijen(100%)



Medium Chamber



- Extremity Chamber - 90 minute a day x 5 days a week



- 1.Oksijen geirgen pansumanların zerinden uygulanabilme
- 2.Diğer yara bakım tedavileri ile kombinasyon kolaylığı

- Extremity Chamber - 90 minute a day x 5 days a week



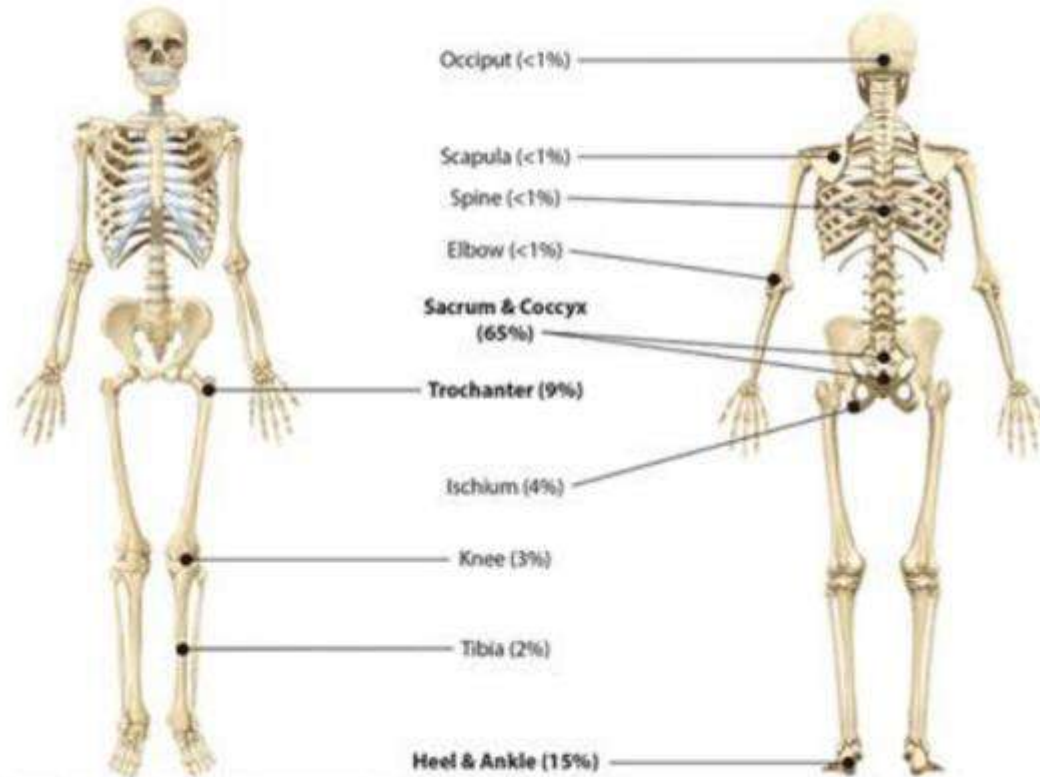
Multi-Patch

(Other Wounds)

Multi-Patch Operating: Placement Instructions

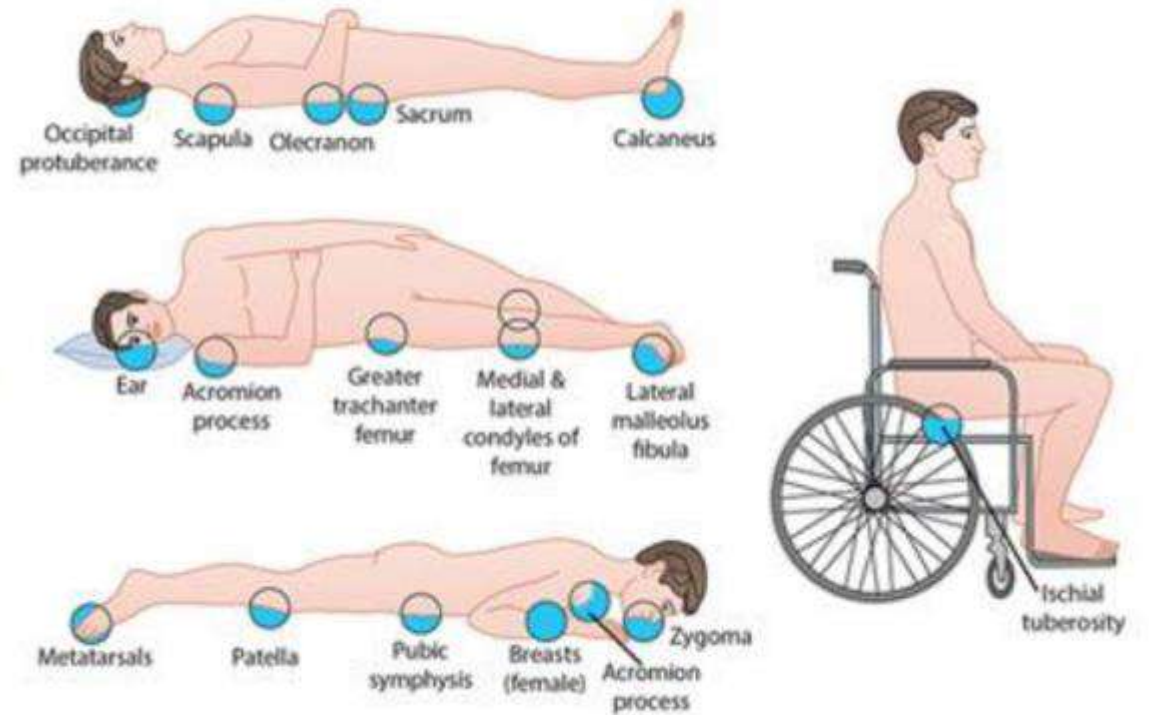
Boney Prominence

Common sites of pressure ulcers



Source: Rose L. Hamm: Text and Atlas of Wound Diagnosis and Treatment, 2e
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Pressure points



Multi-Patch Operating & Placement Instructions

Take care to place hoses so the patient is not lying or resting any part of their body on them

Maximum opening is 15cm (5.9 inches) diameter



Routine frequency and **duration** of therapy is:

- Multi-patch - 60 minute a day x 7 days a week

Prospektif randomize kontrollü çalışması olması...

FEATURE

Topical Wound Oxygen Therapy in the Treatment of Severe Diabetic Foot Ulcers: A Prospective Controlled Study

Eric Blackman, MD, FRCS(C), FAADEP; Candice Moore, RN; John Hyatt, MD, FRCS(C); Richard Railton, MD, FRCS(C), FACS; and Christian Frye, MD, MPH

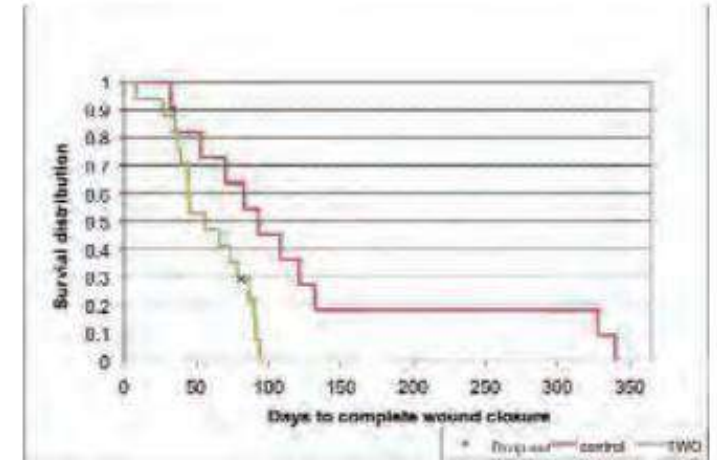


Figure 2. Kaplan-Meier estimate for time to complete wound closure.

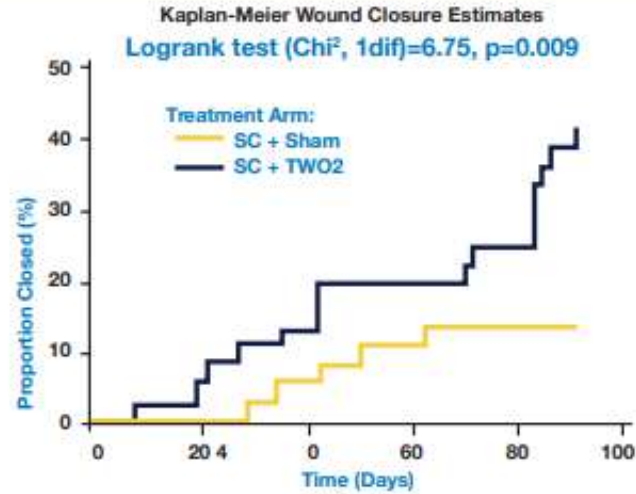
Time to complete closure TWO₂ group = 94 days; time to complete closure control group = 340 days (P = 0.013)

12 haftalık takipte 6 kat hızlı iyileşme

6X MORE LIKELY TO HEAL
in 12 weeks

Primary Outcome:
Healed Ulcers at 12 Weeks

After adjusting for UTC ulcer severity, produced an odds ratio (OR) of **6.00** (97.8% CI 1.44,24.93), **P=0.004**



12 aylık takipte... 6 kat daha az rekürrens

6X

**LOWER RECURRENCE
rate at 12 months**

**Durable Healing Shown:
12 Months Post Enrollment**

56% of active arm ulcers were **Closed** compared to 27% of the sham arm ulcers (**p=0.013**)

6.7% of healed active arm ulcers **recurred** compared to **40%** in the sham arm

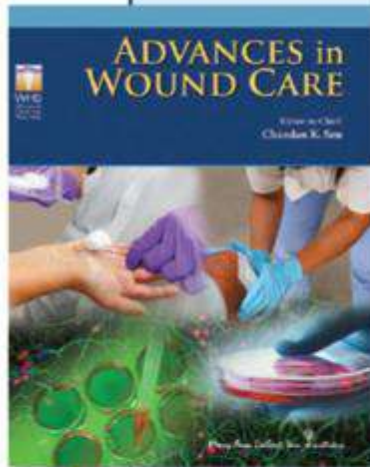


Gerçek yaşam verilerinin RKÇ'ları desteklemesi

Proven to deliver sustained wound healing

Supported by the highest level scientific studies, designed with integrity.

REAL WORLD EVIDENCE STUDY



88%

**Reduction in
Hospitalizations**

71%

**Reduction in
Amputations**

#1 Ranked Journal in Wound Care

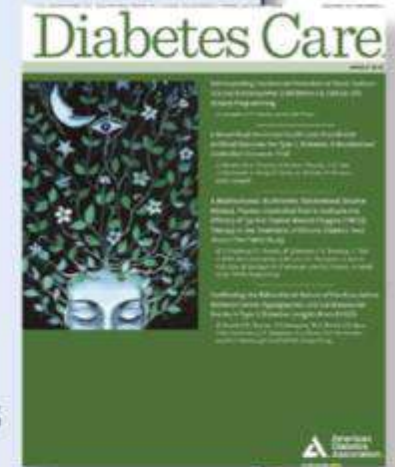
RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

6X

**MORE LIKELY
TO HEAL
in 12 weeks**

6X

**LOWER
RECURRENCE
rate at 12 months**



**Study Received Perfect Cochrane
Score for Quality of Research**



Health
Canada

Santé
Canada



MEDICAL
DEVICES

ISO 13485:2016

NSAI Certified

Quality & Regulatory Compliance Mantra



Advanced Oxygen
Therapy Inc.

Uluslararası kılavuzlar



**The International working
group on diabetic foot**



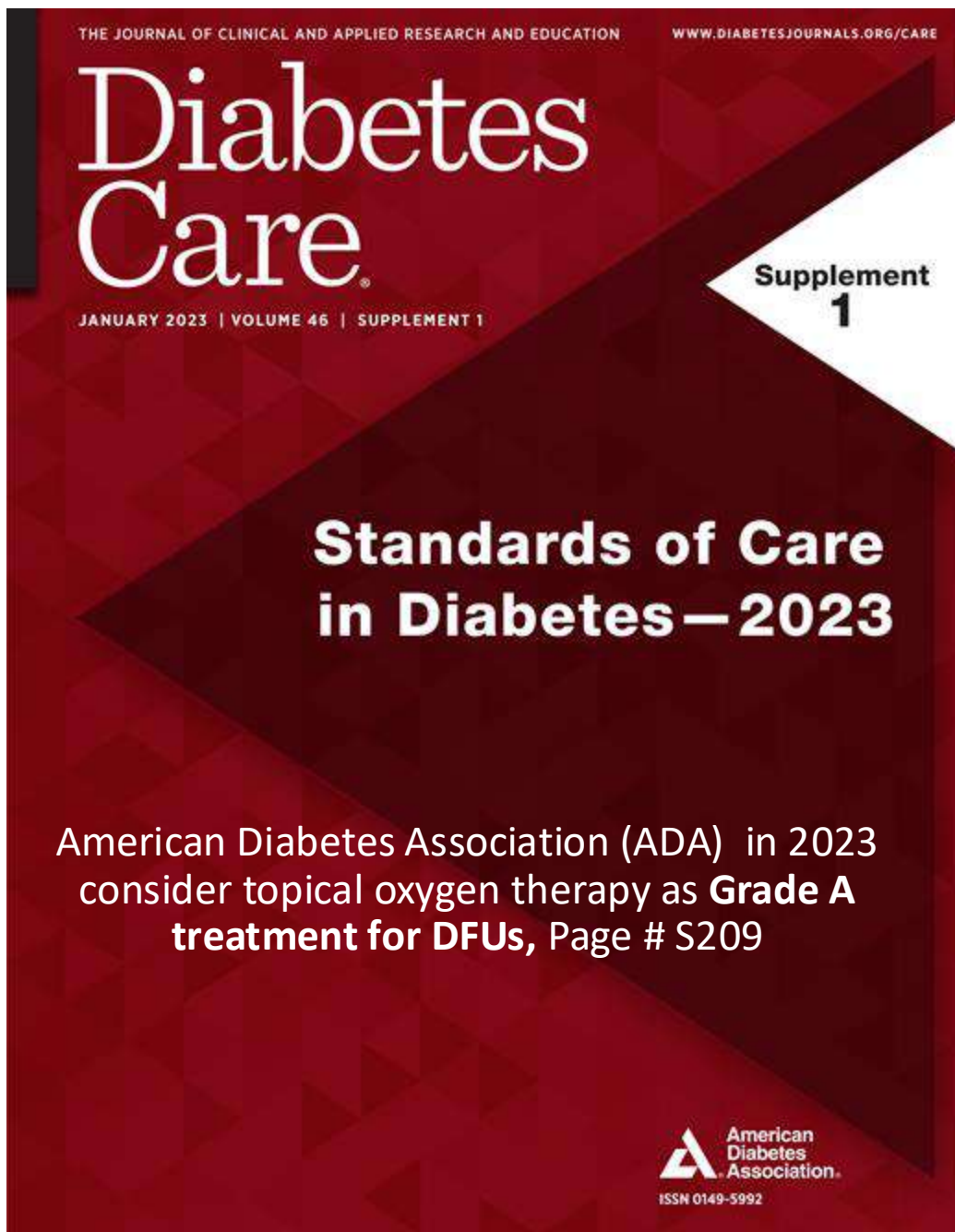
**The journal of American
medical association**





Topikal Oksijen Tedavisi,
2023 Diyabetik Ayak Ülseri
Kılavuzlarında Uluslararası
Diyabetik Ayak Çalışma
Grubu...

...iyileşmeye olumlu etkisi
nedeni ile tedaviye yardımcı
olarak önerildi...



12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: *Standards of Care in Diabetes—2023*

Diabetes Care 2023;46(Suppl. 1):S203–S215 | <https://doi.org/10.2337/dc23-S012>

12.30 For chronic diabetic foot ulcers that have failed to heal with optimal standard care alone, adjunctive treatment with randomized controlled trial–proven advanced agents should be considered. Considerations might include negative-pressure wound therapy, placental membranes, bioengineered skin substitutes, several acellular matrices, autologous fibrin and leukocyte platelet patches, and topical oxygen therapy **A**

HÜCRESEL TEDAVİLER

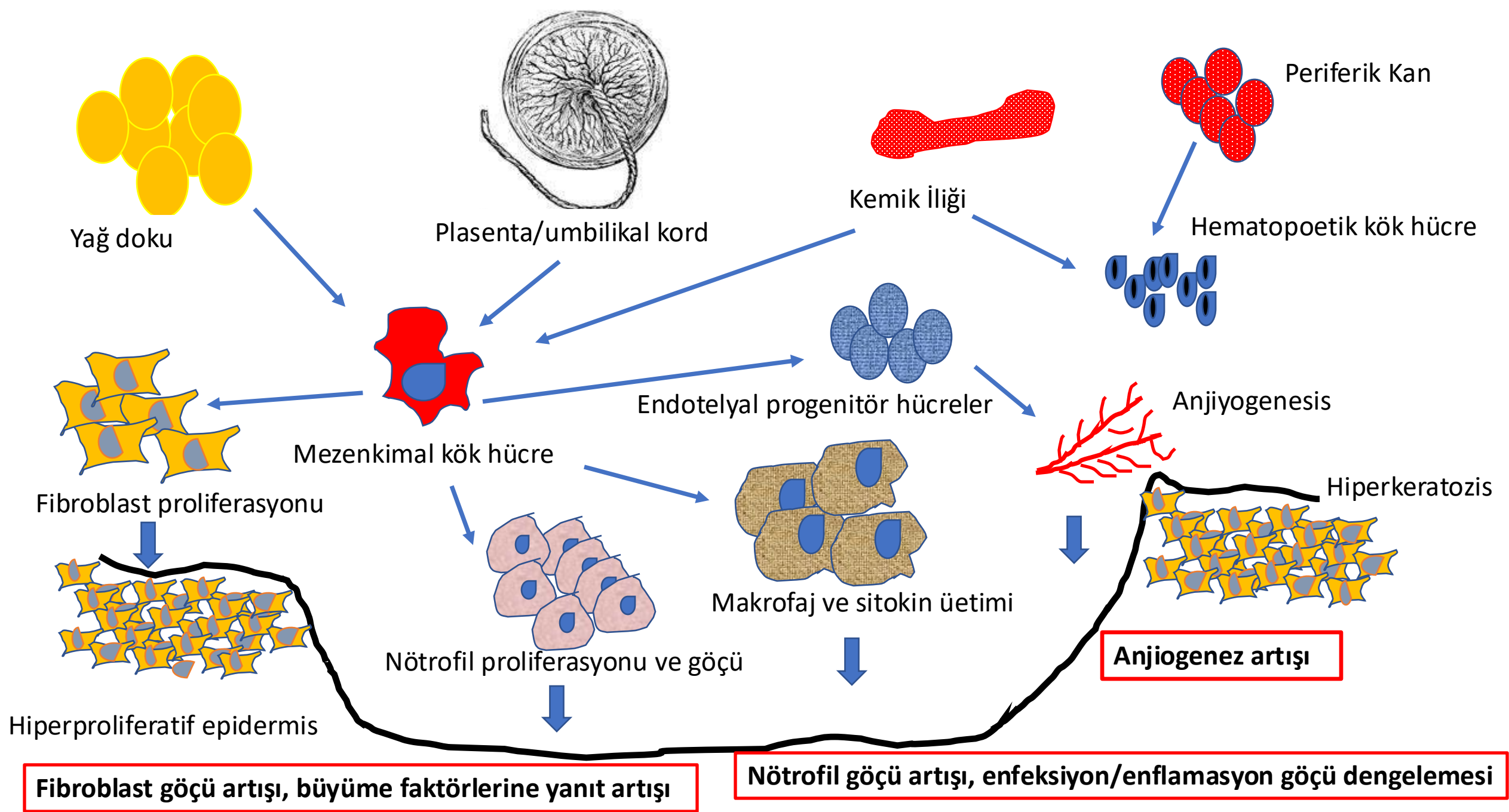


Table 2 Stem cell types advantages, disadvantages and use in clinical and preclinical studies

Stem cell type		Advantages	Disadvantages	Clinical studies		Preclinical studies	
Adult stem cells	BM-MSc	• Donor-specific therapy • Lower malignancy risk • Cell-lineage committed (targeting differentiation) • No ethical conflict	• 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%)
	PB-MSc	• 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	• Cell lineage committed (limited differentiation potential) • Cell concentration and performance influenced by comorbidities • G-CSF administration needed	11	(30.5%)	2	(3.7%)
	hUC-MSc	• 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	• Cell lineage committed (limited differentiation potential) • Immunoincompatibility • Ethical conflict • Low stem cell concentration • Need for UCB banking	4	(11.1%)	12	(22.2%)
	ADSC	• Donor-specific therapy • Lower malignancy risk • Cell-lineage committed (targeting differentiation) • No ethical conflict • Disposable tissue • Liposuction has low surgical risk	• Cell lineage committed (limited differentiation potential) • Cell concentration and performance influenced by comorbidities	3	(8.3%)	11	(20.4%)
Embryonic stem cells		• High differentiation potential (pluripotent)	• Increased malignancy risk • Ethical conflicts	0	(0.0%)	1	(1.9%)
Induced pluripotent stem cells		• High differentiation potential (pluripotent) • Somatic-cell memory (targeting differentiation) • Donor-specific therapy • No ethical conflict • Disposable tissue • Low cell harvesting procedure risk	• Increased malignancy risk • Complex induction protocol • Somatic-cell memory (biased differentiation)	0	(0.0%)	0	(0.0%)

*En yaygın**En kolay**En popüler*

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

Hücresel tedaviler fihristi...

Lokal veya sistemik enjeksiyon (IM/IV)

- Kök hücre...

A. Otolog

- 1.BMMSc: Kİ kökenli mesenkimal kök h.
- 2.BM-NCs:Kİ mononükleer h.
- 3.PBSCs: Periferik kan kökenli kök h.
4. PBMNCs: Periferik kan mono nükleer h.
5. ASCs: yağ doku kökenli kök h.
6. BMTRCs: Kİ ile zenginleştirilmiş doku onarım h.
7. SVF: otolog stromal vasküler faktör

B. Allojenik

1. HUCMSCs: İnsan göbek bağı mezenkimal kök h.
2. PDMSCs: Plasenta kökenli mezenkşmal kök h.
3. ESCs: Embriyonik kök h.

Klinik tercihe bağlı

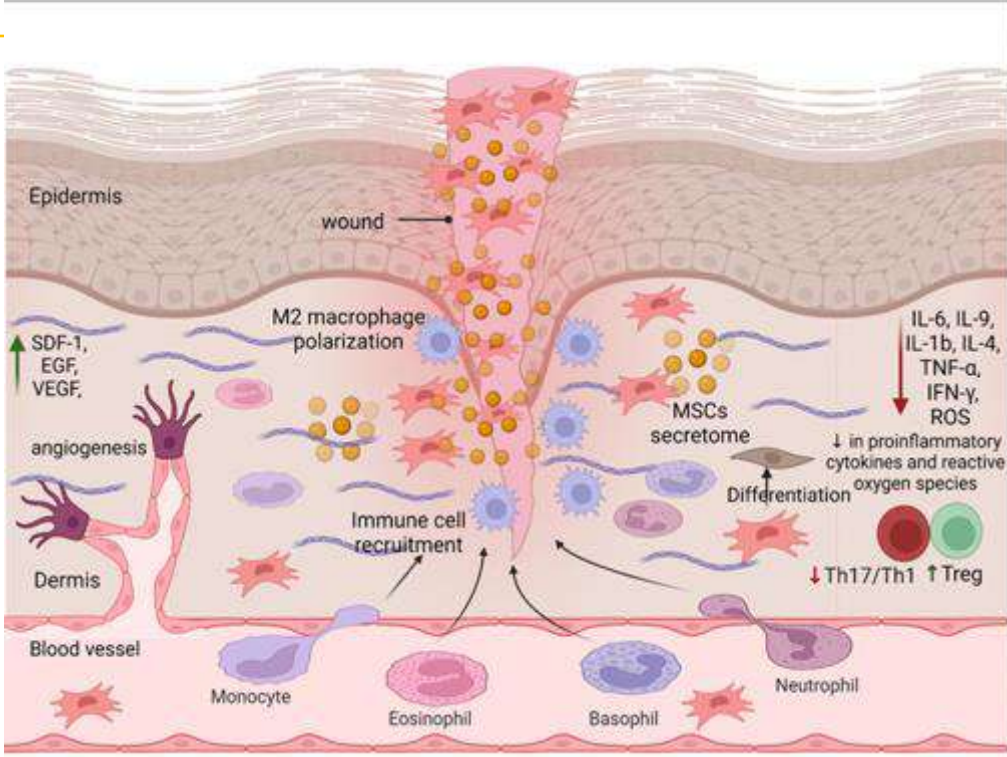
+

Büyüme faktörleri ...GMCSF, EGF, PDGF

Otolog vs Allojenik (Mezenkimal vs Embriyonik)

- Terapotik kullanım ile ilgili etik kurallar sıkı değil,
- Kendi dokusu olduğu için immün reaksiyon riski yok,
- Temini daha kolay,

- Etik kurallar yeni oluşuyor,
- İmmün rejeksiyon riski var,
- Temini daha zor,
- Viral patojen geçişi?
- Kanser gelişimi?



1. M2 makrofaj yanıtı artışı...polarizasyon
2. Sekretom salınımı artışı
3. EGF, VEGF artışı
4. ROS azalma
5. Fibroblast ve keratinosit artışı

Hetta HF, Elsaghir A, Sijercic VC, Akhtar MS, Gad SA, Moses A, Zeleke MS, Alanazi FE, Ahmed AK, Ramadan YN. Mesenchymal stem cell therapy in diabetic foot ulcer: An updated comprehensive review. Health Sci Rep. 2024 Apr 21;7(4):e2036. doi: 10.1002/hsr2.2036. PMID: 38650719; PMCID: PMC11033295

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.*

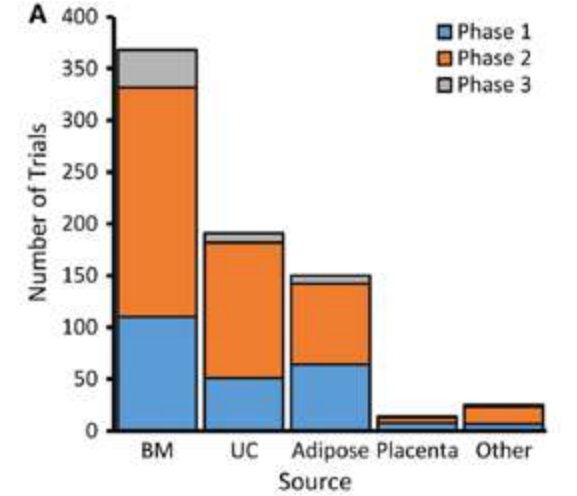
Kordon Matriksinden

MKH

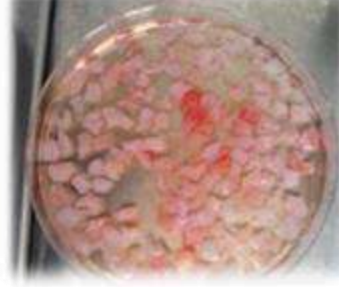


Bu grup hücrelerin en önemli özelliği embriyonik kök hücrelere benzer **telomer enzim** aktivitesi taşımalarıdır.

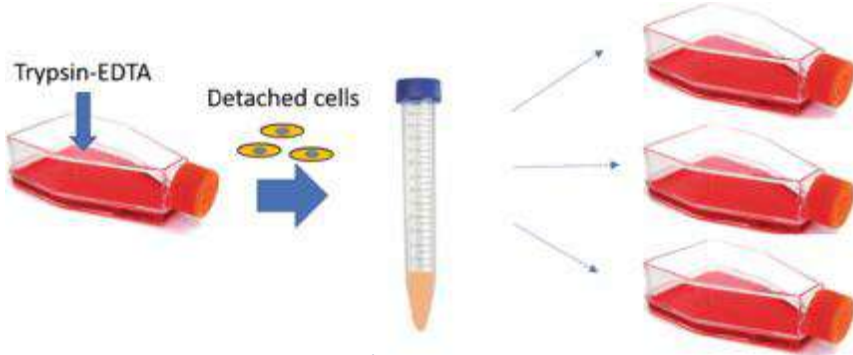
✓ **Adipojenik, osteojenik, kondrojenik ve nöronal** hücrelere farklılaşabilir.



İzolasyon ve Pasajlama



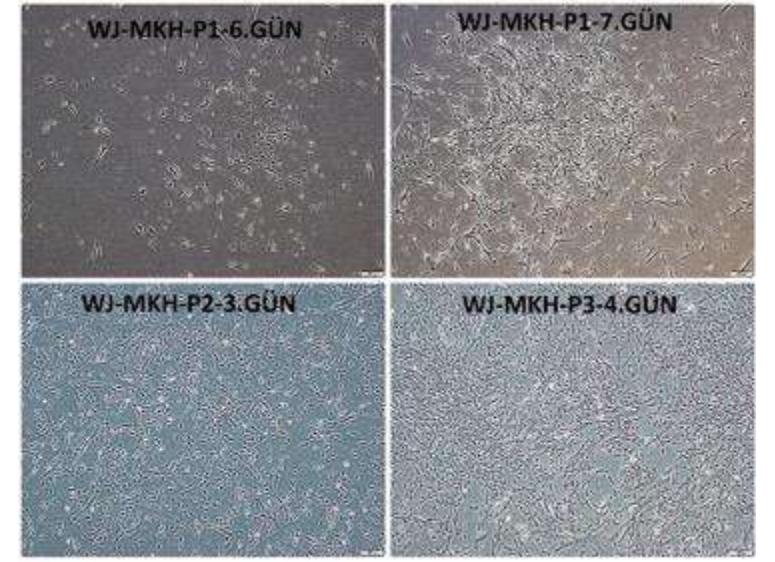
Primer kültür



Hücre Kültürü ile İn-vitro
koşullarda hücre çoğaltma işlemi



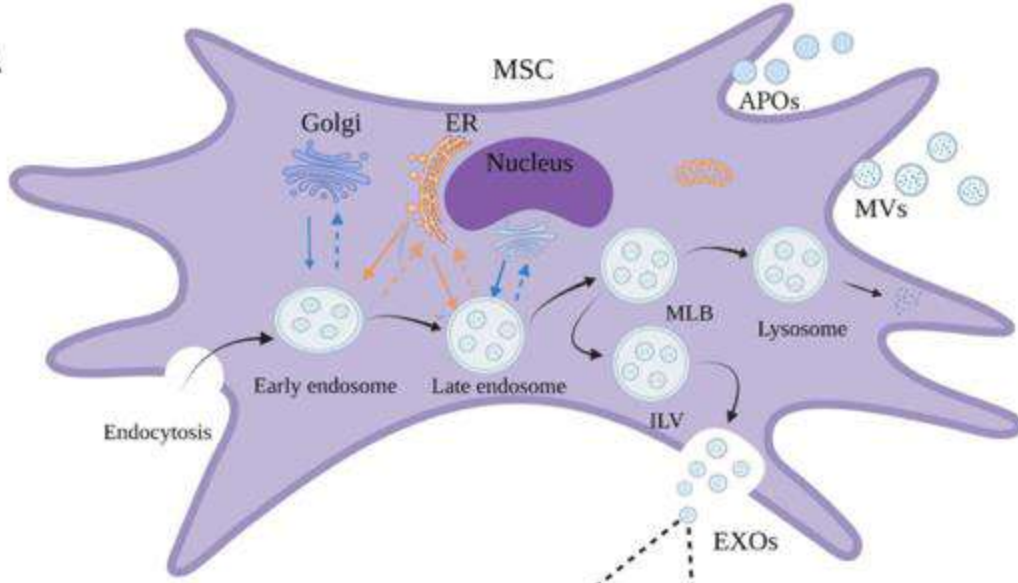
Enzimatik Ayırıştırma – Eksplant Kültür



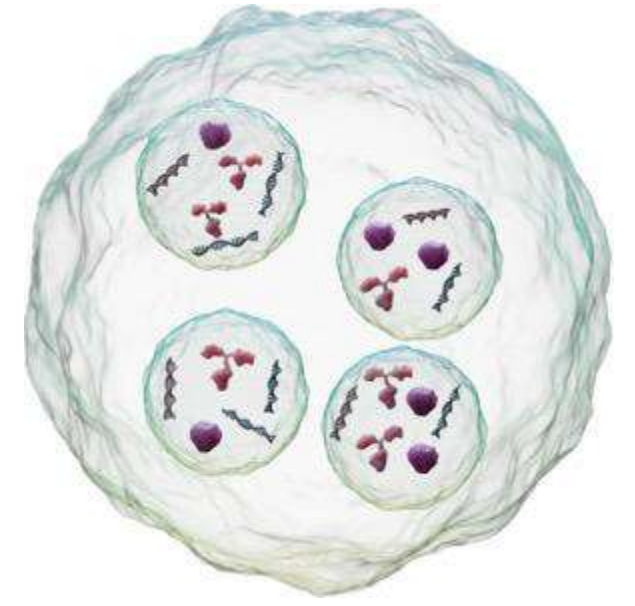
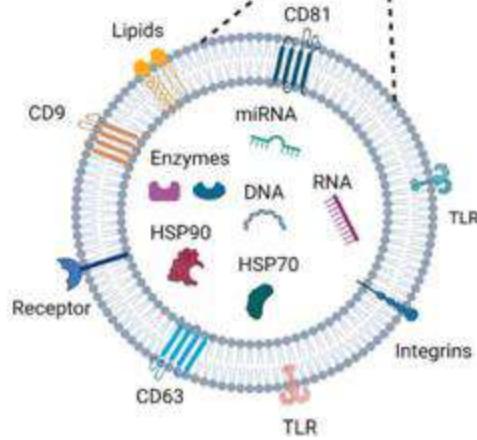
Pasaj 3'e kadar çoğaltılmış hücrelerde kalite kontrol testleri

- ✓ Flow Sitometri-Karakterizasyon
- ✓ Gen Ekspresyon Analizi
- ✓ Telomeraz Enzim Aktivitesi
- ✓ Hücre Sayısı-Canlılık
- ✓ Sterilite Analizleri
- ✓ Mikoplazma

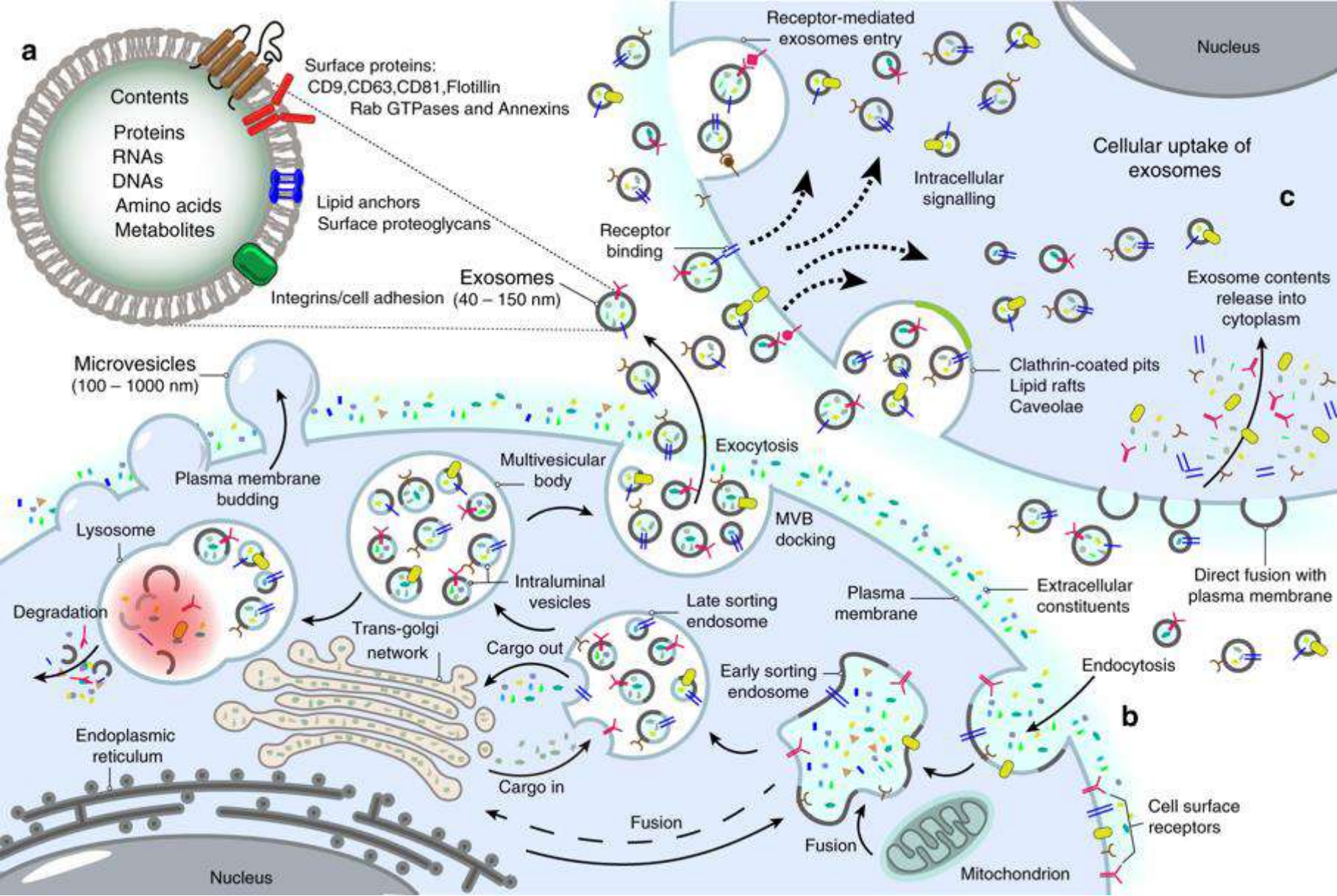
A



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.

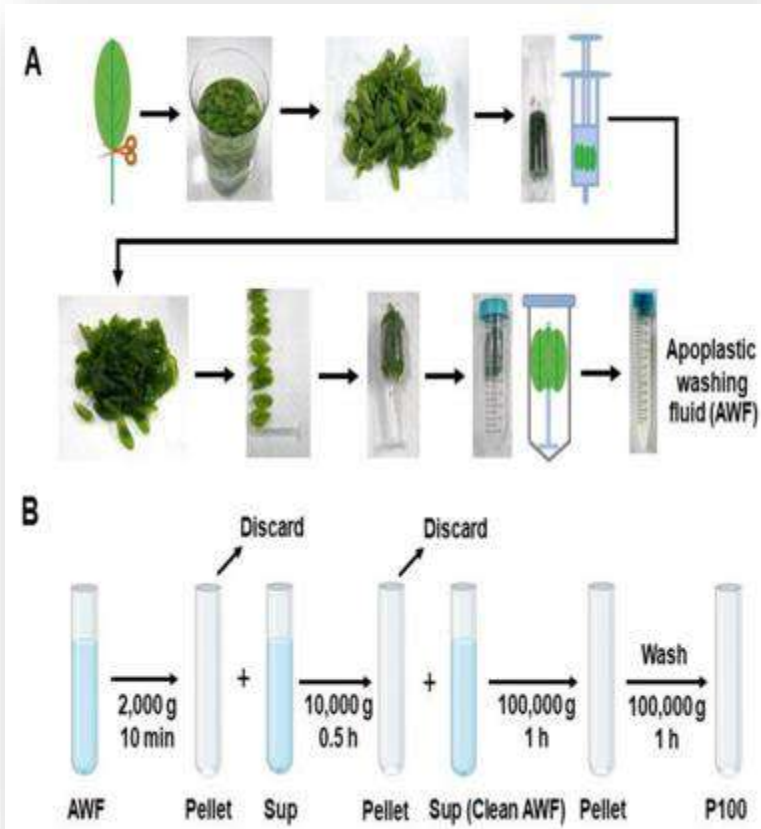


ExoCarta' da 1.500' lerin
üzerinde **Protein** sayısı

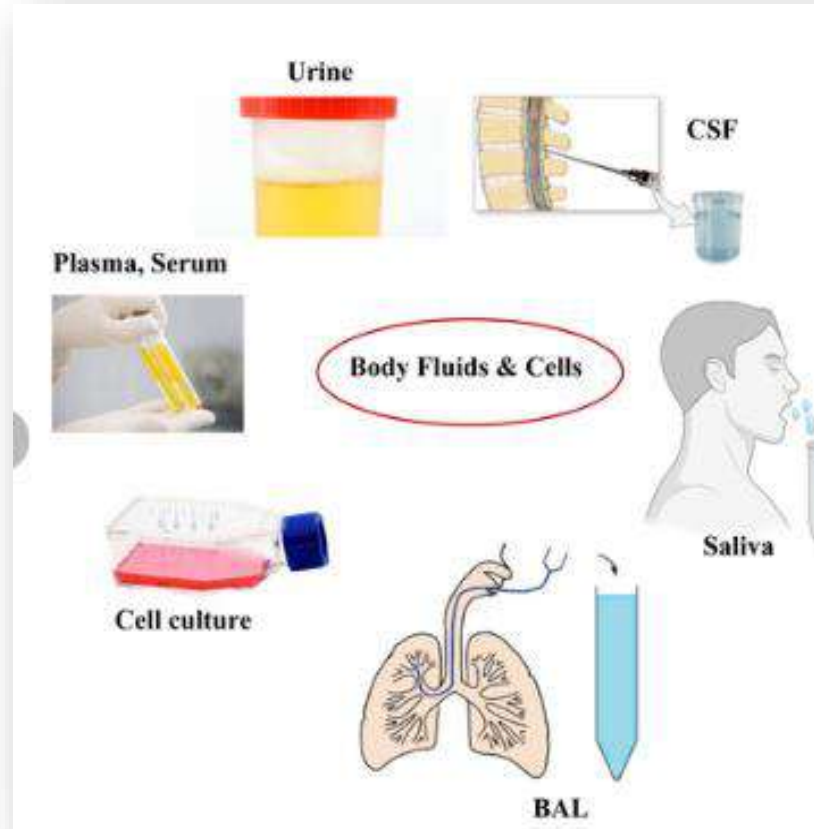
<http://exocarta.org/index.html>

Proteinler
Büyüme faktörleri
Lipidler
mRNA
miRNA
Sitokinler
Amino asitler

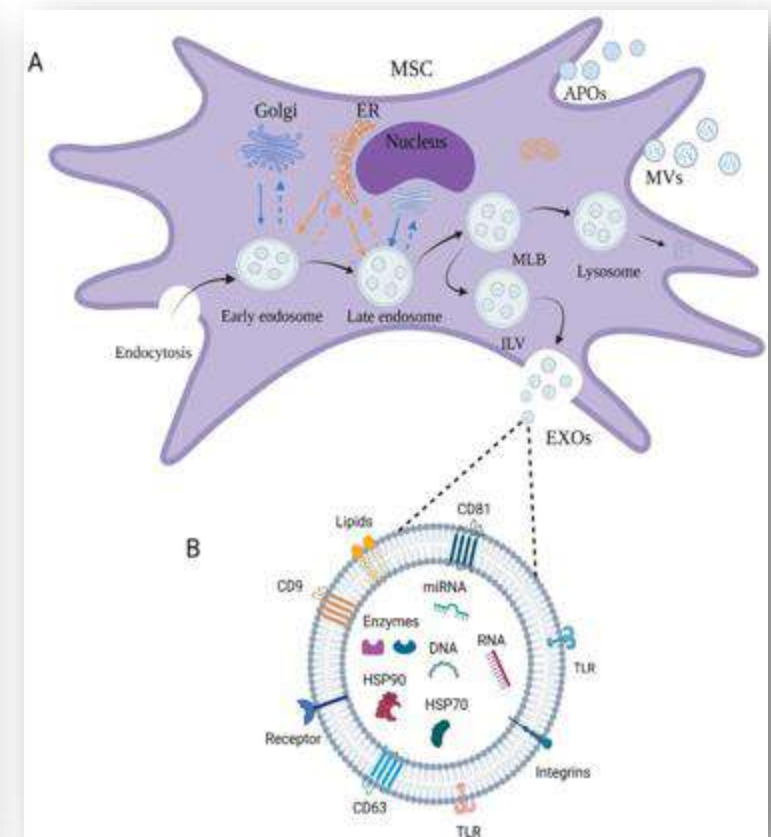
BİTKİ ve HAYVAN KAYNAKLI



OTOLOG ERIŞKİN SIVILARI



MEZENKİMAL KÖK HÜCRELER



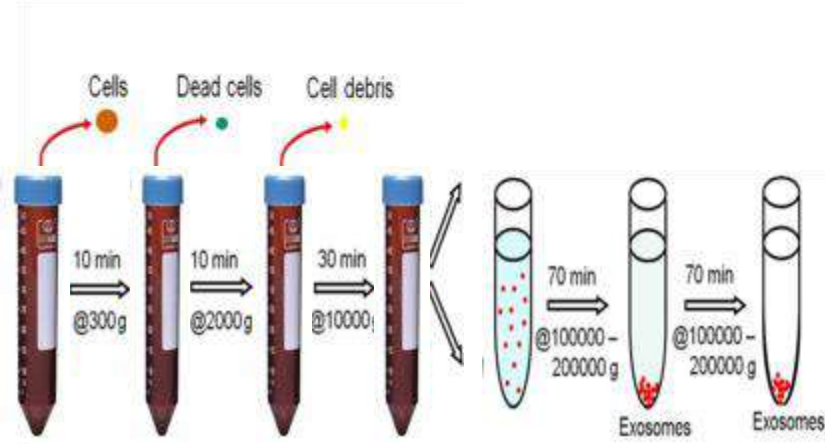
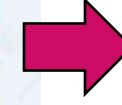
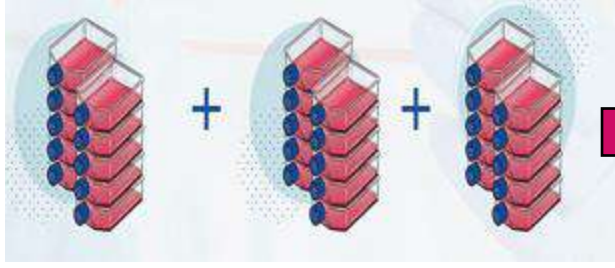
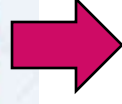
Eksozom Kaynakları

Eksozom İzolasyon Teknikleri

1. Ultrasanrifüj
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 izolsyonu, hedef hücre ayırımında yüksek güvenilirlikli teknolojilerin başında gelmektedir. DOI:<https://doi.org/10.51123/jgehes.2023.90>

Yeni trend...

Sekretom tedavileri EXOSOM

Exosome

EGF ile başlayan süreç...

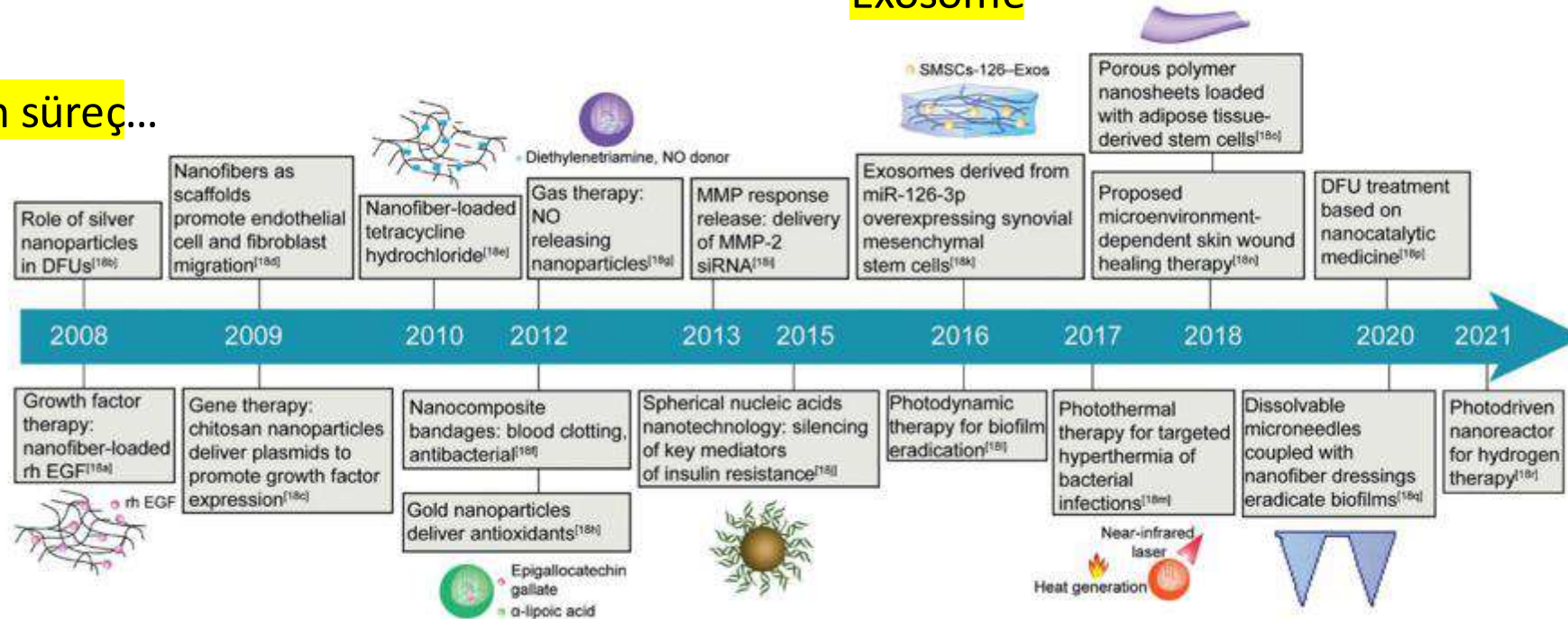


Figure 1. Timeline of progress in "diabetic foot ulcer (DFU) nanomedicine".^[18]

Nanofiber mikroğneler ile biofilm eradikasyonu

RESEARCH

Open Access

Effectiveness and safety of stem cell therapy for diabetic foot: a meta-analysis update



Yuming Sun¹, Jinhong Zhao², Lifang Zhang¹, Zhexuan Li^{1*} and Shaorong Lei^{1*}

- Meta analiz,14 çalışma, toplam 683 hasta havuzu
- Ülser iyileşme oranı ve hızına olumlu etki
- Ağrısız hareket ve yaşam kalitesi artışı
- Doku oksijenizasyon artışı, mikro/makro sirkülasyona olumlu etki
- Amputasyona etkisi?
- Heterojenite?...takip süreleri...
- Kök hücre terminolojisi çalışmalarda karışık?
- Çalışmalarda metodoloji sorunu... genelde...
- RKÇ ihtiyaç var...

Türkiye

Intralesional allogeneic adipose-derived stem cells application in chronic diabetic foot ulcer: Phase I/2 safety study

Erdal Uzun^{a,*}, Ahmet Güney^a, Zeynep Burçin Gönen^b, Yusuf Özkul^c,
İbrahim Halil Kafadar^a, Mahmut Günay^d, Mahmut Mutlu^a

^a Department of Orthopedics and Traumatology, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri, Turkey

^b Oral and Maxillofacial Surgery, Genome and Stem Cell Center, Erciyes University, Kayseri, Turkey

^c Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri, Turkey

^d Department of Orthopedics and Traumatology, Kanuni Training and Research Hospital, Trabzon, Turkey

- Allojenik- bağışçı yağ doku kökenli kök hücre faz ½ güvenlik çalışması, vaka kontrol
- 20 hasta, Wagner 1-2, yüzey alanı 10-35 cm², ortalama
- Yaş= 57.3 +/- 6.6, kadın/erkek = 8/12
- 10 hasta kontrol-strandart bakım, 10 hasta deney grubu-dermoepidermal bileşke enjeksiyon,
- Takip, 4,10,20,60,90.gün
- Ortalama yüzey alanı=24.5 +/-5.5 cm²
- %55 Wagner 1, %45 Wagner 2
- 17/20...%85 tam kapanma
- Deney grubu 9/10 (%90)... Kontrol 8/10 (%80)
- Üç hastada minör amputasyon ...Bir deney grubu, iki kontrol grubu...
- Gözlenen yan etki YOK

Exosom Deneyimler

Sürekli akıyor...

- 61 y, E, DM, 96 kg, VKI=31
- Periferik venöz yetmezlik (doppler)
- Sol ayak lat malleolde 4x4 cm ülser,
- Daha önceki tedaviler...kremler, kompresyon bandajları, köpük örtüler....
- Almanya...dönerci...
- Enfekte görünümde değil...
- Ağrı –hassasiyet belirgin değil...



Exosom =5 milyar hücre
Amniyotik fresh membran
Bactigras- spunch
Baskısız kapatma

7. gün



Gözlem

- Hafif çekilmeler var
- Membranın bir kısmı hala yerinde
- Merkezde epitel adacıkları
- Periferde epitel yürümesi
- Ebatı kısmen küçülmüş



10.gün



Gözlem

- Yara üstü kısmi granülasyon başlamış
- Derinliği azalmış
- Yara etrafındaki çekilmeler kaybolmuş

Dipnot...

Hasta ilk pansuman sonrası Almanya'ya gitti...

Resimleri kendi çekip atıyor

17.gün



Gözlem

- Yara kapanmaya devam ediyor
- Epitelizasyon hızlanmış
- Yara yeniden çekilmeler-yıldız şeklini almış

21.gün

Gözlem

- Yara kapanmaya devam ediyor
- Epitelizasyon hızlanmış
- Tabanı dolmaya devam ediyor
- Yıldız şekli devam...



28.gün



24.gün



Gözlem

Tam kapanma oldu – olacak

Yara tabanı dolmaya devam ediyor

34.gün





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...

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



GETAT

- Ozon
- Magotterapi-larva tedavisi

Ozon...

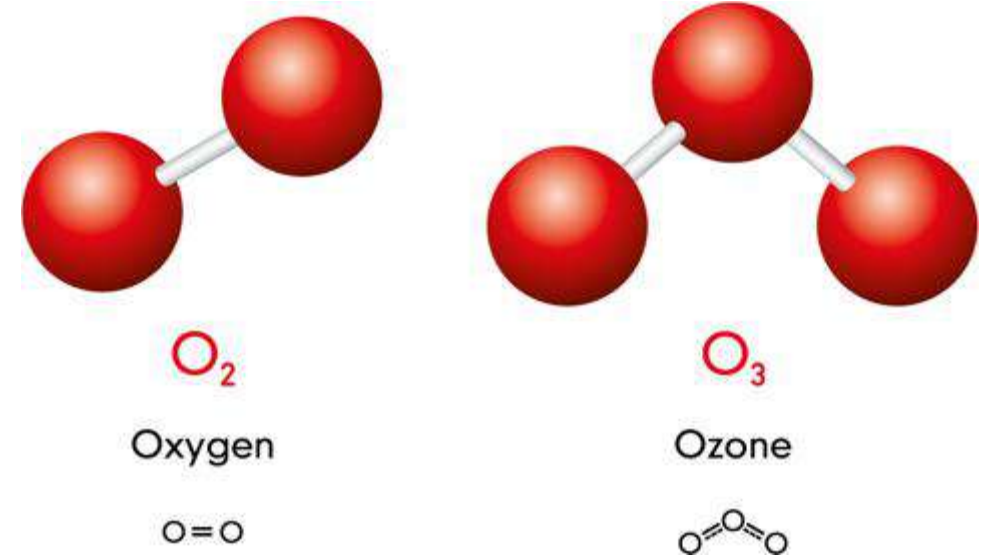
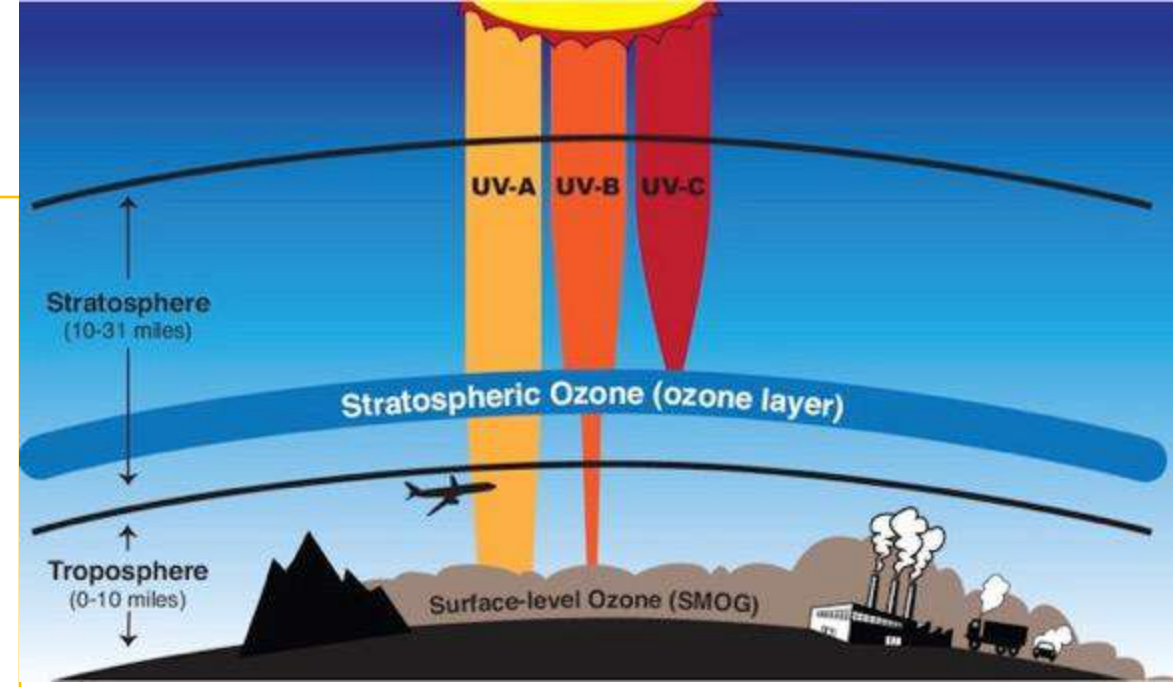
Dünya üzerinde iki ozon katmanı var...

1. Kötü ozon...<2 km'de

- Yeryüzüne yakın olan toksik etkili,
- Her yıl 1-1,2 milyon insanın ölümüne sebep olduğu düşünülüyor...
- Uzun dönem maruziyet KVS, KOAH sebebi...
- Nitroz oksit, CO ve hidrokarbon ile oluşuyor...sıcakta daha çok

2. İyi ozon...>15km'de

UV'yi tutan...



Ozon terapi tarihçesi

- 1785 Martinus von Marum ...Hollandalı...Ozonun keşfi...elektrostatik makineler etrafında oluşan koku
- 1840 C.Friedrich Schönbein...ozon sentezi- keşfi...ozonize oksijen
- 1873 Fox...Mikroorganizma eliminasyon kabiliyetinin keşfi...
- 1893 Hollanda...su dezenfeksiyonunda kullanımı...
- 1896 Nicola Tesla...ilk ozon jeneratörü patenti...ozon=O₃
- 1911 Dr. Noble Eberhart ...ilk ozon uygulamaları...Tbc, anemi, astım, pnömoni, DM, gut, Sy
- 1913 Almanya'da ilk ozon terapi cemiyeti...Dr. Blass...
- 1914-1918 Birinci Dünya Savaşı...antiseptik...yarada...
- 1932 Erwin Payr...cerrah...kendisinde deniyor...lokal uygulama –yara iyileşmesi
- 1940 FDA- Ozon jeneratörlerinin kullanımını yasakladı...
- 1950 E.A. Fisch...diş hekimi uygulaması...patent...
- 1957 Dr Haensler...ilk modern ozon jeneratörü...ozon dirençli materyel kavramı...
- 1961 Dr Haensler...ilk majör ve minör otohemoterapiyi tanımlıyor...
- 1972 Dr.Haensler ve Wolff... Uluslararası Tıbbi Ozon Derneği
- 2010 Madrid Deklerasyonu...Dr. Bocci ...ISCO3 (International Scientific Committee on Ozone Therapy)

Tıpta ozonun bilenen/araştırılan etki mekanizmaları

1. Anti mikrobiyal...membran permeabilite artışı
2. Anti oksidan ...H₂O₂ oluşumu, aldehid ve lipid oksidasyonu
3. Anti enflamatuvar...nükleer faktör kappa B yolu inaktivasyonu...IL-1,IL-2, IL-6 ve TNF-alfa üretimi azalması...
4. Eritrositte glikoliz artışı...oksijen taşıma kapasitesi artışı...
5. Glutasyon peroxidaz, superoksit dismutaz ve katalaz aktivitesi artışı ile doku artıklarının uzaklaştırılması...antiageing?
6. Kanseri ...adjuvan?...Tümör içi...
7. Kozmetik...?

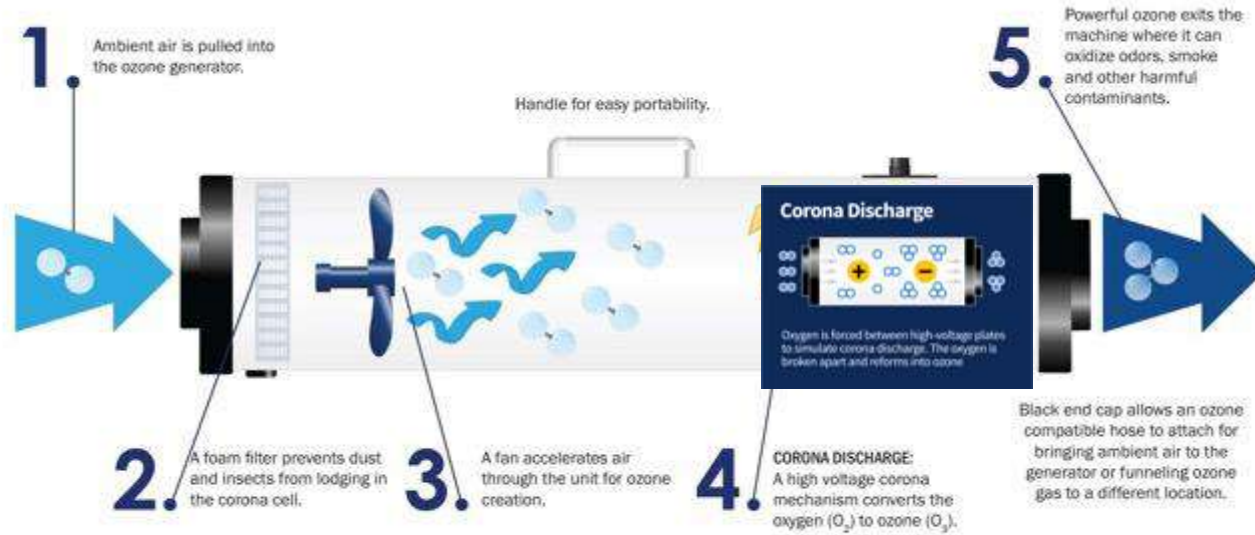
Ozon uygulamaları ?

- Major/ minör otohemoterapi
- Lokal enjeksiyon...eklem içi...disk etrafına...tetik nokta...
- Rektal insuflasyon...
- Ozonize su (enteral, mesane/vajen yıkama), zeytin yağı (lokal) vb...
- Cilt altı...kozmetik uygulamalar...
- Torba uygulama...yara için...
- Extracorporeal blood oxygenation and ozonation (EBOO)

Medikal Ozon nasıl elde ediliyor?

Yüksek voltaj ile Oksijen atomlarına ayrılır

Oksijen



Yüksek basınç ve fan ile stabilizasyonu bozulur

OZON KAOSTAN DOĞAR...

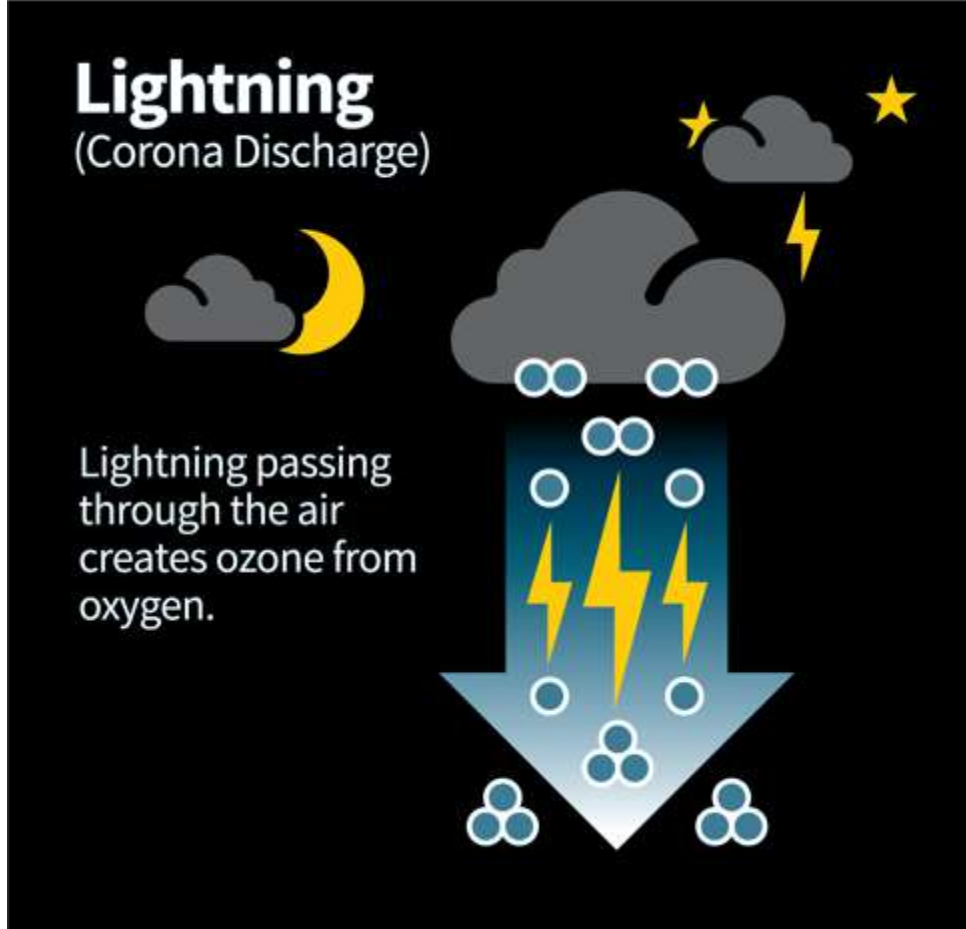
Enerji kesilince 'O' iyonları birleşir O_3 olur...



Tıbbi –saf O_2

Aslında doğayı taklit ediyoruz...

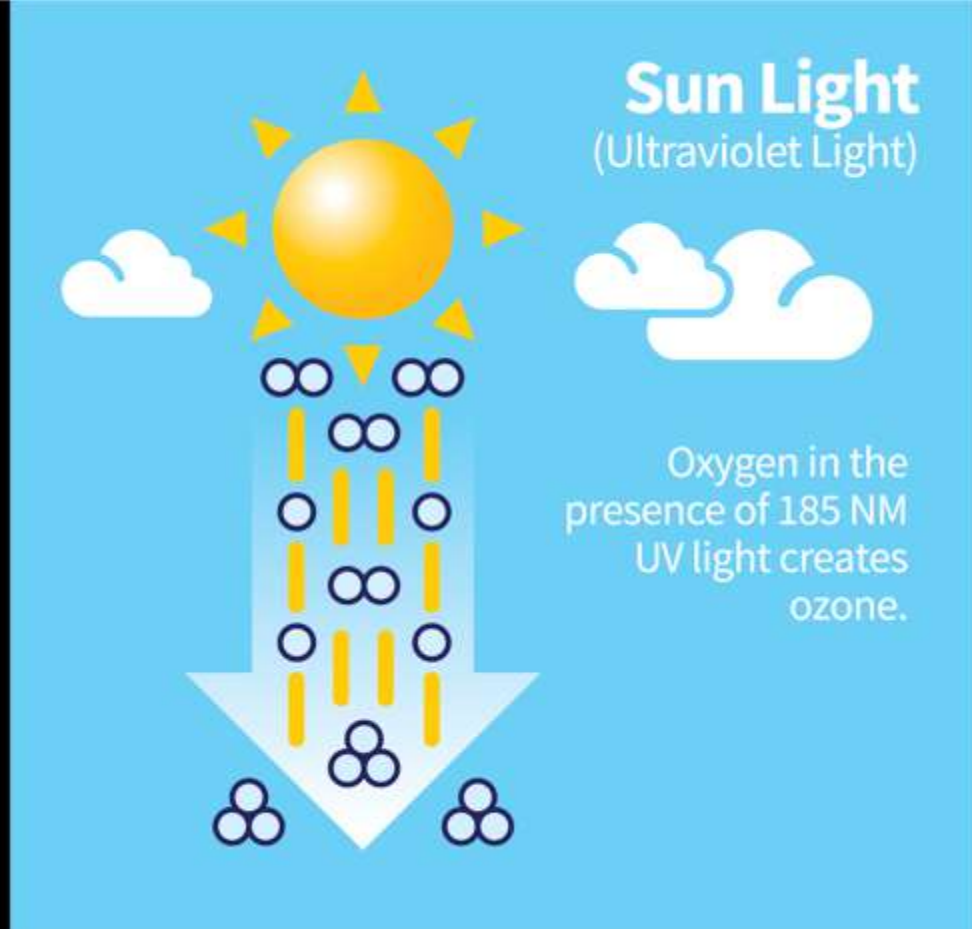
Yıldırım-şimşek enerjisi ile $O_2 \rightarrow O_3$



Sanayide – O_2 +hava karışımı

Aslında doğayı taklit ediyoruz...

UV ile 185 nm ile $O_2 \rightarrow O_3$



The role of ozone treatment as integrative medicine. An evidence and gap map

Maria Emilia Gadelha Serra ¹, José Baeza-Noci ², Carmen Verônica Mendes Abdala ³,
Marilia Moura Luvisotto ¹, Charise Dallazem Bertol ¹, Ana Paula Anzolin ¹

References	Title	Study Topic	Country	AMSTAR confidence level	Database
Cochrane (18)	Ozonioterapia no tratamento da úlcera crônica de membros inferiores: revisão sistemática de literatura	Wounds	Brazil	High	LILACS
Liu et al. (20)	Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes	Wounds	China	High	MEDLINE
Fitzpatrick et al. (21)	Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review	Wounds	Australia	Moderate	MEDLINE
Wen et al. (19)	A systematic review of ozone therapy for treating chronically refractory wounds and ulcers	Wounds	UK	High	MEDLINE

Ozon terapisinin tıbbi uygulamalarının yara tedavisi metaanalizleri güvenli bulunmuş... AMA...

References	Country	Patients number	Population studied	Methodology	Results and conclusions
Cochrane (18)	Brazil	190	>18 years old with chronic lower-limbs ulcer	SR according to the Cochrane methodology. Randomized clinical trials that tested OT or associated with placebo or other active treatment option were included.	Three studies were included, one of OT in ischemic ulcer and two for diabetic ulcers. The studies were heterogeneous, making it impossible to perform meta-analyses. There is poor methodological evidence that OT may be effective and safe in the treatment of chronic ulcers related to DM and peripheral arterial insufficiency. No evidence was found on the effectiveness of OT in the treatment of venous ulcers.
Liu et al. (20)	China	212	Any age with DM and foot ulcers	Search databases: COCHRANE WOUNDS GROUP SPECIALIZED REGISTRY, COCHRANE CENTRAL REGISTRY OF CONTROLLED TRIALS (CENTRAL), OVID MEDLINE (IN PROCESS AND OTHER UNINDEXED CITATIONS), OVID EMBASE, EBSCO CINAHL, SCIENCE WOUNDS CITATION INDEX, CHINESE BIOMEDICAL LITERATURE DATABASE and THE CHINESE CLINICAL REGISTRY. Without restrictions on the language, date, or configuration of the study. RCT comparing OT with placebo or any other interventions for foot ulcers in people with DM. The methodological quality of the included studies and the level of evidence of the results were evaluated using cochrane's bias risk tool and the GRADE (Evaluation of classification, development and evaluation) approach, respectively.	Three studies were included in the review. The overall risk of polarization was high for two trials. No side effects were observed. OT was associated with a greater reduction in ulcer area from baseline to the end of the study than treatment with antibiotics (DM -20.54 cm^2 , 95% CI -20.61 — -20.47), and a shorter duration of hospitalization (MD -8.00 days, 95% CI -14.17 — -1.83), but did not appear to affect the number of ulcers healed over 20 days (RR 1.10, 95% CI 0.87–1.40). The other two trials ($n = 111$) comparing OT plus usual care with usual care for foot ulcers in people with DM. The meta-analysis showed no evidence of a difference between groups for the outcomes of reduction of ulcer area (DM -2.11 cm^2 , 95% CI -5.29 – 1.07), the number of ulcers healed (RR 1.69, 95% CI 0.90–3.17), adverse events (RR 2.27, 95% CI 0.48–10.79), or amputation rate (RR 2.73, 95% CI 0.12, 64.42). The available evidence was three small RCT with unclear methodology, so we cannot draw reasoned conclusions about the efficacy of OT for foot ulcers in people with DM.
Fitzpatrick et al. (21)	Australia	453	Any age with chronic wounds	Search databases: GOOGLE SCHOLAR, PUBMED, COCHRANE LIBRARY and reference lists. English language studies, RCT and trials that reported the use of OT in the topical treatment of chronic wounds were included. The level of bias and quality of the studies were evaluated.	Nine studies were selected and submitted to meta-analysis. There was a significant improvement in the wound with OT, especially in the treatment of chronic wounds. Compared to standard treatment, OT can improve the proportion of chronic wounds healed in a shorter period of time, and further scientific research is needed.

Kanıt düzeyi düşük

Etkili...Tek başına bağımsız değil

Daha kısa sürede iyileşiyor, ek çalışmaya ihtiyaç var

Wen et al. (19)	UK	1.055	Wound of second- or third-degree actinic ulcers following a radiotherapy cycle, chronic venous leg ulcers, digital ulcers in systemic sclerosis, critical limb ischemia and diabetic foot ulcers	Search databases: COCHRANE LIBRARY, PUBMED, OVID EMBASE, WEB OF SCIENCE and CHINESE BIOMEDICAL LITERATURE. RCTs about participants with chronic wounds were included. Risk of bias assessment was performed by the Cochrane risk-of-bias tool. A randomized-effects model was applied to pool results according to the types of wounds or ulcers.	Twelve included studies, ozone was implemented by topical application (ozone gas bath, ozonated oil, ozone water flushing) and systematic applications including autologous blood immunomodulation and rectal insufflation. Compared with standard control therapy for diabetic foot ulcers, OT regardless of monotherapy or combined control treatment markedly accelerated the improvement of the wound area $SMD = 66.54\%$, $95\% CI = [46.18, 86.90]$, $P < 0.00001$ and reduced the amputation rate $RR = 0.36$, $95\% CI = [0.24, 0.54]$, $P < 0.00001$. But there is no improvement in the proportion of participants with completely healed wounds and length of hospital stay. No adverse events associated with OT have been reported. The efficacy of OT for other wound types is still uncertain because of no sufficient studies. More high-quality randomized controlled trials are needed to confirm the efficacy and safety of OT for chronic wounds or ulcers.
-----------------	----	-------	--	---	--

- Hastanede kalış süresi ve tam iyileşme üzerinde etkisi net değil
- Gruplar heterojen
- RKÇ ihtiyaç var

Ozon – yara iyileşmesi -RKÇ

Abstract

Background: Diabetic foot ulcer is one of the common complications of diabetes disease that is costly and difficult to treat. This problem can lead to morbidity and even mortality. Ozone is a gas that can optimize cellular metabolism and, because of its antioxidant and antibacterial effects, can help the better healing of diabetic foot ulcer.

Method: Two hundred patients, aged 18-85 with diabetic foot ulcers ranging from grade 1 to 4 according to Wagner classification in two groups were studied. Group 1 was treated by full ozone therapy besides the standard regular DFU treatment while group two just was received routine diabetic foot care. Wound size, wound grade, healing time, Fasting blood sugar and inflammatory biomarker before and after treatment were checked.

Results: All patients have had complete wound closure in the ozone group. The mean age of the patients included in the results was 59.03 ± 12.593 and 53.5 ± 10.212 for ozone group and control group. The baseline average surface area of ulcers was $13.41 \pm 14.092 \text{ cm}^2$ (range 1-70 cm^2) in ozone group and 12.72 ± 0.911 (range 1-64 cm^2) in the control group. Average healing time was 69.44 ± 36.055 days (range 15-180 days), which is significantly lower than the median healing time measured in the control group and some previous studies.

Conclusion: Our study results support the efficacy of ozone therapy especially in its comprehensive use in DFU healing and reduction in the chances of infection and amputation.

Randomized Controlled Trial > Diabetes Metab Syndr. 2019 Jan-Feb;13(1):822-825.

doi: 10.1016/j.dsx.2018.11.060. Epub 2018 Dec 1.

Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing

Morteza Izadi ¹, Ramin Kheirjou ², Roya Mohammadpour ³, Mohammad Hassan Aliyoldashi ³, Saeedreza Jamali Moghadam ⁴, Farzin Khorvash ⁵, Nematollah Jonaiddi Jafari ⁶, Shahram Shirvani ⁷, Nahid Khalili ⁶

Affiliations — collapse

Affiliations

¹ Ozone Therapy Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

The ozone therapy controversy and the need for science-based health policies in the Brazilian context

Hesley Machado Silva

OZON SİYASAL –BİLİMSEL POLEMİK

State University of Minas Gerais (UEMG) and University Center of Formiga (UNIFORMG), Brazil

- Bolsanaro bilinen bir bilim karşıtı
- Lula ise yerine büyük ümitler ile geldi ama, ‘pseudoscience’ kurbanı oluyor...
- Lula hükümeti ozon terapiyi sağlık alanında onaylamaya ve uygulamaya hazırlanıyor...
- Hiçbir bilimsel dayanağı olmayan, randomize kontrollü çalışmalarca bilimsel olarak insan sağlığına faydası olduğu gösterilmemiş bir uygulama hükümetin sağlık politikasında nasıl yer alır ...akıl dışı...
- Üstelik bu durum Lula’nın ilk denemesi değil...2003-2006 yılında hükümette olduğu dönemde, alternatif tıbbi Brezilya Sağlık Sistemine tanımlatmıştı...
- Daha önceki deneyimlerden neden ders alınmıyor...Dilma Rousseff hükümetinde de mucizevi kanser ilacı olduğu iddia edilen ‘fosfoetanolamin’ ile ilgili yaşanmış sorunlar hale aklımızda iken...
- Bilimsel temeli olan sağlık uygulamalarına ihtiyacımız var...

The Lancet Regional
Health - Americas
2024;34: 100745

Published Online 10 April
2024

<https://doi.org/10.1016/j.lana.2024.100745>



Türkiye'de Ozon deyince ilk akla gelen...



Ozon...Özet

- Doz bağımlı etkisi net değil...5-100 mcg/ml ? değişken- sebep?
- Ozon dokuda dağılımı-taşınımı kişinin eritrosit dağılımına ...
- Mikrovasküler dolaşıma...vb bir sürü faktöre bağlı...

LİSTE ÇOK UZUN VE TARTIŞMAYA AÇIK

AMA

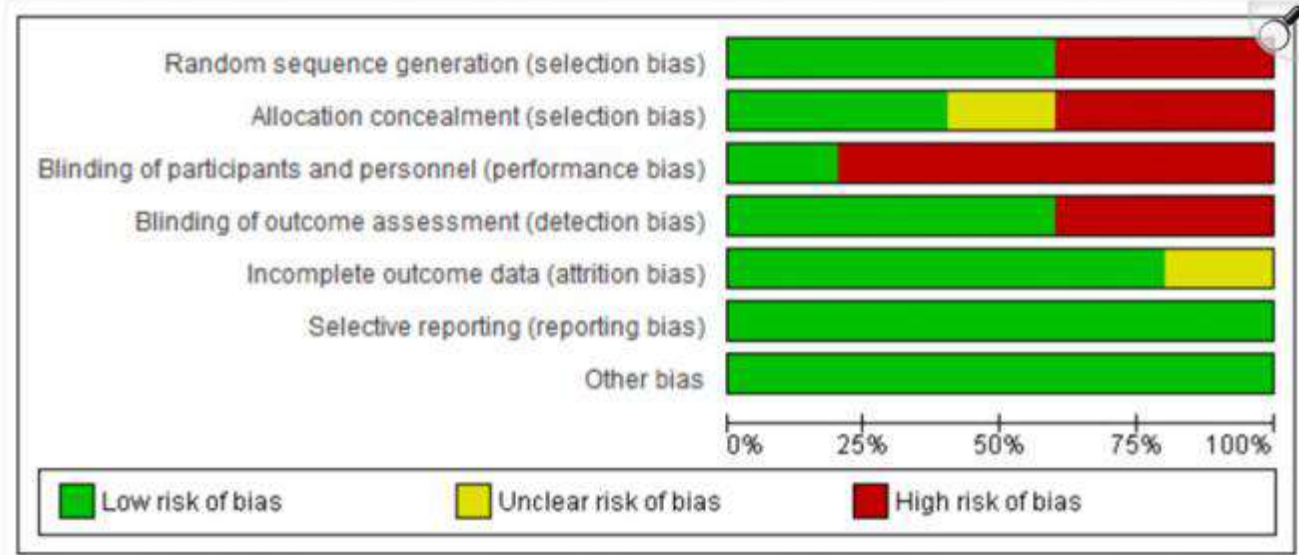
Vaka kontrol bazlı yanıt alınan hasta sayısı takdire şayan...

Bilimsel metodolojiye uygun çalışmalar yapmak lazım...

Medyatik olması bilim camiasının bakış açısını etkiliyor...

Larva tedavisi...?

- Gerçekten bir tedavi mi?
 - Debridman
 - Granülasyonu uyarma?
- Başarı oranı?
 - Debridmanda yeterli
 - Granülasyon?
- Enfeksiyonu kontrol altına alma, lokal AB etkisi?
- Fakir ülkelerin yöntemi!
- Kıyaslamalı çalışma eksik?
- Yanlılık?



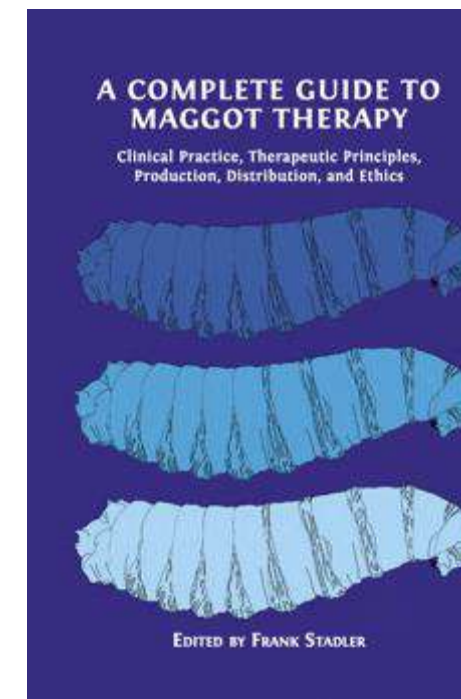
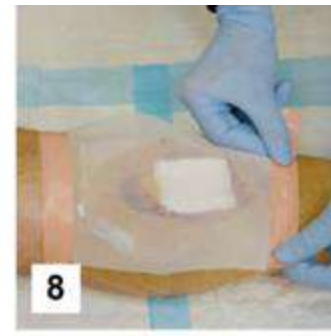
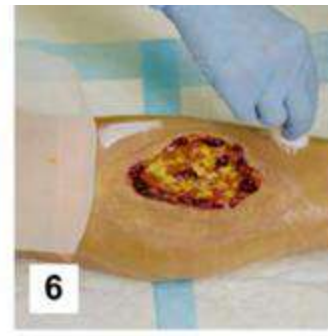


Figure 3.1 Chronic wounds amenable to maggot therapy: a) pressure ulcer, b) venous stasis ulcer, c&d) diabetic foot ulcers, e) burn, f) surgical wound dehiscence, g) orthopaedic wound, h) malignancy. Photos: © Steve Thomas, www.medetec.co.uk.

Endikasyon	Kontraendikasyon ve uyarılar
Debridman gereken kronik yara	Septik hasta
Enfeksiyon (lokal)	Yaygın ağrı varlığı (artabilir)
Granülasyonu uyarmak	Yaygın kanama öyküsü varlığı (debridman sonrası artabilir, yakın takip)
	Uygulama sonrası lokal veya sistemik allerji
	Doku invazyonu (larva türü kontrol edilmeli)

Uygulama

- Cm²'ye 5-10 larva...*Lucilia sericata*
- Dokuya direkt yerleştirme veya biyobag
- Sızıntıyı kontrol etme-günlük
- Maksimum 48-72 sonra kontrol
- İhtiyaç durumuna göre haftada 2-3 defa uygulama tekrarı...
- İkincil kapama... larva kaçamayacak, hava alacak, sıkı olmayacak ...





Değişken	Derecelendirme
Yara tiplerine uyumu	*****
Hedefe yönelik etkinlik	****
Uygulama kolaylığı	*****
Kısa süre eğitim ile uygulanabilme kolaylığı	*****
Düşük maliyet	*****
Düşük yan etki profili	*****
Hasta tarafından kabul edilebilirlik	****
Sağlık çalışanı tarafından kabul görme	*
Ürüne ulaşım	*

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



Sabrınız iin teşekkr ederim.