

UYGULAMALI YARA BAKIM KURSLARI / 2025-2026

3-4 NİSAN 2026 / GÜLHANE EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

 DAİCG
KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

 KLİMİK
KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ



Rejeneratif Ürünler (Kök Hücre, Ekzozom, Amniyotik Membran ve Hücrel Tedaviler)
Alper Şener

Kronik yara neden önemli?

- Kronik yaralar dünya genelinde **%1–2 prevalans**
- Diyabetik ayak ülserleri:
 - amputasyonların **%85'i ülser sonrası**
 - mortalite bazı kanserlerle benzer...

Klinik tablo	5-yıllık mortalite
Diabetik ayak ülseri	%~30–35
DFU sonrası majör ampütasyon	%50–70
Diyaliz + DFU	>%70–75 (2-yıllık)
Venöz bacak ülseri	%~20–25
Bası yarası/ülser (yaşlılarda)	>% 40

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?

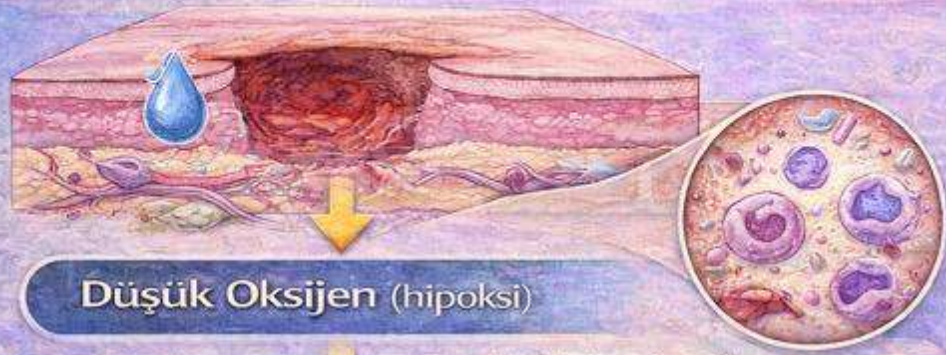
- Medikal...AB, antiagregan, KŞ regülasyonu...
- Cerrahi...debridman, flap, graft...ampütasyon...
- Makrovasküler onarım... girişimsel kapalı, açık cerrahi...
- Mikrovasküler onarım?
- Nöropati...ağrı varsa...medikal, cerrahi
- Nöroprotektif ? Nöropreservatif yöntemler?
- Yükten kurtarma...
- Eğitim...hasta,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

İleri düzey yara bakım/tedavisi?

- HBO
- Doku iskeletleri
- Büyüme faktörleri
- TWOT
- Plazma
- **Hücreesel tedaviler**

Bir yara neden iyileşmez?

Kronik Yara Patofizyolojisi



Düşük Oksijen (hipoksi)

Persistan inflamasyon

MMP Artışı

ECM Yıkımı

Fibroblast Disfonksiyonu

Epitelizasyon Durması

- Aralıksız nötrofil, makrofaj aktivasyonu

- Proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-6, IL-1 β) artışı

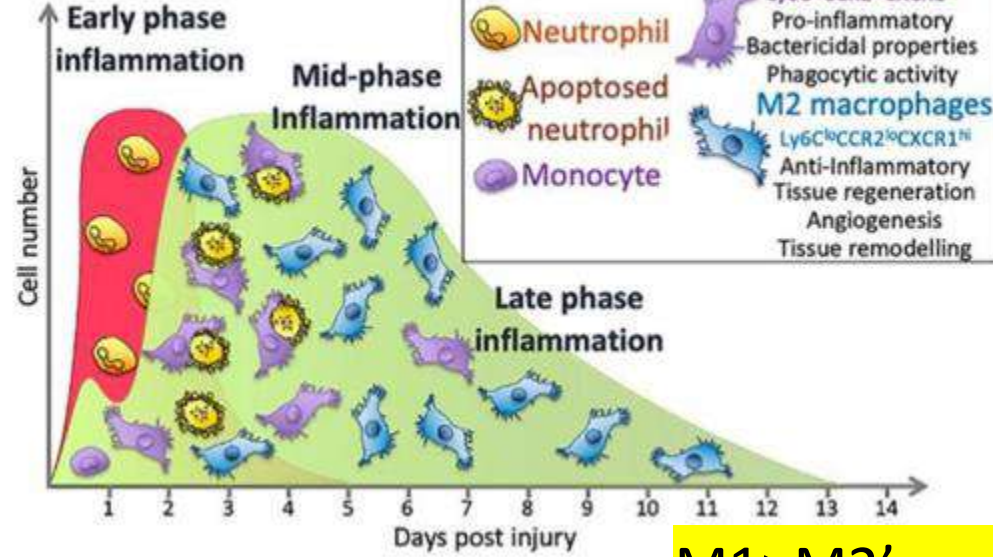
- Aralıksız nötrofil, makrofaj aktivasyonu

- Proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-6, IL-1 β) artışı

- Kollajen yıkımı
- Aşırı matriks yıkıcı enzim

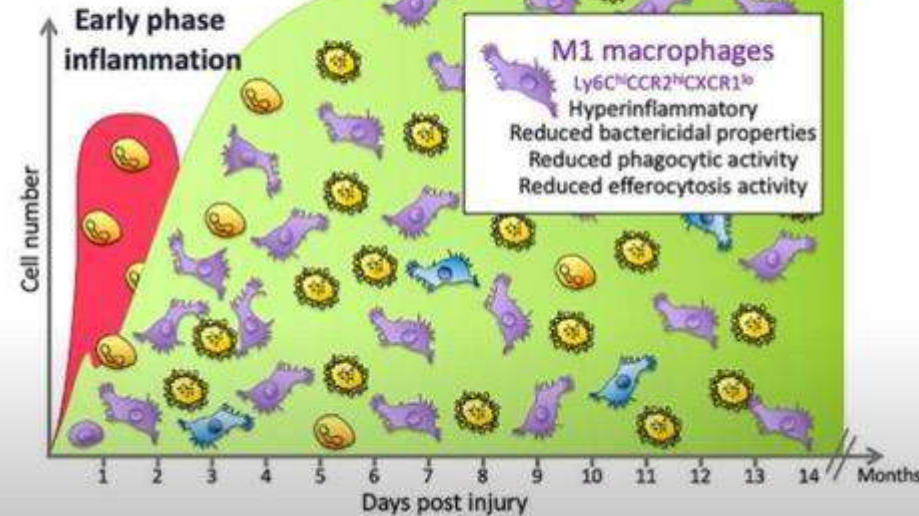
- Keratinosit migrasyonunda duraklama
- Kronik yara kapanma eksikliği

Acute wound



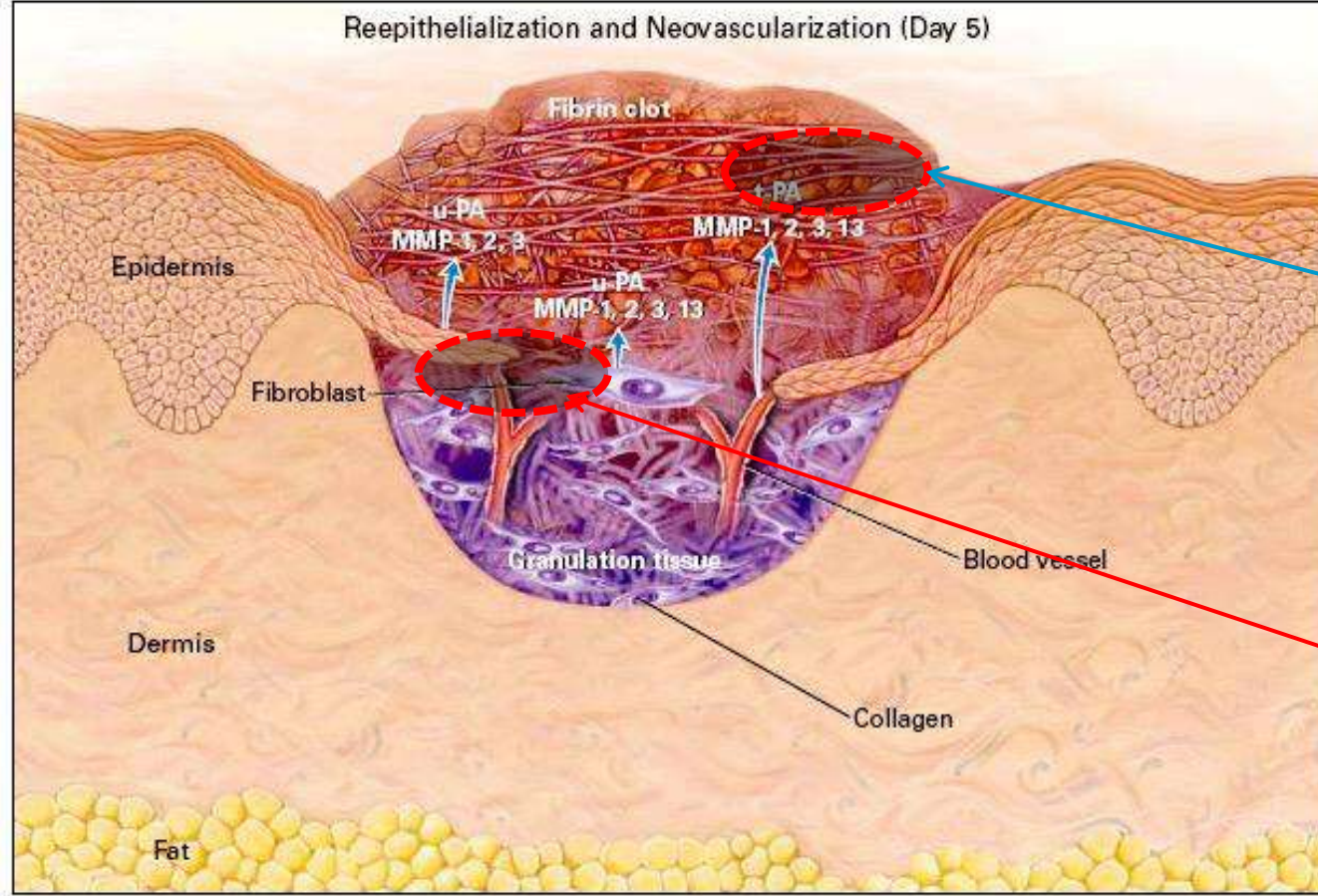
- M1>M2'ye dönüş azalması
- Persistan enflamasyon

Diabetic wound



Kronik Yarada Oksijen Seviyesi Düşüktür

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



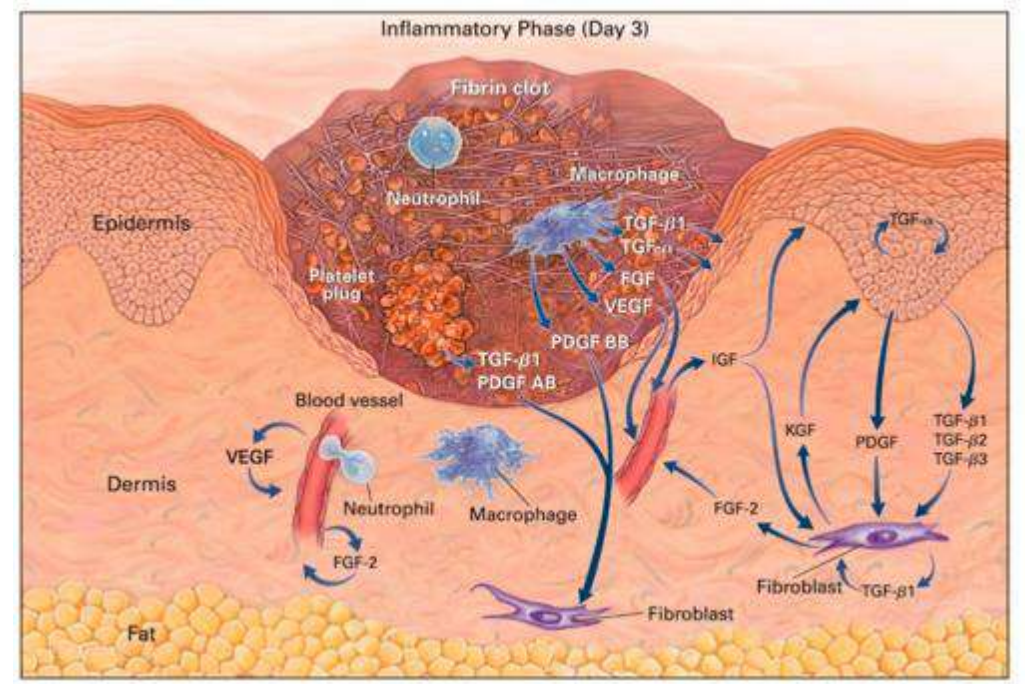
Yara yüzeyindeki pO₂ 60 mmHg

Yara merkezindeki pO₂ <10 mmHg

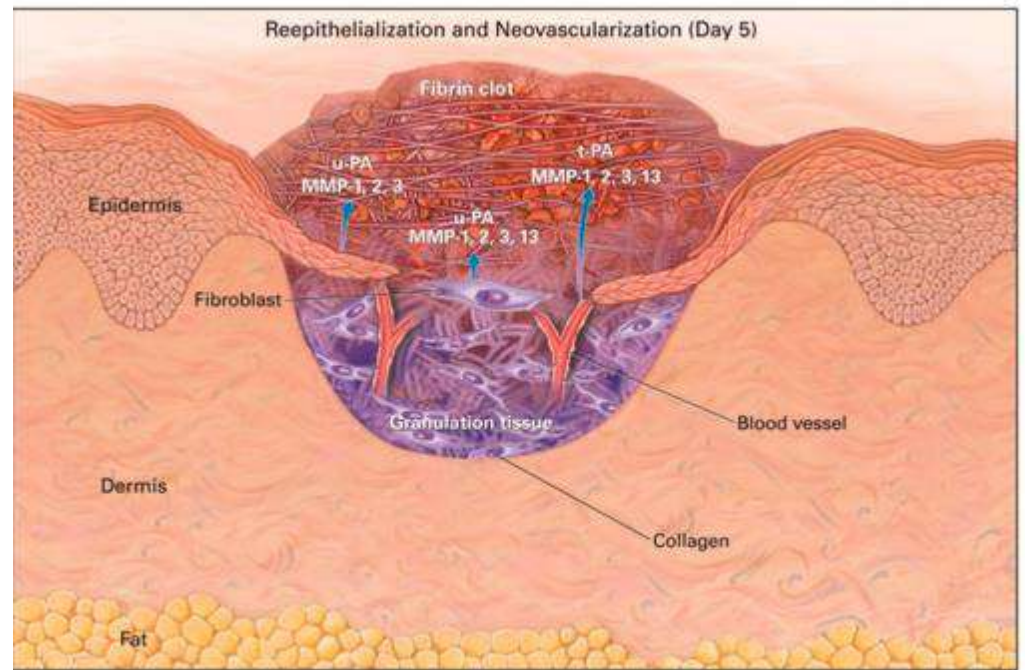
Source: Singer & Clark, N Engl J Med, 1999

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



A



B

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	96-99
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	60,67,104-107
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	80-83,89
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	90-92,94-95

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 Sıgnaç and Mevlüt Türe

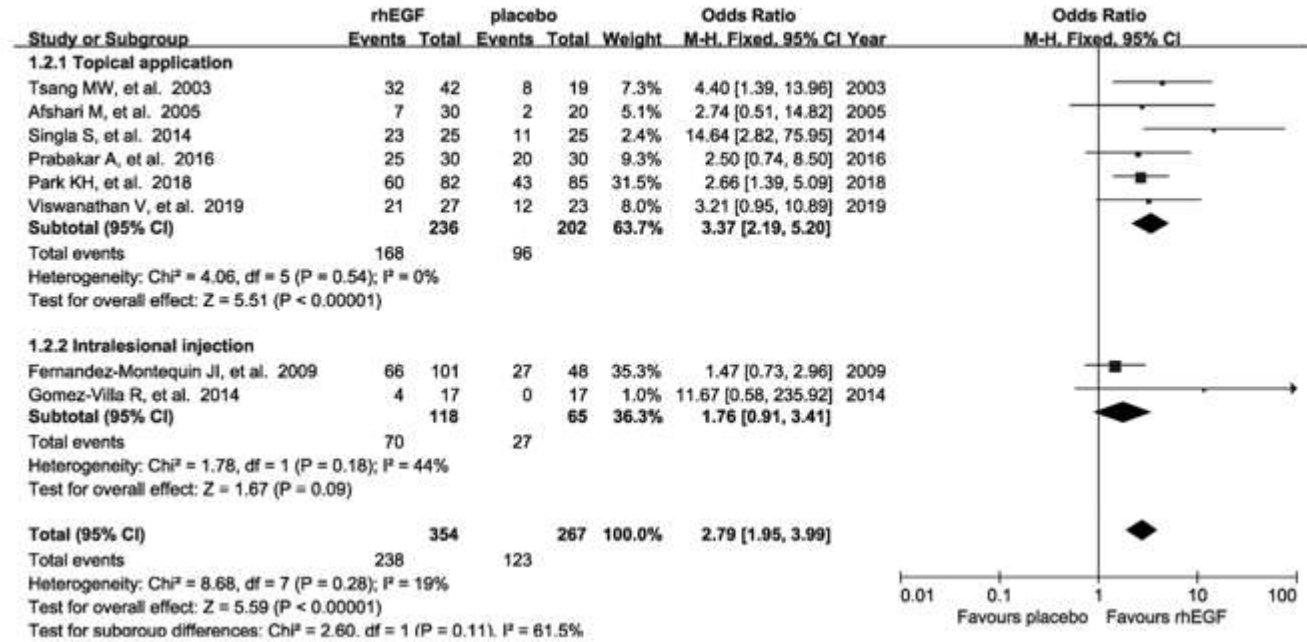
- Çalışma grubu 76 vs kontrol 66 (standart tedavi)...G1, 2...
- 1. Ay'dan itibaren etki başlamış...
- İlk ayda; kapanma 2 kat yüksek, granülasyon aynı...
- İkinci ayda; istatistiksel anlamlı fark yok,
- Dördüncü ayda- çalışma sonunda; kapanma 2 kat yüksek...
- Çalışma sonunda; yanıtız çalışma grubunda 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; I² = 0%)
- İntralezyonel daha derin ülserde etkili (RR, 2.06, 95%, CI 0.35 to 12.22; I² = 50%).

Topikal = G1,2
İntralezyoner >2

1. Güvenlik verisi yetersizliđi 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. Őimdiki verilere göre en iyi etkiyi 100-1000IU/cm²'de görülür,
5. Doz sıklığı; günde birden fazla olmalıdır,
6. Toplam süre yara yatağı graftlemeye hazır oluncaya kadar kullanılabilir,
7. Farklı EGF'lerin bir arada kullanımı ile ilgili iyi sonuçlar olsa da ileri çalışmalarla ihtiyaç vardır,
8. EGF ile vakum kapama ve aljinat kombinasyonu iyi sonuçlar verdiğine dair çalışmalara olsa da yeni verilere ihtiyaç vardır,
9. EGF etkisini azaltan; etanol, hidrojen peroksid, gümüş ile kombinasyon yapılmamalıdır,
10. Uygulama bölgesinde ciltte kanser Őüphesi 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, zrskk@zju.edu.cn

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

Genel sonuç...G3,4 maliyet etkin

SHORT REPORT

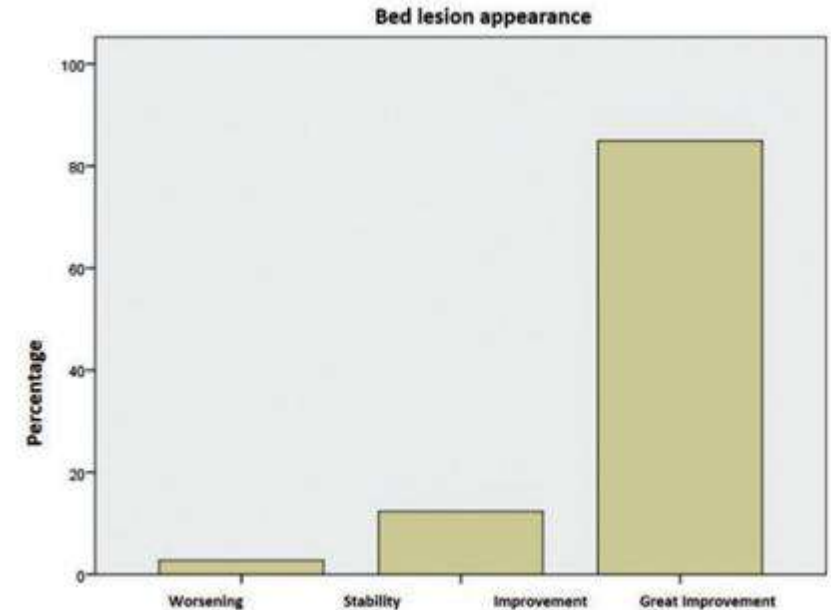
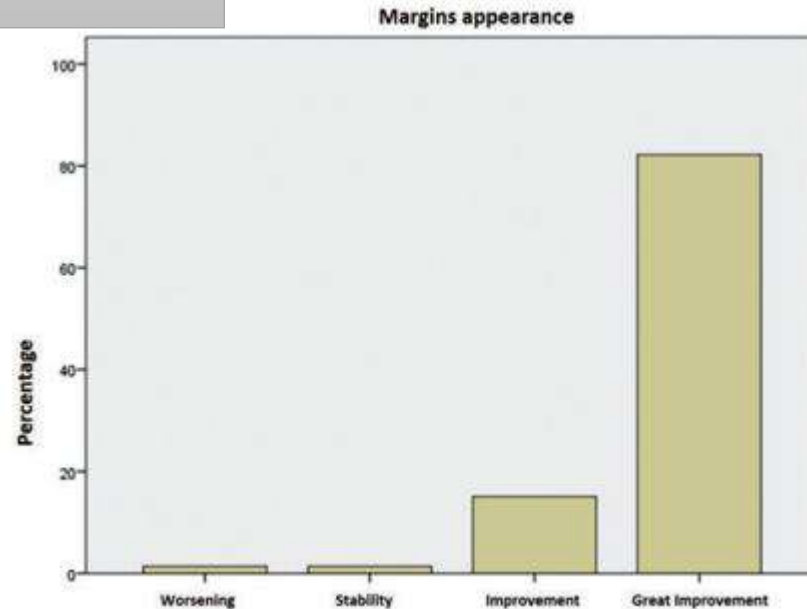
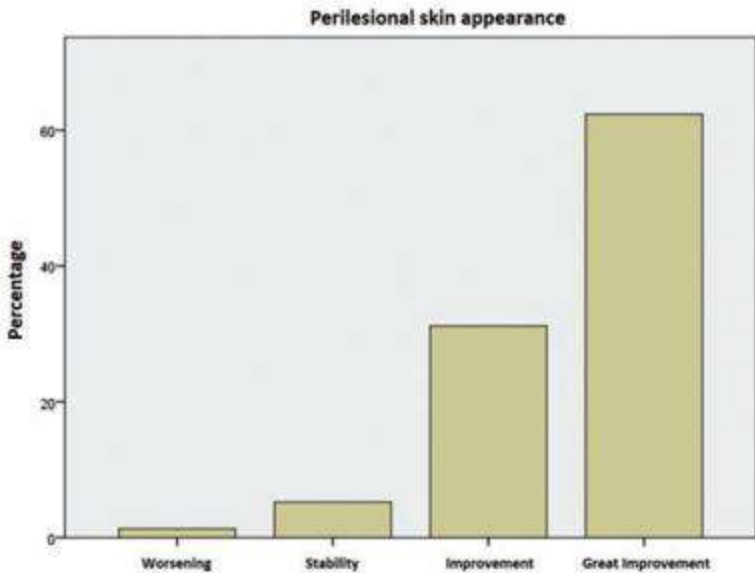
Human recombinant epidermal growth factor in skin lesions: 77 cases in EPItelizando project

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



Sadece DM ayak pratiğinde mi? Etkin....

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 Oliveira¹, Bianca Campos Oliveira^{1,*}, Gabriela Deutsch²,
Fernanda Soares Pessanha³, Rossana Mara da Silva Moreira Thiré⁴ and Selma Rodrigues de Castilho²

- Eksüstasyona etkisi?
- İyileşmeye etkisi?

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

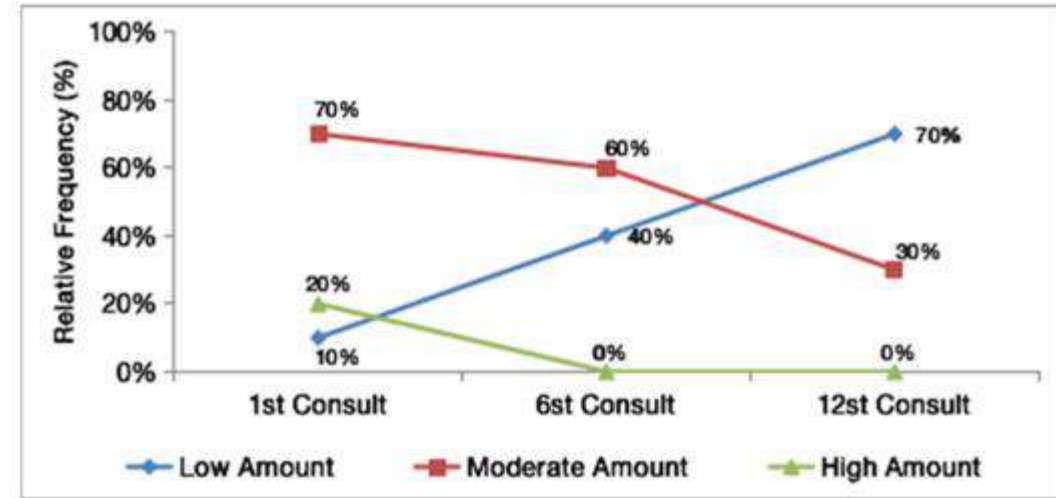
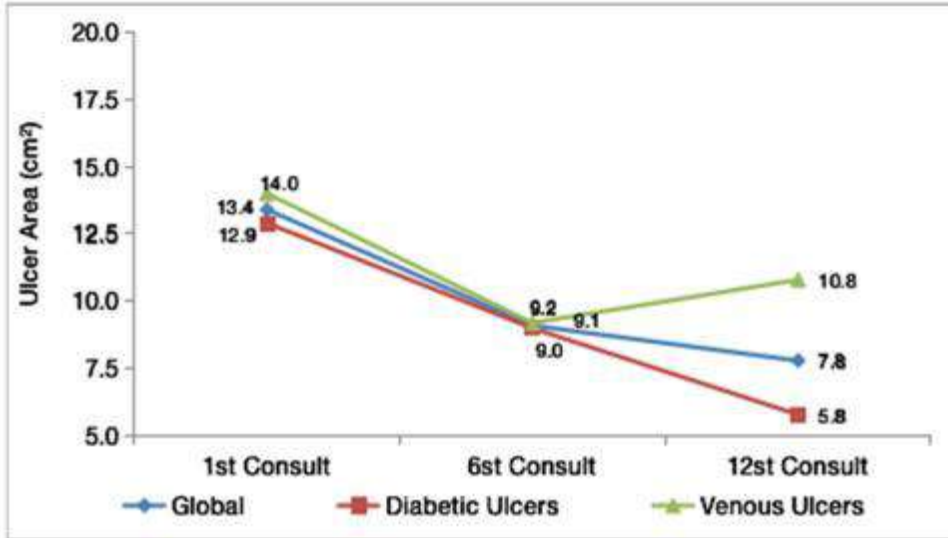


Figure 1. The evolution of the mean area of the lesion in the three evaluations.

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

²Halal 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_sahab2000@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 ($p = 0.00015$). 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 \pm 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

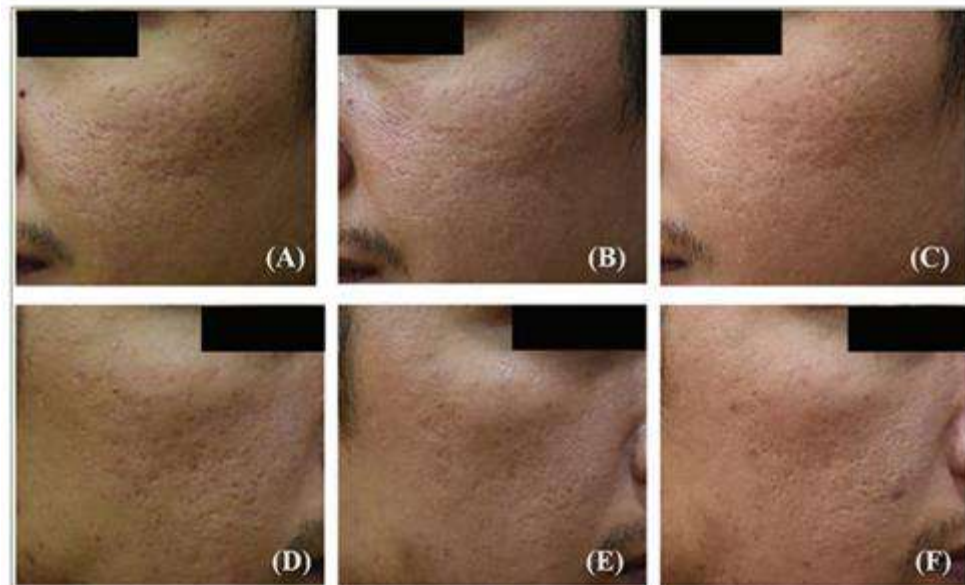


FIGURE 1. Clinical photographs of 29-year-old male; Figures 1A–1C show the side treated with the epidermal growth factor, and Figures 1D–1F show the placebo-treated side. (A) and (D) are baseline. (B) and (E) are at one month posttreatment. (C) and (F) are at three months posttreatment.

rEGF gelecekteki uygulanma alanları-2

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

Sonuç- molekül yeniden konumlandırılmaya uygun....

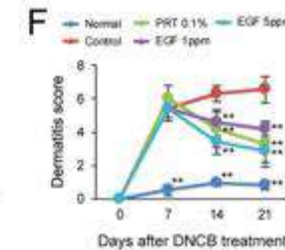
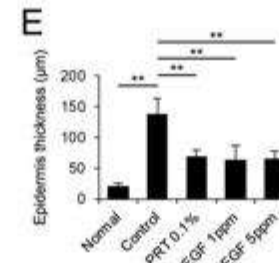
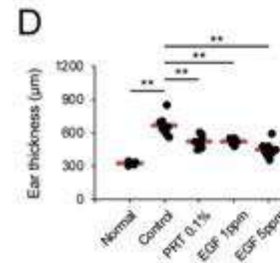
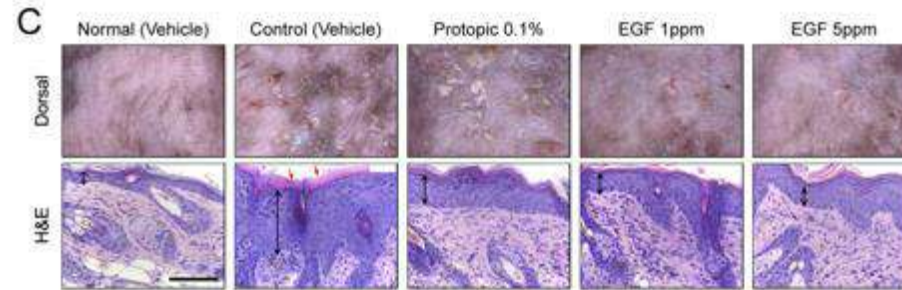
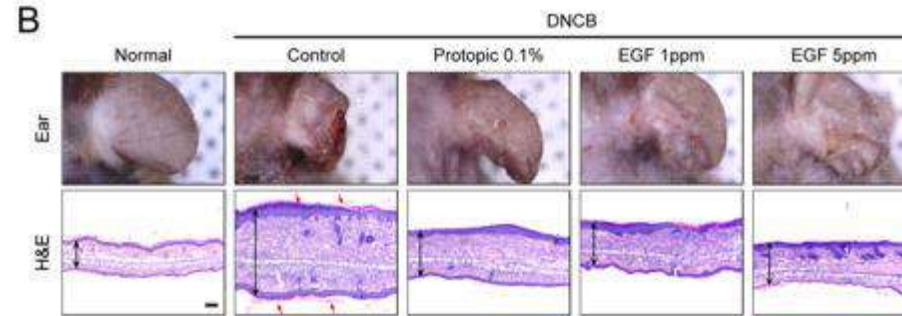
OPEN

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

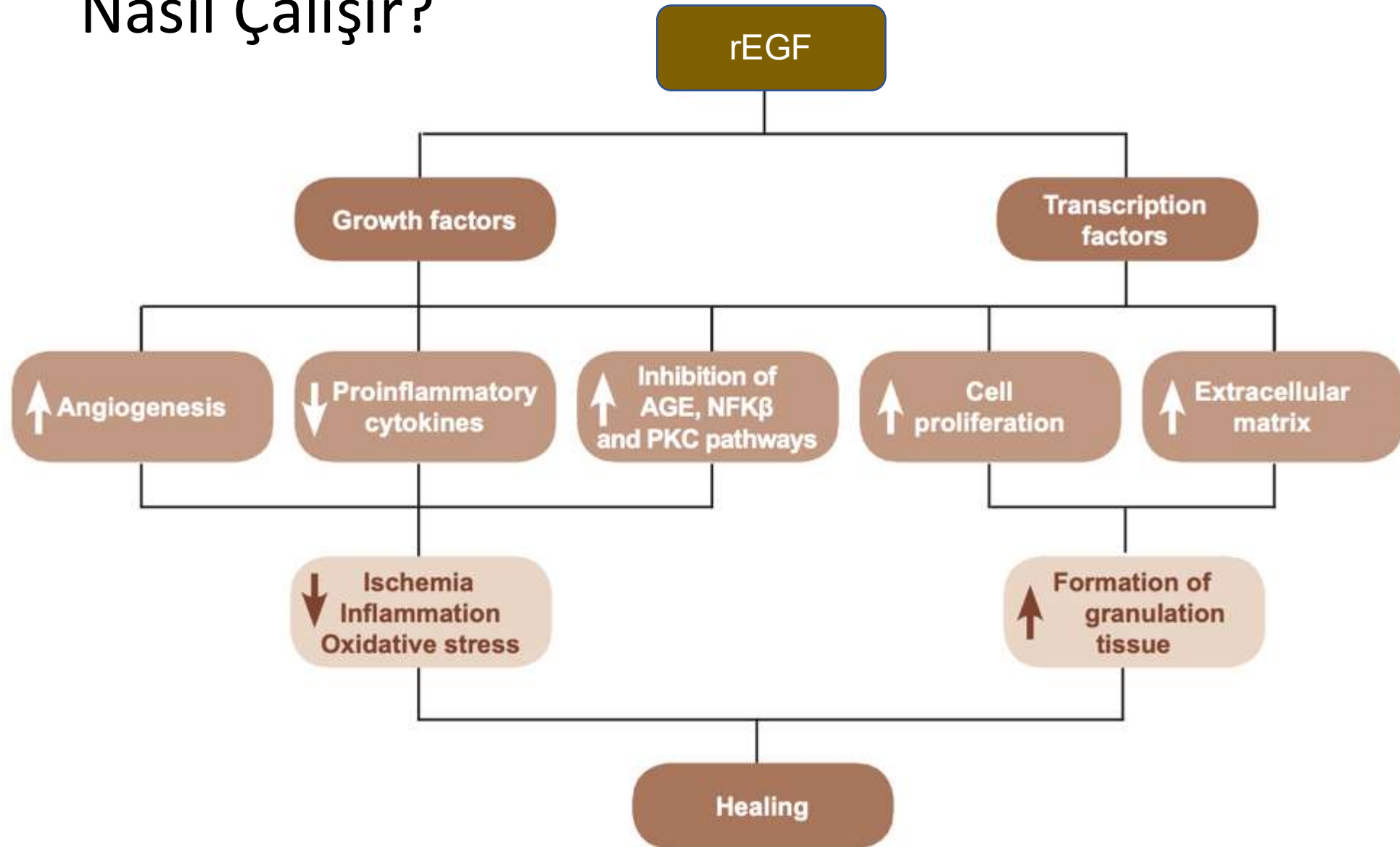
Received: 23 January 2018
Accepted: 30 July 2018
Published online: 09 August 2018

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^{1,7}

Atopic dermatitis (AD) is a skin disease characterized by a complex, multifactorial pathogenesis involving barrier dysfunction, immunology, and pruritus. Although 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 ear thickness, epidermal hyperplasia, serum total IgE, and cytokine levels. In addition, the effect of EGF on AD was evaluated in terms of barrier function, such as filaggrin, involucrin, loricrin, occludin, and claudin-1. These beneficial effects of EGF on AD may be mediated by the inhibition of pro-inflammatory cytokines, mast cell hyperplasia, and protease activity. Taken together, these results suggest that EGF treatment potentially protect against AD lesional skin via regulation of the immune response and skin barrier function.



Nasıl Çalışır?



Sonuçta...

Anjiyogenesis ↑

ANGPT1

(Angiopoietin 1)

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)

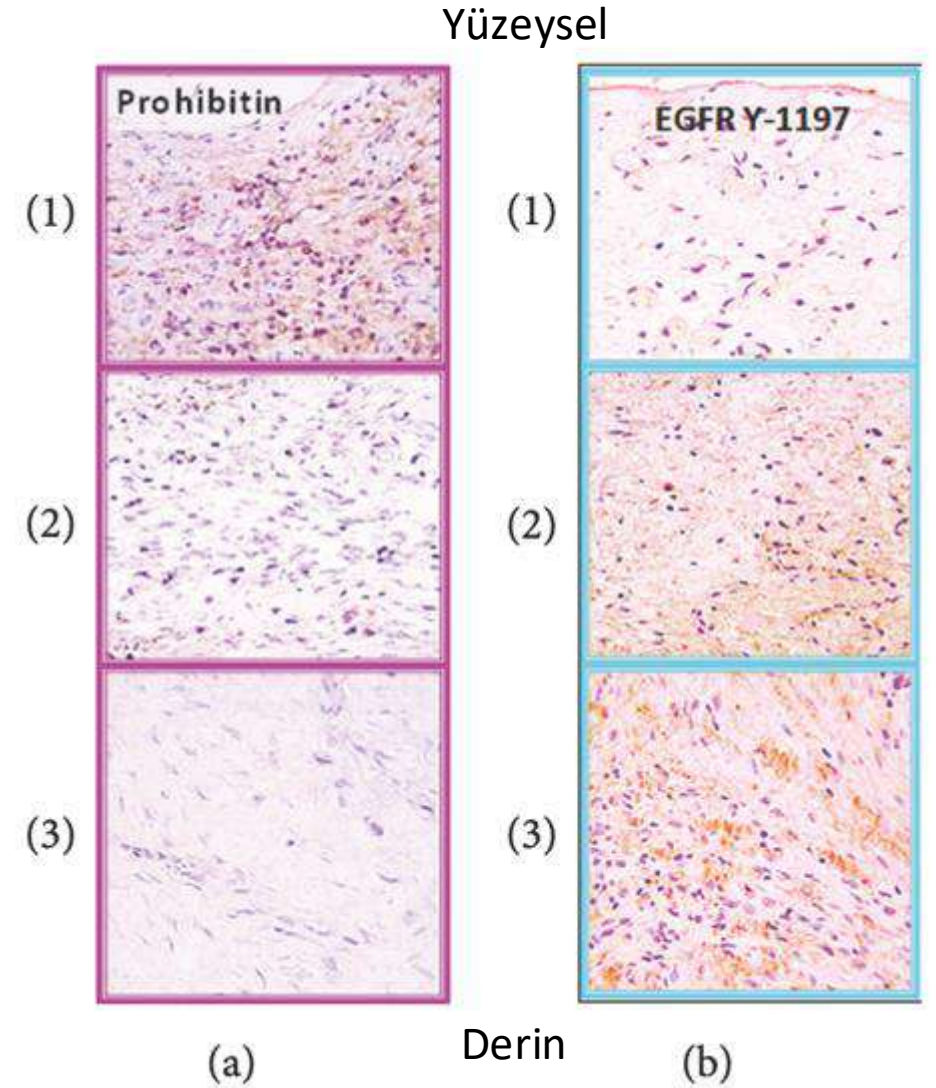
Enflamasyon ↓

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	

Prohibitin

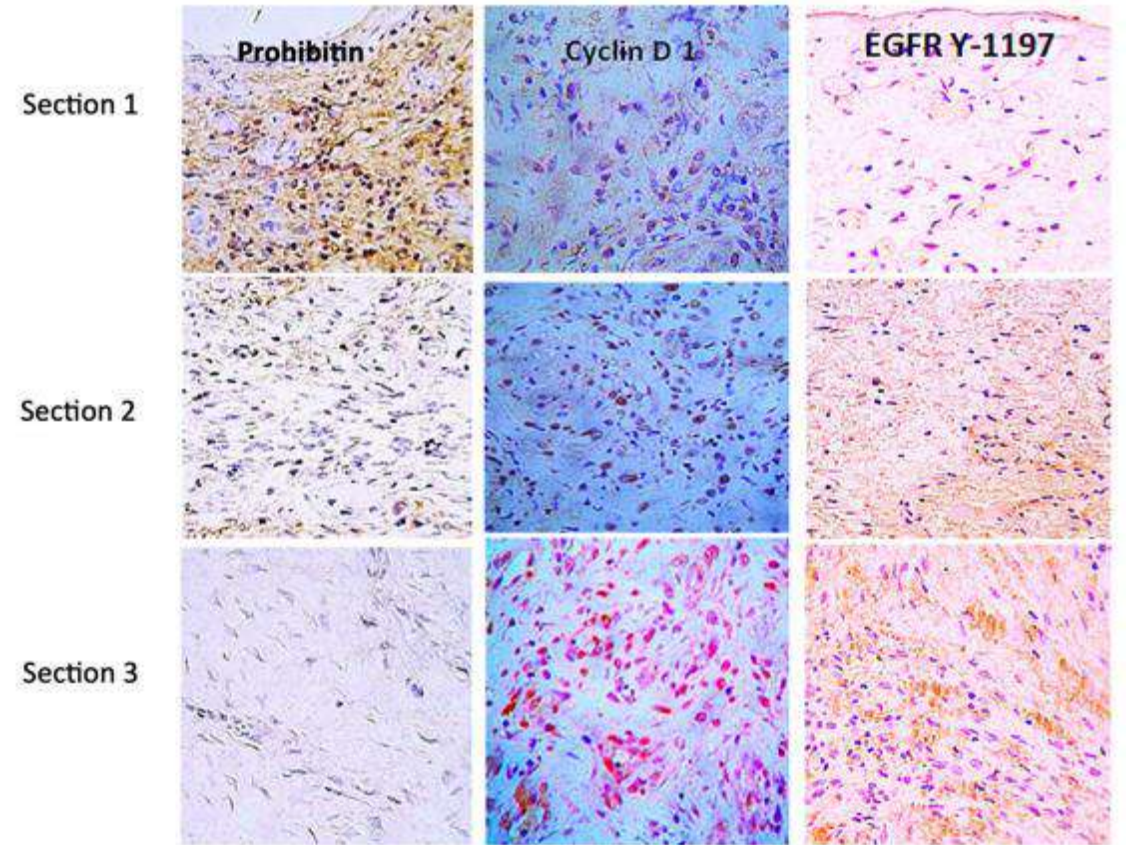
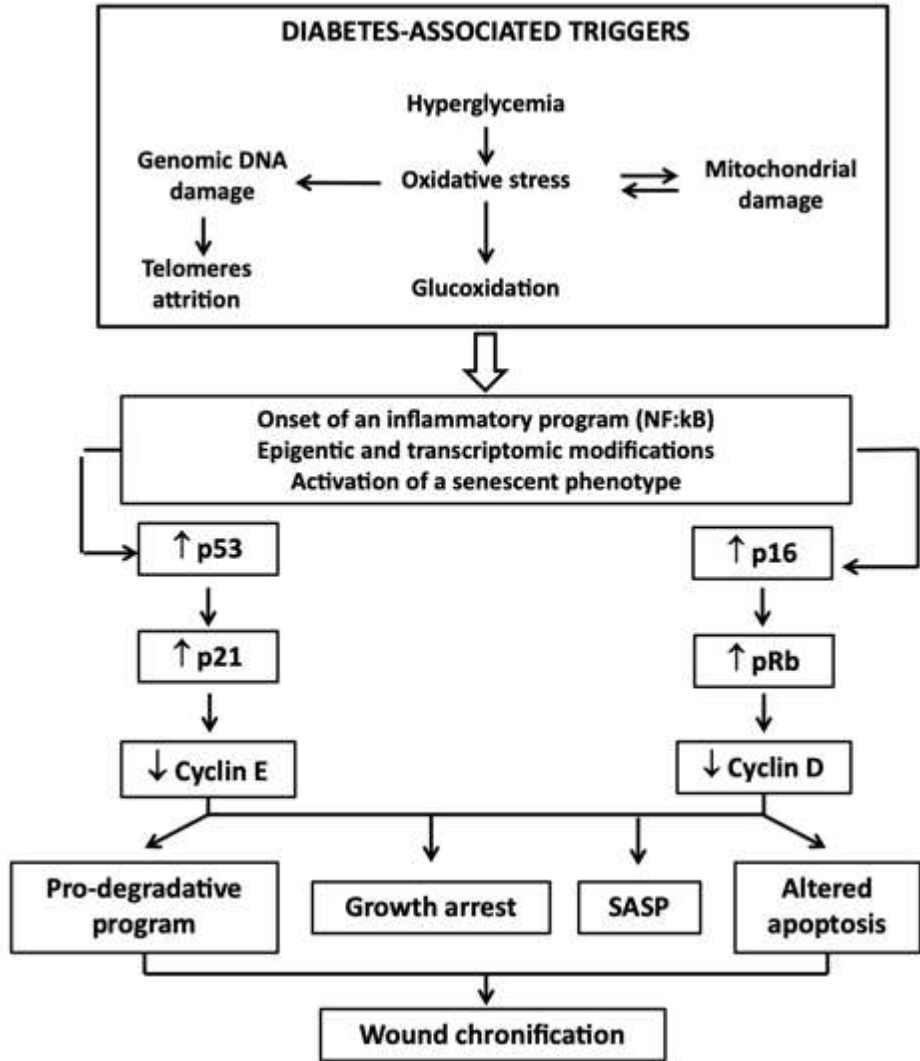
- Aslında lipid dokuda yüksek oranda bulunur,
- Kronik ülserde; yüzeysel dokuda daha çok, derin dokuda daha az,
- Hücre siklusu blokajı; antimitojenik faktör
- EGF uygulandığında prohibitin doku dağılımı derine iniyor...
- Hücre siklusunun başladığının indirekt göstergesi...



Peroksidaz boyası- prohibitin EGF sonrası her tabakaya yayılmış

2-6 mm cilt biyopsileri

Cyclin D-azalması



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...

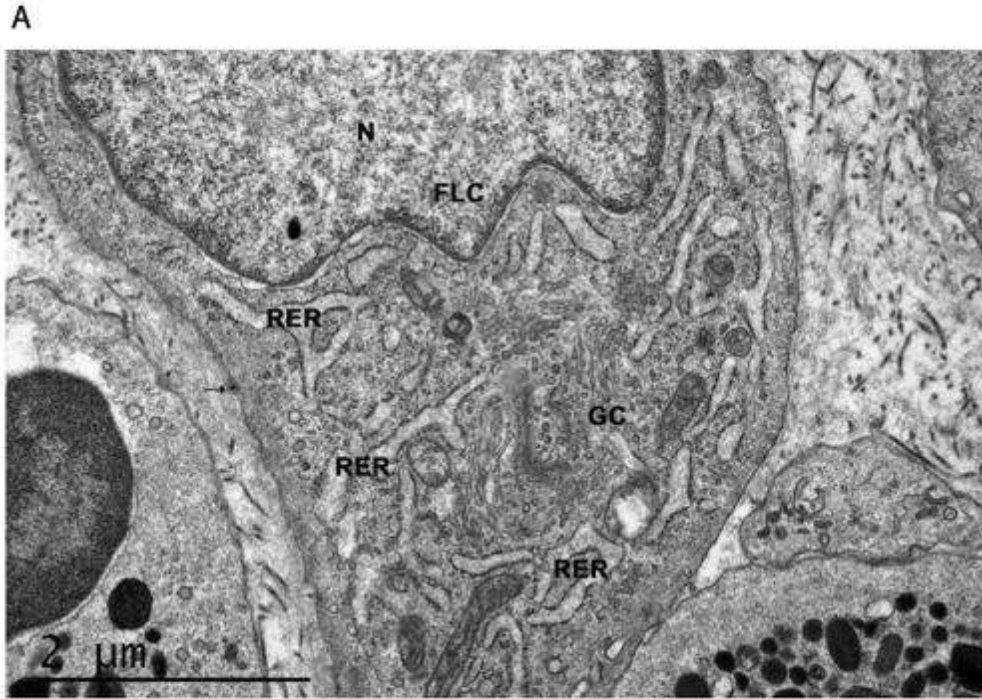


Figure 1A: Time Zero (T0) harvesting corresponds to the sample obtained minutes prior to the initial EGF infiltration. The image shows a negligible immunostaining on the plasma membrane of a Fibroblast-like cell (arrow). Rough endoplasmic reticulum (RER); Nucleus (N); Golgi complex (GC); fibroblast-like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

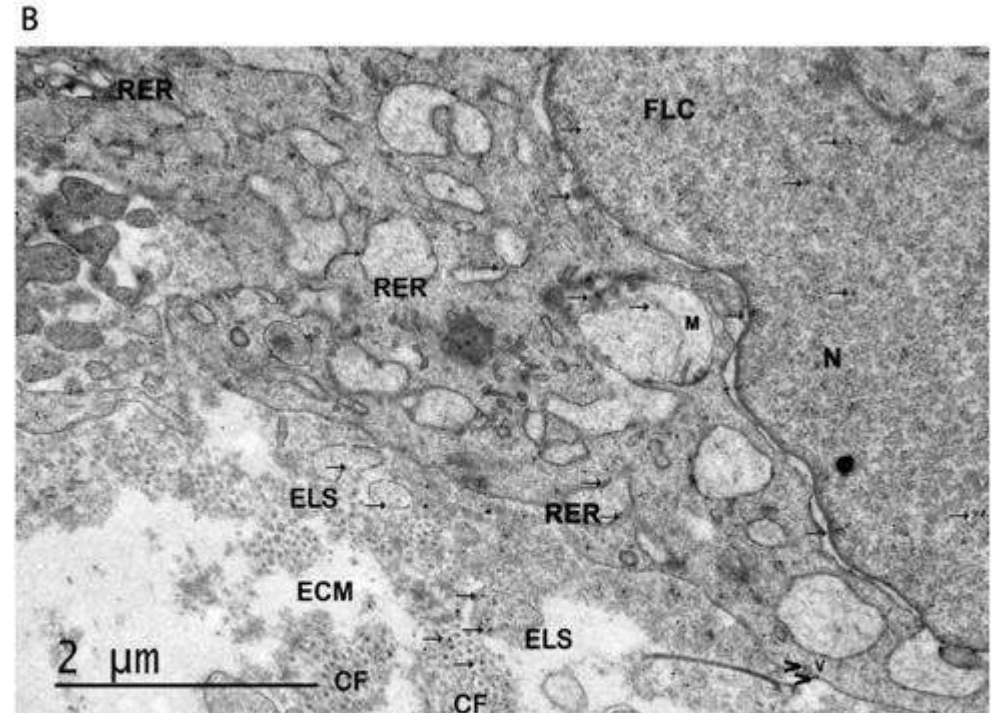
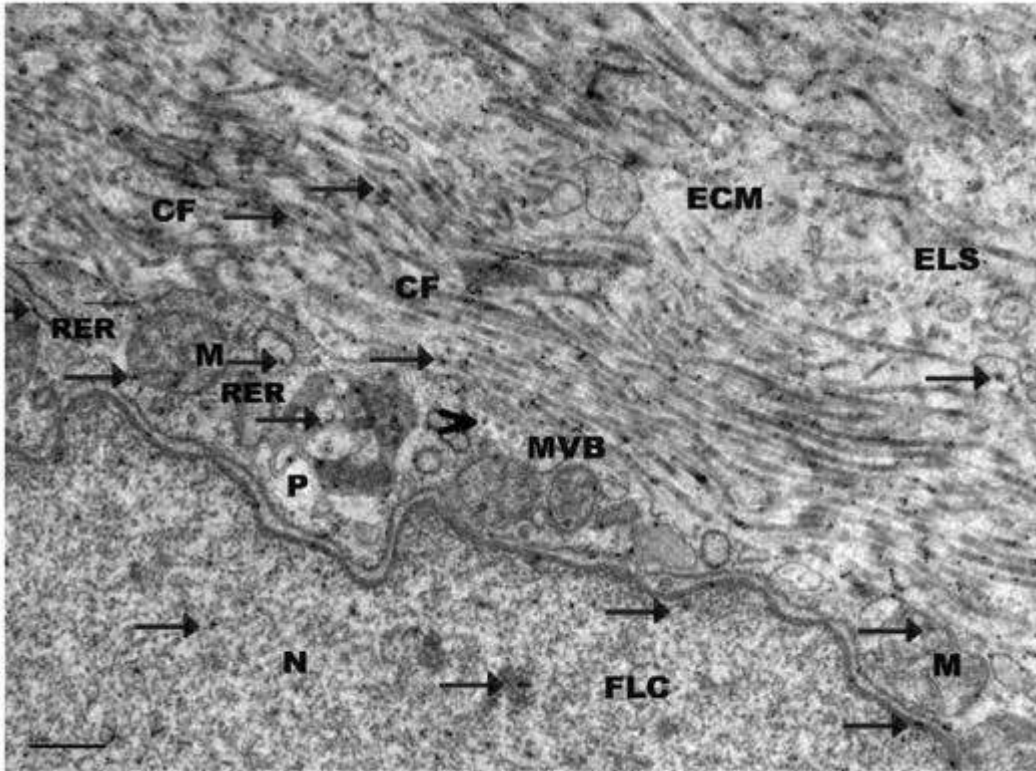


Figure 1B: Immunolabeling of EGFR (arrows) in part of a Fibroblast-like cell (FLC) from a biopsy sample obtained 45 minutes after EGF infiltration. Immunostaining appeared in mitochondria, RER and nucleus. Also note that EGFR was immunolabeled in vesicles (V) (arrowhead), on plasma membrane (arrowhead),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

D

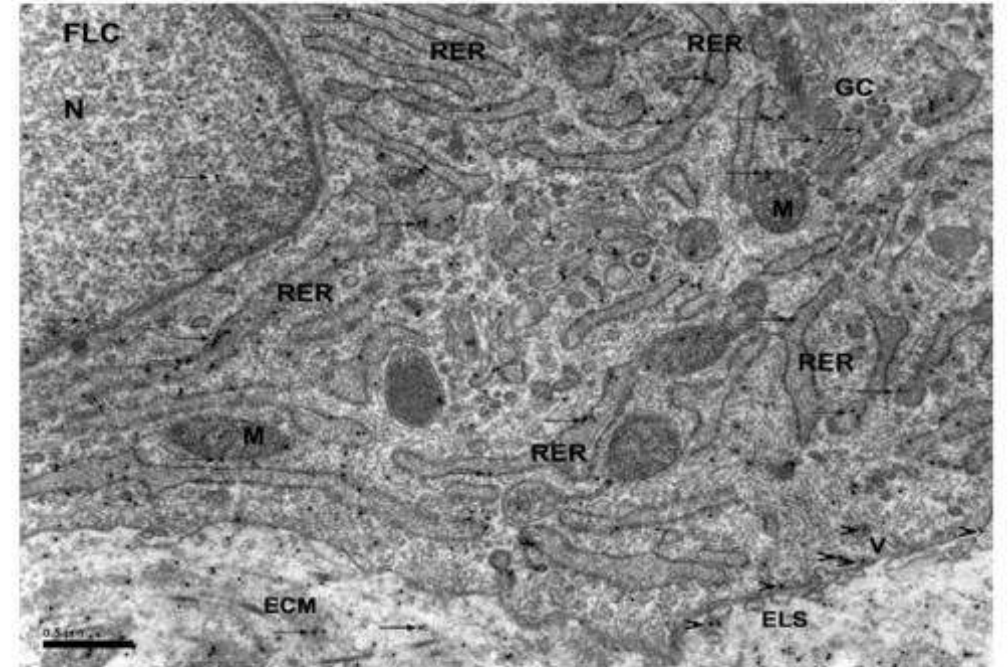


Figure 2D: Immunolabeling of PCNA in part of a fibroblast-like cell (FLC) from a biopsy of samples infiltrated with EGF at T24. Large labeling of RER, Golgi complex (GC) and mitochondria (M) were observed. Immunostaining of PCNA was also detected in nucleus (N), and extracellular matrix (ECM) (arrows).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

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

- Granülasyon 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 ampütasyon...DM enfeksiyonu nedeniyle...
- Post op. 6. ayda düşme sonrası güdükte travma...açılma...
- Sonrasında YDE bulgusu- PO antibiyotik... 4 hafta...
- Ödem artmış...
- Güdükte enfeksiyon bulgusu yok,
- ESH, CRP (N)

AMPUTASYON SONRASI DİYABETİK HASTADA GÜDÜKTE YARA

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

AMK 1 gr tab 2x1

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



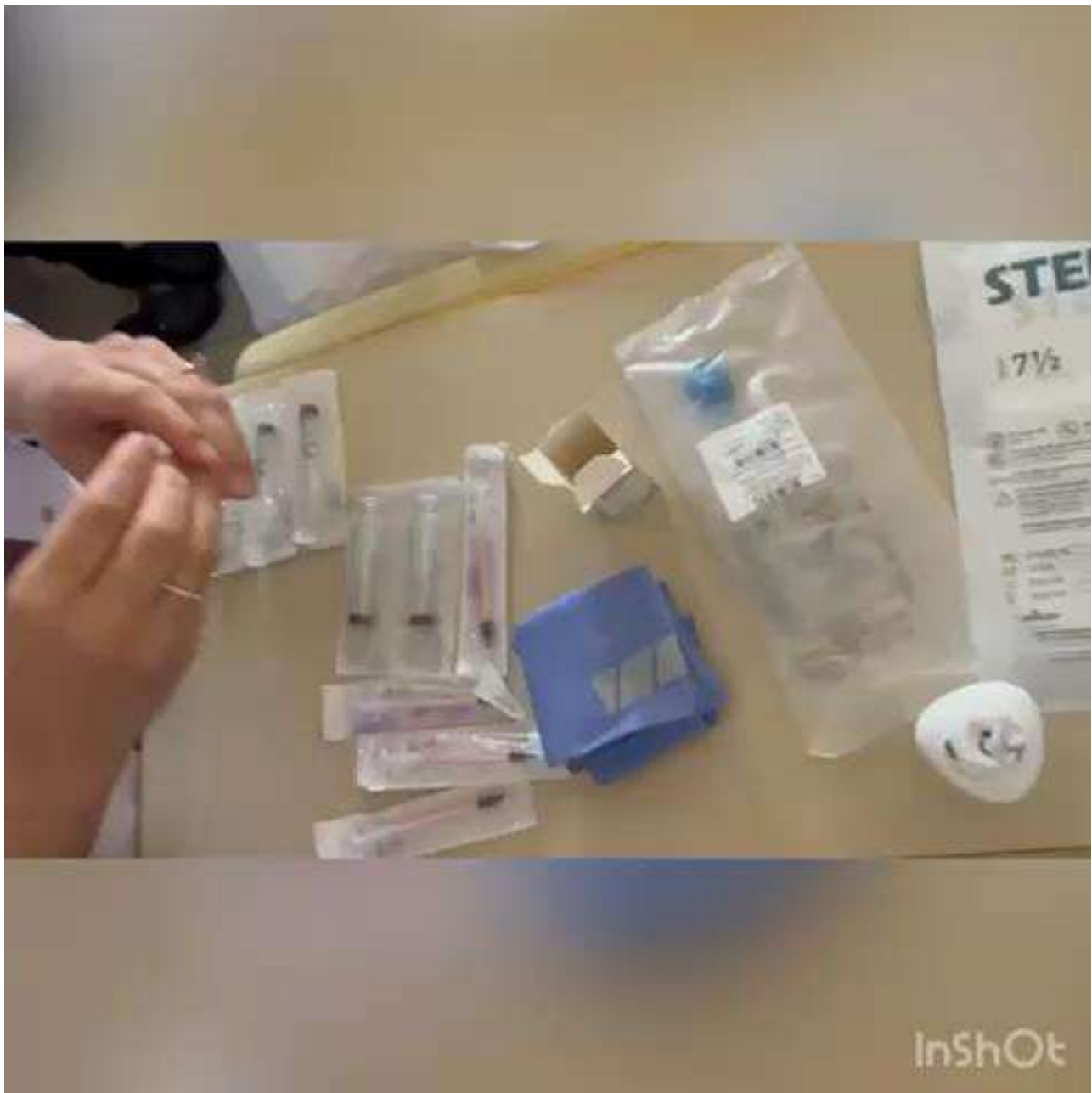


Tedavi 8. haftası...
YARA GRANÜLE VE TEMİZ
OLDUĞUNDAN topikal rhEGF- 4 hf

YARANIN SON DURUMU







HÜCRESEL TEDAVİLER

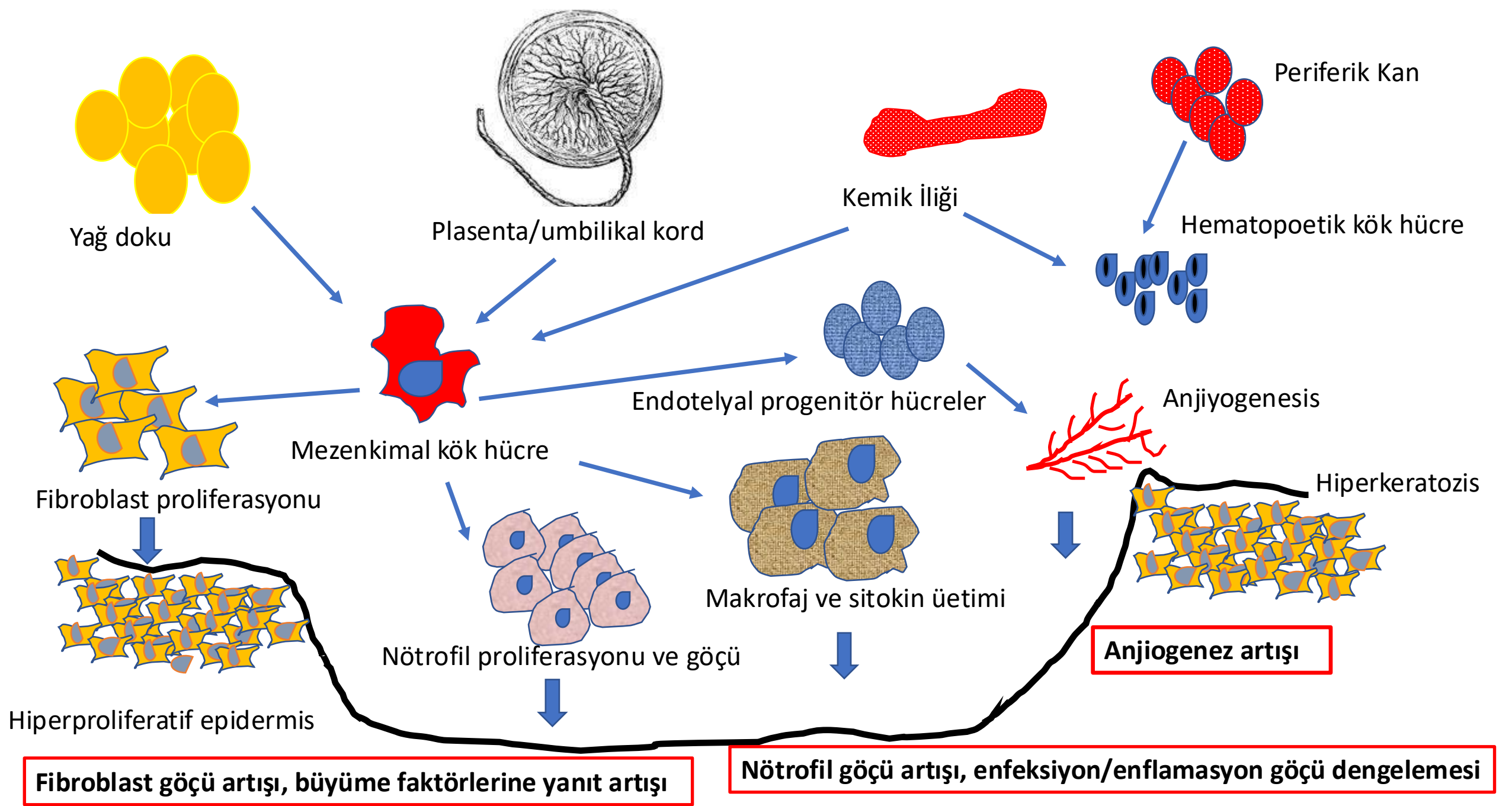


Table 2 Stem cell types advantages, disadvantages and use in clinical and preclinical studies

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

*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 mezenkimal kök h.
3. ESCs: Embriyonik kök h.

Klinik tercihe bağlı

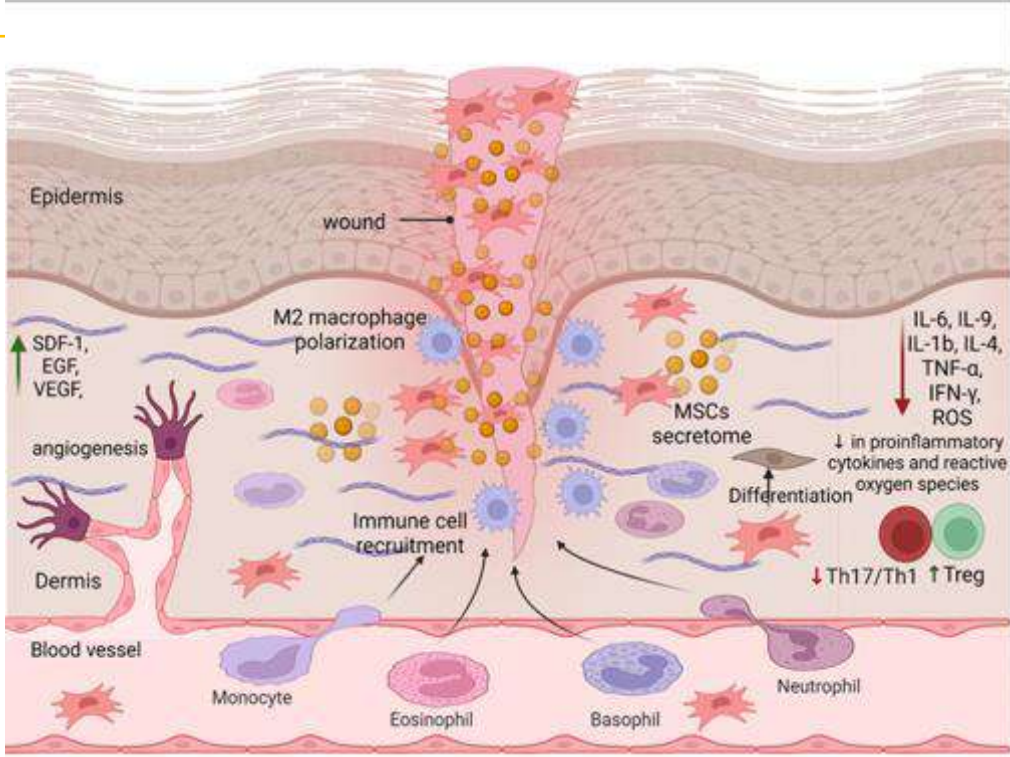
+

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

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.*

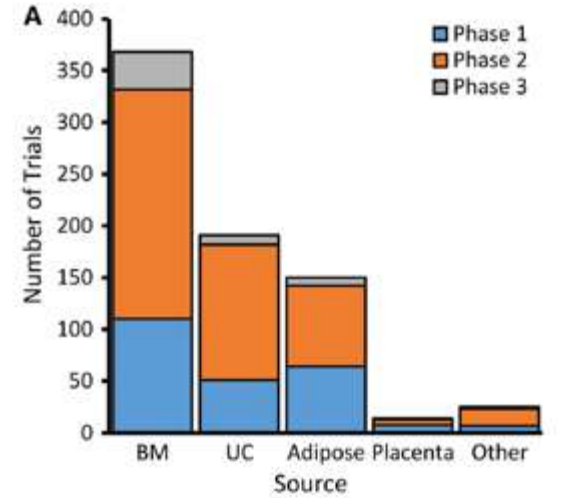
Kordon Matriksinden

MKH

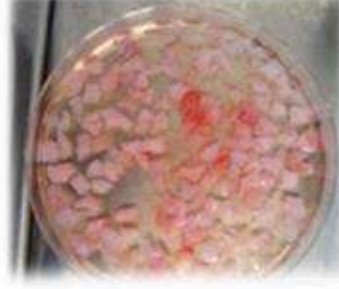


Bu grup hücrelerin en önemli özelliği embriyonik kök hücrelere benzer **telomer enzim** aktivitesi taşımalarıdır.

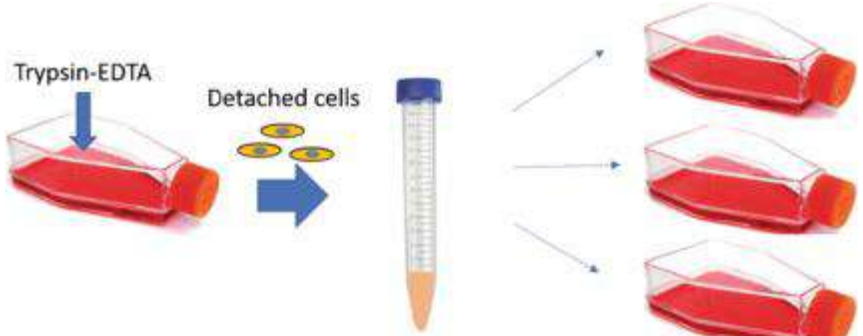
✓ **Adipojenik, osteojenik, kondrojenik ve nöronal** hücrelere farklılaşabilir.



İzolasyon ve Pasajlama



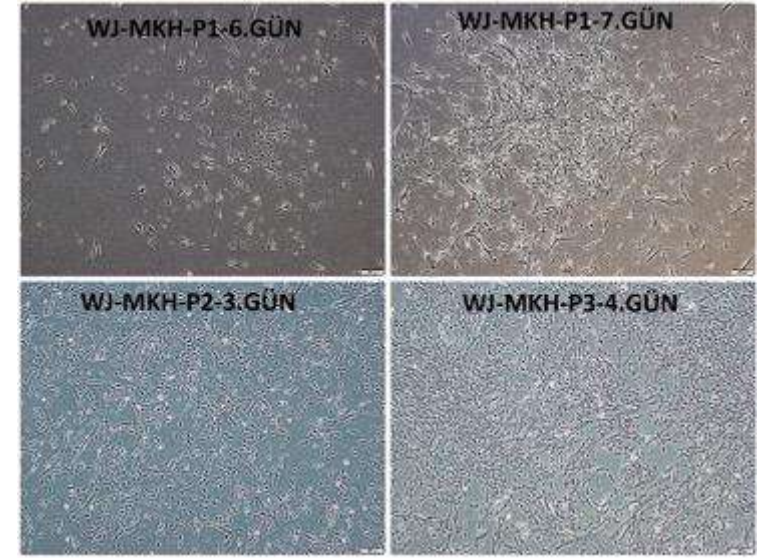
Primer kültür



Hücre Kültürü ile İn-vitro koşullarda hücre çoğaltma işlemi



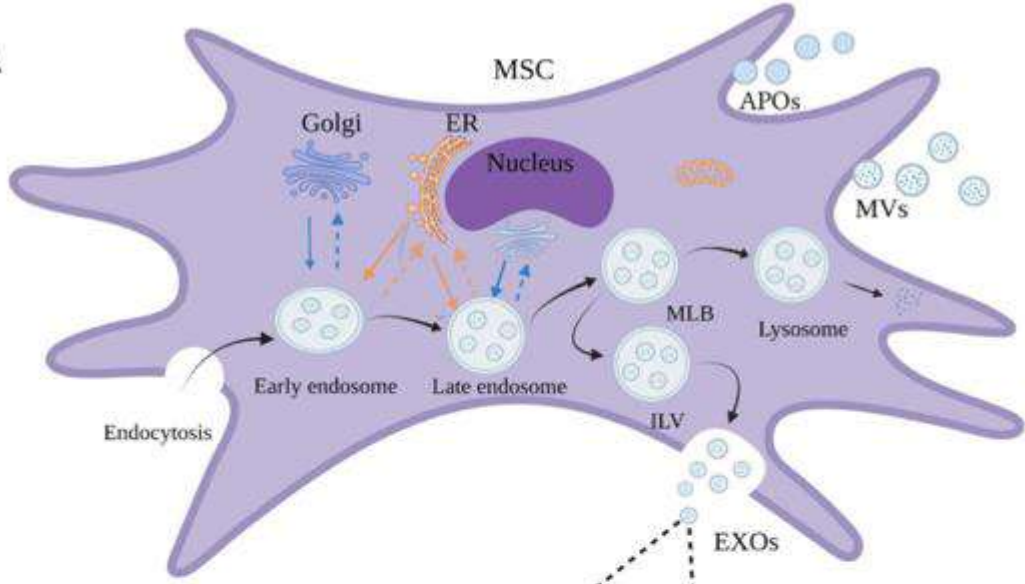
Enzimatik Ayrıştırma – Eksplant Kültür



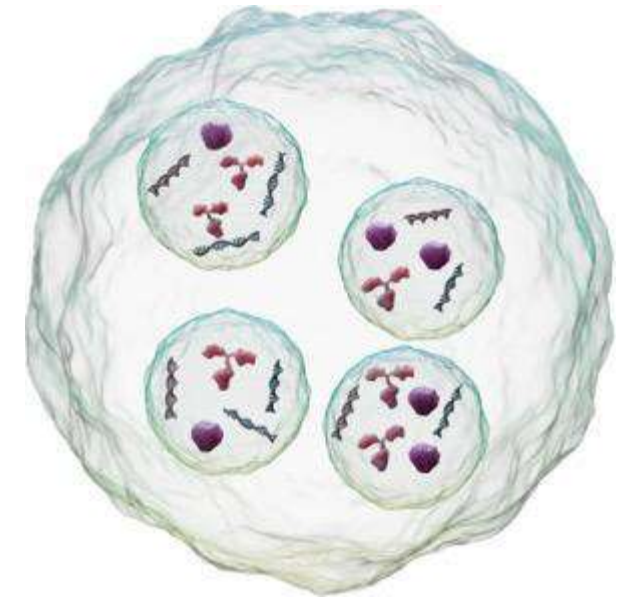
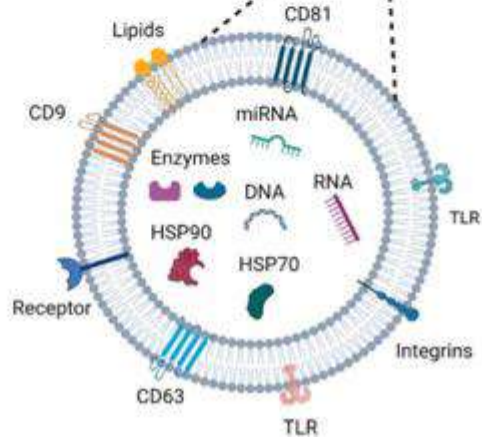
Pasaj 3'e kadar çoğaltılmış hücrelerde kalite kontrol testleri

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

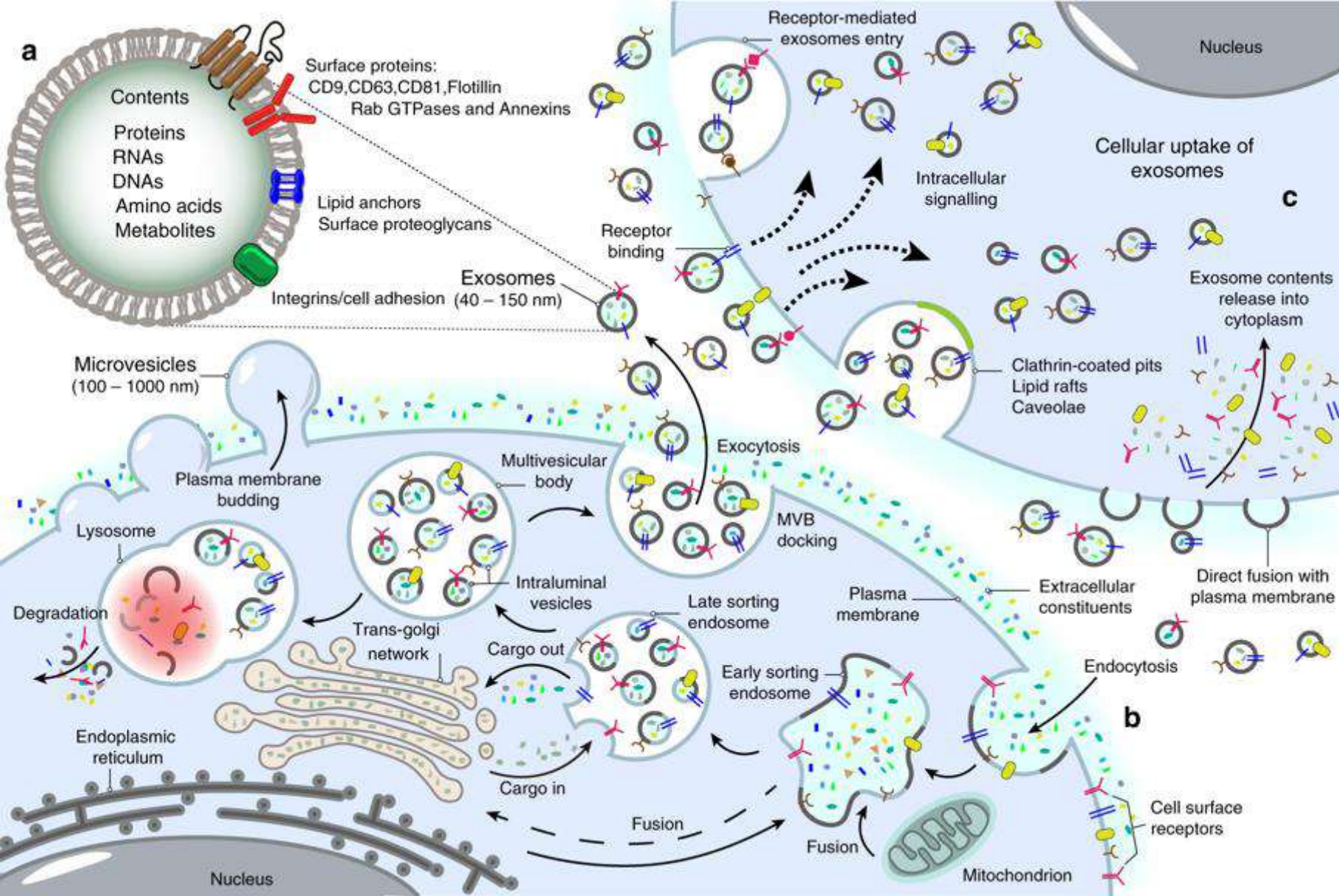
A



B



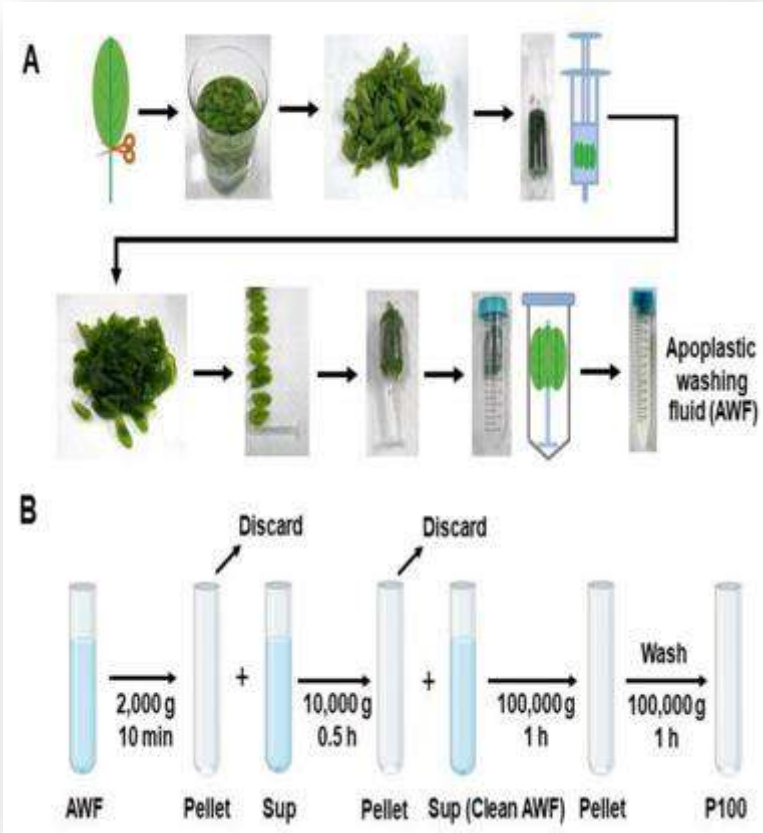
Eksozomlar; tüm hücrelerden salınan lipid yapıda zara sahip, genetik bilgiler, büyüme faktörleri ve proteinleri taşıyan, **40-150** nanometre çapında çok küçük keseciklerdir, Hücreler arası iletişimi sağlar, yakın ve uzak hücreler arasında hücre içi bilgilerin önemli düzenleyicileri olan molekülleri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



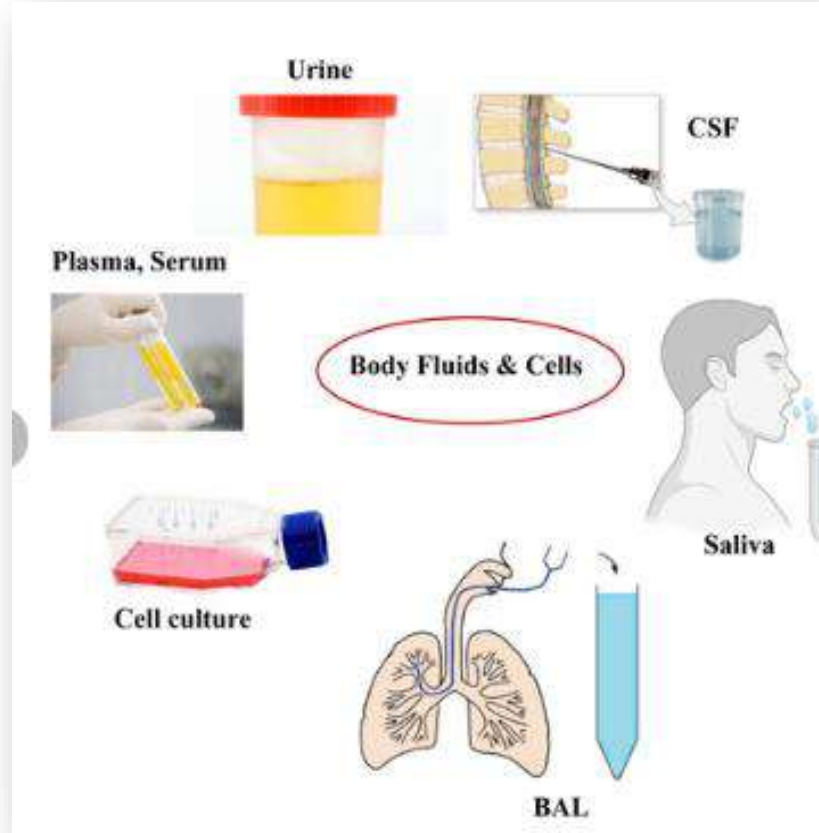
ExoCarta' da 1.500' lerin
 üzerinde **Protein** sayısı
<http://exocarta.org/index.html>

- Proteinler
- Büyüme faktörleri
- Lipidler
- mRNA
- miRNA
- Sitokinler
- Amino asitler

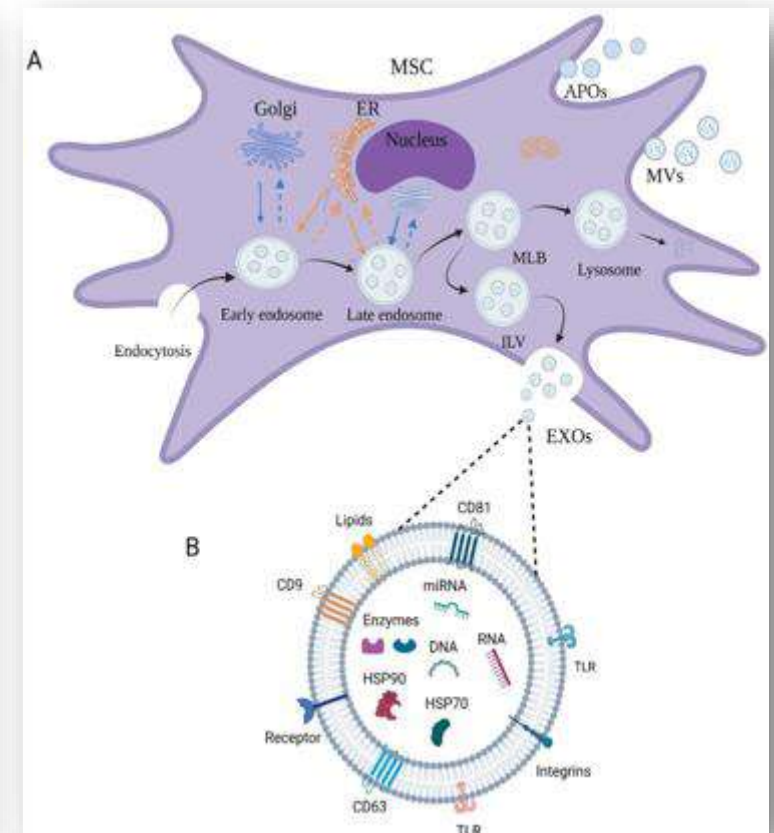
BİTKİ ve HAYVAN KAYNAKLI



OTOLOG ERİŞKİN SIVILARI



MEZENKİMAL KÖK HÜCRELER



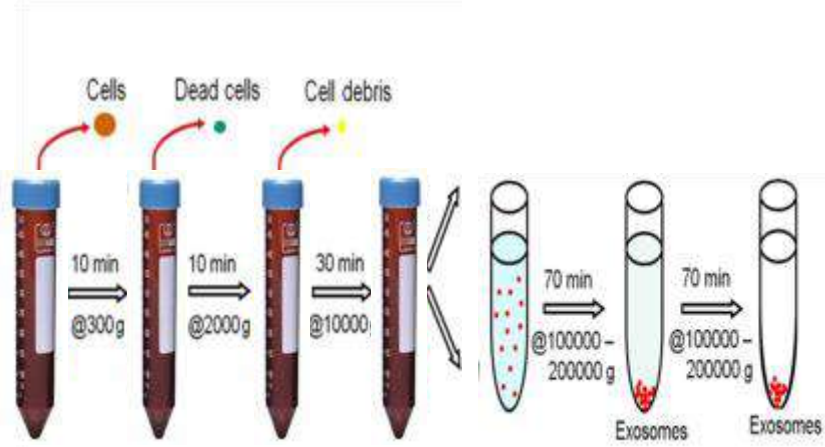
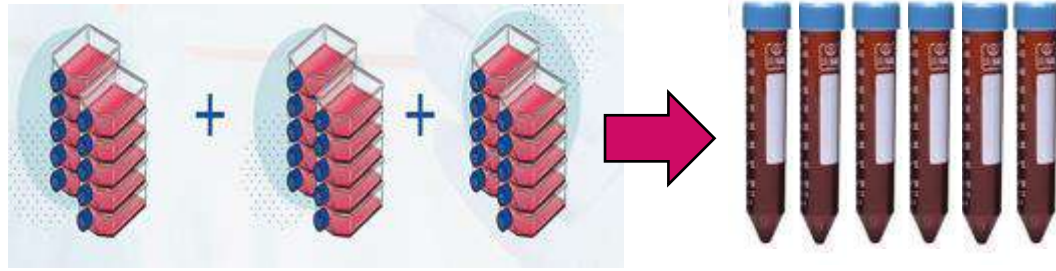
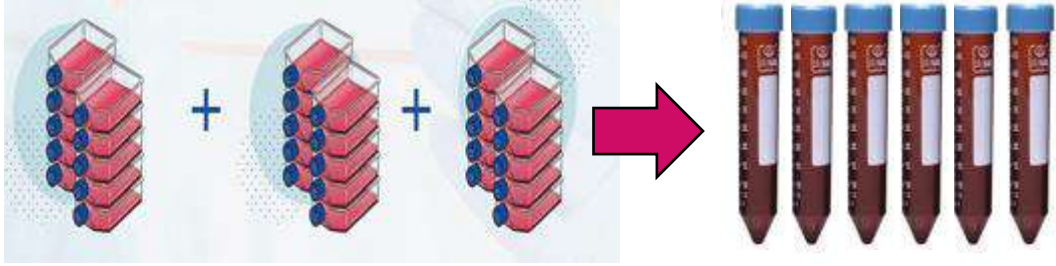
Eksozom Kaynakları

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



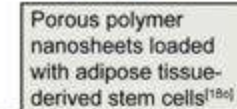
Ultrasantrifügasyon ile ekzozom izolsyonu, hedef hücre ayırımında yüksek güvenilirlikli teknolojilerin başında gelmektedir. DOI:<https://doi.org/10.51123/jgehes.2023.90>



Yeni trend...

Sekretom tedavileri EXOSOM

Exosome



EGF ile başlayan süreç...

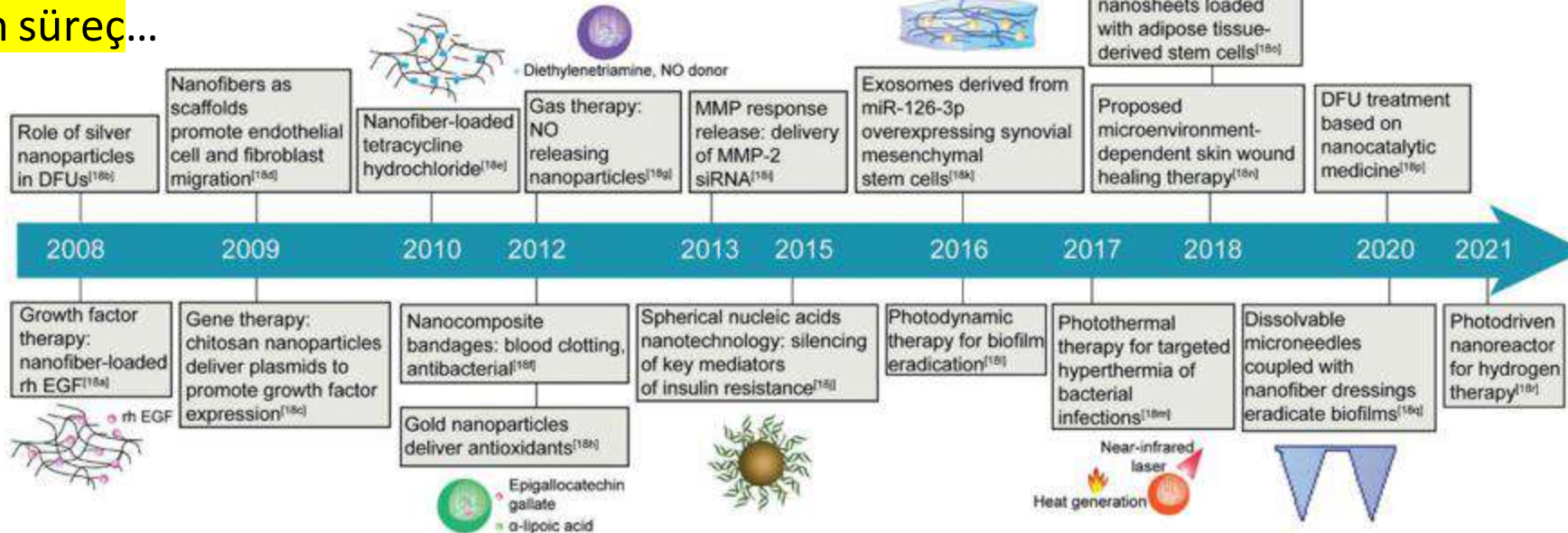


Figure 1. Timeline of progress in "diabetic foot ulcer (DFU) nanomedicine".^[18]

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 ampütasyon ...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



Amniotik membran etkisi?

- anti-inflamatuvar
- anti-fibrotik
- anjiogenesis
- doku iskeleti etkisi



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



Tek seans Amniyotik membran +5 milyar Exosom



Tek seans amniyotik membran + 5 milyar eksozom



Galaxy Note10 Lite



Galaxy Note10 Lite



Amniyotik membran 5 milyar eksozom X 3



Platelet-Rich Plasma (PRP)

- Mekanizma... Trombositler büyüme faktörlerini çevresinde toplar...
 - PDGF
 - TGF- β
 - VEGF
 - EGF
- Etki...
 - fibroblast proliferasyonu uyarılması
 - angiogenesis artışı
 - granulasyon dokusu oluşumu artışı
- Klinik kullanım alanı...tüm yara tipleri...enfekte olmamak kaydı ile...

How to Prepare Platelet-Rich Plasma (PRP)

1 Blood Collection

- Draw blood from a peripheral vein
- Anticoagulant (eg, citrate) in tube
- Usually 15–30 mL collected



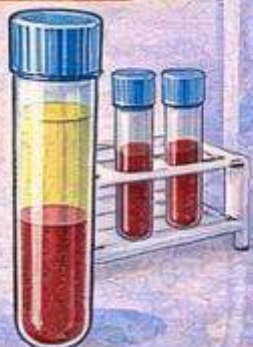
2 Centrifugation

- Blood is centrifuged at 3,500 RPM
- Spin for 5–10 minutes
- Blood separates into three layers



2 Centrifugation

- Blood is centrifuged at 3,500 RPM
- Spin for 5–10 minutes
- Blood separates into three layers



Layers after centrifugation:

- Platelet-Poor Plasma
- Upper layer



3 Isolation

- Extract PRP layer into a syringe
- Platelet-Poor Plasma (PPP)
 - ▶ Upper layer
- LOW platelet count

PLATELET-RICH PLASMA (PRP)

- Middle layer
- **HIGH** platelet count (4–50 *gl/mL*)



PLATELET-RICH PLASMA (PRP)

- **HIGH** platelet count (3–5x baseline)
- Red Blood Cells (RBCs)
- Lower layer



Key Clinical Benefits:

- PRP is rich in growth factors that promote tissue repair and regeneration.

Platelet-Rich Fibrin (PRF)

Platelet-rich fibrin (PRF) is an advanced autologous biomaterial with applications in regenerative medicine and dentistry.

1 Blood Collection

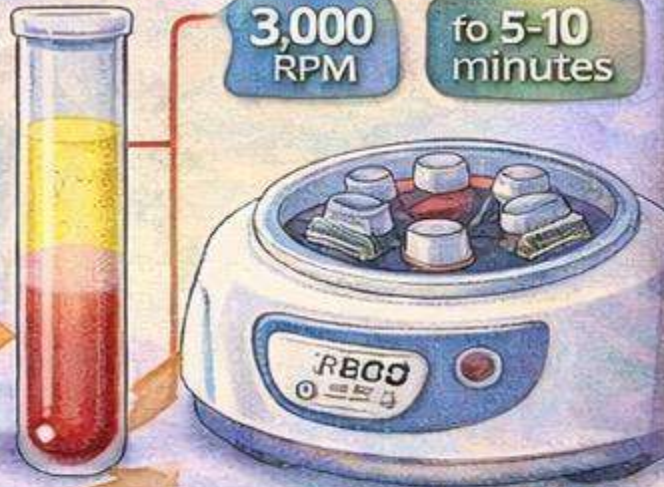
- Blood collected from heparin-free tubes
- Centrifuged immediately* after draw.
- Usually 15-30 cc. collected



2 Centrifugation

3,000 RPM

for 5-10 minutes



Advantages of PRF

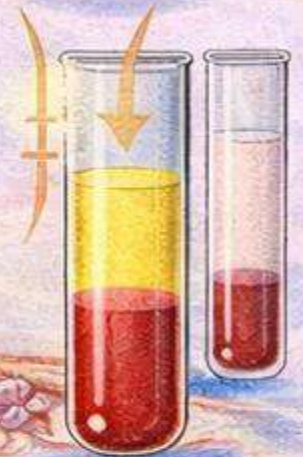
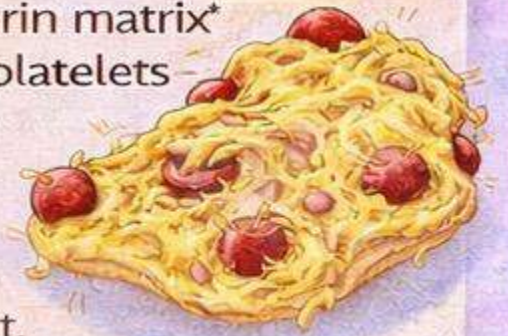
- No chemical additives
- Simple and cost-effective.
- Higher concentration of key growth factors.

Mechanism of Action

- PRF secretes growth factors.
- Stimulates angiogenesis.
- Promotes tissue regeneration.

Platelet-Rich Fibrin

- Concentrated fibrin matrix* with embedded platelets + growth factors
- Slow release of growth factors
- No anticoagulant, no additives
- Clinical uses*:
 - periodontal surgery,
 - dental implants,
 - wound healing,
 - orthopedic procedures.



PRF is rich in growth factors

Biomühendislik ürünü deri benzerleri

Ürün	Yapısı	Endikasyonları
Apligraf	İki tabakalı (keratinocytes + fibroblasts)	Diyabetik ayak ülseri, venöz ülser
Dermagraft	Dermal fibroblast iskelet	Diyabetik ayak ülseri

Epidermal tabaka

- Keratinosit içerir
- Re-epitelizasyonu uyarır

Dermal tabaka

- Fibroblast içerir
- Kollajen matriks
- Anjiogenezi ve doku remodelingi destekler

Çalışma mekanizmaları?

1 Hücresel sinyal iletimi

Büyüme faktörleri fibroblast ve keratinosit aktivitesini artırır

2 Extracellular matrix desteği

Hücre göçü için iskelet Provides scaffold for cell migration.

3 Angiogenesis uyarımı

Yeniden damar oluşumu Promotes formation of new blood vessels.

4 Enflamasyon azalması

Yarada micro çevreyi destekler

Types of Skin Substitutes

Bioengineered Skin Substitutes

Categories based on composition and cellular content

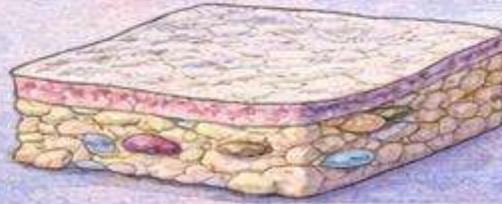
CELLULAR



- Living cells
- Keratinocytes
- Fibroblasts + dermal matrix
- Examples; *Apligraf*, *Dermagraft*

- ✔ Supports re-epithelialization
- ✔ Enhances angiogenesis
- ✔ Provides growth factors

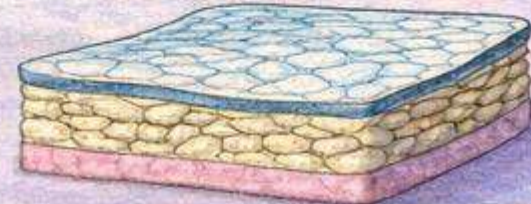
ACELLULAR



- No living cells
- Collagen-rich scaffold
- Derived from decellularized dermis
- Examples; *Integra*, *Oasis*

- ✔ Provides structural support
- ✔ Promotes vascular ingrowth
- ✔ Provides growth factors

SYNTHETIC



- No human/animal materials
- Biocompatible
- Polymers, hydrogels
- Advanced scaffolds
- Examples; *Biobrane*

- ✔ Acts as temporary skin substitute
- ✔ Maintains moist environment
- ✔ Reduces bacterial load

Yöntemler arasında kanıt düzeyi kıyaslaması?

Klasik vs hücresel

Tedavi	Kanıt düzeyi
Debridman	güçlü
Off-loading	güçlü
rhEGF	orta
PRP	orta
Stem cell	düşük-orta
Exosome	deneysel

Kronik yara tedavisinde temel mesajlar

- 1 Kronik yara biyolojik bir iyileşme yetmezliğidir.
- 2 En önemli tedaviler hala klasik yaklaşımlardır: **TIMERS**
 - Debridman
 - Enfeksiyon kontrolü
 - Yükten kurtarma
 - Revaskülarizasyon
- 3 Rejeneratif tedaviler standart tedavinin yerine değil, tamamlayıcıdır.
- 4 En güçlü kanıt diyabetik ayakta büyüme faktörleri ve PRP için vardır.
- 5 Exosome ve kök hücre tedavileri umut verici ancak daha fazla RCT gereklidir.

**“Kronik yara sadece bir doku kaybı değildir;
iyileşme biyolojisinin başarısızlığıdır.”**

Kronik yara bakımı ve takibi ekip işidir...



Sabrınız için teşekkür ederim.