

# 26. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

Kronik Yarada

Rejeneratif ve Hücreesel  
Tedaviler / Ürünler

Alper Şener

# Beyan...

- Bu sunumda anlatacağım hiçbir ürün ve yöntem ile ilgili çıkar çatışmam yoktur...
- Sunacađım tüm ürün ve yöntemleri bizzat deneyimledim..

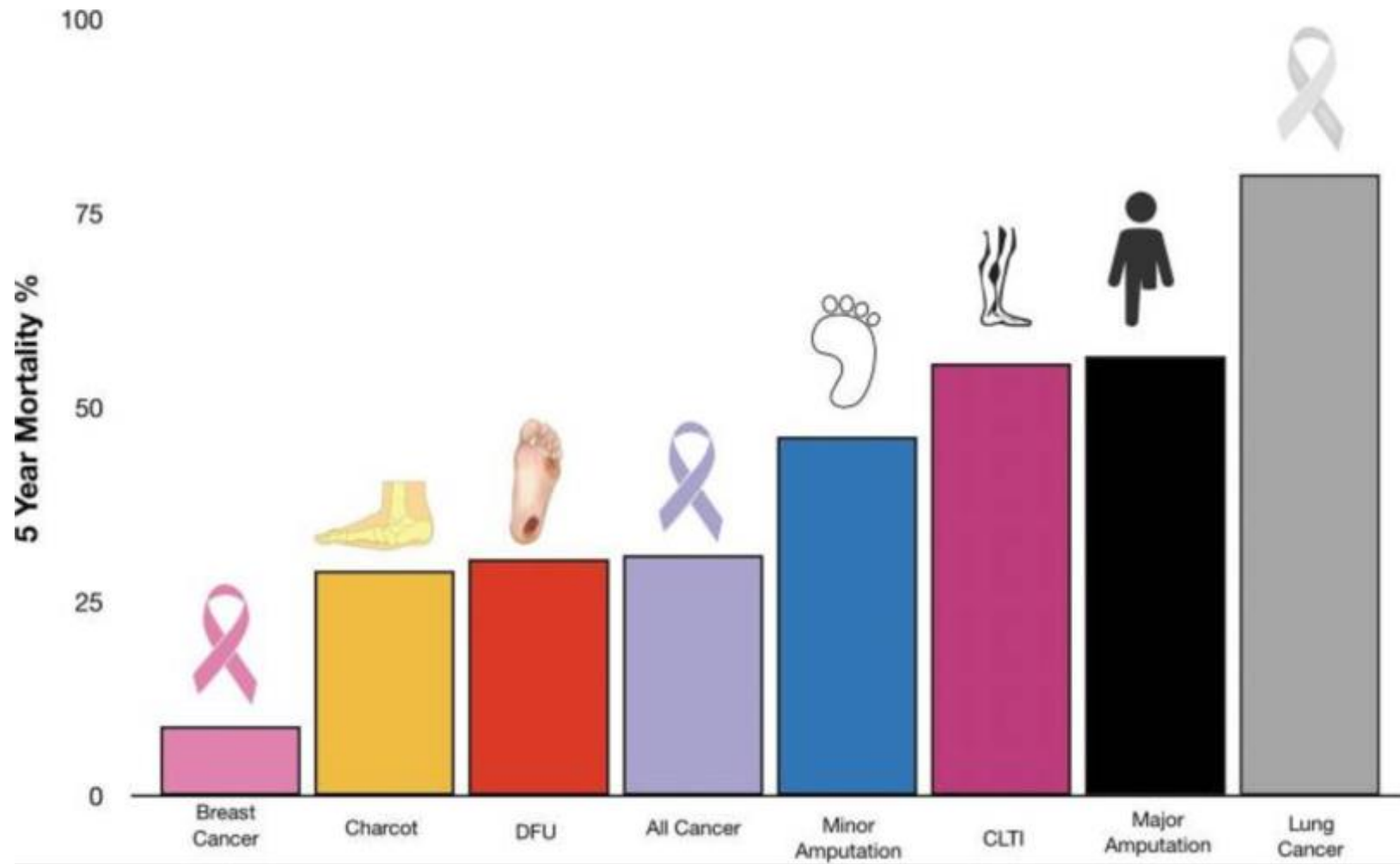
# Sunum planı...

- Kronik yara neden önemli?
- İleri düzey yara bakımı ?
- Hücresel tedaviler?
- Sinyal moleküller?
- Doku iskeletleri?
- Hasta deneyimleri...

# 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



Armstrong DG, Swerdlow MA, Armstrong AA, Conte MS, Padula WV, Bus SA. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer. *J Foot Ankle Res.* 2020 Mar 24;13(1):16. doi: 10.1186/s13047-020-00383-2. PMID: 32209136; PMCID: PMC7092527.

Parametre	Diyabetik Ayak Ülseri (DFU)	Kanser
Toplam sağlık harcaması (ABD)	Diyabet: ~237 milyar \$, bunun ~%30'u alt ekstremite komplikasyonları (1)...72 milyar \$	~80 milyar \$ (2015 verisi) (1)
DFU'nun ulusal sağlık bütçesine etkisi	İngiltere'de NHS bütçesinin %0.8-0.9'u (2)	Kanserle karşılaştırılabilir veya bazı ülkelerde daha düşük
Yıllık DFU toplam maliyet (ABD)	9-13 milyar \$ (1)	Kanser toplam maliyeti daha yüksek ama DFU spesifik olarak bazı kanserlerle benzer
Kişi başı maliyet	~11.000-23.000 \$ / hasta (3)	Kanser türüne göre çok değişken (genelde yüksek ama heterojen)
Amputasyon durumunda maliyet	~49.000 \$/hasta (4)	Cerrahi + onkolojik tedavi maliyetleri yüksek
Sağlık sistemi yükü	Diyabet maliyetinin %30'una kadarını oluşturur (1)	Büyük global yük, ancak DFU kadar "önlenebilir" değil
Dolaylı maliyet (iş gücü kaybı)	Çok yüksek (uzun bakım, sakatlık, amputasyon) (1,3,)	Yüksek (iş gücü kaybı, erken mortalite)
5 yıllık mortalite	~%30-56 (amputasyonda daha yüksek) (1,4) KBY'de >%70	Ortalama ~31% (kansere türüne göre değişir) (1)
Ekonomik karşılaştırma sonucu	DFU maliyet ve mortalite açısından kanserle karşılaştırılabilir	Referans hastalık

1. Armstrong DG, Swerdlow MA, Armstrong AA, Conte MS, Padula WV, Bus SA. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer. *J Foot Ankle Res.* 2020 Mar 24;13(1):16. doi: 10.1186/s13047-020-00383-2. PMID: 32209136; PMCID: PMC7092527.
2. Kerr M, Barron E, Chadwick P, Evans T, Kong WM, Rayman G, Sutton-Smith M, Todd G, Young B, Jeffcoate WJ. The cost of diabetic foot ulcers and amputations to the National Health Service in England. *Diabet Med.* 2019 Aug;36(8):995-1002. doi: 10.1111/dme.13973. Epub 2019 Jun 5. PMID: 31004370.
3. Kuşcu, B.; Gürbüz, K. A Cost Analysis of Diabetic Hand Infections: A Study Based on Direct, Indirect, and One-Year Follow-Up Costs. *Healthcare* 2025, 13, 1826. <https://doi.org/10.3390/healthcare13151826>
4. Syed MH, Salata K, Hussain MA, et al. The economic burden of inpatient diabetic foot ulcers in Toronto, Canada. *Vascular.* 2020;28(5):520-529. doi:10.1177/1708538120923420

Bir yara neden  
iyileşmez?

# Kronik Yara Patofizyolojisi



Düşük Oksijen (hipoksi)

- Aralıksız nötrofil, makrofaj aktivasyonu

Persistan inflamasyon

- Proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ) artışı

MMP Artışı

- Aralıksız nötrofil, makrofaj aktivasyonu
- Proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ) artışı

ECM Yıkımı

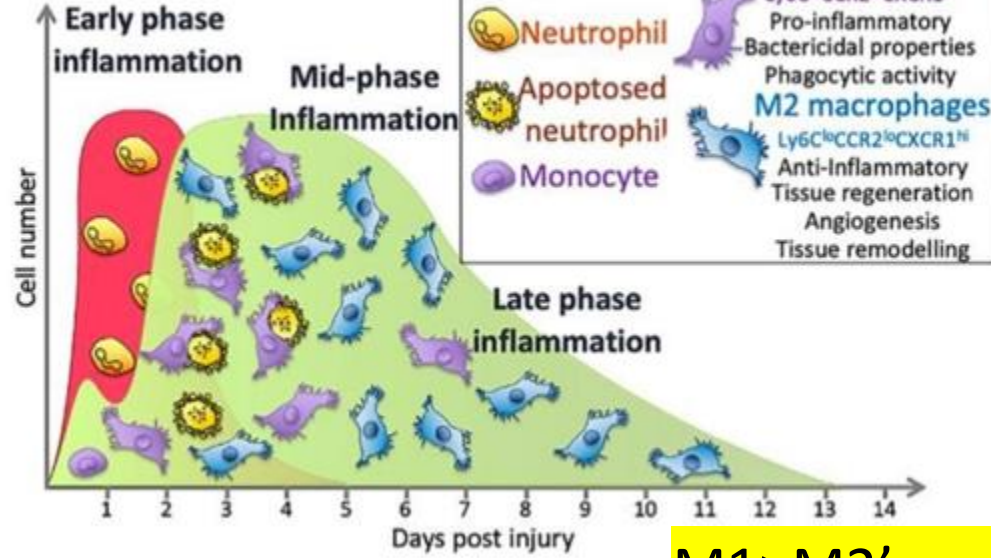
- Kollajen yıkımı
- Aşırı matriks yıkıcı enzim

Fibroblast Disfonksiyonu

- Keratinosit migrasyonunda duraklama
- Kronik yara kapanma eksikliği

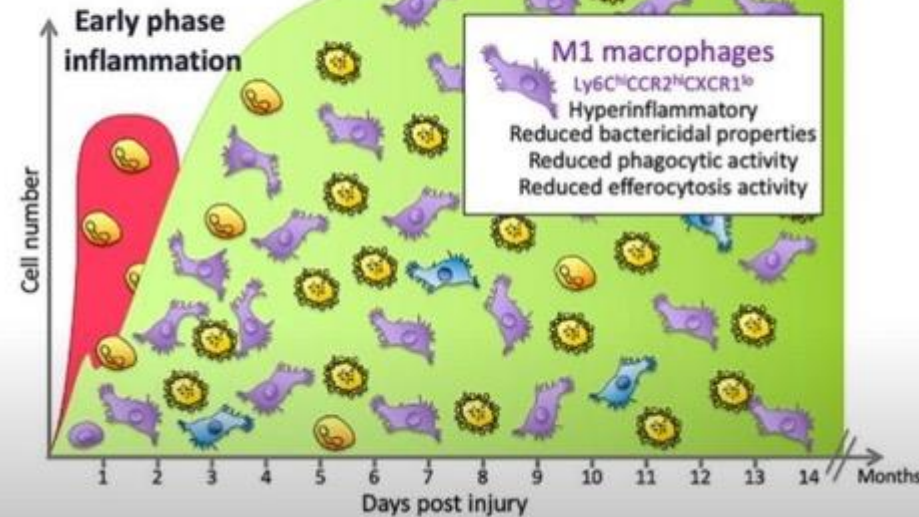
Epitelizasyon Durması

## Acute wound



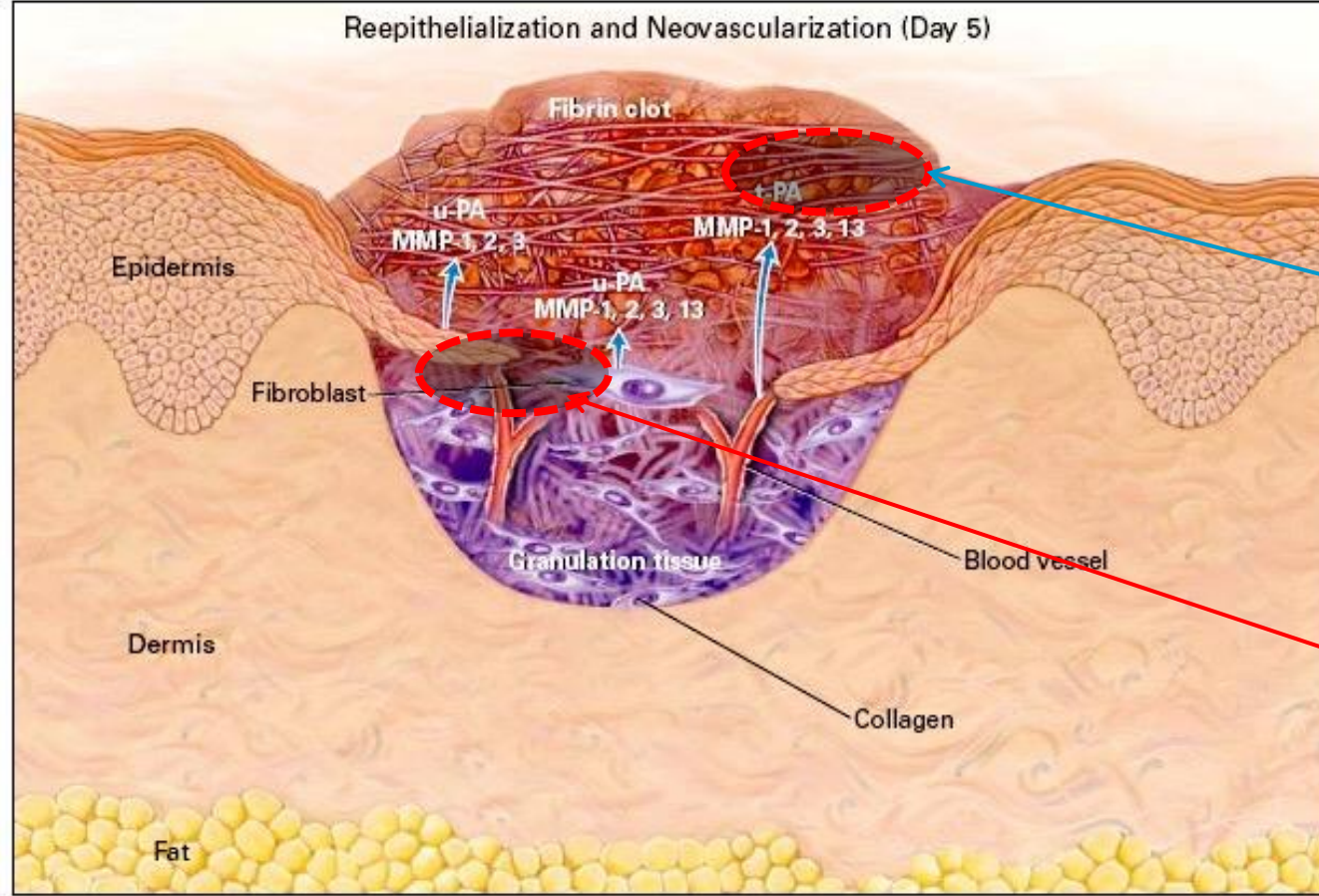
- M1>M2'ye dönüş azalması
- Persistan enflamasyon

## 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...



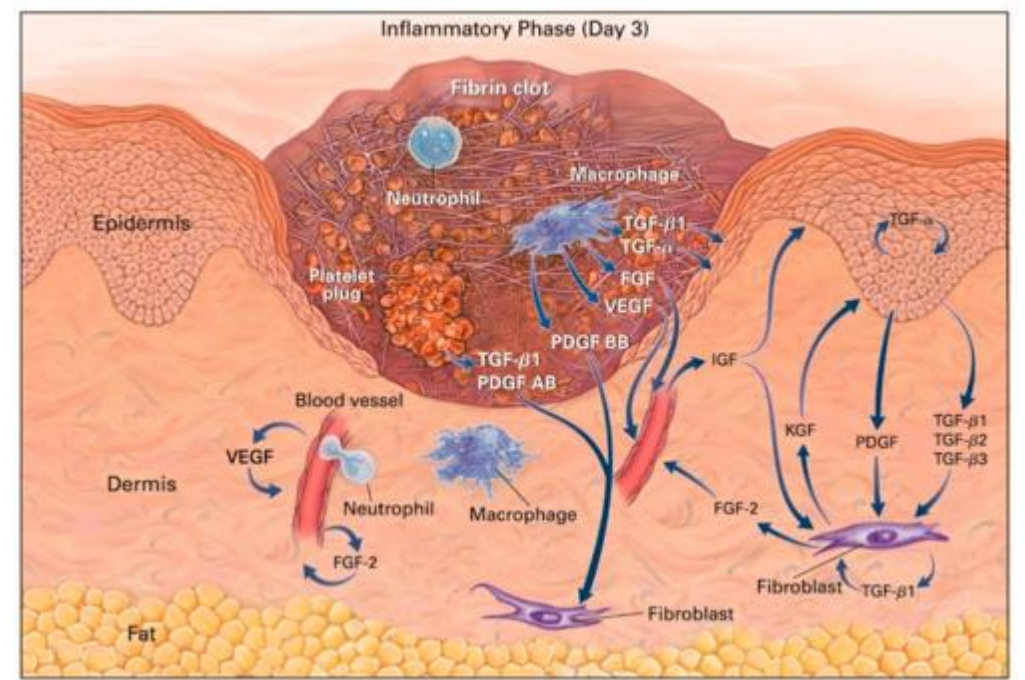
**Yara yüzeyindeki pO<sub>2</sub> 60 mmHg**

**Yara merkezindeki pO<sub>2</sub> <10 mmHg**

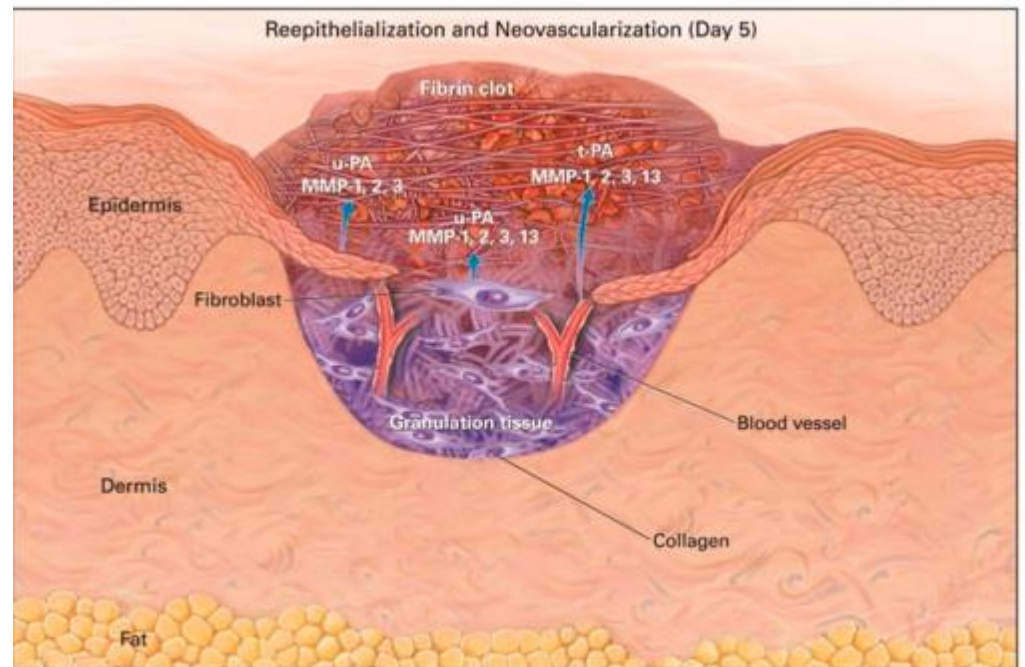
Source: Singer & Clark, N Engl J Med, 1999

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

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



**A**



**B**

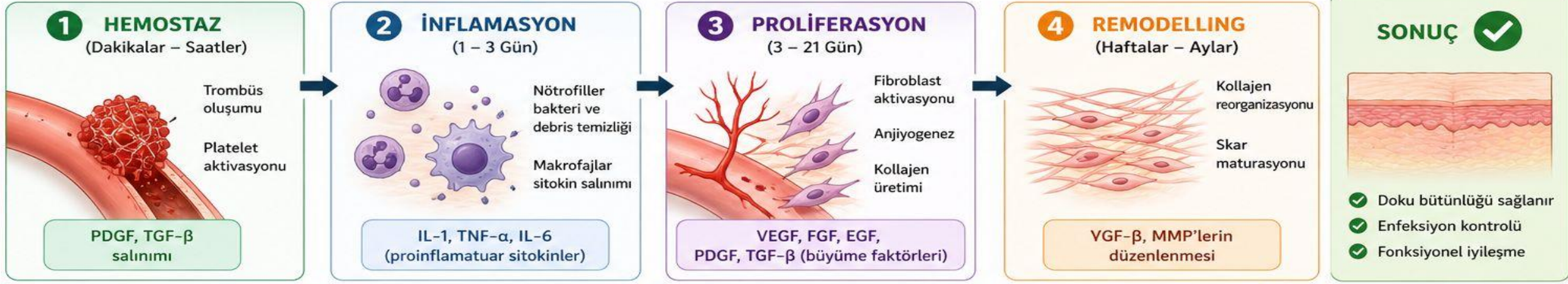
# Konvansiyonel ülser tedavisi?

- 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 ...

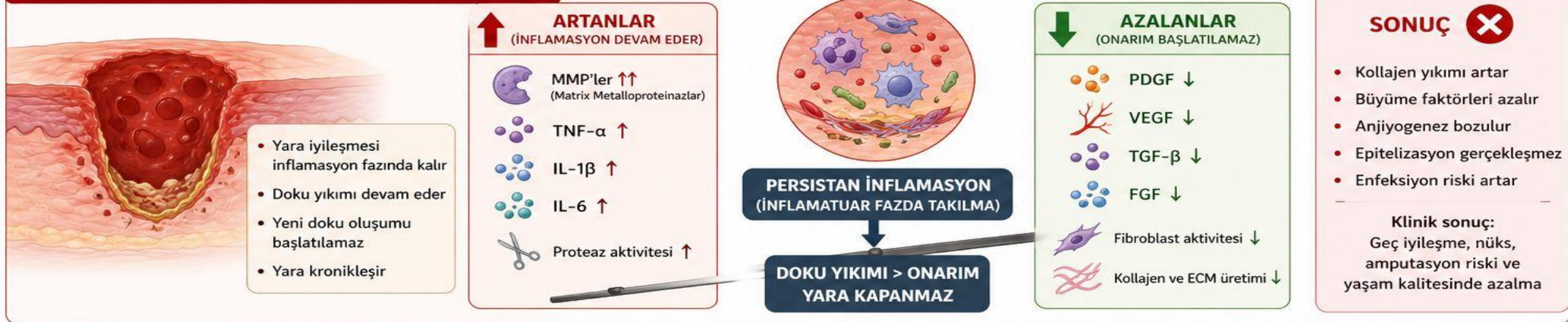
# YARA İYİLEŞMESİ: NORMAL vs KRONİK

## Kronik Yara: İnflamatuar Fazda Takılma ve Sitokin Dengesizliği

### NORMAL YARA İYİLEŞMESİ FAZLARI



### KRONİK YARA: İNFLAMATUAR FAZDA TAKILMA



#### ANA MESAJ

Kronik yaralar, yalnızca yavaş iyileşen yaralar değildir; kalıcı bir inflammatuar durumda "takılı kalan" kompleks biyolojik lezyonlardır.

# İleri düzey yara bakım/tedavisi?

## 1. Hücreler

- Kök hücre
- Fibroblast...
- Exosomlar (tam olarak hücre değil aslında)...göbek kordonu wharton jeli...
- 3D yazıcılar ile hücre-doku...

## 2. Sinyal Molekülleri

- Büyüme faktörleri...
- PRP, PRF...

## 3. İskelet Yapılar (Scaffolds)

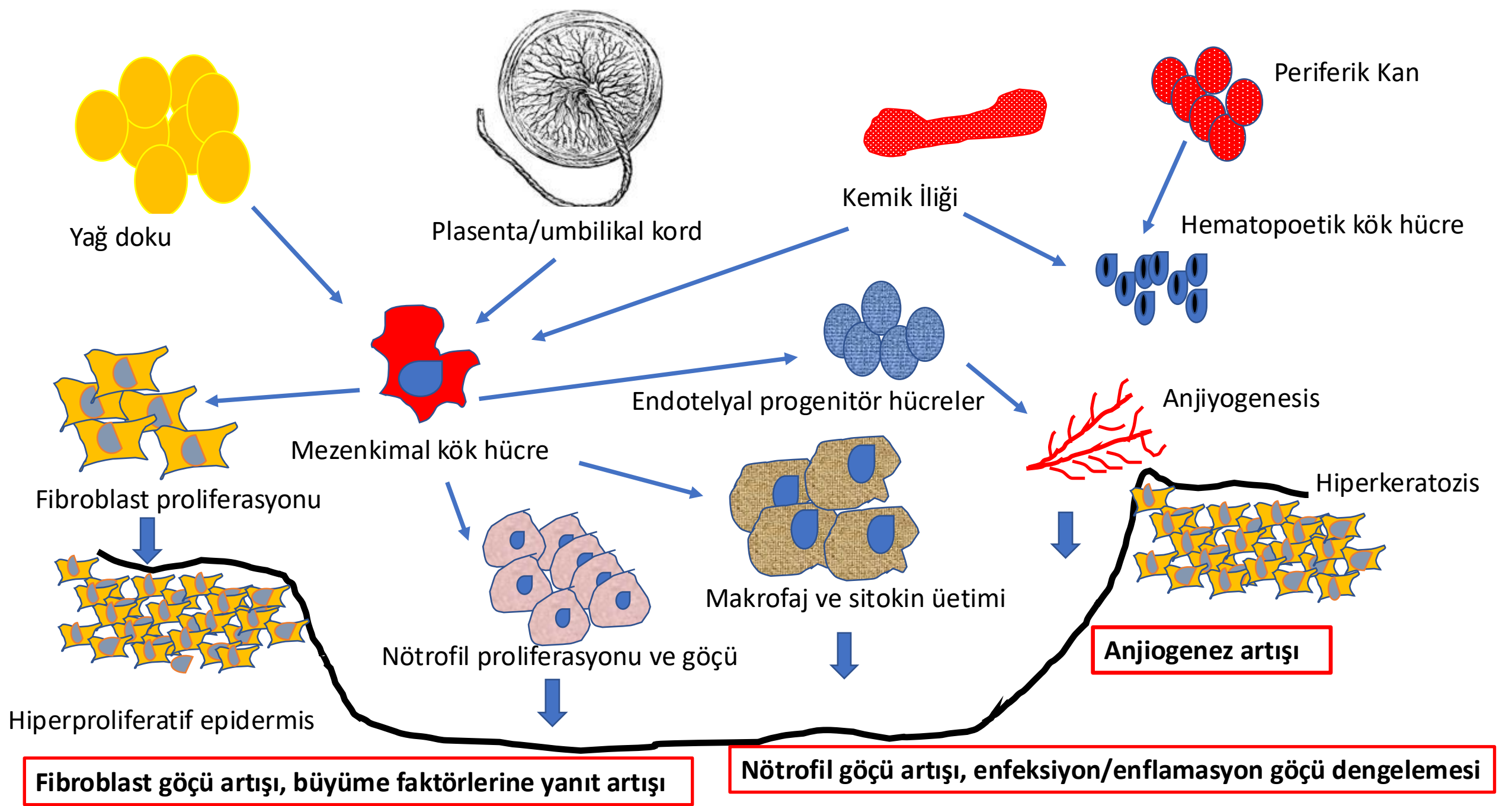
- Amniyotik membran,
- Ekstraselüler matriks (dermal / epidermal) analogları...

## 4. Bunların kombinasyonları...

# Önemli uyarı...kulağa küpe olacaklar...

- Bu hastaların metabolik kontrolü **ilk** basamaktır...
- HbA1c<6.1
- LDL Kolesterol optimum <130
- Kan gitmeyen doku iyileşemez...
- Enfeksiyon kontrol altına alınmayan doku iyileşmez...
- Yükten kurtarma olmadan bu tedaviler başarılı olmaz...plantar yüz...
- **TIME** yara bakımında **ilk** tedavi aşamasıdır...

Hücreler...



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

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

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

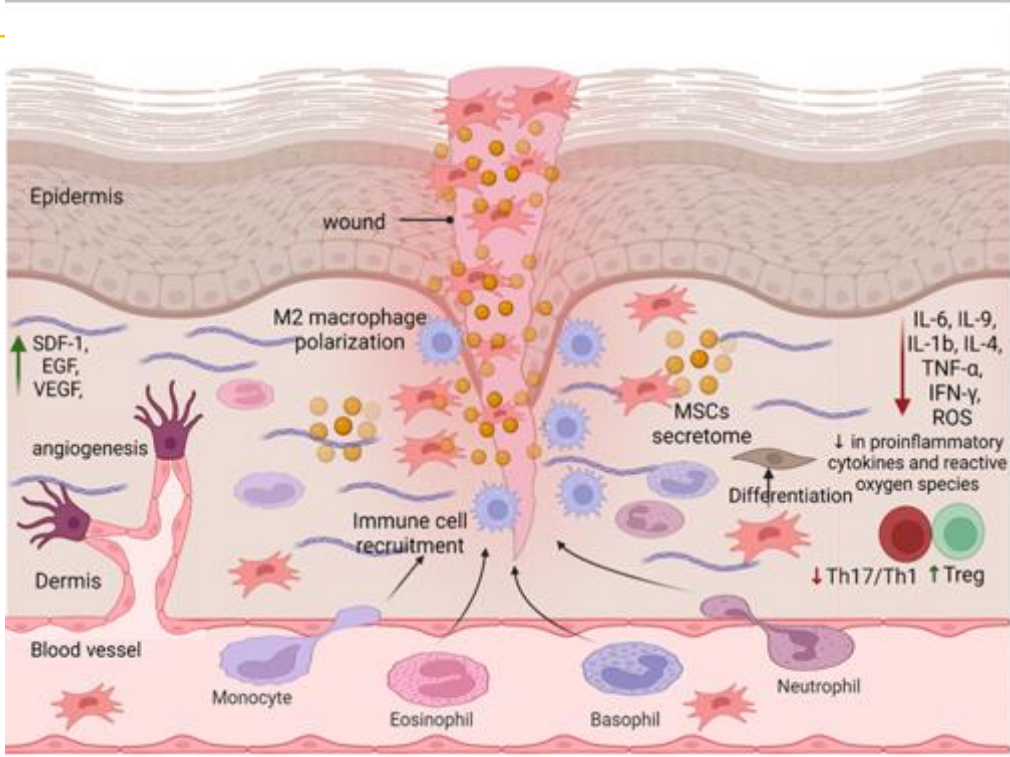
+

Büyüme faktörleri ...GMCSF, EGF, PDGF

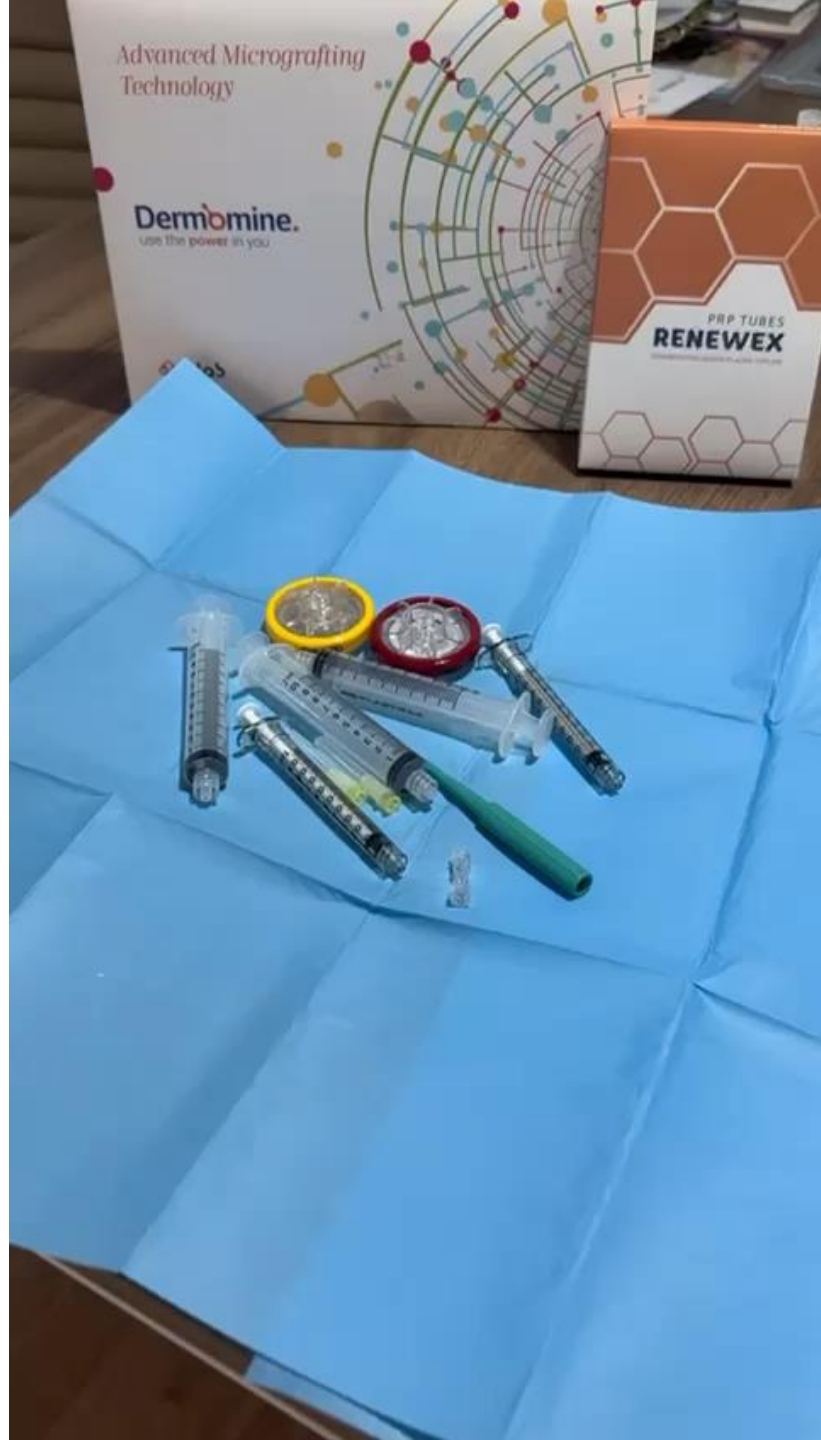
# Otolog vs Allojenik (Mezenkimal vs Embriyonik)

- 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





Eksozom...

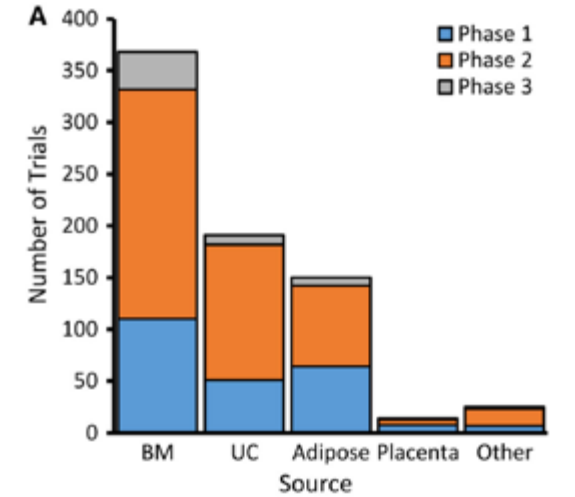
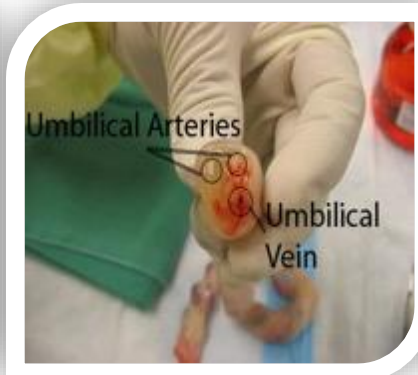
# Kordon Matriksinden

## MKH



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

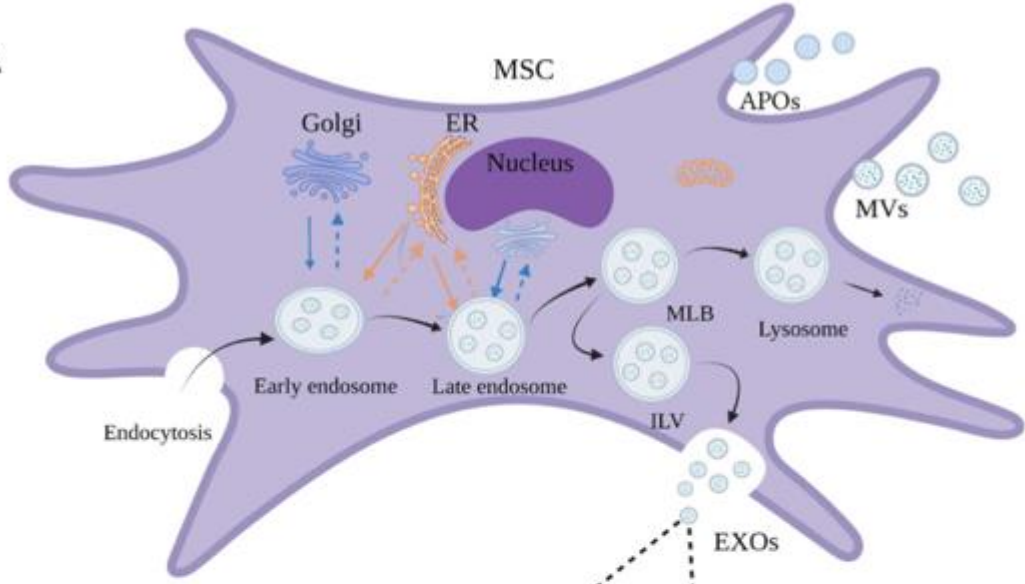
✓ **Adipojenik, osteojenik, kondrojenik ve nöronal** hücrelere farklılaşabilir.



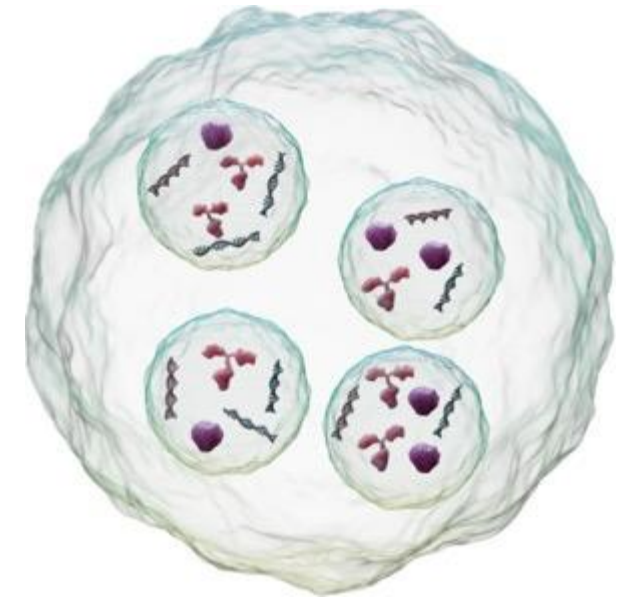
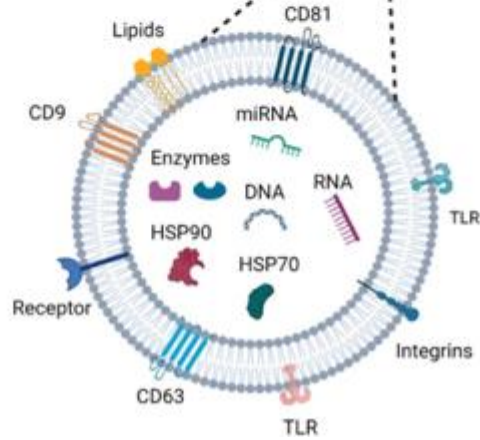
# Neden Göbek Kordonu Warton Jeli Mezenkimal Kök Hücre

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

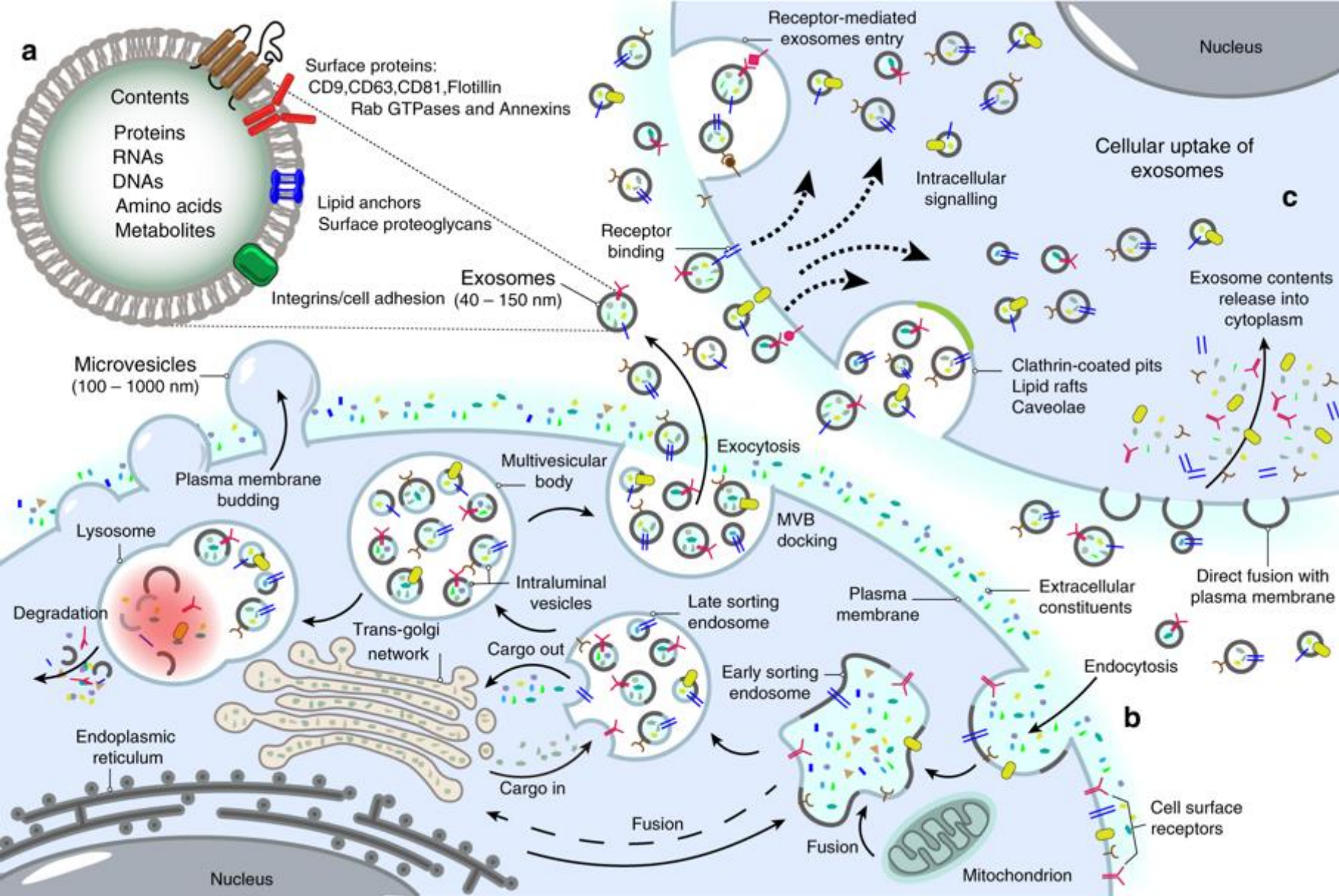
A



B



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



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

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

Yeni trend...

# Sekretom tedavileri EXOSOM

EGF ile başlayan süreç...

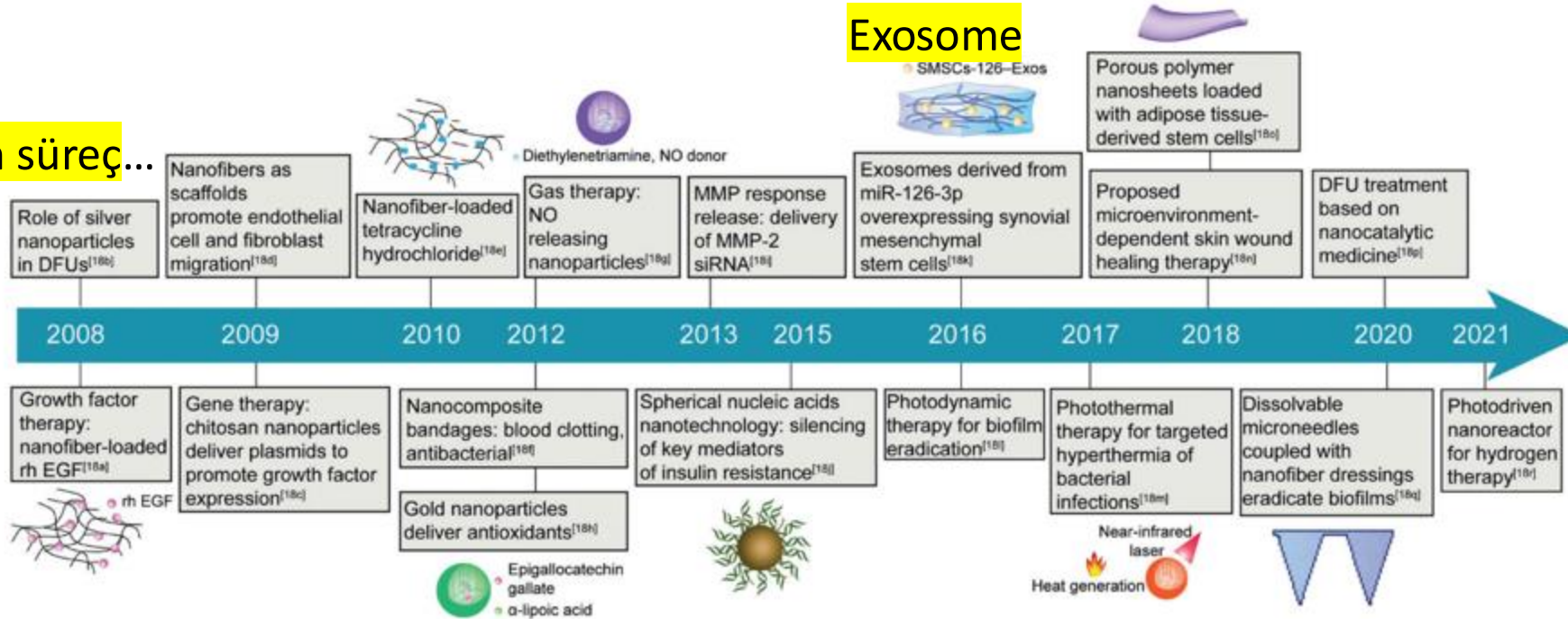


Figure 1. Timeline of progress in "diabetic foot ulcer (DFU) nanomedicine".<sup>[18]</sup>

Nanofiber mikroığneler ile biofilm eradikasyonu

# Exosom Deneyimler

- Hangi eksozom(içerik?güvenilirlik?etkinlik?)
- Doz?
- Sıklık?
- Toplam süre?

# 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

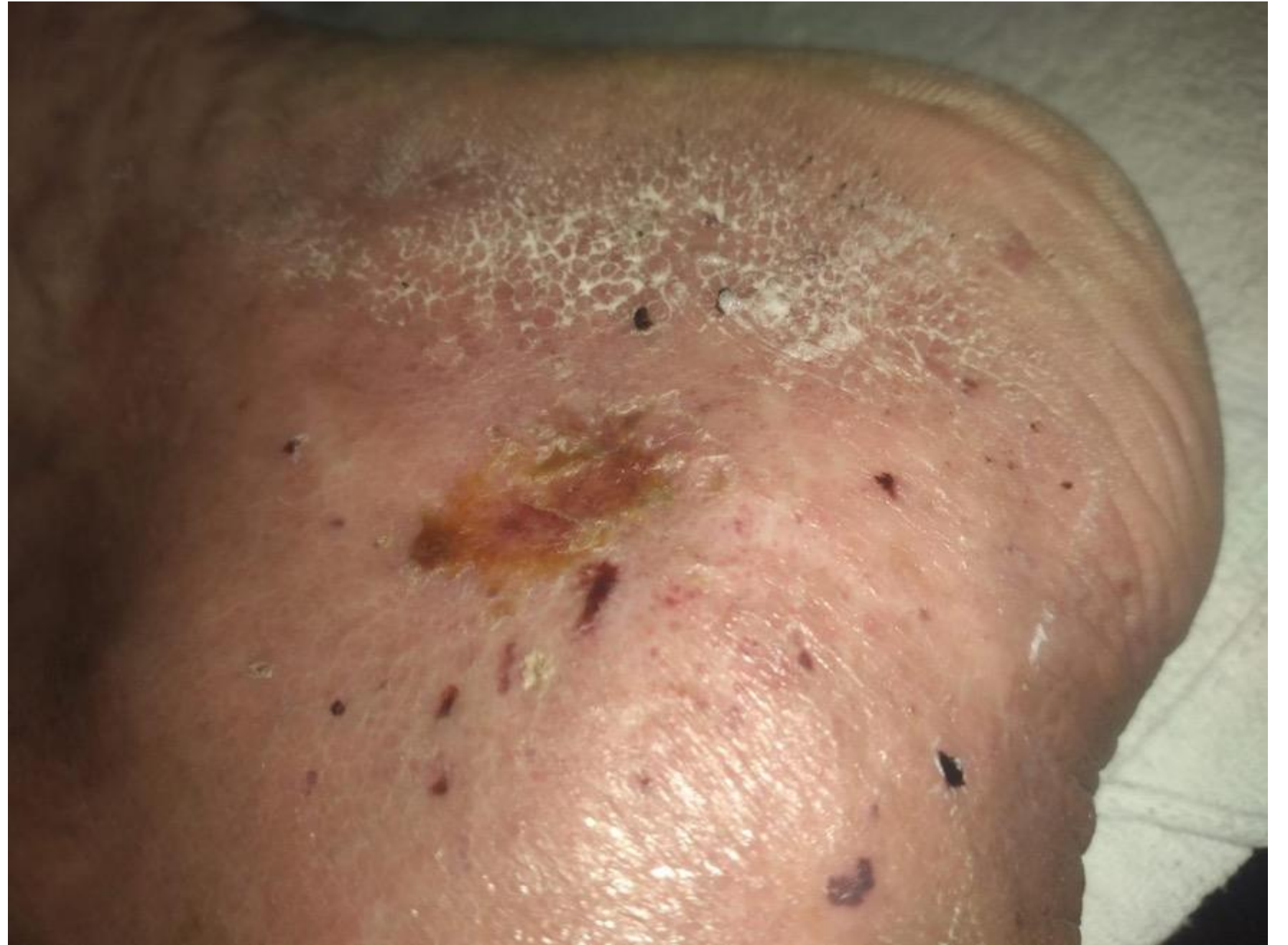
21.gün

## 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

Tek seans Amniyotik membran +5 milyar Exosom



Tek seans amniyotik membran + 5 milyar eksozom



Amniotik membran 5 milyar eksozom X 3



# Platelet-Rich Plasma (PRP)

- Mekanizma... Trombositler büyüme faktörlerini çevresinde toplar...
  - PDGF
  - TGF- $\beta$
  - 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



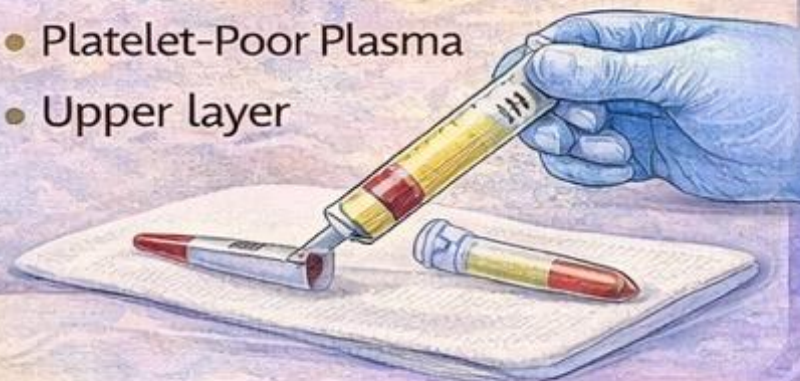
## 2 Centrifugation

- 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  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )



### 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

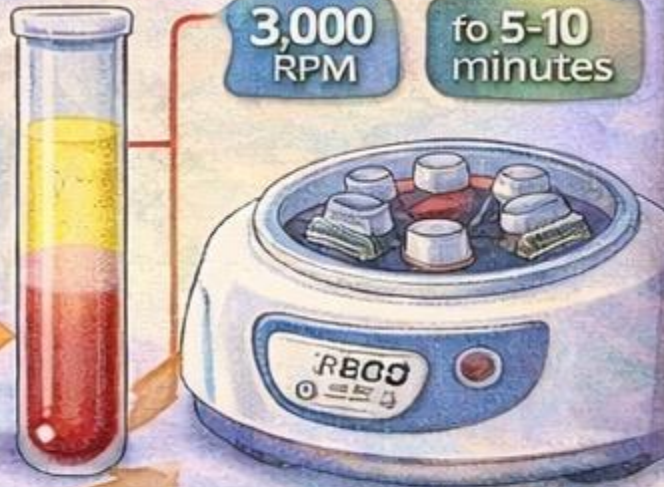
- Blood collected from heparin-free tubes
- Centrifuged immediately\* after draw.
- Usually 15-30 cc. collected



## 2 Centrifugation

3,000 RPM

for 5-10 minutes



## Advantages of PRF

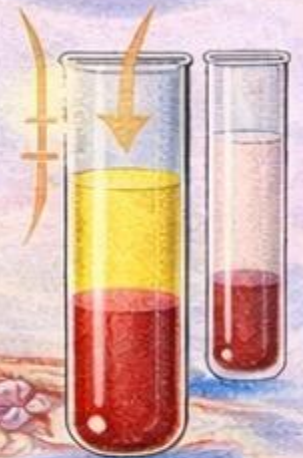
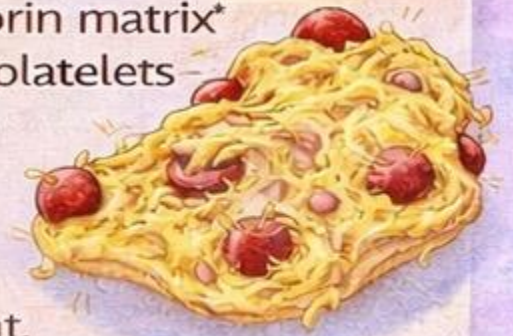
- No chemical additives
- Simple and cost-effective.
- Higher concentration of key growth factors.

## 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

# PRP-PRF handikaplar...kişisel gözlem

- Uygulama hatalarına açık
- Kontaminasyona açık
- PRP kiti içeriği otolog ürünün saflığını çok etkiliyor
- Bu hastaların zaten büyüme faktörleri üretim sorunları var...

# Biomühendislik ürünü deri benzerleri

Ürün	Yapısı	Endikasyonları
Apligraf	iki 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 arttırır

### 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

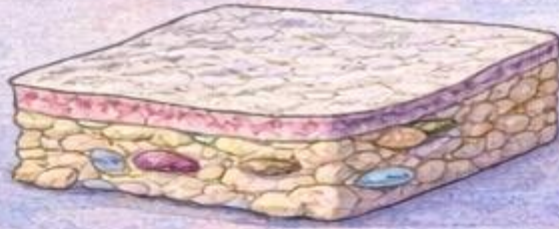
### CELLULAR



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

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

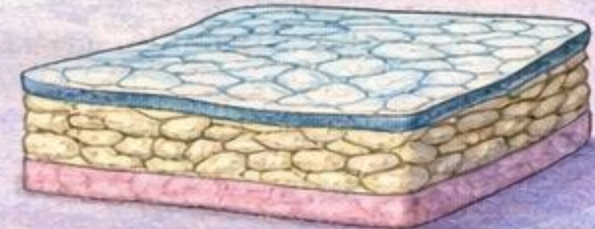
### ACELLULAR



- 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



**Dermal graft +Ballı örtü**



**Apligraf + Ballı örtü**

Büyüme faktörü-  
replasmanı...

# 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 <sup>2</sup> or 1 µg/cm <sup>2</sup>	Once or twice per day	4-6,8,9,13,14,16,24,27
	Gel	2100 IU/g	150 IU/cm <sup>2</sup>	Once per day	96-99
aFGF	Powder	Adjustable preparing solution, e.g. 1000 IU/mL	100 IU/cm <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup> or 80 mg/cm <sup>2</sup>	Once per day	21,100-103
	Gel or cream	10 µg/g or 20 to 40 µg/g	1 µg/cm <sup>2</sup> or 50 000 IU/cm <sup>2</sup> or 80 mg/cm <sup>2</sup>	Once every 1-4 days	60,67,104-107
GM-CSF	Powder	Adjustable preparing solution	5 µg/cm <sup>2</sup>	Once per day	108
	Gel	10 µg/g	1 µg/cm <sup>2</sup> or 10 µg/cm <sup>2</sup>	Once per day	80-83,89
PDGF	Powder	Adjustable preparing solution, e.g. 100 µg/mL	10 µg/cm <sup>2</sup>	Once per day	93
	Gel	10 µg/g	10 µg/cm <sup>2</sup>	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 <sub>2</sub> laser treated wounds	Moderate	Weak	74–76
Grafted wounds	Low	Weak	48
Chronic ulcers after burns	Low	Weak	48,53
Radiative dermatitis wounds	Low	Weak	77
Leg ulcers	Low	Weak	78

Aslında sadece diyabetik ayak ülserlerinde kanıt düzeyi yüksek bulunmuş ve kuvvetle kullanımı önerilmiş

# Topikal vs İntralezyoner?

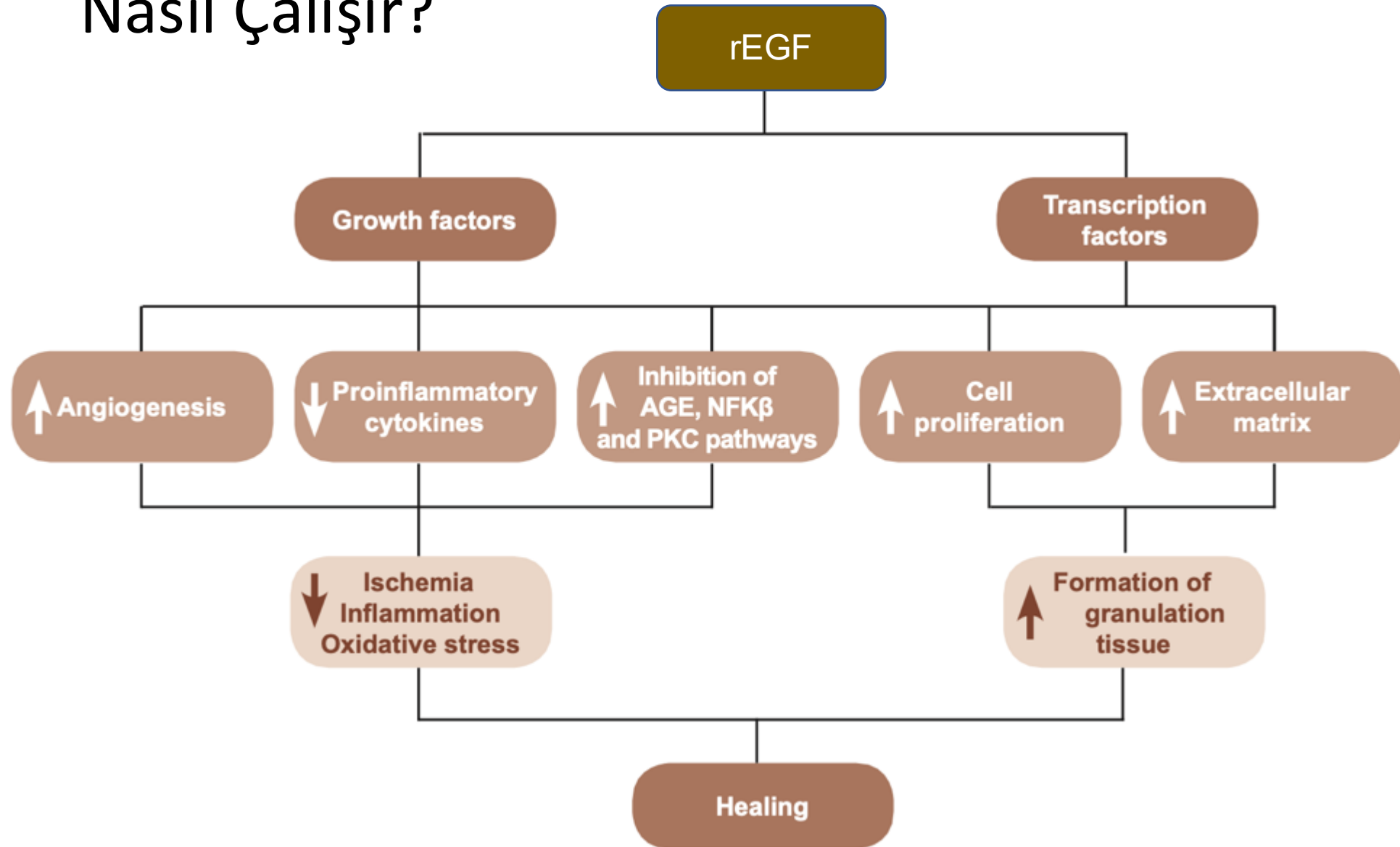
## Topical Recombinant Human Epidermal Growth Factor for Diabetic Foot Ulcers: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials

Qi Yang <sup>1</sup>, Yonghong Zhang <sup>2</sup>, Haiyang Yin <sup>1</sup>, Yanjun Lu <sup>1</sup>

- 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<sup>2</sup> = 0%)
- İntralezyonel daha derin ülserde etkili (RR, 2.06, 95%, CI 0.35 to 12.22; I<sup>2</sup> = 50%).

Topikal = G1,2  
İntralezyoner >2

# 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)

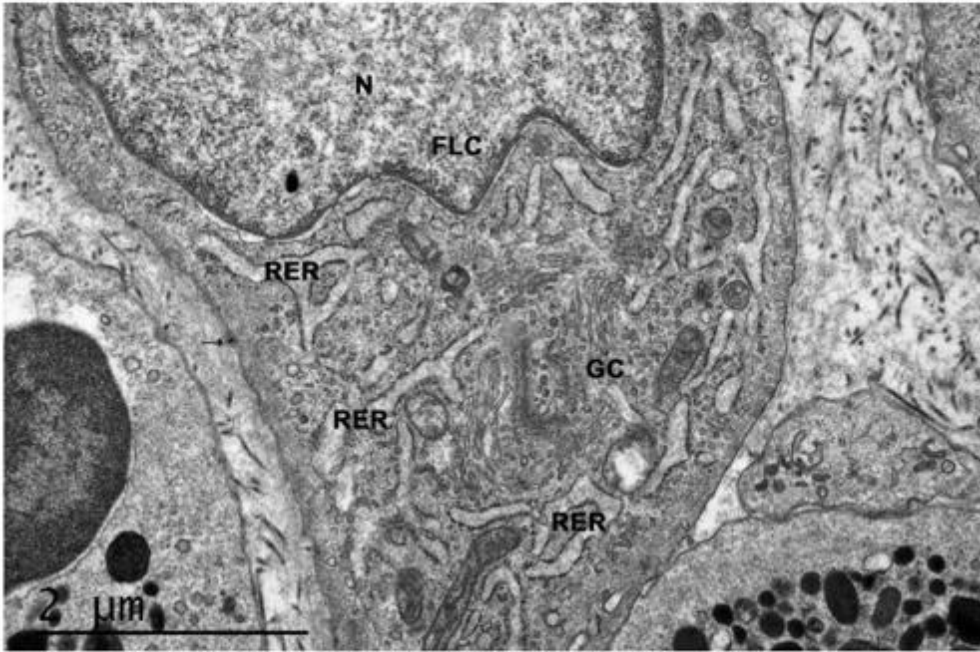
# Uygulama sonrası moleküler düzeyde ne oluyor?

- 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...

A

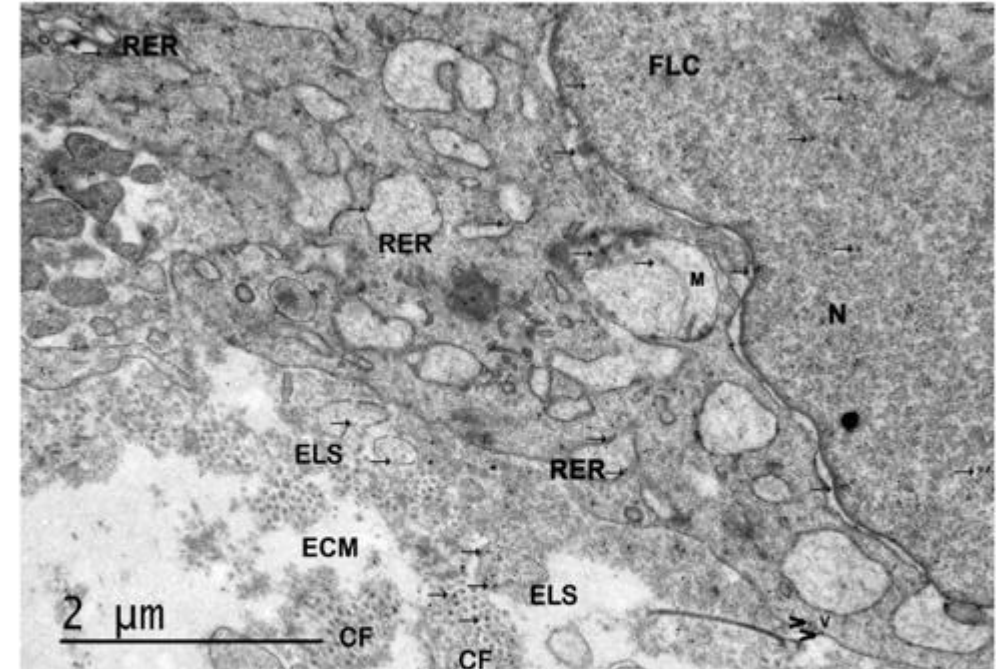


**Figure 1A:** Time Zero (T0) harvesting corresponds to the sample obtained minutes prior to the initial EGF infiltration. The image shows a negligible immunostaining on the plasma membrane of a Fibroblast-like cell (arrow). Rough endoplasmic reticulum (RER); Nucleus (N); Golgi complex (GC); fibroblast-like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

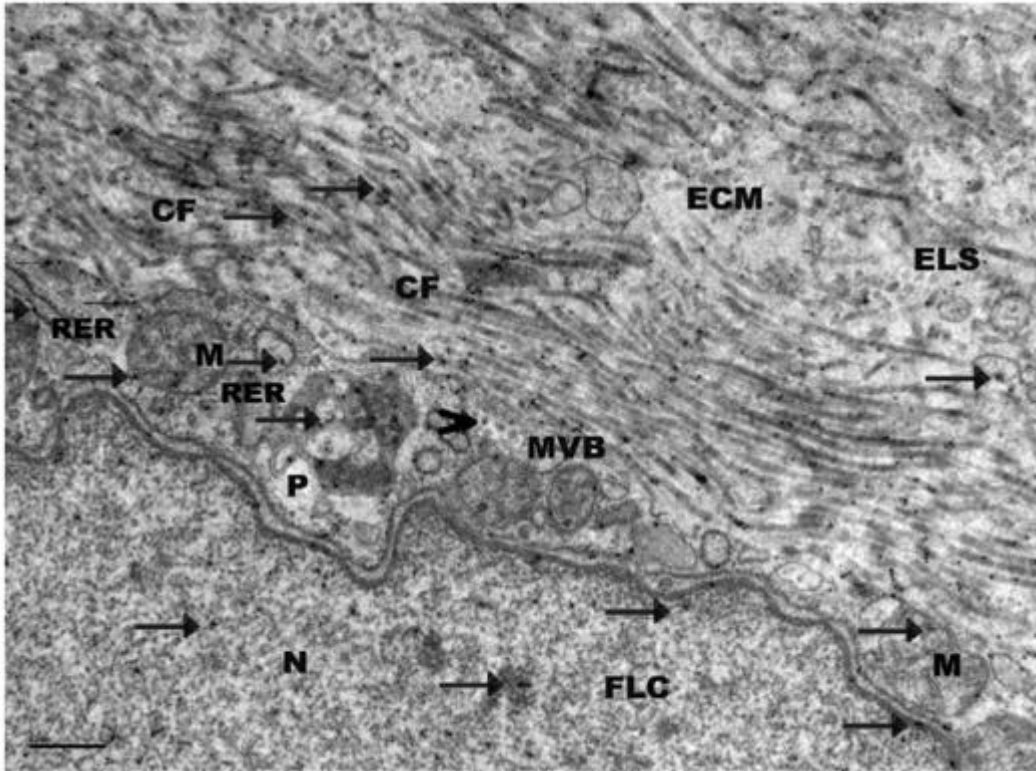
B



**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-

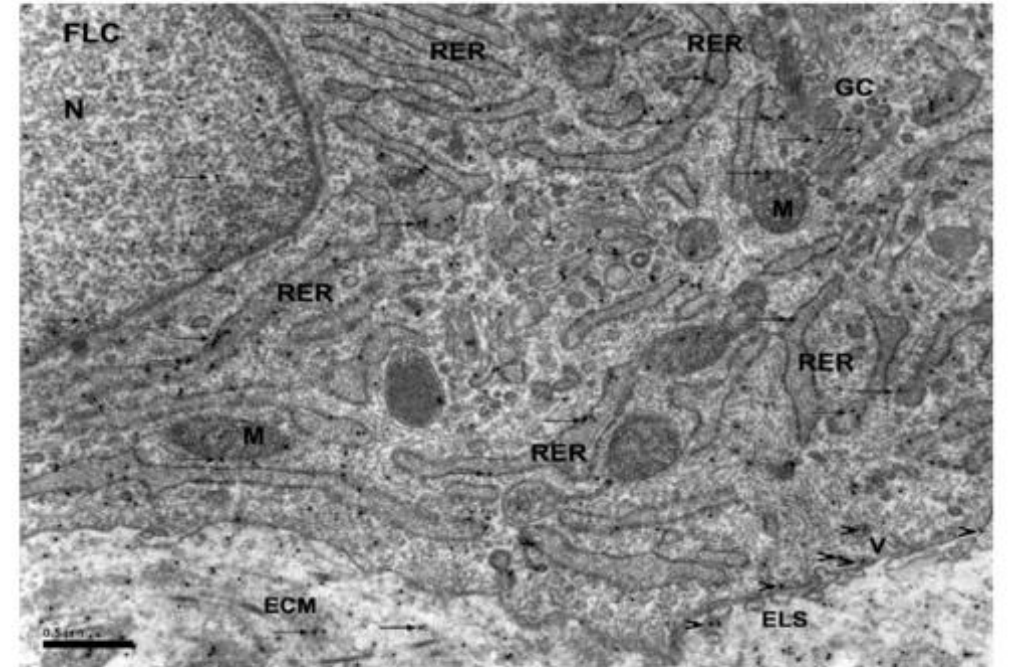
- EGRF (oklar ile işaretli) yaygınlaşma ve hücre yüzeyine yayılma
- Kollajen fibrillerde çaprazlaşma ve yaygınlaşma
- MVB- multivesicular body; stoplazma içinde artar (sayıca + ebat)



## 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 **eksiđi tamamlama**  
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**



## 4. Hafta

- Granülasyon kısmen var,
- Epitelizasyon nazlı...

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



## 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...
- DAI-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





# 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

# YARA BAKIMI: BİR SENFONİ ORKESTRASI

Uyum, Zamanlama ve Doğru Yönlendirme ile Mükemmel İyileşme

## UYUMLU ORKESTRA = NORMAL YARA İYİLEŞMESİ

### ŞEF: KLİNİSYEN / YARA BAKIM EKİBİ

Süreci yönetir, zamanı ayarlar,  
doğru müdahaleleri koordine eder.

## BOZUK ORKESTRA = KRONİK YARA

### PERKÜSYON ÇOK YÜKSEK

Kronik inflamasyon baskın  
(TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6  $\uparrow\uparrow$ )

### YAYLILAR BASKILANMIŞ

Fibroblast aktivitesi azalır,  
kollajen üretimi düşer

### ÜFLEMELİLER SESSİZ

Büyüme faktörleri azalır  
(PDGF, TGF- $\beta$ , VEGF, FGF  $\downarrow\downarrow$ )

### ECM YIKIMI ARTAR

MMP'ler yüksek,  
doku yıkımı baskın

### ŞEF YOK / KOORDİNASYON YOK

Zamanlama kaybolur,  
iyileşme ilerleyemez

### UYUM = İYİLEŞME

Tüm bileşenler doğru zamanda,  
doğru yoğunlukta çalışır.

### GÜRÜLTÜ = İYİLEŞME DURUR

Inflamasyon çok yüksek, diğer süreçler baskınır.  
Yara inflamatuvar fazda takılı kalır.

## NORMAL YARA İYİLEŞMESİ: 4 HAREKETİ BİR SENFONİ

1

### HEMOSTAZ

Dakikalar – Saatler

- Damar büzülmesi
- Pıhtı oluşumu
- Platelet aktivasyonu
- PDGF, TGF- $\beta$  salınımı

2

### İNFLAMASYON

1 – 3 Gün

- Nötrofiller gelir
- Bakteri ve debris temizliği
- Makrofaj aktivasyonu
- IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 salınımı

3

### PROLİFERASYON

(3 – 21 Gün)

- Fibroblast aktivasyonu
- Anjiyogenez
- Kollajen üretimi
- PDGF, TGF- $\beta$ , VEGF, FGF, EGF artar

4

### REMODELLİNG

Haftalar – Aylar

- Kollajen reorganizasyonu
- Skar maturasyonu
- Doku güçlenmesi

### SONUÇ

- ✓ Doku bütünlüğü sağlanır
- ✓ Fonksiyonu geri döner
- ✓ Enfeksiyon riski azalır
- ✓ Yaşam kalitesi artar



### ANA MESAJ

Yara iyileşmesi bir ekip işidir.  
Her bileşen önemlidir.  
Doğru zamanda, doğru sesle birlikte  
çalıştıklarında ortaya **HARMONİ** çıkar.

### DENGE HER ŞEYDİR

#### ONARIM GÜÇLERİ

(Büyüme faktörleri, hücreler,  
kollajen üretimi)



#### YIKIM GÜÇLERİ

(MMP'ler, proteazlar,  
proinflamatuvar sitokinler)



### KRONİK YARADA HEDEF

- İnflamasyonu kontrol etmek
- Doku yıkımını azaltmak (MMP $\downarrow$ )
- Büyüme faktörlerini artırmak
- Dengeyi yeniden kurmak
- Senfoniye yeniden uyumlu hale getirmek

“İyi yönetilen her yara,  
güzel bir senfoniye dönüşebilir.”



## **SON SÖZ**

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

**Dolayısı ile bir yöntem veya ürün tek başına yeterli olamaz...**

**Kronik yarada gelecek rejeneratif ürünler etrafından şekillenecek gibi görünüyor...**

Kronik yara bakımı ve takibi ekip işidir...



Sabrınız için teşekkür ederim.