



Diyabetik ayakta standart ve alternatif tedaviler

Dr. Fatma Aybala Altay
10.EKMUD Kongresi, Antalya
26.05.2022

Diyabetik Ayađın Yönetimi

- Acil ve agresif debridman
- Uygun antibiyotik
- Metabolik kontrol
- Yükten kurtarma
- Periferik arter hastalığı tanı ve tedavisi
- Ayađa tekrar işlev kazandırılması(rekonstitüsyon)

Diyabetik ayakta tedavi

- Debridman
 - (cerrahi, keskin debridman)
- Revaskülarizasyon
 - anjioplasti veya
 - Cerrahi (aterektomi, endarterektomi, bypass cerrahisi)
- Enfeksiyonun tedavisi
 - Antibiyotik tedavisi (iv, po , topikal)
- Yara yatağının düzenlenmesi ve yara iyileşmesine yardımcı yöntemler:
 - Negatif basınçlı yara kapama
 - EGF

Diyabetik ayakta tedavi

- Cerrahi rekonstrüksiyon
 - Greftleme,
 - Fleb kapatma
 - Fonksiyon koruyucu cerrahiler
- Yara bakımı
 - Çeşitli ürünlerle pansuman
- Glisemi kontrolü
- Hiperbarik oksijen uygulaması

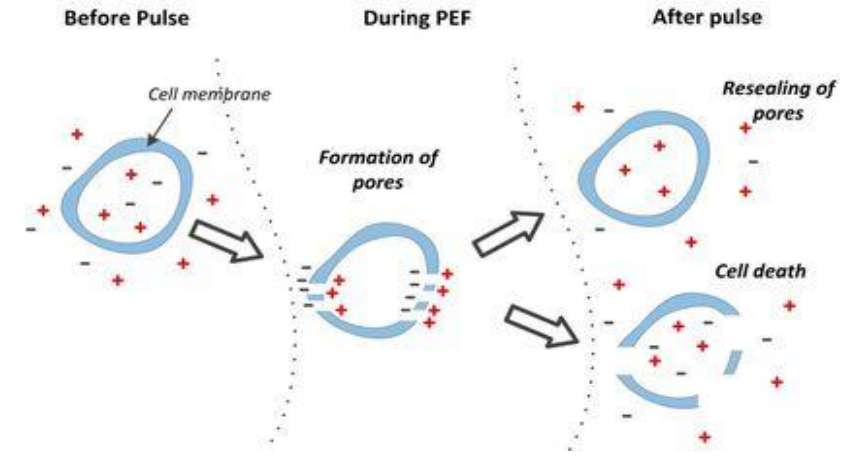
Diyabetik ayakta tedavi

- Yükten kurtarma
 - 1. Alçılamlar: Tam temas alçısı (TTA) ve alçı benzeri botlar.
 - 2. Ayak giyimi ile ilgili olanlar: Ayakkabılar, tabanlıklar, ayakkabı içi ortezler, çoraplar.
 - 3. Cerrahi yükten kurtarma: Aşil tendon uzatma; silikon enjeksiyonları - doku desteklemeleri; metatars başı rezeksiyonu; osteotomi, artroplasti, ostektomi, eksostozektomi; tendon transferleri ve tenotomiler; eksternal fiksator uygulamaları.
 - 4. Diğer yükten kurtarma yöntemleri: Yatak istirahati; koltuk değnekleri, bastonlar, tekerlekli iskemle; ortezler (AFO, PTB ortez gibi); yükten kurtarıcı pansumanlar; nasır debridmanı; yürüme egzersizleri.

Elektroporasyon ile debridman

- Derin doku ablasyonunda yeni bir yöntem
- Dönüşümsüz
- Puls elektrik alan uygulaması ile yapılıyor
- Hassas dokular ve aritmi odaklarının ortadan kaldırılmasında, yiyecek sterilizasyonunda..
- Yarada da uygulanabilir.
- Hızlı ve ağrısız.
- Das B, Berthiaume F.. Surg Technol Int. 2021 Jul 9;39:67-73. doi: 10.52198/21.STI.39.WH1452.

Elektroporasyon ile debridman



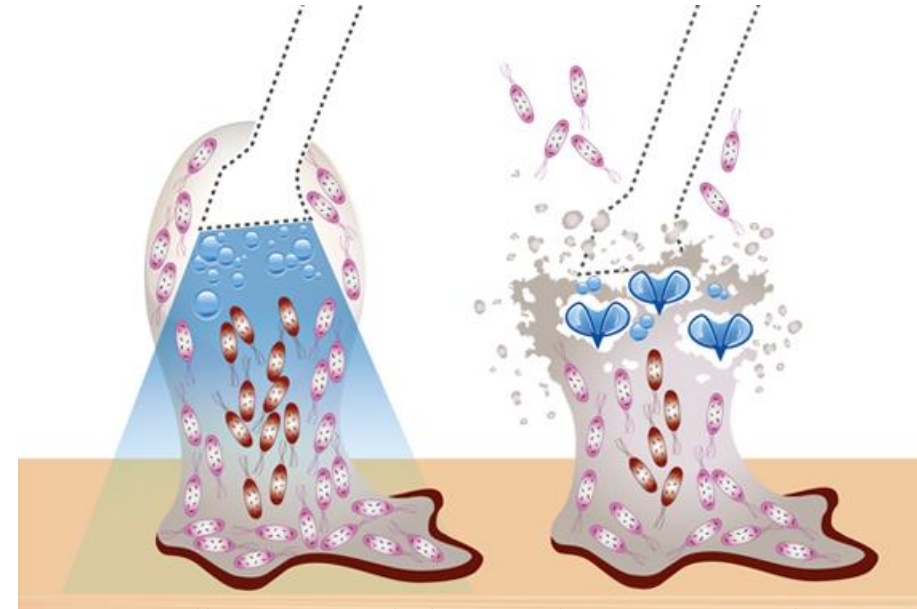
- Bakteriyel yükü azaltıp biyofilmi temizliyor.
- Ekstraselüler matriksten ayrılan hücreleri kısmen intakt bırakarak konak hc invazyonu ve tekrar çoğalması için de bir iskele oluşturuyor.
- Ablasyonun yapıldığı alanın etrafında düşük enerjili elektrik alanları
- Sağlıklı dokuda özellikle hücre göçü ve çoğalmasını aktive ediyor.
- Kullanışlı bir yöntem. Teknolojik gelişmeler ile çeşitli büyüklükte yaralara uygulanabilir.

Ultrasonik debridman

- Ultrasonik yardımcı yara debridmanı (UAW)
- Sınırlı sayıda yayın
- Uluslararası expert forumunda tartışılmış.
- Zor iyileşen yaralarda etkili olduğuna dair yeterli kanıt olduğu sonucuna varılmış.
- Stabil olmayan, antikoagülan kullanan hastaneye gidemeyen, dolaşımı kötü ya da kritik yapılara yakın yarası olan kişilerde özellikle kullanışlı...
- Negatif basınçlı yara tedavisine hazırlık ya da buna ek olarak kullanılabilir.
- Prosedür sırasındaki ağrı için topikal analjezi
- Çapraz kontaminasyon riskinden korunmak için UAW ilişkili aerosolizasyona önlem.



Ultrasonic transducer



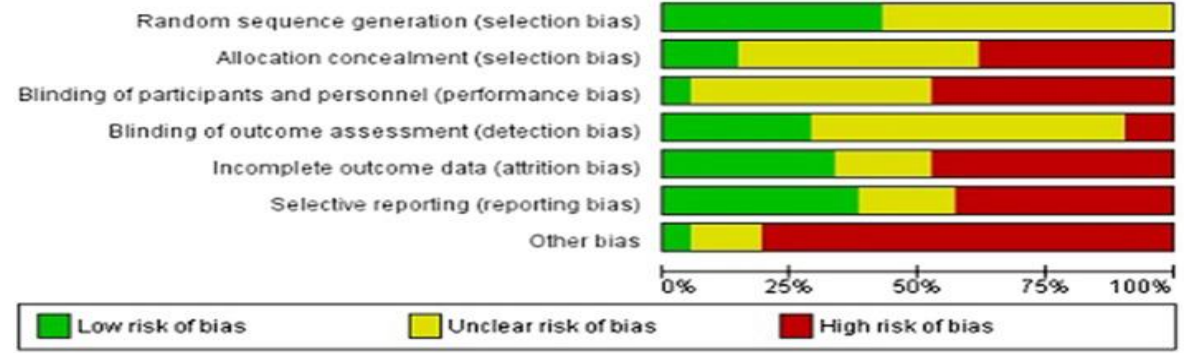
Debridman UAW vs cerrahi debridman

- Hc çoğalması ve deri onarımı üzerine diyabetik ayak enfeksiyonlarındaki etkisi.
- Randomize kontrollü çalışma.
- 51 ayaktan hasta komplike ayak ülserleri.
- Cerrahi debridman ($n = 24$) veya UAW debridman ($n = 27$) , her hafta 6 haftalık süre boyunca.
- UAW debridman yapılanlarda belirgin hc çoğalmasında iyileşme (CD31 boyama, masson's trikrom boyama ve aktin boyama ile gösterildi)
- Bakteriyel yükler Uaw debr
- İdman grubunda cerrahi gruba göre belirgin azaldı.(UAW group 4.27 ± 0.37 day 0 to 2.11 ± 0.8 versus surgical group 4.66 ± 1.21 day 0 to 4.39 ± 1.24 day 42; $p = 0.01$).
- a
- İyileşme zamanı da ayrıca cerrahi gruba göre (14.8 ± 12.3 weeks), UAW grubunda (9.7 ± 3.8 weeks) daha kısa idi ($p = 0.04$) . 6 haftalık tedavi sonunda iyileşme oranları ise benzer çıktı.((23 patients (85.1%) in the UAW group vs. 20 patients (83.3%) in the surgical group; $p = 0.856$).
- cerrahi uygulanamayan jhastalarda oldukça iyi bir alternatif olarak önerilmiş.
- Lázaro-Martínez JL, Álvaro-Afonso FJ, Sevillano-Fernández D, García-Álvarez Y, Sanz-Corbalan I, García-Morales E. Cellular Proliferation, Dermal Repair, and Microbiological Effectiveness of Ultrasound-Assisted Wound Debridement (UAW) Versus Standard Wound Treatment in Complicated Diabetic Foot Ulcers (DFU): An Open-Label Randomized Controlled Trial. J Clin Med. 2020 Dec 13;9(12):4032. doi: 10.3390/jcm9124032. PMID: 33322200; PMCID: PMC7763691.

Kollajenaz ya da papain üre ile enzimatik debridman

- Yara yatağındaki nekrotik dokunun uzaklaştırılması ve yara iyileşmesinin hızlandırılmasına etkileri için çalışmalar.
- Kollajenaz ya da papain-üre kullanan tüm çalışmalar. Sistemik derleme 1960 – 2008)
- Bacak ülserleri, venöz ülserler ve parsiyel kat yanıklar..
- Kollajenaz plasebodan etkili.
- Papain-üre kollajenazdan daha hızlı olarak nekrotik dokuyu uzaklaştırıyor ama iyileşme hızları yakın.
- Poliakrilat kapama ile otolitik debridmana göre hızlı ya da yavaş oluşuna dair bilgi yok.
- **Cerrahi debridman yapılamadığı durumlarda genellikle tercih ediliyorlar.**
- **Klinik tecrübe: Başlangıç cerrahi debridmanın ardından seri enzimatik debridman uygulaması kronik ya da iyileşmeyen yaralarda daha etkili**

Debridman-kollajenaz



- Sistematik derleme
- 1411 atıftan 22 çalışma yara iyileşmesi ya da debridmanla ilgili.
- Sonuçlar, bası ülserleri, diyabetik ayak ve yanıklarda (topikal antibiyotik yanında) kullanımını destekliyor .
- Bias riski yüksek!
- Yan etki riski de diğer yöntemlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek. (10 çalışma için: RR: 1.79, 95% CI 1.24-2.59, I² =0%, P = 0.002).
- «Daha çok çalışmaya gerek var.»

Hidrocerrahi ile debridman

- **Pilot çalışma**
- 15 ardışık hasta. Singapur'da üniversite hastanesi,2012.
- Hidrocerrahi ile debridman.
- Standart cerrahi debridmana bazı üstünlükleri var.
- Daha fazla canlı dokuyu koruyabilme imkanı
- Kompleks debridman alanında manevra kabiliyeti fazla.
- Debridman için gereken zaman kısa, ortalama 9.5 dakika.
- 15 olgunun tümünde iyi yara iyileşmesi. 13 olguda tek debridman yeterli oldu. 2 tanesinde extra debridman gerekti. 12 yara tam kat deri grefti ile ve 3 olgu sekonder iyileşme ile kapandı

Hidrocerrahi meta analiz

- 2 prospektif randomize kontrollü çalışma, iki retrospektif karşılaştırmalı çalışma, üç prospektif nonkomperatif çalışmanın incelendiği metaanaliz.
- Versajet yıkama sistemi
- Konvansiyonel yöntemden 8.87 dk kısa
- Debridman kalitesi yüksek.
- Yara yatağı düzenlemek için daha az sayıda debridman yeterli.
- Maliyet etkin...
- Bias riski belirsiz
- Kronik yarada debridman için kullanışlı

Efficacy of Versajet hydrosurgery system in chronic wounds: A systematic review

<https://doi.org/10.1111/iwj.13528>

1 Innovotech Inc., Edmonton, Canada, 2 Innovotech Animal Resource Centre, Crossfield, Canada,

3 Smith & Nephew Medical Ltd, Hull, UK. Correspondence to: nick.allan@innovotech.ca or robin.martin@smith-nephew.com

Co2 lazer debridman

- CO₂ lazer, nekrotik dokuları içindeki patojenle birlikte buharlaştırıyor. Diyabetik ayak ülserlerinde bakteri yükündeki azalmaya etkisi incelenmiş.
- Açık etiketli randomize kontrollü çalışma
- Geleneksel debridman ile karşılaştırılmış.
- **Sonuçlar:**
- Bakteriyel yükte % azalma kontrol gruptan fazla..
- Fibrinle kaplı ülser alanında belirgin azalma



Efficacy of Topical Vancomycin- and Gentamicin-Loaded Calcium Sulfate Beads or Systemic Antibiotics in Eradicating Polymicrobial Biofilms Isolated from Diabetic Foot Infections within an *In Vitro* Wound Model

G. S. Crowther,^a N. Callaghan,^a M. Bayliss,^b A. Noel,^b R. Morley,^c B. Price^a

- *In vitro* yara modelinde sistemik antibiyotik tedavisi ve kalsiyum sülfat taneciklerinden topikal salınımlı antibiyotiklerin biyofilme etkisi karşılaştırılmış.
- Altı diyabetik ayak olgusundan kan ve doku örnekleri
- Tedavi sonrası derişim ölçümü.
- Dokudaki mikrobiyota antibiyotik ted. öncesi ve tedavinin 7. gününden sonra...
- *In vitro* polimikrobiyal biyofilm enfeksiyon modeli dokulardan elde edilen izolatlar ile inoküle edilmiş.
- Simule sistemik tedavi ve kalsiyum sülfat taneciklerden topikal salımlı antibiyotik tedavisi.
- Biyofilm yükünde sistemik tedavi sonrası değişiklik olmamış.
- Kalsiyum sülfat taneciklerinden salınan antibiyotiklerle topikal tedavide 6 biyofilmin 5'inde 5-8 log biyoyük azalması
- 6. biyofilm mantar içermekte olduğundan etkilenmemiş.
- Biyofilm ile mücadelede daha fazla çalışmaya ihtiyaç var.

RESEARCH ARTICLE

Susceptibility of monomicrobial or polymicrobial biofilms derived from infected diabetic foot ulcers to topical or systemic antibiotics *in vitro*

Bianca L. Price^{1*}, Robert Morley², Frank L. Bowling³, Andrew M. Lovering⁴, Curtis B. Dobson⁵

- Topikal antibiyotikli tanecik uygulaması
- Diyabetik ayakta sistemik antibiyotiklerin enfeksiyon alanına nüfuzu belirsiz.
- Polimikrobiyal biyofilmlere olan etkisi de aynı şekilde belirsiz.
- İn vitro modelde yara benzeri çevrede antibiyotik emdirilmiş kalsiyum sülfat taneciklerinden salınım yoluyla topikal tedavi etkileri incelendi. DAI'dan bakteriler izole edildi ve biyofilm oluşturularak çalışıldı.
- Önce gentamisin sistemik yoldan verilerek sağlanan serum gentamisin düzeylerinin yaradaki bakteri yükünü kaç log azalttığına bakıldı: *P.aeruginosa*, *S.aureus* ve polimikrobiyal ortam için 0-2 log azalma
- Gentamisin yüklü taneciklerle tedavide ise 5-9 log azalma sağlandı.
- Topikal tedaviler sistemik tedavilere göre çok daha etkili görünüyor.

Review
The Safety and Efficacy of Phage Therapy for Superficial Bacterial Infections: A Systematic Review

Faj tedavisi

Angharad Steele ¹, Helen J. Stacey ², Steven de Soir ^{3,4} and Joshua D. Jones ^{1,*}

- 12 yazı 327 hastanın verisi. Kronik yara/ülser enf.ları.
- 1 faz 1 güvenlik çalışması, bir olgu sy-unumu ve 10 olgu serisi. US (n = 5), Poland (n = 2), Russia (n = 2), India (n = 2) and Georgia (n = 1).venözülsereler (n = 195; 59.6%), diyabetik enfeksiyonlar (n = 70; 21.4%), dekübit ulserleri = 21; 6.4%), non-spesifik kronik iyileşmeyen yaralar (n = 40; 12.2%) ve toplum kökenli MRSA (n = 1; 0.3%) üzerine...
- Faj duyarlılık testi 12 çalışmanın beşinde...
- Faj uygulama yolu topikal (n = 5), oral ve lokal (n = 2), lokal enjeksiyon/yıkama (n = 2), lokal enjeksiyon veya topikal (n = 1) veya belirsiz (n = 2).
- Topikal uygulama faj solüsyonu emdirilmiş kapamalar şeklinde. (n = 3), direkt uygulama (n = 1) veya biyoindirgenebilir faj içerikli bandajlar şeklinde (n = 1). Kullanıldığında oral uygulama öncesinde mide asidi nötralizasyonu..
- Bir çalışmada, venöz ülsere faj içeren bandaj uygulanmadan önce yaranın %4 sodyum bikarbonatla yıkanması gerçekleştirilmiş.

Review

The Safety and Efficacy of Phage Therapy for Superficial Bacterial Infections: A Systematic Review

Angharad Steele ¹, Helen J. Stacey ², Steven de Soir ^{3,4} and Joshua D. Jones ^{1,*}

- Kullanılmış faz tedavileri:
- Saflaştırılmamış faj lizati, (n = 2),
- Monovalan faj süspansiyonu (n = 3),
- Faj kokteylleri (n = 2),
- Monovalan veya kokteyl bazlı ted.(n = 2),
- Faj içeren biyoindirgenebilir bandaj (n = 1)
- Belirsiz(n = 2).
- **Bu çalışmalar ile anlamlı bir yara etkinlik değerlendirmesi yapılamaz.Yine de konuya dikkat çekilmesi mümkün.**
- 11 çalışma ,310 hasta.
- % 65.8'i klinik çözüme ulaştı. %20.3'ü düzelme gösterdi ve% 3.9'u düzelme göstermedi.

Review

The Safety and Efficacy of Phage Therapy for Superficial Bacterial Infections: A Systematic Review

Angharad Steele ¹, Helen J. Stacey ², Steven de Soir ^{3,4} and Joshua D. Jones ^{1,*}

- Çoğu (n = 7/12) çalışmalar güvenlik ya da yan etkilerden bahsetmemiş. 5 i bahsetmiş 141 hasta yan etki ya da güvenlik sorunu rapor etmemiş. Slopek ve ark. 1987 çalışması yan etkiden bahseden son çalışma.
- Oral intolerans ve lokal uygulama sonrası alerjik semptomlar.
- Hepatalji ve ateş oral faj tedavisinden birkaç gün sonra ve fajların bakterilere etkisiyle bol endotoksin salımına bağlanmış.
- Yazarlar, fajların güvenli olduğunu ve hastalara tehlike arz etmediğini ifade etmişler.

Review

The Safety and Efficacy of Phage Therapy for Superficial Bacterial Infections: A Systematic Review

faj tedavisi


Angharad Steele ¹, Helen J. Stacey ², Steven de Soir ^{3,4} and Joshua D. Jones ^{1,*}

Table 1. Bacterial genera and species for which reports of phage therapy were identified by the systematic search strategy.

	Bacterial Genera and Species Targeted by Phage Therapy			
	Chronic Wound/Ulcer Infections	Burn Wound Infections	Dermatological Infections	No Reports
<i>Acinetobacter</i>				✓
<i>Aeromonas</i>				✓
<i>Clostridium</i>				✓
<i>Corynebacterium</i>				✓
<i>E. coli</i>	✓	✓	✓	
<i>Enterobacter</i>				✓
<i>Enterococcus</i>	✓	✓		
<i>Klebsiella</i>	✓	✓		
<i>P. aeruginosa</i>	✓	✓	✓	
<i>Propionibacterium</i>				✓
<i>Proteus</i>	✓	✓		
<i>S. aureus</i>	✓	✓	✓	
<i>S. epidermidis</i>	✓			
<i>S. lugdenensis</i>	✓			
<i>Streptococcus</i>	✓		✓	

Faj tedavisi

- Bakteriyofaj ZCKP1, kaynak suyundan elde edilmiştir Giza, Mısır'da ...
- Mısır'da bir diyabetik ayak hastasından elde edilmiş MDR *K. pneumoniae* KP/01'e karşı litik aktivitesi *in vitro* olarak test edilmiş. Bakteriyofaj ZCKP1 *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. ve *E. coli* izolatlarını da içeren bir grup osteomyelit ajanını lizise uğrattı.
- Konak bakteri sayısını at 25°C'de $\geq 2 \log_{10}$ CFU/ml azalttı
- Enfeksiyonun onlarca katı uygulandığında (50 PFU/CFU) bakteriyel sayı ve biyofilm kitlesini azaltma becerisi sergiledi. (>50%)
- ZCKP1 fajı bu özellikleri ile *K. pneumoniae* ve ilişkili bakterilerin diyabetik ayakta tedavisinde potansiyel etkili gözükmemekte.

Faj tedavisi

- AB-SA01, bir üçlü S. aureus Myoviridae faj kokteyli iyi klinik uygulamalar standartlarına göre, ve iki faz I klinik çalışma yapılmış, in treatment of multidrug-resistant (MDR) S. aureus infections.
- **Sonuçlar:tuzlu su uygulaması yapılan farelerin yaraları iyileşmeyip genişledi ve enflame oldu ülserleşti ve süpüre oldu.** AB-SA01 tedavisi ise vankomisin tedavisine eş ya da daha üstün bir şekilde bakteriyel yükü azalttı.tedavi süresi sonunda bakteriyel yük ve yara boyutunda anlamlı azalma ($p < 0.001$) hem fajla tedavi edilen hem vankonmisinle tedavi edilen grupta tuzlu su uygulanan gruba göre gerçekleşti.enfeksiyonlarla ilişkili mortalite gözlenmedi ve post mortem muayeneler başka bir lezyon da göstermedi.faj uygulamasına bağlı yan etki izlenmedi.
- **Topikal** AB-SA01 faj kokteyl uygulaması antibiyotik dirençli S. Aureus enfeksiyonlarında etkin bulunmuş.

FAJ tedavisi

- Lokal bakteriyofaj uygulaması oral AMC ile karşılaştırılmış. Fare *S. aureus* yara enfeksiyonu modelinde.
- Faj tedavisi postenfeksiyon 7. ve 14. günlerde lokal bakteri yükünü azaltmış ve klinik iyileşme sağlamış.intestinal mikrobiyatayı etkilememiş
- Hastanın mikrobiyatasına saygı duymak gerekir.

.FAJ tedavisi

- Sistemik derleme yüzeysel bakteriyel enfeksiyonlarda etkinlik ve güvenlilikle ilgili.
- 27 uygun makale. 8 yanık yarası ($n = 156$), 12 kronik yara/ülser enfeksiyonu ($n = 327$) 10 dermatolojik enf. ($n = 1096$).
- Klinik düzelme veya iyileşme yanık enfeksiyonlarında %77.5 ($n = 111$) , kronik yara /ülser enfeksiyonlarında %86.1 ($n = 310$) dermatolojik enfeksiyonlarda %94.14 ($n = 734$)
- Hepsi de 2002 sonrası olan yayınların yarısı güvenliliğe atıf yapıyor ($n = 8/15$) ve güvenlilik sorunu bildirmiyor. 7 erken raporda ise (1929-1987), described adverse effects consistent with the administration of raw phage lysate and co-administered bacterial debris or broth. This review strongly suggests that the use of purified phage to treat superficial bacterial infections can be highly effective and, by various routes of administration, is safe and without adverse effects.


Steele A, Stacey HJ, de Soir S, Jones JD. Antibiotics (Basel). 2020 Oct 29;9(11):754.

Gümüş sülfodiyazininle bakteri ted.

- Gümüş sülfodiyazinin biyofilm oluşturan *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* üzerine yara iyileşmesi ve enfeksiyon kontrolü anlamında etkisi incelenmiş.
- 16 diyabetik ayak enfeksiyonu
- Tüm hastalara dezenfeksiyon, temizleme, gümüş sülfodiyazin uygulaması, yapışmayan gazlı bezle kapatma sonra steril fg-gazlı bez ve tibia-topuk bandajışeklinde standart tedavi uygulanmış.30 gün ted. Sonrası yapılacak cerrahiye hazırlanmışlar.
- Klinik parametreler TIME ile bakılmışç
- GSDnin biyofilm-yapan *S. aureus* ve *P. aeruginosa* izolatlarına etkinliği invitro değerlendirilmiş.
- 30 gün sonunda GSd le tedavi edilenlerde tüm parametreleri içeren belirginDFU düzelmesi ($p < 0.002$).
- Bu etkinliği klinikpreparatlardakinden daha düşükndozlarla göstermiş üstelik. (10 mg/mL).

Article
Pexiganan in Combination with Nisin to Control Polymicrobial Diabetic Foot Infections

Biyofilm etkinlik

Diana Gomes ^{1,†}, Raquel Santos ^{1,†}, Rui S. Soares ^{1,*} , Solange Reis ¹, Sandra Carvalho ¹, Pedro Rego ², Maria C. Peleteiro ¹, Luís Tavares ¹ and Manuela Oliveira ¹

- Peksiganan ve nisin gibi antimikrobiyal peptidler (AMPs)
- Peksiganan ve nisin kombinasyonunun (dual-AMP) planktonik ve biyofilm içindeki *S. aureus* and *P. aeruginosa*nın birlikte kültürlerinde etkisini araştırmışlar.
- 3 boyutlu modelde AMPLerin dağılım ve etkinliği değerlendirilmiş.
- Nisinle birlikte uygulama, peksigananın planktonikve biyofilm içindeki mo. Ların inhibisyon ve eradikasyonu için gereken miktarını azaltmış.
- Guar zamkı içine bütünleştirilen (dual AMP biyojel şeklinde) amplerin antimikrobiyal aktivitesi etkilenmemiş.
- Modelden *S. aureus* eradikasyonu sağlanmış.

Nisin biyojel

- Antimikrobiyal peptidler (AMPs), özellikle de nisin, yeni terapötikler olarak beliriyor.
- Nisin guar gum biyojel geliştirilip DAI'larına uygulanmış.,
- In vivo uygulanabilirlik testi için 4 ayrı saklama sıcaklığında (-20 °C, 4 °C, 22 °C, ve 37 °C) 24 aylık süre boyunca saklanan ürünün:
 - S. aureus* üzerinde etkinlik
 - İnsan keratinosit hücre dizisi üzerine sitotoksitesitest edildi.
 - 22 °C altında saklandığında biyojel antimikrobiyal aktivitesi süre veya sıcaklıktan etkilenmedi.
- Nisin biyojel insan keratinositlerine anlamlı düzeyde sitotoksiste yapmadı.
- Konvansiyonel tedaviye ek ya da alternatif olabilir..

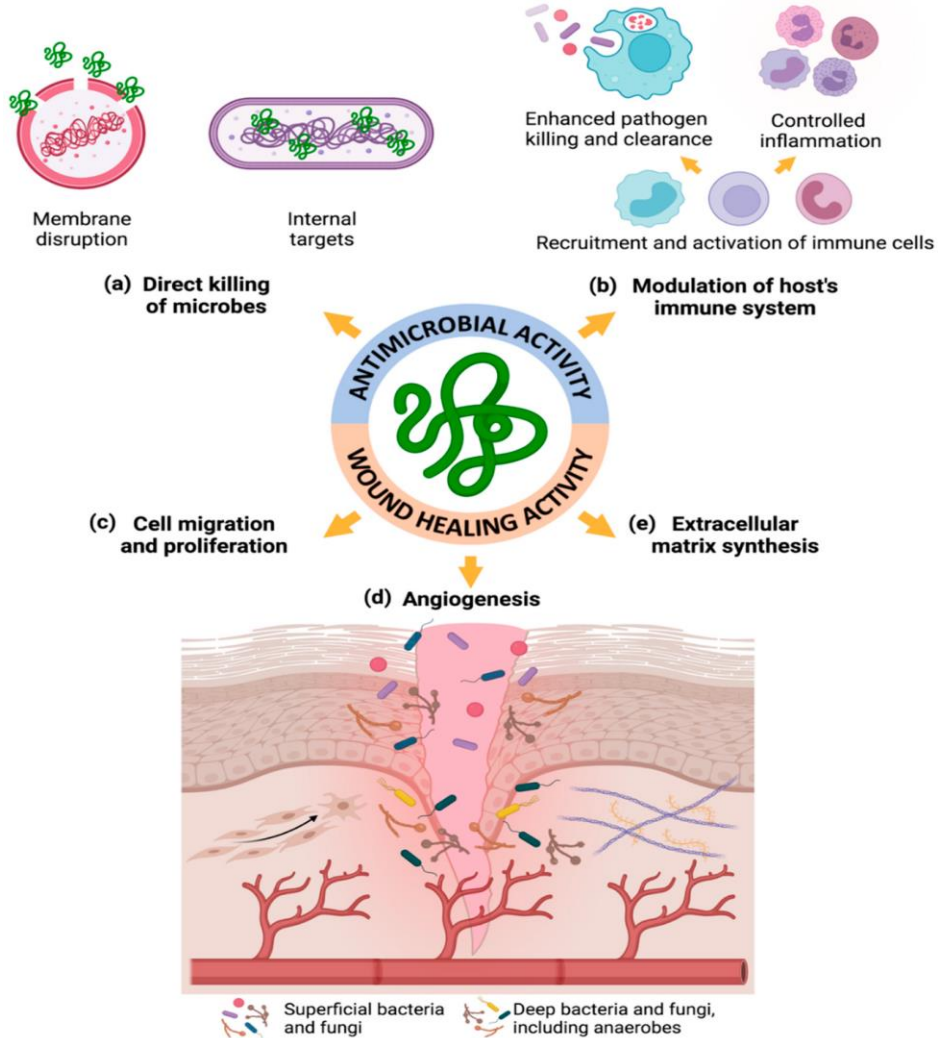
Biyomühendislik ürünleri kullanımı

- BAT: Biyoyapılandırılmış alternatif dokular.
- Küçük vaka serileri ve küçük kohort çalışmaları.
- Yeterli miktarda kanıt yok.
- Dermoindüktif
- Dermokondüktif

Garwood CS, Steinberg JS, Kim PJ. Clin Podiatr Med Surg. 2015 Jan;32(1):121-33. doi: 10.1016/j.cpm.2014.09.004.

Garwood CS, Steinberg JS. Diab Metab Res Rev. 2016 Jan;32(1):268-74. <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/15207560>

BİYOAKTİF PEPTİDLER



- Antimikrobiyal peptidler (AMPs) bakteriler, amfibiyanlar, ve memelilerde bulunur. Özellikle derilerinde..
- Geniş spektrumlu antibakteriyel etkinlikleri var.
- Bazıları yara iyileştirici özelliğe de sahip.
- 15-50 aa
- İnsan endojen defensinleri
- Katelisidinler
- Dermsidinler

Nano materyal ile iyileşme

- Multi-polimerik nanokompozit hidrojeller pek çok işleve sahip şekilde üretiliyorlar
- Polimer bazlı nanokompozit hidrojellerle DAI tedavisi.
- Laponite RD, sentetik bir 2-D nanokil fizyolojik ortamda ya da suyla karıştırılınca sabit, şeffaf bir jel oluşur .
- Laponite RD kitosan ya da jelatinle karıştırılınca mekanik özellikleri değiştirilebilmekte.
- Böyle bir materyal antibiyotikle yüklenerek ülserle yerleştirilebilen bir matrix olabilir.

Nanopartiküllerin kullanımı

- Antimikrobiyal kapasitesi de olan biyoindirgenebilir ve biyouyumlu bir materyal DAİ önlenmesi için nasıl kullanılabilir?
- Metalik nanopartiküller içeren aktif polimer (CuONPs) tabakaları polikaprolakton(PCL) bir kapamaya emdirilmiş.
- Önce bakıroksit nanopartiküllerinin antimikrobiyal aktivitesi mikrodilüsyonla bakılmış.
- Sonra aktif PCL filmleri hazırlanmış ve fizikokimyasal özellikleri, toksisiteleri, antimikrobiyal performansları genotoksisiteleri ve kan uyumlulukları belirlenmiş.
- Aktif PCL filmleri %0.07 (w/w) derişimdeki CuONP molekülleri ile MRSA üremesini inhibe ettiler.
- Aktif film ekstrelerine maruziyet sonrası insan deri fibroblast hc.lerinde%80in üzerinde canlı kalma tesbit edildi. DNA hasarı da izlenmedi.
- %0.07 (w/w) lik CuONPiçeren PCL filmleri kan uyumlu çıktı. %5 ten fazla eritrosit yıkımı gözlenmedi (ISO 10993-4:2002 standardına uygun)

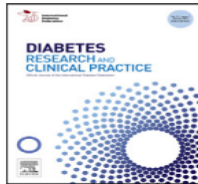


Contents available at Sciverse ScienceDirect

**Diabetes Research
and Clinical Practice**

journal homepage: www.elsevier.com/locate/diabres

**International
Diabetes
Federation**



Review

Progress in stem cell therapy for the diabetic foot

Xiao-Yan Jiang, De-Bin Lu, Bing Chen *

Department of Endocrinology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

. Hem kemik iliği kökenli mononükleer hücreler hem de endotelial progenitor hücrelerin iskemik dokuda rejeneratif potansiyeli var.DAİ'da kullanılabilir.

. Neovaskularizasyon(mikrodolaşım)

. GCSF uyarılması

. Glukoz metabolizmasına olumlu etki

Adipöz dokudan elde edilen mezenkimal kök hücreler:

. Çeşitli doku faktörleri uyarımı

. Kollajen yapımını uyarma

Table 1 – Selected clinical studies using stem cells in the treatment of diabetic foot disease.

Reference	Condition	Cell type	Approach administration	Dosage	Outcome
Gabr [44]	CLI	BM-MNCs	Intramuscular injection	1.11×10^9	Limb perfusion↑ ABI↑
Kawamura [46]	CLI and DFUs	PB-MNCs	Intramuscular injection	$3.6 \pm 2.9 \times 10^7$ or $4.8 \pm 4.2 \times 10^7$	Blood flow↑ Ischemic limb rescue↑
Huang [47]	CLI	PB-MNCs	Intramuscular injection	3×10^9	Blood flow recovery↑ New vessels formation↑
Bartsch [45]	DFUs	BM-MNCs	Intraarterial and intramuscular combined injection	157×10^6	Ulcer healing Walking distance↑ Blood circulation↑
Vojtassak [60]	DFUs	BMSCs	Topical application	3×10^6	Ulcer healing

CLI, critical limb ischemia; BM-MNCs, bone marrow mononuclear cells; ABI, ankle brachial index; DFUs, diabetic foot ulcers; PB-MNCs, peripheral blood mononuclear cells; DF, diabetic foot; BMSCs, bone marrow-derived mesenchymal stem cells.

PRP tedavisi (İspanya'dan bir örnek)

- Platelet zengin plazma+ rutin bakım ile tek başına rutin bakım karşılaştırılmış.
- Maliyet etkinlik açısından...
 - Rutin bakım+PRP ticari kiti
 - Rutin bakım + PRP elde hazırlanmış
 - Rutin bakım
- Rutin bakımla karşılaştırıldığında, rutin bakım+ manuel PRP daha etkin ve daha ucuz.
- Rutin bakım + ticari kit daha etkin ama daha da pahalı.Maliyet etkinlik eşliğini aşıyor.
- PRP kit fiyatı % 20 ucuzlar ise maliyet etkin olacak.
- Kitler birinci basamakta uygulanabilir ancak maliyetleri düşürülmeli.

- Linertová R, Del Pino-Sedeño T, Pérez LG, et al. Cost-effectiveness of Platelet-Rich Plasma for Diabetic Foot Ulcer in Spain. *Int J Low Extrem Wounds*. 2021;20(2):119-127. doi:10.1177/1534734620903239

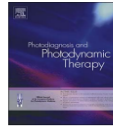
PRP Türkiye'den bir çalışma

- PRP'nin MRSA ve üç ayrı MDR bakteri üzerine antibakteriyel etkinliği invitro olarak çalışılmış.
- Otolog PRP, PPP ve fosfat tamponlu salin MRSA, VRE, ESBL(+) *Klebsiella pneumoniae* ve Karbapenem dirençli *P.aeruginosa* üzerinde çalışılmış. Agar plağındaki üreme ve antibiyotik duyarlılık test sonuçları ile değerlendirme yapılmış.
- Kontrol grupla karşılaştırıldığında PRP ve PPP MRSA, *K. pneumoniae*, ve *P. aeruginosa*'nın üremesini inkübasyonun 1., 2., 5. ve 10. saatlerinde anlamlı şekilde baskılamış ($p < 0.05$). VRE üzerine ise sınırlı etkinlik gözlenmiş. When compared to PPP, PRP MRSA, *K. pneumoniae* ve *P. Aeruginosa* üzerine PPPye göre daha etkili. Ancak istatistiksel anlamlı farklılık sadece MRSA ve *P. Aeruginosa*'da 1. saat inkübasyonda geçerli.
- **PRP, antibiyotiğe debridmana ve negatif basınçlı kapama tedavi vs gibi bir opsiyon olarak tavsiye edilmekte**

- Çetinkaya RA, Yenilmez E, Petrone P, et al. Platelet-rich plasma as an additional therapeutic option for infected wounds with multi-drug resistant bacteria: in vitro antibacterial activity study. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2019;45(3):555-565. doi:10.1007/s00068-018-0957-0

Antimikrobiyal fotodinamik terapi(A-PDT) veya fotodinamik antimikrobiyal kemoterapi (PACT)

- Antibiyotiklerle kombine edilen fotosensitizer indosiyanin yeşili (ICG) ve etilendiamin tetraasetat (EDTA) aracılı PACT uygulamasının DAI' da *S.aureus* ve *P.aeruginosa* üzerine sinerjistik etkileri in vitro olarak incelendiği çalışma:
- *S. aureus* and *P. aeruginosa*'nın planktonik bakteri ve biyofilmleri ICG ve EDTA ile inkübasyon, sonra laser uygulaması.
- Kantitatif yaşayabilir hücre sayımı bakteriler üzerine fototoksik etkileri ölçmek için kullanılmış.
- MRSA ve MDR *P. aeruginosa*'nın PACT tedavisine duyarlılığı disk difüzyon ve mikrodilüsyon ile bakılmış.
- Konfokal mikroskopisi ile de biyofilmlerin morfolojisi izlenmiş.
- PACT + antibiyotik sonrası resazurin yöntemi biyofilmlerdeki bakterilerin metabolik aktivitesini ölçmede kullanılmış.
- Sonuçlar: ICG aracılı PACT'a göre ICG+ EDTA aracılı PACT daha belirgin etkili.
- *P. aeruginosa* daha duyarlı.
- PACT uygulaması sonrası MRSA and MRPA'nın antibiyotik duyarlılığı artmış
- Antibiyotikle kombine PACT biyofilmi yapısını yıkma ve içindeki bakterileri öldürme ile ilgili ...
- ICG ve EDTA aracılı PACT antibiyotiklerle kombine edildiğinde sterilizasyon ve biyofilm yıkımını kuvvetlendirmektedir.



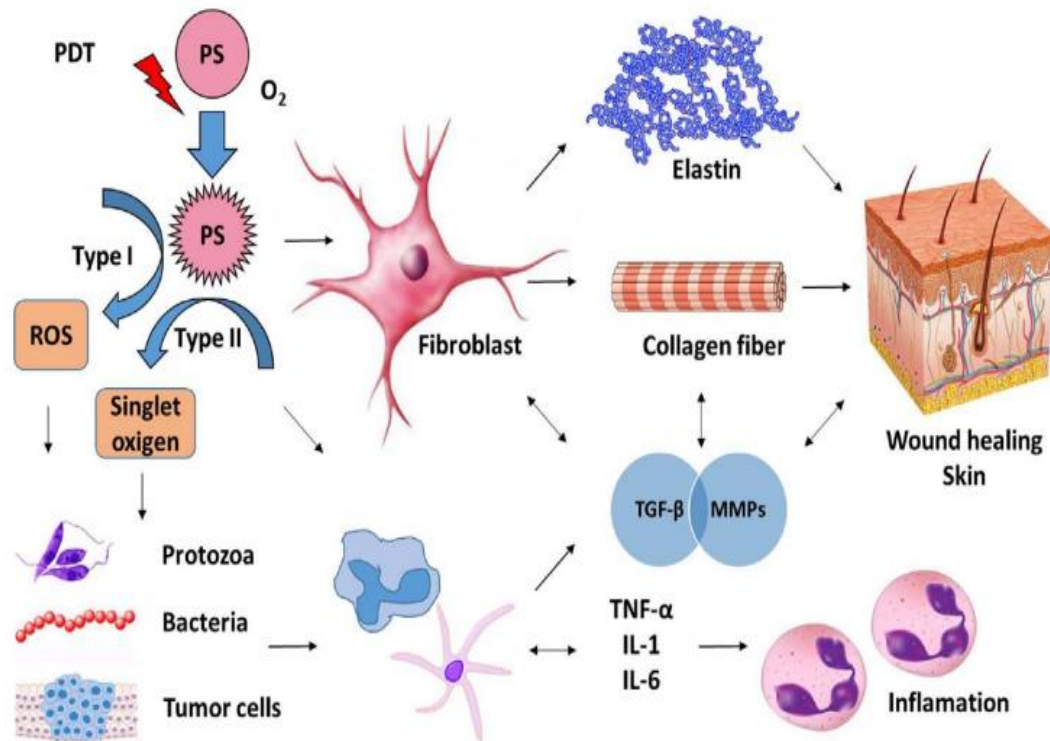
Contribution of photodynamic therapy in wound healing: A systematic review

Vanessa Nesi-Reis^{a,*}, Daniele Stéfanie Sara Lopes Lera-Nonose^a, Jully Oyama^b, Marielle Priscila Paula Silva-Lalucci^b, Izabel Galhardo Demarchi^c, Sandra Mara Alessi Aristides^c, Jorge Juarez Vieira Teixeira^c, Thaís Gomes Verzignassi Silveira^c, Maria Valdrinez Campana Lonardoni^c

^a Graduate Program in Health Sciences, Universidade Estadual de Maringá, Avenida Colombo, 5790, Jardim Universitário, CEP 87020-900, Maringá, Paraná, Brazil
^b Graduate Program in Bioscience and Physiotherapy, Universidade Estadual de Maringá, Avenida Colombo, 5790, Jardim Universitário, CEP 87020-900, Maringá, Paraná, Brazil
^c Department of Clinical Analysis and Biomedicine, Universidade Estadual de Maringá, Avenida Colombo, 5790, Jardim Universitário, CEP 87020-900, Maringá, Paraná, Brazil

V. Nesi-Reis et al.

Phot



- Fotodinamik tedavi ile ilgili makalelerin incelendiği derleme
- 2005-2017 arası insanlarda yara iyileşmesinde fotodinamik tedaviden bahseden makaleler.
- Sonuçlar:
- Esas olarak kronik ülser ve melanom dışı deri kanserleri üzerine.
- Fotosensitizan ajanlar laserle veya ışık soğuran diyotlarla kullanılmış.
- Fotodinamik tedavi yara iyileşmesini çeşitli şekillerde etkilemekte:
 - Hücre ölümüne sebep olur
 - Enflamasyonu arttırır ya da azaltır
 - Fibroblast proliferasyonunu, dolayısıyla kollajen ve elastini arttırır.
 - TGFB ve metalloproteinazları arttırır.

Teletıp

- DFU yönetiminde teletıp ve yüzyüze yönetimin karşılaştırılmasını konu edinen meta analiz. 3 randomize çalışmaya 4 kontrollü çalışma eklenerek meta analiz yapılmış. Rneklem havusu 816 hasta.(816 ülser): 337 Teletıp grubunda ve 479 kontrol grubunda. Sonuçlar : (a) iyileşme oranı OR : 1.35, teletıp lehine(p = 0.4), (b) iyileşme zamanı teletıp için 73 ± 24.1 gün ve kontrol grubu için 83.5 ± 28.4 gün (p = 0.35), c) ampütasyon oranı OR : 0.48 (p = 0.007) teletıp lehine, d) mortalite oranı OR : 1.66 (p = 0.2), ve e) yüzyüze gruba göre daha az masraflı gibi duruyor. (p = 0.4).
- En az yüzyüze takip kadar işe yarıyor. İyi bir alternatif.
- Yammine K, Estephan M. Telemedicine and diabetic foot ulcer outcomes. A meta-analysis of controlled trials. Foot (Edinb). 2022 Mar;50:101872. doi: 10.1016/j.foot.2021.101872. Epub 2021 Oct 25. PMID: 35219129.



- Teşekkürler..