



25 Mayıs 2022, Çarşamba
10.00-15.00



YARA KURSU

KURS SORUMLULARI

Canan Ağalar, Meltem Taşbakan



10
TÜRKİYE
EKMÜD
BİLİMSEL KONGRESİ
ULUSLARARASI

25-29 MAYIS 2022

SUSEŞİ KONGRE MERKEZİ, ANTALYA

YARA KURSU

Kurs sorumluları: **Canan Ağalar, Meltem Taşbakan**

10.00-10.30 Yara gelişmesinin fizyopatolojisi - **Sibel Gündes**

10.30-11.00 Yara sınıflandırmaları ve mikrobiyolojisi - **Yeşim Çağlar**

11.00-11.10 **Kahve Arası**

11.10-11.30 Yarada enfeksiyon gelişmesinin önlenmesi için yapılması gerekenler - **Oğuz Karabay**

11.30-12.00 Enfekte yarada ne yapılmalı? - **Bahar Kandemir**

12.00-13.00 **Öğle Yemeği**

13.00-13.30 Diyabetik ayak yaralarında yara bakım ürünleri - **Ayten Kadanalı**

13.30-14.00 Diyabetik ayak yaralarında hiperbarik oksijen ve ozon tedavisi - **Uğur Önal**

14.00-14.10 **Kahve Arası**

14.10-14.30 Yara iyileşmesinde büyüme faktörlerinin yeri - **Zerrin Yuluğkural**

14.30-15.00 Kurs değerlendirilmesi

YARA SINIFLANDIRMALARI VE MİKROBİYOLOJİSİ

Doç. Dr. Yeşim Çağlar
Balıkesir Üniversitesi

Yara, herhangi bir nedenle deri ve doku bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanabilir. Yaraların sınıflaması farklı kategorilerde yapılabilmektedir.

Deri bütünlüğüne göre yaralar

- **Açık yaralar:** Deri ve derialtı dokular zedelenmiş ve deri bütünlüğü değişik boyutlarda hasar görmüş yaralardır.
- **Kapalı yaralar:** Künt travmalar sonucu oluşan, deri bütünlüğünün bozulmadığı yaralardır.

Açık yaralar

- Abrazyon (sıyrık, aşınma): Derinin sert ve düzgün olmayan bir yüzeye sürtünmesi sonucu oluşur. Epidermis ve dermiste hasar vardır. Yaralanan bölgede kapiller kanama, ağrı ve kızarıklık görülür. Çoğunlukla iz bırakmadan, çabuk iyileşen yaralardır.
- İnsizyon (kesi): Kesici aletlerle vücut yüzeyinde açılan yaradır. Yara kenarları düzgündür. Hastane ortamında cerrahi amaçla istenilen genişlikte ve büyüklükte açılan yaralara da insizyonel yara denir. Dik olan kesilerde daha fazla damar ve sinir zedelenir.
- Avülsiyon (ayrılma): Derinin bir parçasının kopması ya da küçük bir parçası bağlı kalacak şekilde ayrılmasıdır. Tamamen kopan parçaya flap, ayrılan parçaya da pedikül denir. Kanama miktarı fazladır. Künt ve ezici cisimlerin (trafik kazaları, mermi ya da bomba parçaları) kuvvetine bağlı olarak deri bütünlüğünün bozulmasıdır. Yara kenarlarında, kopmalara bağlı olarak düzensizlik ve ezilme görülebilir. Bu tür yaralar çabuk kontamine olur ve geç iyileşir.

Açık yaralar

- Penetrasyon (delinme): Derin doku ve organların; kurşun, bıçak, çivi, tornavida, şiş vb. delici aletlerle delinmesi sonucu oluşan yaralardır. Yara girişinin genişliği az, derinliği fazladır. Genellikle derindeki hasarı tespit etmek zordur. Delici aletin boyu kadar, tüm kas ve kan damarları yırtılmış ya da yaralanmış olabilir. Yaralıda her zaman kanama görülmeyebilir
- Crush (ezilme): Enkaz altında kalma, iş kazası, trafik kazası vb. olaylar neticesinde ezilmeye bağlı deri ve deri altı dokuların parçalanması ile oluşur. Yaralanmaya bağlı olarak yara yerinde kanama, doku ve sinir harabiyeti meydana gelebilir. İçi boş organlarda perforasyon, solid organlarda organ rüptürü görülebilir
- Ateşli silah yaraları: Kurşun, mermi, saçma ve barutun etkisiyle oluşan delici ve batıcı özellikteki yaralardır.

Kapalı yaralar

- Kontüzyon (ezik): Vurma ve çarpma ile oluşan künt travmalar sonucu deri yüzeyinde meydana gelen yaralardır. Deri bütünlüğü bozulmamıştır. Yara bölgesinde ekimoz ve ödem görülür. Bazı durumlarda derin dokularda da hasar gelişebilir.
- Blast etki yaralanması: Bomba, mayın gibi silahların patlaması sonucu oluşan yüksek basınçlı hava dalgalarının etkisiyle meydana gelen yaralardır

Patojen Mikroorganizmalar ile Kirlenme Durumuna Göre Yaralar

- Temiz yara: Üzerinde patojen mikroorganizma olmayan yaralardır. Doku kaybı ve enfeksiyon olmayan, yara kenarları birleşen, minimal skar dokusu gelişen yaralar, temiz yaradır.
- Temiz kontamine yara: Solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistem gibi flora içeren organların kontrollü koşullarda ve belirgin yayılma olmaksızın açılması ile oluşan yaralardır. Kolesistektomi ve kolorektal cerrahi yaraları bu tip yaralara örnektir.
- Kontamine yara: Yarada patojen mikroorganizma vardır, ancak enfeksiyon belirtileri henüz ortaya çıkmamıştır. Travmadan hemen sonra gelen açık yaralar, steril teknikte ortaya çıkan majör bir sorun nedeniyle normalde steril olan bir vücut bölgesine aşırı bakteri girmesi, bağırsak gibi bir organ içeriğinin fazla miktarda yayılımı sonucu olan yaralar, kontamine yaralardır.
- Kirli yara: İçerisinde patojen mikroorganizmaların bulunduğu yaralardır. Yarada; kızarıklık, ağrı, akıntı, kötü koku gibi enfeksiyon belirtileri görülür. Bunun dışında, ateşli silah yaraları, ısırma ve sokma ile oluşan yaralar da kirli yara olarak değerlendirilir

Zamanına Göre Yaralar

- Akut yaralar: Normal koşullarda beklenen sürede iyileşen yaradır. Onarım süreci düzenlidir. Bu tip yaralarda iyileşmeyi engelleyen herhangi bir faktör yoksa iyileşme devamlıdır. Anatomik ve fonksiyonel sonuçları iyidir. Etken geçicidir, iyileşmeyi engelleyen faktörler az sayıdadır.
- Kronik yara: Yaklaşık üç ay içerisinde veya optimal tedavi ile 12 ay içerisinde kapanmayan yaralardır.
- Yara sürekli tekrarlar. Onarım zamanında meydana gelmez. Yaranın iyileşmesini engelleyen lokal veya sistemik bir faktör vardır. Yara sıklıkla tekrar eder. Biyofilm oluşumu için idealdir.

Doku Kaybı Bulunup Bulunmamasına Göre Yaralar

- Doku kaybı olmayan yaralar: Cerrahi insizyonlu ve primer olarak kapatılmış yaralarda doku kaybı yoktur ve iyileşme normal süreci izler.
- Doku kaybı olan yaralar: Yanık yaraları, ülserler doku kaybı olan yaralara örnek verilebilir. Bu tip yaralarda iyileşme sekonder olarak gerçekleşir.

Kırmızı -Sarı-Siyah (KSS) Sistemine Göre Yara Sınıflaması

- Kırmızı Yaralar: İnflamasyon, proliferasyon ve maturasyon süreçlerinden birinde olan temiz yaralardır.
- Sarı Yaralar: İnfekte veya fibrinöz yara kabuğu içeren, iyileşmeye hazır olmayan yaralardır.
- Siyah Yaralar: Nekrotik doku içerirler ve iyileşmeye hazır değildirler.

Yaşam Sonunun Uyarıcı İşareti: Kennedy Terminal Ülseri

- Basınç ülserleri ölümden hemen önce gelişebilir.
- Karen Lou Kennedy tarafından 1989 yılında tanımlanmış
- Uzun süre bakım alan terminal hastalarda görülür
- Kennedy Terminal Ülseri, cilt dolaşımı yetersizliği nedeniyle hastanın ölümüne yakın saatler veya günler öncesinde ortaya çıkmakta ve hızlı bir şekilde ilerlemektedir.
- Ölüm sürecinin parçası olarak ortaya çıkan ve kaçınılmaz bir cilt krizi olarak nitelendirilerek, 2009 yılından bu yana Ostomi Yara Yönetimi (Ostomy Wound Management) tarafından tanınmıştır.

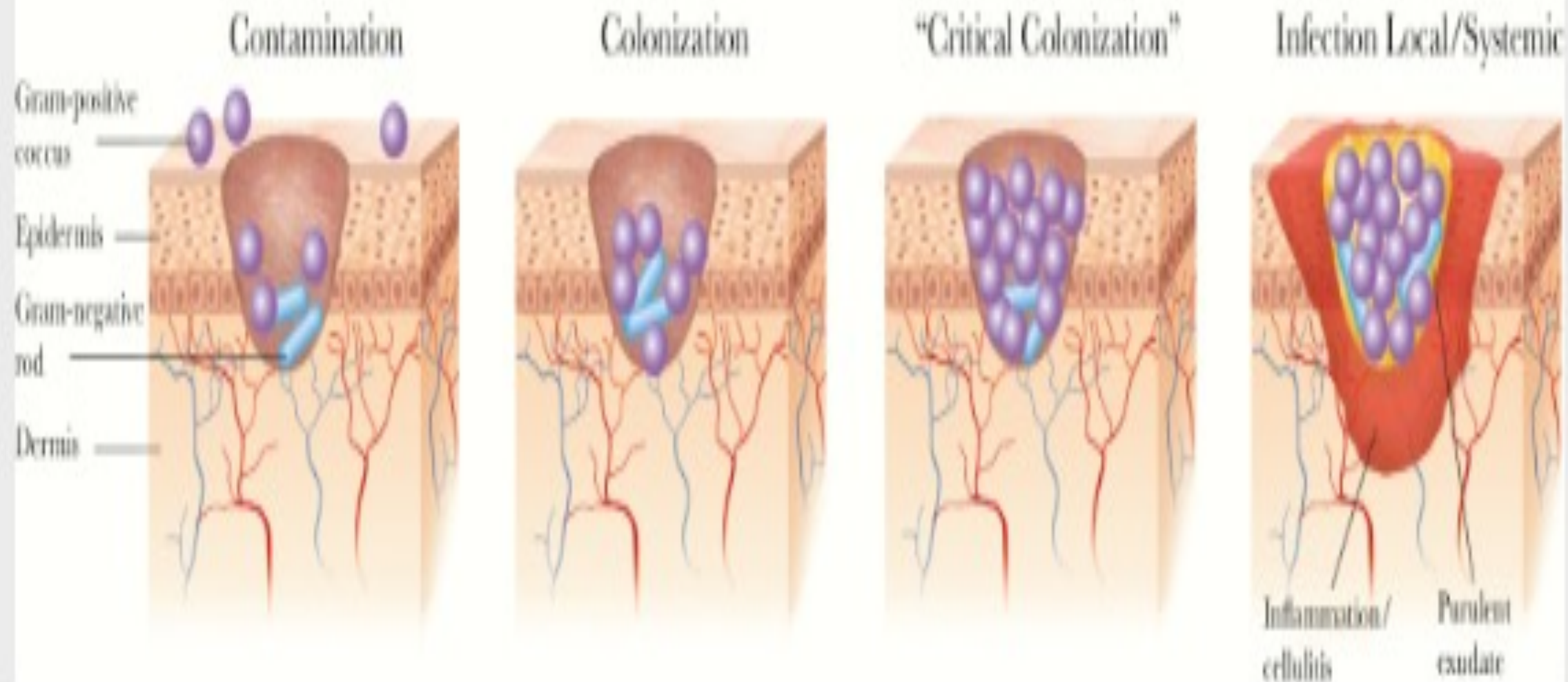
Yara Mikrobiyolojisi



Yara Mikrobiyolojisi

- Yaralanmalarda derinin koruma özelliği bozulacağından enfeksiyon riski de artar. Tüm sağlıklı iyileşen yaralarda dokuda $<10^5$ /gram bakteri içerdiği gösterilmiştir.
Kolonizasyon'un bir geçiş süreci olduğu kabul edilmektedir. Tüm kronik yaralar bakteri ile kontaminedir.
- Kontaminasyon: yarada çoğalmayan bakteri varlığı
- Kolonizasyon: yarada, doku hasarı yapmadan, çoğalan bakteri varlığıdır ve tek başına yara iyileşmesini geciktiren bir faktör değildir.
- İnvazif enfeksiyon: Bakteriyel aktivitenin konak immun yanıtı geçmesi ile mümkün olup ilerleyen doku hasarı (yara çevresinde kızarıklık, ağrı, ödem, kötü kokulu akın]) ile birlikte dir

Pathogenesis of Open Wound Infections



- Kritik kolonizasyonun bir geçiş süreci olduğu kabul edilmektedir.
- Bu süreçte yara yatağı sağlıksız görünmekle birlikte, enfeksiyona ait klinik belirl ve bulgular olmayabilir.
- İyileşmenin gecikmesi tek bulgu olabilir.
- Granulasyon dokusunun atrofi ile birlikte gri/ koyu kırmızı renk alması, artan drenaj ile karakterizedir

- Yara iyileşme sürecinde enflamasyonun uzaması ile yara kronikleşir
- Biyofilm oluşumu bu evrenin en karakteristik özelliğidir
- Bakteri ve endotoksinleri için koruyucu örtü gibi çalışır ve antibiyotiklerin etkinliğini azalır.
- En etkin cerrahi debridman ile uzaklaştırılır

Akut ve Kronik Yaranın Özellikleri

Akut yara

- Bakteri sayısı düşük
- Sitokin düzeyi düşük
- Serum proteaz ve reaktif oksijen türevleri düşük
- Fonksiyonel matriks sağlam
- Mitojenik aktivite yüksek

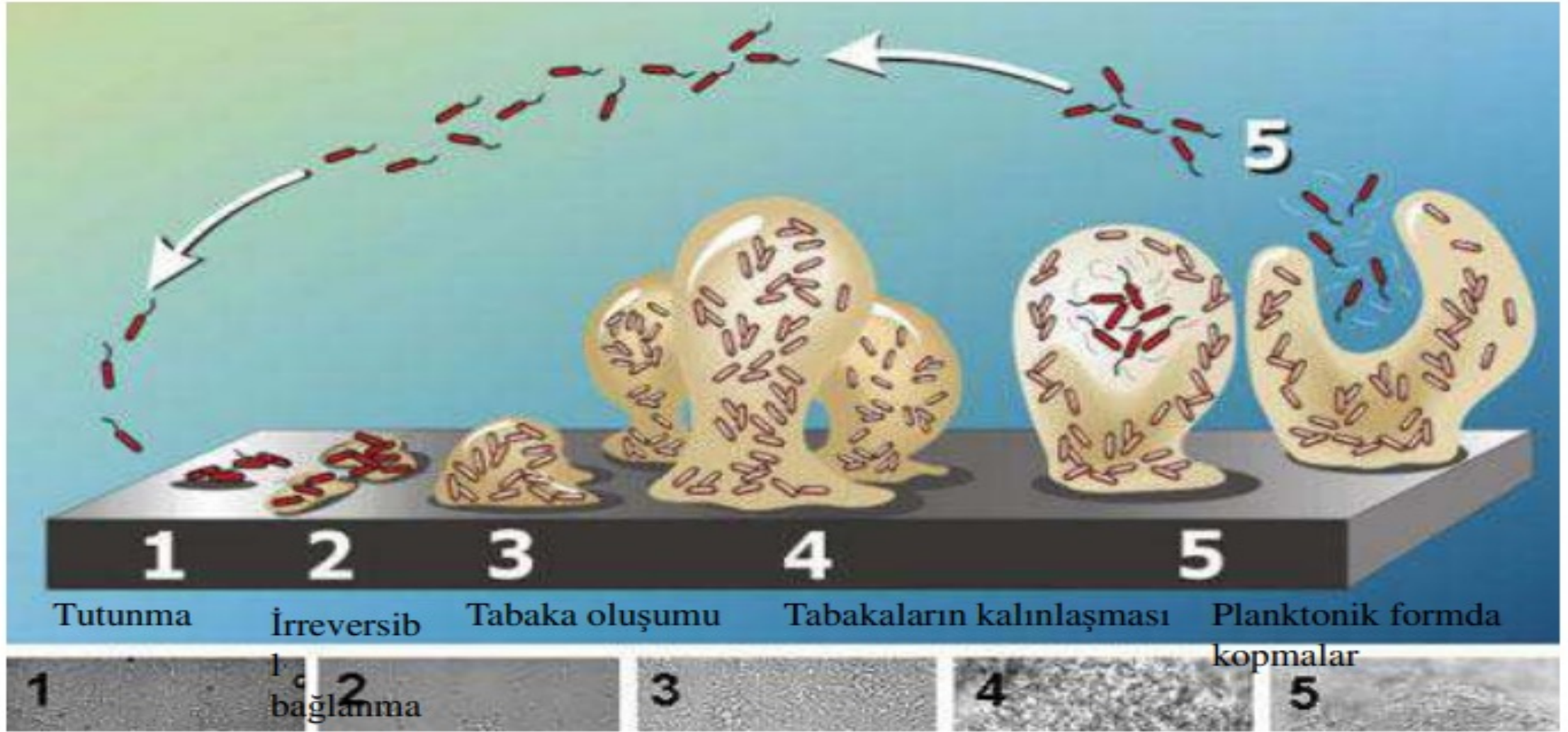
Kronik yara

- Yüksek bakteri sayısı
- Sitokin düzeyi ve proteaz aktivitesi yüksek
- Mitojenik aktivite düşük
- Yaşlanan hücreler
- Biofilm yapısı, dirençli bakteriler

Kronik yarada biofilm

- Biofilm: Yüzeyle tutunarak ekstraselüler matriks içinde birlikte yaşayan mikroorganizma topluluğu
- >%90 su, kalanı mikroorganizmalar, nötrofiller, proteinlerden oluşur.
- Biofilm içerisinde bakteriler tek yada daha fazla tür birarada olabilir.
- Kronik yaralarda >%60 biofilm, akut yarada %6

Biofilm oluşumu



Yara enfeksiyonu tanısı mikrobiyolojik değil klinik bir tanıdır.

- Tedaviye yanıt alınamayan
- İlerleyen lezyon
- Artan ağrı, eksüda, kızarıklık ve ödem
- Yara tabanının sağlıklı, frajil görünümü
- 10⁵ bakteri / gram dokuda enfeksiyonu düşündürmelidir.

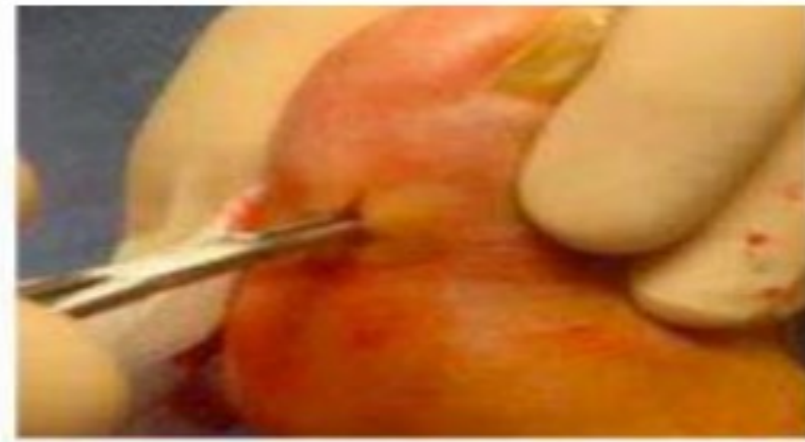
Kronik yaralarda mikrobiyolojik tanı

- Gram, EZN boyama,
- Mantar
- Kültür
- Derin doku, pü, apse kültürü
- Kemik doku kültürü ve histolojisi osteomyelit için altın standart

Etken -Kültürü Nasıl Alalım?

- ✓ İnfekte olmayan lezyonlardan kültür alınmamalı.
- ✓ İnfekte yaralarda örnek alınmadan yara temizlenmeli,debride edilmeli
- ✓ Antibiyotik öncesi steril küretaj , biyopsi, aspirasyon ile örnek alınmalı
- ✓ Her örneğe Gram boya incelemesi,aerob ve anaerob ekim yapılmalı
- ✓ Yumuşak dokudan ve kemik dokudan kültür alınmalı
- ✓ Sistemik infeksiyon bulguları varsa 2 set kan kültürü alınmalıdır





Kemik biyopsisi

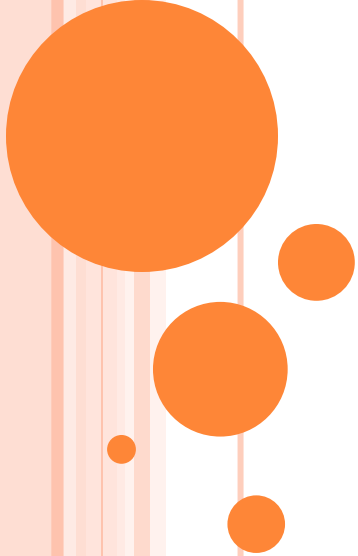
**Her örnek aerob ve anaerob kültür
Gram boya incelemesi
Kemik doku patolojik
değerlendirme**

- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları: klinik tablo ve enfeksiyonu oluşturan mikroorganizmalar bakımından oldukça çeşitlilik gösterirler.
- İlk 1-2 ay: En sık etkenler *S. aureus* (%50) ve streptokoklardır.
- Geç dönem: polimikrobiyal kabul edilmeli. *E. Coli*, *Klebsiella*, *Enterokoklar*, *B. Fragilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, β -hemolitik streptokoklar
- Yara kolonizasyonu çoğunlukla polimikrobiyal olduğu için her yaranın enfekte olma riski bulunmaktadır.
-

ENFEKTE YARADA NE YAPILMALI?

BAHAR KANDEMİR

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP
FAKÜLTESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A.D.



- Yara enfeksiyonu tanım
- Yara enfeksiyonu gelişimi ile ilgili süreç
- Yara enfeksiyonunun teşhisi
- Yara enfeksiyonunun topikal ve sistemik tedavisi.



ENFEKTE YARA

- **Yara enfeksiyonu:** Mikroorganizmaların yarada çoğalarak lokal ve/veya sistemik yanıtı sebep olması
- Mikroorganizmalar yarada lokal doku hasarına neden olarak yara iyileşmesini engeller



ENFEKTE YARA

- Vücut üzerinde zararlı etki
- Bağışıklık sisteminin potansiyel patojenlerle savaşma yeteneğinde bozulma
- Yaradaki mikroorganizma sayısının fazla olması. konak savunması için aşırı yük
- **Mikroorganizma türleri:** Bazı mikroorganizmalar düşük sayılarda zararlı etki yaratır ve bazıları hızla biyofilm oluşturur



- **Akut yara:** Aniden ortaya çıkan yara zamanında iyileşme
- **Kronik yara:** İyileşme süreci boyunca yavaş ilerleme

Kronik, iyileşmeyen yara biyofilm oluşumu?
(iskemi dışlanmalı)

- **Biyofilm:** Genetik çeşitlilik ve değişken fenotipe sahip yapılandırılmış bir mikroorganizma topluluğu

Kronik enfeksiyon oluşturmak için uygun davranış
Biyofilmler konak bağışıklığından korunma ve antibiyotiklere önemli ölçüde tolerans ile karakterize



- Sağlıklı görünen birçok yarada laboratuvar ortamında biyofilm varlığı gösterilmekte
- Grsel olarak tanımlamanın imkansız olduğu yara dokusunun derinliklerinde biyofilm oluşabilir



Potansiyel biyofilmin göstergesi olan kriterler

- Uygun antibiyotik tedavisinin başarısızlığı
- Antibiyotik tedavisinin kesilmesi üzerine gecikmiş iyileşmenin tekrarlanması
- Optimum yara yönetimi ve sağlık desteğine rağmen iyileşmede gecikme
- Eksüda/nem artışı
- Düşük seviyeli kronik inflamasyon
- Düşük seviyeli eritem
- Zayıf granülasyon/gevrek hipergranülasyon
- İkincil enfeksiyon belirtileri



- **Kontaminasyon:** Konak yanıtı oluşturmayan çoğalmayan mikroorganizmaların yara içindeki varlığı
- **Kolonizasyon:** Konak reaksiyonu oluşturmayan sınırlı proliferasyon gösteren mikroorganizmaların yara içindeki varlığı

Mikrobiyal büyüme kritik olmayan bir seviyede gerçekleşir ve yara iyileşmesi engellenmez veya geciktirilmez



- **Lokal enfeksiyon:** Bakteriler veya diğer mikroorganizmaların yaranın daha derinlerine inmesi durumunda doku ve konakçıda tepki uyandıran bir hızda çoğalması
- **Lokal enfeksiyonun gizli işaretleleri:**
 - Hipergranülasyon
 - Kanama
 - Gevrek granülasyon dokusu
 - Epitelyal köprüleşme ve granülasyonda cep
 - Yara yıkımı ve genişleme
 - Yara iyileşmesinde gecikme



o Lokal enfeksiyonun klasik işaretleri:

Eritem

Lokal sıcaklık artışı

Şişlik

Pürülan akıntı ve gecikmiş yara iyileşmesi

Yeni veya artan ağrı

Kötü koku





Yayılan enfeksiyon:

- Eritemde genişleme
- Lenfanjit
- Krepitasyon alınması
- Halsizlik/ uyuşukluk
- Genel durumda bozulma
- İştah kaybı
- İnflamasyon
- Lenf bezlerinde şişlik



Yayılan enfeksiyon:

- Çevredeki dokunun enfektif yollarla istilası
- Mikroorganizmalar yarada çoğalır, yayılır
- Enfeksiyon derin doku, kas, fasya, organlar veya vücut boşluklarını içerebilir



Sistemik enfeksiyon:

- Vücutu bir bütün olarak etkiler
- Mikroorganizmaların vasküler veya lenfatik sistemler yoluyla vücutta yayılması
- Sistemik inflamatuvar yanıt
- Sepsis
- Organ disfonksiyonu



YARA ENFEKSİYONU TANI

Konağın, yaranın ve yara çevresinin, sistemik inflamatuvar yanıt veya sepsis gibi ortaya çıkan konak yanıtlarının değerlendirilmesi

- Kapsamlı değerlendirme
 - Erken teşhis
 - Zamanında tedavi verilmesi



YARA ENFEKSİYONU RİSKİ İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

- Bireyin
- Yaranın
- Yara çevresinin özellikleri



YARA ENFEKSİYONU RİSKİ İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Bireyin özellikleri

- Kötü kontrollü diyabet
- Önceki ameliyat
- Radyasyon tedavisi veya kemoterapi
- Hipoksi ve/veya zayıf doku perfüzyonu ile ilişkili durumlar
- Bağışıklık sistemi bozuklukları
- Uygunsuz antibiyotik profilaksisi
- Protein-enerji malnütrisyonu
- Alkol, sigara ve uyuşturucu kullanımı



YARA ENFEKSİYONU RİSKİ İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Yaranın özellikleri

Akut yaralar Kontamine veya kirli yaralar Gecikmiş tedavi ile travma Önceden var olan enfeksiyon veya sepsis Mide-bağırsak sisteminde sızıntı 4 saatten uzun süren penetran yaralar Uygunsuz epilasyon Operatif faktörler (örn. uzun cerrahi prosedür, hipotermi, kan transfüzyonu)	Kronik yaralar Kroniklik derecesi/yaranın süresi Geniş yara alanı Derin yara Anatomik olarak potansiyel bir kontaminasyon bölgesinin yakınında bulunması (perine veya sakrum)	Her iki yara tipi Yabancı cisim Hematom Nekrotik yara dokusu Bozulmuş doku perfüzyonu Eksüda veya nem artışı
---	--	--

YARA ENFEKSİYONU RİSKİ İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Çevrenin özellikleri

- Hastaneye yatış
- Yetersiz el hijyeni ve aseptik teknik
- Hijyenik olmayan ortam (örn. toz, kirli yüzeyler, banyolarda küf)
- Yetersiz nem, eksüda ve ödem yönetimi
- Yetersiz basınç boşaltma
- Tekrarlayan travma (uygun olmayan pansuman çıkarma tekniği)



YARA ENFEKSİYONUNUN BELİRTİ VE BULGULARI

- Sağlıklı bireyler: Yara enfeksiyonunun klasik belirti ve bulguları
- Bağışıklığı baskılanmış ve/veya kronik yaraları olan bireyler: Gizli enfeksiyon belirtileri



YARA ENFEKSİYONUNUN BELİRTİ VE BULGULARI

Yara enfeksiyonunun gizli belirtileri:

- Gevrek, parlak kırmızı granülasyon dokusu
- Artan kötü koku
- Yeni veya artan ağrı veya duyu değişikliği
- Granülasyon dokusunda epitelyal köprülenme ve ceplenme
- Gecikmiş yara iyileşmesi
- Yaranın parçalanması, genişlemesi veya yara çevresindeki yeni ülserasyonlar



YARA ENFEKSİYONUNUN BELİRTİ VE BULGULARI

Potansiyel olarak fatal hastalık belirtileri

- Sistemik inflamatuvar yanıt
- Sepsis, yaygın doku nekrozu
- Gazlı gangren veya nekrotizan fasiit

DERHAL HAREKETE GEÇİLMELİ



YARA ENFEKSİYONUNUN TANISI

Klinik değerlendirme mikrobiyolojik inceleme, kan testleri ve/veya görüntüleme teknikleri

- Yarada spesifik patojen suşları tanımlamak
- Mikroorganizmaların başlanan veya planlanan antibiyotiğe duyarlı olduğunu doğrulamak
- Olası komplikasyonları tanımlamak
- Yönetim stratejilerine rehberlik etmek



YARA ENFEKSİYONUNUN TANISI

MİKROBİYOLOJİK ARAŞTIRMALAR RUTİN
OLARAK VEYA ÖNEMLİ BİR NEDEN
OLMAKSIZIN YAPILMAMALI



YARA ENFEKSİYONUNUN TANISI

Mikrobiyolojik incelemelerin yapılma endikasyonları:

- Klasik enfeksiyon belirtileri ve semptomları olan akut yaralar
- Yayılma veya sistemik enfeksiyon belirtileri olan kronik yaralar
- Antimikrobiyal tedaviye yanıt vermeyen veya uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen kötüleşen enfekte yaralar
- İlaça dirençli mikroorganizmaların sürveyansına yönelik yerel protokollere uygun olarak
- Belirli türlerin varlığının cerrahi müdahaleyi engelleyebileceği yaralar



YARA ENFEKSİYONUNUN TANISINA YÖNELİK ARAŞTIRMALAR

- Mikrobiyolojik analiz için numune alma:
 - Yara yatağından kültür veya sürüntü alma
 - İğne aspirasyonu
 - Doku biyopsisi
 - Püy mevcut ise şırınga veya swab yardımıyla
- Yara kültürü ile kolonizasyon ve yara enfeksiyonu arasında ayırım yapmak mümkün olmayabilir
- Optimum örnek toplama yöntemi hakkında kesin çalışma bulunmamakta



YARA ENFEKSİYONUNUN TANISI

- Antibiyotiğe dirençli suşlar ile enfekte yaralar:
Yara biyopsileri
Maliyet, hizmet erişimi ve bireye rahatsızlık
vermesi nedeniyle nadiren rutin olarak yapılmakta



YARA ENFEKSİYONUNUN TANISI

- Mikrobiyal floranın karakterizasyonu en az 24 saat (anaeroblar, mikobakteriler ve mantarlar için daha uzun)
- Hızlı tanımlama gerekliyse (örn. sepsis vakalarında):

Kan kültürü 4 saat içinde sonuç verebilir

Numunelerin uzmanlaşmış laboratuvar personeli tarafından mikroskopik incelemesi tedaviye rehberlik edebilir



YARA ENFEKSİYONUNUN TANISI

- Birçok mikroorganizmanın standart tekniklerle izole edilmesi zor
- Moleküler teknikler kullanarak mikrobiyal türlerin genetik belirteçlerini karakterize etmek mümkün
Bu moleküler tekniklerden bazıları biyofilmi tanımlayabilir
- Kültür temelli tekniklerle tanımlanamayan türleri daha kesin olarak tanımlayabilen DNA dizileme tekniklerinin kullanılması ile ilgili çalışmalar hızla ilerlemekte



YARA ENFEKSİYONU TEDAVİ

- Bütünsel yaklaşım
- Etkili komorbiditeler ve müteakip yara iyileşme sürecinde disiplinler arası bir ekip yaklaşımı



YARA ENFEKSİYONU TEDAVİ

Konak cevabının uygun hale getirilmesi

- Yara enfeksiyonu gelişimine katkıda bulunmuş olabilecek faktörlerin düzeltilmesi (glisemik kontrolün, ilaçların düzenlenmesi)
- Yerel nem yönetimi, basınç boşaltma ve ödem kontrolü, yara iyileşmesini maksimuma çıkarmak için önemli

Bu müdahaleler biyofilm beslenmesini azaltır



YARA ENFEKSİYONU TEDAVİ

Yara bakımında enfeksiyon kontrolü

Daha fazla kontaminasyonu, çapraz enfeksiyonu ve sepsisi önlemek için aseptik dokunmasız teknik

- Düzenli ve etkili el hijyeni uygulamak
- Steril ve steril olmayan eldivenlerin uygun kullanımı
- Kişisel koruyucu ekipman kullanımı (örn. maske ve önlük)
- Yara bakımının temiz bir ortamda yapılması
- Çevresel kontrol



YARA ENFEKSİYONU TEDAVİ

Yara enfeksiyonunun etkin yönetimi

- Bireyin, yarasının ve yara bakım ortamının değerlendirmesi
- Önemli ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonu (örn. sepsis) olan bireyler için, hastanede daha yüksek düzeyde bakım ve sıvı, oksijen ve antibiyotik tedavisi



YARA ORTAMININ DÜZENLENMESİ

- **Nekrotik, canlı olmayan doku:**

Enfeksiyon için bir odak

İnflamatuvar yanıtı alevlendirir

Yara iyileşmesini engeller

Yara bölgesinde yabancı madde (yara örtüsü kalıntıları, biyofilm, eksüda ve debris) içerebilir

- Terapötik yara temizliği, biyofilmin bozulması ve yara debridmanı yoluyla nekrotik, canlı olmayan dokunun çıkarılması sağlıklı yara ortamı sağlar.



DEBRİDMAN

- Yara iyileşmesini teşvik etmek ve biyolojik yükü azaltmak için
- Biyofilm savunmasının geçici olarak kesintiye uğradığı topikal ve sistemik yönetim stratejilerinin artan etkinliği için bir fırsat penceresi
- En az haftada bir
- Biyofilmin bağlanmasını bozmak için debridmanın topikal antiseptikler, terapötik temizlik ve antimikrobiyal yara tedavi örtüleri ile birlikte kullanımı önerilmekte
- Antiseptik içermeyen yeni, etkili biyofilm bozucular antiseptik içeren tedavilere alternatif



ENFEKTE YARALARIN TEMİZLENMESİ

- Her pansuman değişiminde iyice temizlenmeli
- Biyofilmi bozma potansiyeline sahip bir temizleme solüsyonunun uygulanması.
- Yaranın ve bireyin güvenliğinin teşvik edilmesi
- Çeşitli ortamlarda bulunabilirlik (hastane, klinik ve ev ortamı)
- Yara çevresi bakımı yapılarak maserasyondan korunur.
- Surfaktan içeren antimikrobiyal temizleyiciler yaradaki biyofilmi bozmak için yararlı
- Süperoksitlenmiş ve/veya daha düşük konsantrasyonda hipokloröz asit ve sodyum hipoklorit içeren yeni temizleme solusyonları yara ve birey için güvenli



TOPIKAL ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ

- Sistemik belirtilerinin yokluğunda:
 - Antiseptikler
 - Sümfaktanlar(jel veya çözelti formunda)
 - Antimikrobiyal örtüler
- Planktonik mikroorganizmaların bağlanması ve bozuk veya dağınık biyofilmin ortadan kaldırılabilmesi için debridman sonrası topikal antimikrobiyallerin kullanımı



TOPIKAL ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ

- Dezenfektanlar
- Antiseptikler
- Antibiyotikler

- **Dezenfektanlar:**

Cansız bir nesneye uygulama

Daha düşük konsantrasyonlardaki bazı dezenfektanlar antiseptik olarak kullanılır (sodyum hipoklorit)



TOPIKAL ANTİSEPTİK TEDAVİ

- Türüne ve konsantrasyonuna bağılı olarak bakteri, mantar ve/veya virüsler üzerinde yıkıcı veya biyosidal etkiye sahip
- Hedef hücreler üzerinde birden fazla antimikrobiyal etki alanına sahip bakteri direnci riski düşük
- Yaralardaki biyolojik yükü kontrol etmede, antibiyotik maruziyetini ve direnç riskini azaltmada önemli rol oynama potansiyeline sahiptir.



TOPIKAL ANTİSEPTİK TEDAVİ

- Seçici değildir sitotoksik olabilir
İyileşmeye dahil olan deri ve doku hücrelerini öldürebilir(örn. nötrofiller, makrofajlar, keratinositler ve fibroblastlar)
İyileşme sürecinde bozulmaya da sebep olabilirler.
- PMHB ve oktenidin dihidroklorür gibi yeni nesil antiseptikler sitotoksik değil



TOPIKAL ANTİSEPTİK TEDAVİ

- Toksisiteyi en aza indirmek için antimikrobiyaller düşük konsantrasyonlarda kullanılmalı
- Hidrojen peroksit ve sodyum hipoklorit gibi eski antiseptikler doku hasarı
İstisnai olarak düşük kaynaklı ortamlarda yara yönetimi için kullanılabilir



TOPIKAL ANTİSEPTİK TEDAVİ

Çoğu iyileşen yara, antimikrobiyal tedavi gerektirmez

Antiseptik tedavi:

- Artmış risk altında olduğu düşünülen bireylerde enfeksiyonun önlenmesi
- Lokalize yara enfeksiyonunun tedavisi
- Lokal yayılma veya sistemik yara enfeksiyonu durumlarında sistemik antibiyotiklerle birlikte

Kullanım süresi kişiselleştirilmeli ve düzenli yara değerlendirmesine dayanmalı

Topikal bir antiseptik ile 2 haftalık bir uygulamanın ardından tekrar değerlendirme.



TOPIKAL ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

- Düşük dozda antibiyotik içeren topikal antibiyotiklerin kullanımı direnç gelişimini tetikleyebilir
- Topikal antibiyotik kullanımı sadece deneyimli klinisyenler tarafından çok özel koşullar altında enfekte yaralarda:
 - Mantar yaralarında kötü koku tedavisi için topikal metronidazol jeli
 - Yanık ve yaraların tedavisi için gümüş sülfadiazin
 - Mupirosin, spesifik bir topikal antibiyotik.



TOPIKAL ANTİFUNGAL TEDAVİ

- İyi bir yara bakımı uygulamasıyla birlikte kullanılabilir (örn. mantarların çoğaldığı yara eksüdası ve diğer nem kaynaklarının yönetimi)
- Mantarların doğru tanımlanması uygun topikal ve sistemik tedavi için gerekli
- Mantar enfeksiyonunun bireylerde yüksek ölüm oranı ile ilişkisi yanıklarda sistemik tedavi ile daha agresif yönetimin uygun olduğunu düşündürmekte



TOPIKAL ANTİFUNGAL TEDAVİ

- Mantar ilişkili biyofilm içeren kronik yara
- Bireyselleştirilmiş bir yaklaşım
- Mantar önleyici tedaviler (örn. topikal mikonazol)
- Bununla birlikte, biyofilm boyunca zayıf penetrasyon dirençli fenotiplerin seçimine katkıda bulunan bir risk



ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

- Yarayı iyileştirmek için antibiyotikler tek başına rutin olarak kullanılmamalı
- Yara enfeksiyonu için bilinçli antibiyotik kullanımı klinik belirti ve semptomlarla ve/veya mikrobiyolojik araştırma ile doğrulanan enfeksiyonlar için geçerli
- Antibiyotikler yara yatağının hazırlığı (debridman ve terapötik temizlik) gibi ihtiyatlı yara yönetimi stratejileri ile kombine şekilde
- İnsanlarda ve hayvanlarda uygun olmayan endikasyonlarda aşırı antibiyotik kullanımı dünya genelinde antibiyotik direncinde artış



ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

- Antibiyotiklerin bakterisit etkisine yenik düşmeyen bakteri türleri çoğalır, yayılır
- Tedavi edilemez, çoklu dirençli bakteriler ölüm oranlarının artmasına neden olur



ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

- Uygun antibiyotik seçildiğinde bile, tedavi zorlukları
- Antibiyotikler, enfektif ajanları yok etmede etkili olmak için enfeksiyonun anatomik bölgesine yeterli konsantrasyonlarda ulaşabilmeli
- Farklı antibiyotiklerin biyoyararlanımı değişkendir ve doku bariyerlerini geçme ve kemiğe nüfuz etme yeteneğine bağlıdır. (örn. osteomyelit tedavisi için).
- Antibiyotik penetrasyonu emilim, dolaşım ve plazma proteinine bağlanmasından etkilenir



ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

- Birçok enfekte yara yara temizliği, dikişlerin alınması, yaranın açılması ve drenajı ile tedavi edilebilir
- Enfekte cerrahi veya travmatik yaralarda, hastada ateş yüksekliği, taşikardi, geniş çaplı eritem ve/veya endurasyon ve nekroz varlığında antibiyotik tedavisi düşünölmeli
- Antibiyotik tedavisi yara bölgesinde kan akımı iyi olduğu sürece etkili olmakta.





ANTİBİYOTİK PROFİLAKSİSİ

- Enfeksiyon riski yüksek olan kişilerde hastalığın gelişmesini önlemek için bir veya daha fazla önlemin kullanılması
- Profilaktik müdahaleler kimyasal, biyolojik veya mekanik olabilirken, cerrahi yaralarda genellikle profilaksi sistemik antibiyotik tedavisini ifade eder
- Antibiyotik profilaksisi en sık mikrobiyal kontaminasyon seviyesinin yüksek olması beklenen cerrahi insizyon bölgelerinde ve travmatik yaralarda enfeksiyonu önlemek için kullanılmakta



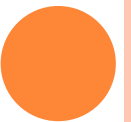
TETANOZ PROFİLAKSİSİ

Tetanoz riski:

- Toprak veya gübre ile temas etmiş
- Kirli yaralar

Hastaya aşılama durumuna göre tetanoz profilaksisi





- Prevention and management of wound infection WHO (Technical document)
<https://www.who.int/publications/i/item/prevention-and-management-of-wound-infection>
- International Wound Infection Institute (IWII) *Wound infection in clinical practice. Wounds International* 2016
- Swanson, T., Keast, D., Bain, K., & Bain, M. (2020). Preventing and treating infection in wounds: translating evidence and recommendations into practice. *Wounds International*, 11(4), 82-6.
- Moura MRT, Dowsett C, Bain K, Bain M (2020) Advancing practice in holistic wound management: a consensus based call to action. *Wounds International* 11(4): 70-5
- Wilmore, N (2016) A general approach to managing infected wounds and when to remove sutures. *Best Practice Journal* 76:24-25
- Johani K, Malone M, Jensen S et al (2017) Microscopy visualisation confirms multi-species biofilms are ubiquitous in diabetic foot ulcers. *Int Wound J* 14(6): 1160–9





SABRİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER



Diyabetik Ayak Yaralarında Hiperbarik Oksijen ve Ozon Tedavisi

ÖĞR. GÖR. DR. UĞUR ÖNAL

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ AD

SUNUM PLANI

- Diyabetik Ayak Yaralarında Epidemiyoloji ve Patogenez
- Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBOT) Tanım ve Etki Mekanizmaları
- HBOT Endikasyonları ve Kontraendikasyonları
- Uluslararası ve Ulusal Literatür Verileri ve Rehber Önerileri
- HBOT Yan Etkileri
- Ozon Tedavisi Tanım, Endikasyonları ve Literatür Verileri
- Özet



Diyabetik Ayak Yaraları

- Diyabetik hastaların yaklaşık 1/4 ' ünde hayatlarının bir döneminde diyabetik ayak yarası oluşmakta
- Bunların yaklaşık yarısı hastane yatışı ve yaklaşık 1/5'inde amputasyon ihtiyacı gerekmekte
- Diyabetin ayak komplikasyonu, dünyada her 30 saniyede bir ayak kaybına neden olmakta



(1) Singh, Armstrong, Lipsky. J Amer Med Assoc 2005

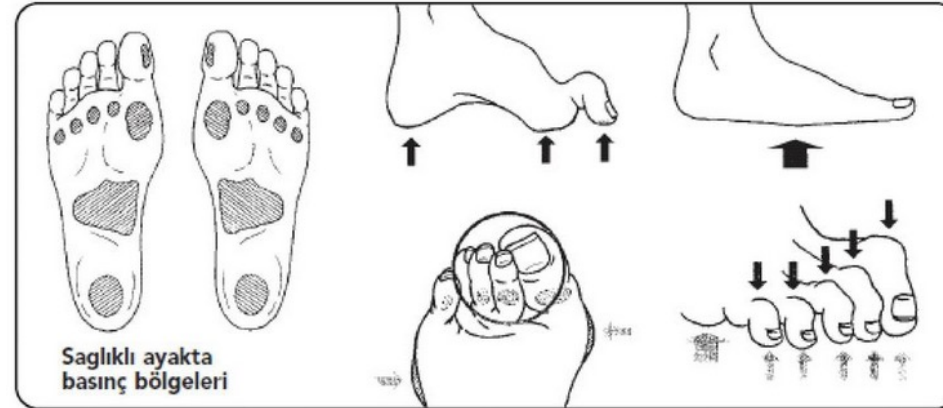
(2) L. Armstrong, et al. Diabetes Care 2006

Diyabet Prevalansı

- ❖ Dünya genelinde diyabetli birey sayısı yaklaşık 415 milyon,
- ❖ Uluslararası Diyabet Federasyonu verilerine göre 2040 yılında tahmini kişi sayısı 642 milyon,

- ❖ Diyabet prevalansı?

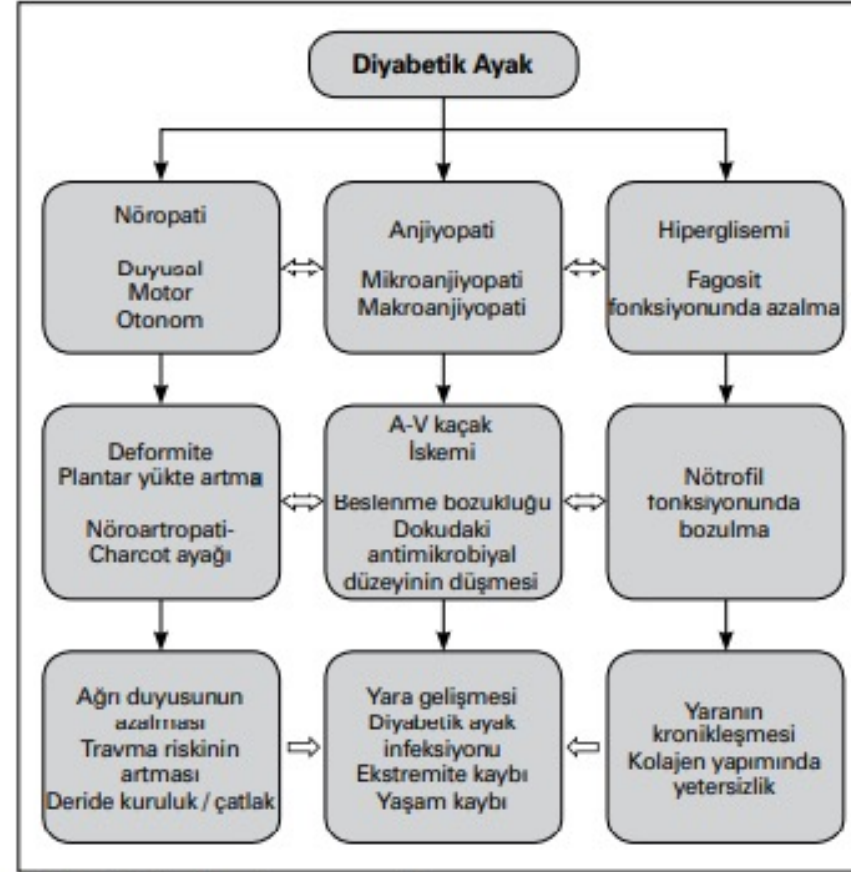
- Dünyada ortalama % 9?
- Ülkemizde % 13,7



The International Working Group on the Diabetic Foot. Practical Guidelines on the Management and Prevention of the Diabetic Foot, Netherlands, 1999. s.5.

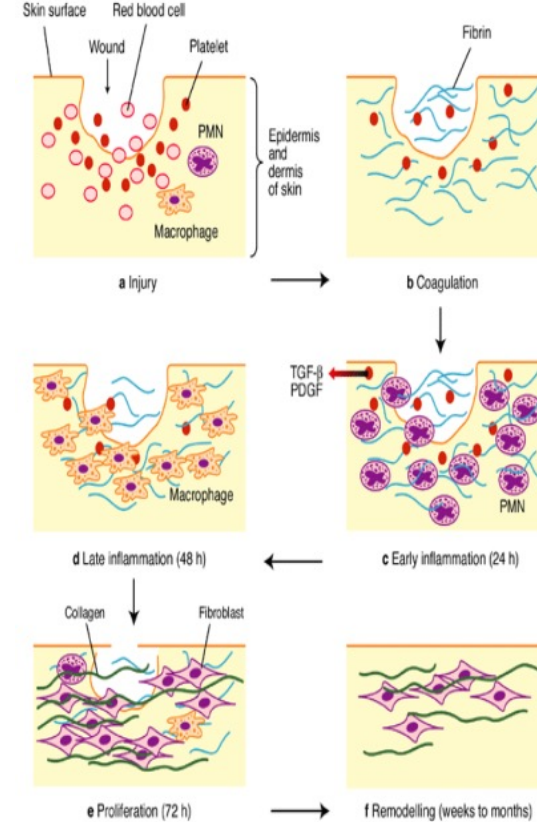
Patogenez

- Mikro ve makrovasküler komplikasyonlara ek olarak,
- Enfeksiyon ve ödeme bağlı olarak da gelişen doku hipoksisi patogenezde önemli



Yara iyileşmesi

- İnflamasyon fazı
 - 4-6 gün
 - Erken dönem (hemostaz) – Geç dönem (fagositoz)
- Proliferasyon fazı
 - 2-3 hafta
 - Anjioplazi, fibroplazi
- Maturasyon (remodelling) fazı
 - 3 hafta – 2 yıl



The phases of cutaneous wound healing

Diyabetik Ayak Yaralarında Wagner Sınıflaması



Grade 0: Yüksek riskli¹ ayakta ülser

(1) Kötu glisemik kontrol, yaşlılık, yalnız yaşama, kas iskelet sistemi ve nörolojik sorunlar, alkolizm, görme bozukluğu, psikiyatrik ilaç kullanımı vs.



Grade 1: Yüzeysel ülser (subkutan doku intakt)



Grade 2: Subkutan dokuya invaze ülser (ligament, kasa penate kemik tutulması ve abse formasyonu yok)



Grade 3: Selülit ve abse formasyonu ile birlikte derin ülser (sıklıkla osteomyelit mevcut)



Grade 4: Lokalize gangren



Grade 5: Tüm ayağı tutan yaygın gangren

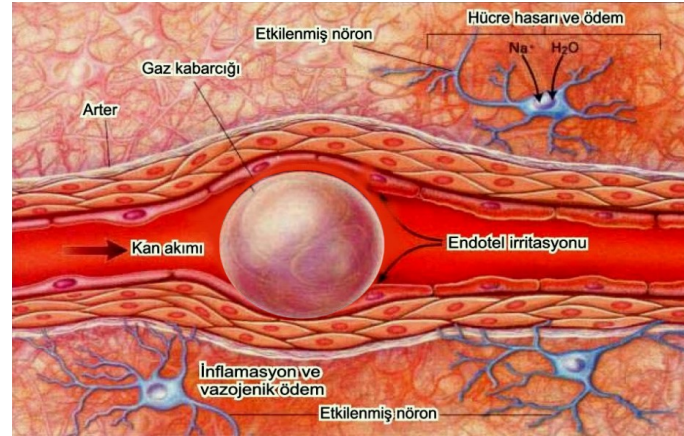
Hiperbarik Oksijen Tedavisi

- Bir basınç odası içerisinde,
deniz seviyesindeki atmosferik
basınçtan (1 ATA = 760 mmHg) 2-3
kat daha fazla
bir basınca maruz bırakarak hastaya
belirli aralıklarla
%100 oksijen inhalasyonu ile
uygulanan bir yöntem



Hiperbarik Oksijen Tedavisi Etki Mekanizmaları

- Basıncın direkt etkisi
- Çözünmüş oksijenin etkisi
 - ✓ Antihipoksik etki
 - ✓ Antiödem etki
 - ✓ Antibakteriyel etki (Anaeroblara direkt etki, bazı antibiyotiklerle sinerjizm, konak savunma faktörleri)
 - ✓ Antitoksik etki (Bakteriyel ekzotoksin inhibisyonu, CO ve Siyanid detoksifikasyonu)
 - ✓ Yara iyileşmesi üzerine etki (Kollajen üretimi ve fibroblast göçü)

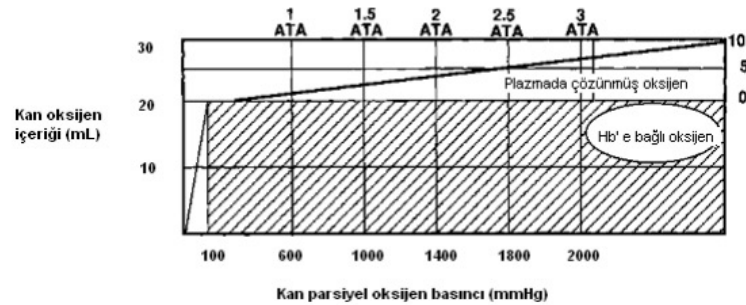


Hiperbarik Oksijen Tedavisi Etki Mekanizmaları

100 ml kanda ;

1 ATA --- 0.3 ml O₂ plazmada çözünürken ;

3 ATA %100 O₂ --- 6.8 ml O₂ çözünmekte



Yüksek basınç altında solunan hava ile dokulara normalin 20 katına kadar daha fazla oksijen taşınması mümkün

Hiperbarik Oksijen Tedavisi Endikasyonları- I

- Dekompresyon hastalığı
- Hava ve gaz embolisi
- CO zehirlenmesi, akut duman inhalasyonu, siyanid zehirlenmesi
- Klostridyal miyonekroz (Gazlı gangren)
- Crush yaralanması, kompartman sendromu, diğer akut travmatik iskemiler
- Yara iyileşmesinin geciktiği durumlar (diyabetik ve non-diyabetik)
- Yumuşak dokunun nekrotizan enfeksiyonları
- Kronik refrakter osteomyelit

Hiperbarik Oksijen Tedavisi Endikasyonları- II

- Aşırı kan kaybı
- Radyasyon nekrozları
- Tutması şüpheli deri flepleri ve greftleri
- Termal yanıklar
- Beyin absesi
- Anoksik ensefalopati
- Ani işitme kaybı
- Retinal arter oklüzyonu
- Kafa kemikleri, sternum ve vertebra osteomyelitleri

Hiperbarik Oksijen Tedavisi Kontraendikasyonları

- Tedavi edilmemiş pnömotoraks
- Aktif kanser varlığı
- İleri derece konjestif kalp yetmezliği ve ağır bradikardi
- Bazı kemoterapötik ilaçlar (doksorubisin, sisplatin vb.)
- Disulfiram , Mafenit asetat
- Klostrofobi

Risk Faktörleri - Amputasyon

Ege Üniversitesi, toplam 126 amputasyon uygulanan diyabetik ayak enfeksiyonlu hastada çoklu değişken analizinde saptanan bağımsız risk faktörleri;

- Osteomyelit, arteryal stenoz, diyabetik ayak enfeksiyonu öyküsü, yara süresinin >60 gün ve derinliğinin >15mm olması ve fungal enfeksiyonlar

Table 4 The result of the logistic regression

Factor	OR	95% CI		P value
Osteomyelitis	3.09	1.65	5.79	<0.001
Arterial stenosis	4.90	2.66	9.05	<0.001
History of DFI	3.67	1.67	8.06	0.001
Wound duration (>60 days)	2.47	1.44	4.24	0.001
Wound depth (>15 mm)	3.10	1.72	5.58	<0.001
Fungal infection	10.28	1.56	67.55	0.015

CI, confidence interval; DFI, diabetic foot infection; OR, odds ratio.

Denotes P value <0.05

Adjunctive Hyperbaric Oxygen Therapy for Healing of Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Controlled Trial

Chen-Yu Chen¹, Re-Wen Wu, Mei-Chi Hsu, Ching-Jung Hsieh, Man-Chun Chou

- Prospektif, randomize kontrollü çalışma
- Toplam 38 iyileşmeyen vasküler tedaviye uygun olmayan diyabetik ayak yarası mevcut hasta
- Standart tedavi/kontrol grubu (n:18 hasta) vs Standart tedavi + HBOT (n:20 hasta)
- 2.5 ATA, 120 dk (haftada 5 gün, ardışık 4 hafta süre ile, toplam 20 seans)

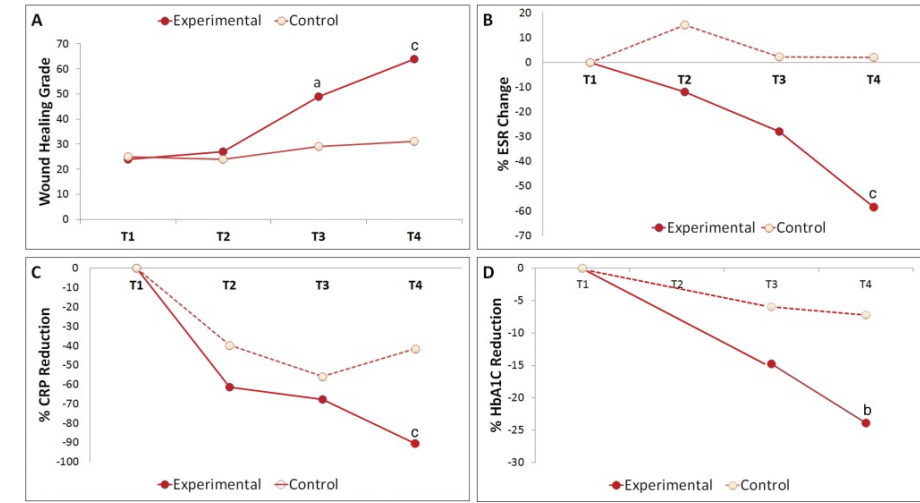


Figure 2. Effect of HBOT on wound healing (A), % ESR change (B), % CRP change (C), and % HbA_{1c} reduction (D). * $P < .05$; ^a $P \leq .01$; ^b $P \leq .001$. (A) Wound healing classification (based on Table 2) was quantified as follows: heal, 5; skin graft, 4; grade 1 wound, 3; grade 2 wound, 2; grade 3 wound, 1; amputation, 0. Higher scores represent better wound situations. (B-D) % change of ESR, CRP, and HbA_{1c} was calculated on % change from T1 (Table 2). —●—, HBOT group; ...○..., routine care group. ESR indicates erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; HbA_{1c}, glycated hemoglobin; and HBOT, hyperbaric oxygen therapy.

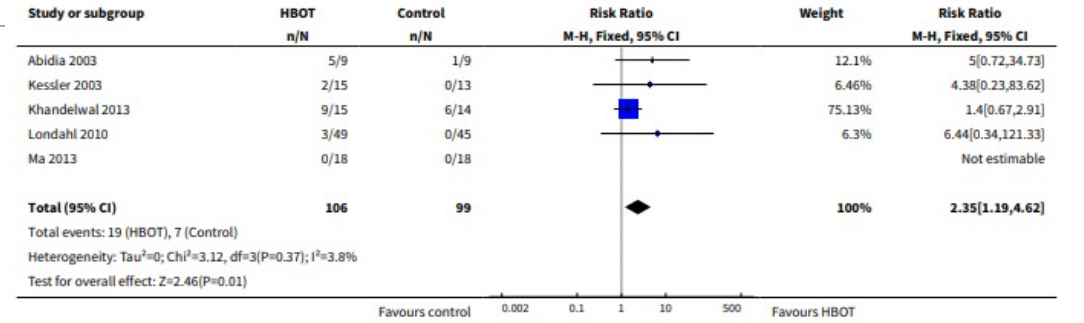
- **Yaranın tamamen kapanması : HBOT (%25) vs Kontrol (%5.5) (p=0.001)**
- **Amputasyon oranı : HBOT (%5) vs Kontrol (%11) (p=0.01)**

Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds

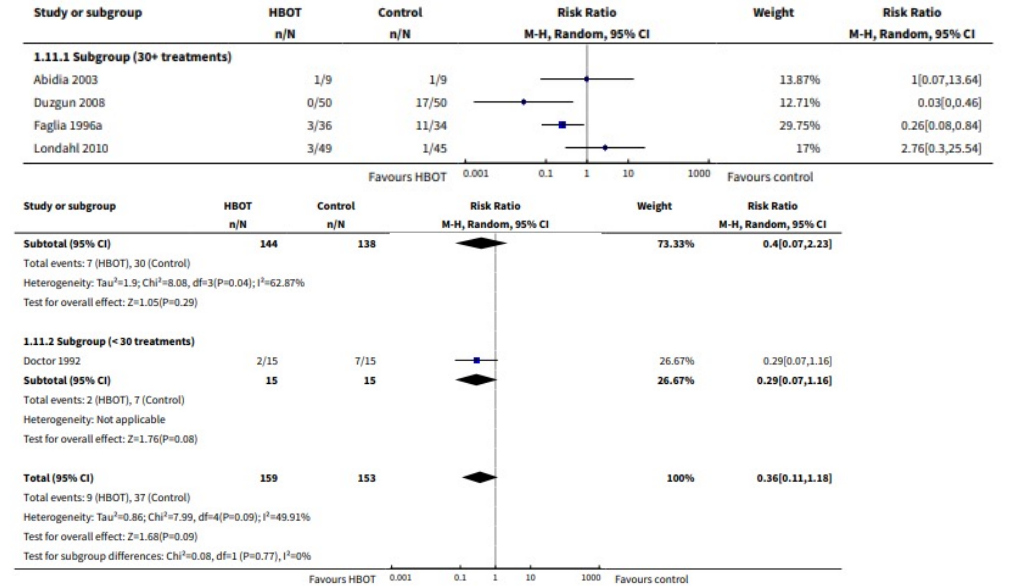
Peter Kranke¹, Michael H Bennett, Marrissa Martyn-St James, Alexander Schnabel, Sebastian E Debus, Stephanie Weibel

- Toplam 577 hastanın değerlendirildiği 20 randomize kontrollü çalışma
- 5 çalışmada (205 hasta) 6 haftalık HBOT ile yara iyileşme oranı üzerinde olumlu etki görülmekte ancak uzun süreli takipte ve major amputasyon oranlarında belirgin farklılık saptanmamış
- Çalışma dizaynlarının güçlendirilmesi önerilmekte

Analysis 1.1. Comparison 1 Diabetic ulcers, Outcome 1 Healed at end of treatment (6 weeks).



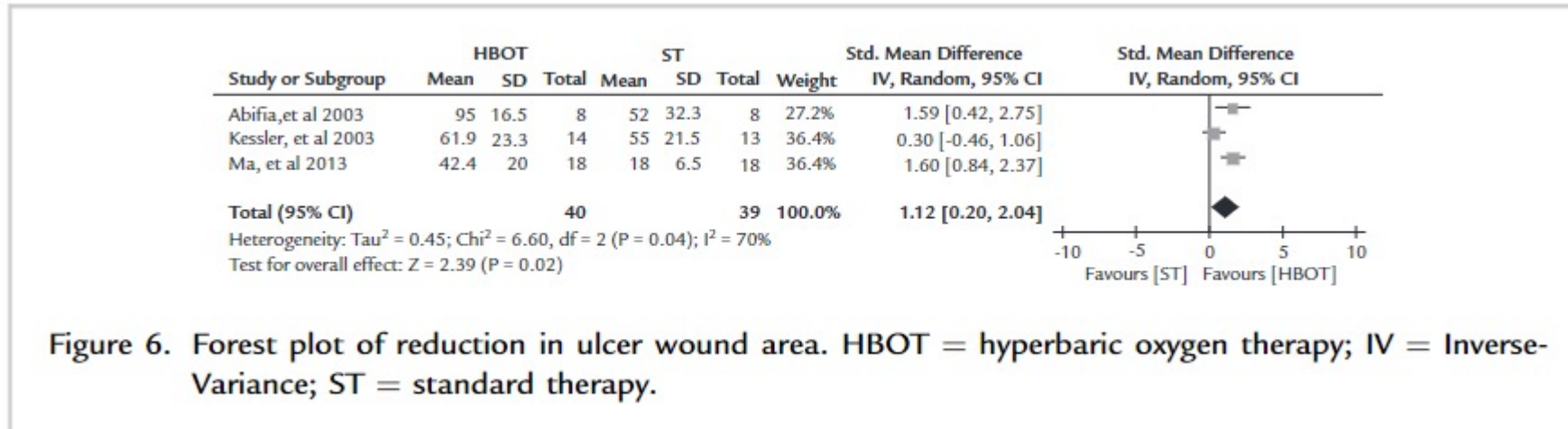
Analysis 1.11. Comparison 1 Diabetic ulcers, Outcome 11 Major amputations.



Efficacy and Safety of Hyperbaric Oxygen Therapy Used in Patients With Diabetic Foot: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials

Di Zhao¹, Shaowei Luo¹, Wencan Xu², Jun Hu¹, Shaoda Lin², Nasui Wang³

- Toplam 526 hasta; 9 randomize klinik çalışma
- İyileşen ülser insidansı ($p = 0.32$), minör ve major ampütasyon oranları ($p=0.91$, $p=0.14$) ve yan etki oranında ($p=0.99$) standart tedavi ve HBOT arasında anlamlı farklılık saptanmamış; ancak HBOT grubunda ülser alanında anlamlı olarak daha fazla küçülme tespit edilmiş ($p=0.04$)
- HBOT'nin klinik olarak faydalı olabilecek destek tedavisi olarak değerlendirilebileceği belirtilmiş



Efficacy of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers: An updated systematic review and meta-analysis

Zhiming Zhang¹, Wenjing Zhang², Yuqi Xu³, Dewu Liu⁴

- Toplam 20 randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiş
- HBOT ile iyileşme oranları ($p < 0.0001$), iyileşme süreleri ($p < 0.001$) ve amputasyon oranları ($p < 0.01$) üzerine olumlu etki saptanmış

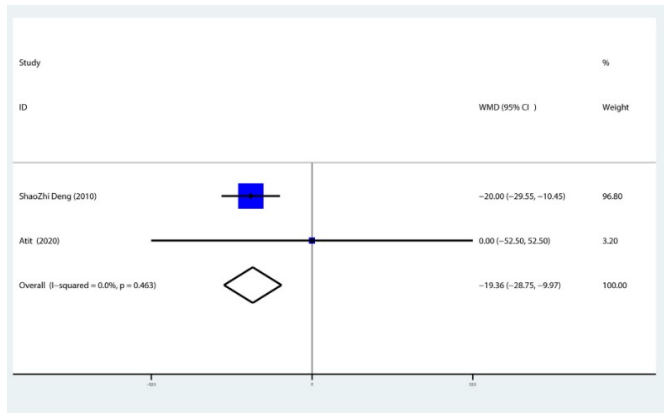


Fig. 4. Forest plot of the meta-analysis on healing time.

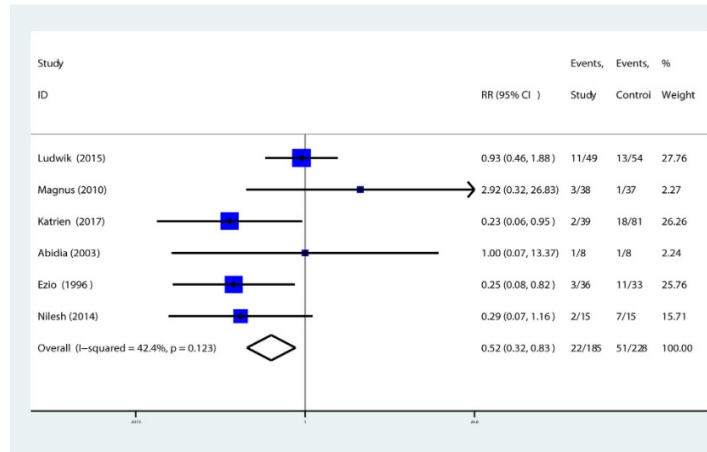


Fig. 6. Forest plot of the meta-analysis on major amputation.

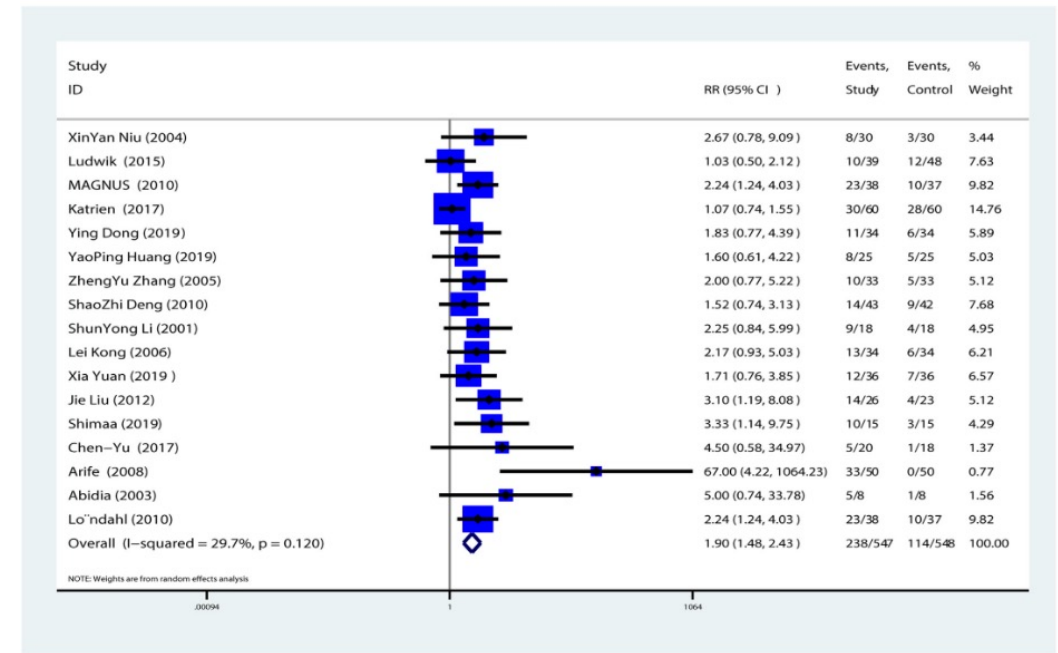


Fig. 5. Forest plot of the meta-analysis on healing rate.

A clinical practice guideline for the use of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers

Enoch T Huang, Jaleh Mansouri, M Hassan Murad, Warren S Joseph, Michael B Strauss, William Tettelbach, Eugene R Worth, UHMS CPG Oversight Committee

EXECUTIVE SUMMARY: Recommendations for the use of hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot ulcers

RECOMMENDATION 1: In patients with Wagner Grade 2 or lower diabetic foot ulcers, we suggest against using hyperbaric oxygen therapy (very low-level evidence in support of HBO₂, conditional recommendation).

RECOMMENDATION 2: In patients with Wagner Grade 3 or higher diabetic foot ulcers that have not shown significant improvement after 30 days of treatment, we suggest adding hyperbaric oxygen therapy to the standard of care to reduce the risk of major amputation and incomplete healing (moderate-level evidence, conditional recommendation).

RECOMMENDATION 3: In patients with Wagner Grade 3 or higher diabetic foot ulcers who have just had a surgical debridement of an infected foot (e.g., partial toe or ray amputation; debridement of ulcer with underlying bursa, cicatrix or bone; foot amputation; incision and drainage [I&D] of deep space abscess; or necrotizing soft tissue infection), we suggest adding acute post-operative hyperbaric oxygen therapy to the standard of care to reduce the risk of major amputation and incomplete healing (moderate-level evidence, conditional recommendation).

- Wagner Evre 2 ve altındaki diyabetik ayak ülserlerinde hiperbarik oksijen tedavisi önerilmemekte
- Wagner Evre 3 ve üzeri 30 günlük tedaviye rağmen yeterli yanıt görülmeyen veya erken dönem cerrahi debridman uygulanmış diyabetik ayak enfeksiyonlarında post-operatif tedavi olarak hiperbarik oksijen tedavisinin standart tedaviye eklenmesi önerilmekte

Efficiency of Hyperbaric Oxygen Therapy in Diabetic Foot Ulcers Based on Wagner Classification

Ahmet Erdoğan¹, Arife Polat Düzgün², Kubra Erdoğan³, Murat Bulut Özkan⁴, Faruk Coşkun²

Table 1

Comparison of 2 groups of patients that respectively were and were not administered hyperbaric oxygen therapy according to demographic, laboratory, and additional medical situations (N = 130)

	HBOT Administered Mean/Std. Value	HBOT Not Administered Mean/Std. Value	p Value
Age	58.35 ± 10.53	66.41 ± 11.17	.001
Years of diabetes	14.45 ± 8.25	16.17 ± 9.04	.497
HbA1C	8.93 ± 2.53	8.49 ± 1.61	.546
ESR	57.33 ± 30.51	76.36 ± 33.51	.001
CRP	43.73 ± 75.11	69.94 ± 69.52	.047
Sex	15 F/56 M	16 F/43 M	.536
	Present/Total(%)	Present/Total(%)	
HT	37/71(52.11%)	47/59(79.66%)	.002
COPD	1/71(1.40%)	9/59(15.25%)	.005
PAD	36/71(50.70%)	44/59(74.57%)	.007
CKD	7/71(9.85%)	13/59(22.03%)	.086
Neuropathy	64/71(90.14%)	51/59(86.44%)	.587
Retinopathy	21/71(29.57%)	23/59(38.98%)	.271

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; F, female; HBOT, hyperbaric oxygen therapy; HT, hypertension; M, male; PAD, peripheral arterial disease; Std., standard.

- Toplam 130 hasta,
- 2 grup (HBOT uygulanan vs uygulanmayan)
- Wagner Evre 2 ve 5 de ülser iyileşme oranlarında anlamlı fark yok
saptanmazken evre 3 ve 4 de HBOT grubunda daha yüksek oranda iyileşme saptanmış

Table 2

Fisher's exact test analysis of healing status of wounds of patients who were graded according to the Wagner classification based on administration of hyperbaric oxygen therapy (N = 130)

Wagner Stage	HBOT Administration	Healing Status of Ulcer			p Value	
		Healed	Nonhealing	Total		
Grade 2	Was HBOT administered?	Yes	14	0	14	—
		No	5	0	5	
	Total		19	0	19	
Grade 3	Was HBOT administered?	Yes	35	5	40	.017
		No	7	6	13	
	Total		42	11	53	
Grade 4	Was HBOT administered?	Yes	11	2	13	.003
		No	12	22	34	
	Total		23	24	47	
Grade 5	Was HBOT administered?	Yes	0	4	4	—
		No	0	7	7	
	Total		0	11	11	
Total	Was HBOT administered?	Yes	60	11	71	.001
		No	24	35	59	
	Total		84	46	130	

Abbreviation: HBOT, hyperbaric oxygen therapy.

Hyperbaric oxygen therapy for chronic diabetic foot ulcers: An overview of systematic reviews

Li Wenhui¹, Fu Changgeng², Xu Lei³, Yang Baozhong², Liu Guobin⁴, Fan Weijing⁵

- Toplam 11 sistematik derleme/meta-analiz
- Sadece 1 sistematik derlemede metodolojik kalite yüksek; 7 derlemede kalite orta; 1 derlemede kalite düşük ve 2 derlemede ise kalite kritik düşük (AMSTAR 2 ile metodolojik kalite değerlendirme)
- Sadece 13 sonlanım için orta derecede kanıt düzeyine sahip öneri (GRADE ile değerlendirme)
- Sadece 5 çalışmada düşük düzeyde taraf tutmaya sahip (ROBIS ile değerlendirme)

Conclusions: There is limited clinical evidence to support hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers, it is not recommended to routinely apply hyperbaric oxygen therapy to all patients with diabetic foot ulcers, especially those with non-ischemic diabetic foot ulcers. Hyperbaric oxygen therapy has certain potential to promote ulcer healing and reduce amputation rate in patients with ischemic diabetic foot ulcers, but due to the low quality and small quantity of the SRs/MAs supporting these results, high-quality studies with rigorous study designs and larger samples are needed before widespread recommendations can be made.

- Özellikle **iskemik** diyabetik ayak yaralarında hiperbarik oksijen tedavisinin ülser iyileşmesine katkıda bulunarak amputasyon oranlarını azaltabileceği belirtilmekle
- Ancak daha yüksek kalitede ve iyi tasarlanan çalışmalara ihtiyaç mevcut

Diyabetik Ayak Yarası ve İnfeksiyonunun Tanısı, Tedavisi ve Önlenmesi: Ulusal Uzlaşı Raporu

*Diagnosis, Treatment and Prevention of Diabetic Foot Wounds and Infections:
Turkish Consensus Report*

Neşe Saltoğlu¹, Önder Kılıçoğlu², Selçuk Baktıroğlu³, Zeynep Oşar-Siva⁴, Şamil Aktaş^{3,5}, Muzaffer Altındaş⁶, Caner Arslan⁷, Turan Aslan¹, Selda Çelik⁸, Aynur Engin¹, Haluk Eraksoy¹, Önder Ergönül¹, Bülent Ertuğrul¹, Serdar Güler⁹, Ayten Kadanalı¹, Lütfiye Mülazımoğlu¹, Nermin Olgun⁸, Oral Öncül¹, Ali Öznur², İlhan Satman¹⁰, İrfan Şencan¹¹, Özlem Tannöver¹², Özge Turhan¹, Abdullah Kemal Tuynun⁷, Hasan Tüzün⁷, Ahmet Çınar Yastı¹³, Temel Yılmaz¹⁴

Soru 2: Diyabetik Ayak İnfeksiyonlarında Hiperbarik Oksijen Neden Kullanılır?

HBO'nun DAİ'lerde yardımcı bir tedavi olarak kullanılmasının sağladığı yararları vurgulayan randomize çalışmalar bulunmaktadır. HBO, DAİ'lerde iyileşme oranlarını artırmakta (125-128), iyileşme süresini kısaltmakta (126), amputasyon oranlarını düşürmektedir (129,130). Bu yönde yapılan sistematik analizlerde HBO'nun DA yarasının iyileşmesini artırdığı ortaya konulmakla birlikte çalışmaların sayıca yetersizliğine, çalışma tasarımlarındaki sorunlara, HBO tedavisi olanaklarının kısıtlılığına ve maliyetinin yüksek olduğuna değinilmektedir (131-136). Bununla birlikte ülkemizde HBO olanakları, başka ülkelerdekilerle karşılaştırılamayacak kadar çok sayıda ve yaygın durumdadır (137). HBO tedavi ücreti bu raporun yayımlandığı tarih itibarıyla seans başına 55 TL olup, Batı ülkelerinin neredeyse onda biri düzeyindedir ve sosyal güvenlik sistemi tarafından karşılanmaktadır (138).

Soru 3: Diyabetik Ayak Yarasında Hiperbarik Oksijen Nasıl Kullanılır?

DA yarası indikasyonunda HBO tedavisi 2-3 ATA'lık basınçlarda günde bir kez toplam iki saatlik bir seans boyunca uygulanır. İlk değerlendirme 30. seansta yapılır ve yarar görülmesi halinde 30 seans daha uygulanır. Ağır hipoksi ve infeksiyon koşullarında günde birden fazla seans uygulanabilir.



HBO, DAİ'lerde bir yardımcı tedavi yöntemi olarak kullanılır. Tek başına uygulanacak bir alternatif tedavi yöntemi değildir. Diğer cerrahi ve tıbbi tedavilerle birlikte uygulanmasına bir engel yoktur. Bununla birlikte aynı ortama alınan hastalarda çapraz infeksiyon riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Journal of Wound Care
Safe Use of Hyperbaric Oxygen Therapy in Diabetic Foot Ulcer: Recommendations on
Management with Analysis of 100 Patients
--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	jowc.2022.0025
Full Title:	Safe Use of Hyperbaric Oxygen Therapy in Diabetic Foot Ulcer: Recommendations on Management with Analysis of 100 Patients
Short Title:	Safe Use of Hyperbaric Oxygen Therapy in Diabetic Foot Ulcers
Article Type:	Original research
Keywords:	side effect; hyperbaric oxygen therapy; diabetic foot ulcer; chronic wounds; safe use

- Retrospektif , 2018-2020 yılları arasında, Ege Üniversitesi Diyabetik Ayak Konseyinde değerlendirilerek HBOT önerilen toplam 100 hasta
- Ortalama yaş 63.1; E/K oranı 3:1; HT en sık eşlik eden komorbidite (%67)
- Yan etki sadece %6 hastada;
- En sık yan etki kapalı alana bağlı korku/intolerans,
- Orta kulak ameliyat öyküsü bulunan 1 hastada kulakta rahatsızlık hissi ile birlikte toplam 5 hastada tedavi sonlandırılmak zorunda kalınmış
- %35 hastada Evre 4 ülser
- %62 hastada per-operatif dönemde HBOT
- 58/81 doku-sürüntü örneğinde üreme+
- Ortalama HBOT süresi 27.1 seans (2.4 ATA, 30 dakikalık 30 seans rutin protokol)

Hiperbarik Oksijen Tedavisi Yan Etkiler

- Minör Yan Etkiler

- i. Orta kulak barotravması
- ii. Geçici miyopi
- iii. Klostrofobi

- Major Yan Etkiler

- i. Akciğer Ödemi
- ii. Konjestif Kalp Yetmezliği Dekompansasyonu
- iii. Nöbet

Ozon Tedavisi

%0.5-%5 ozon (O₃) içeren
ozon/oksijen gaz karışımının
topikal veya sistemik olarak
Uygulanması şeklinde



Ozon tedavisi

- Topikal uygulama
 - i. Torbalama
 - ii. Ozonlanmış yağın yara üzerine uygulanması



- Sistemik uygulama
 - i. Hastadan alınan venöz kan, ozonoksijen ile karıştırılıp intravenöz olarak verilmesi

Ozon Tedavisi Endikasyonları

- Damar dolaşım bozuklukları
- Diyabet
- Metabolik sendrom
- Kolit
- Romatizmal hastalıklar
- Kronik yorgunluk sendromu
- Hipotiroidi
- Ani işitme kaybı, kulak çınlaması
- Uyku bozuklukları
- Kanserde destek tedavisi
- Yanıklar vb..

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of Ozone–Oxygen Therapy for the Treatment of
Diabetic Foot Ulcers

Julio Wainstein, M.D.¹, Ze'ev Feldbrin, M.D.², Mona Boaz, Ph.D.³, and Ilana Harman-Boehm,
M.D.⁴

- Wagner Evre 2, 3 veya 4 diyabetik ayak yarası olan toplam 61 hasta
- Standart + Ozon tedavi grubu: (n:32)
Plasebo (Standart tedavi) grubu: (n:29)
- Randomize çift kör plasebo kontrollü çalışma
- Per-protocol grubunda tamamen yara kapanma oranı ozon tedavi grubunda daha yüksek (%81 vs %44, p=0.03)

Abstract

Background: Diabetic foot ulcers are associated with significant morbidity. Conventional treatment modalities are often of limited success in promoting complete wound closure. The aim of the present study was to examine the efficacy of noninvasive ozone–oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers.

Methods: Diabetes patients with a Wagner classification stage 2 or 3 ulcer or a stage 4 ulcer after debridement of at least 8 weeks in duration were included in this double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Patients received conventional treatment in combination with either ozone–oxygen treatment or sham treatments for 12 weeks, and after an additional 12 weeks, wound status was re-examined.

Results: In total, 61 patients (62% male, 62.6±9.8 years old) participated in the study; 32 were randomized to ozone treatment, and 29 to placebo. The proportion of subjects with full wound closure did not differ significantly by treatment assignment (41% vs. 33%, $P=0.34$). Among the 34 subjects who completed the study per protocol (PP) (16 in the ozone group, 18 in the placebo group), a significantly higher rate of complete wound closure was observed in the ozone group (81% vs. 44%, $P=0.03$). Among PP patients with wound size ≤ 5 cm², the rate of total wound closure was 100% versus 50% in the sham treatment group ($P=0.006$). A nonsignificant, 55.5% relative increase in healed wound area was detected in the ozone group versus the placebo group (4.2 ± 4.9 cm² vs. 2.7 ± 1.5 cm², $P=0.23$).

Conclusions: Among PP patients, ozone treatment in addition to conventional treatment was superior to conventional treatment alone in promoting the complete healing of diabetic foot ulcers.

Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen–ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers

Jing Zhang ¹, Meiping Guan ¹, Cuihua Xie ¹, Xiangrong Luo ¹, Qian Zhang ¹, Yaoming Xue ¹

- Wagner 2-4, Tip 2 diyabetli toplam 50 hasta
- Kontrol grubu : Standart tedavi ile Standart tedavi ile birlikte Oksijen/ozon uygulanan grup
- 20 günlük tedavi sonrası yara boyutlarında küçülme ozon tedavisi uygulanan grupta daha belirgin

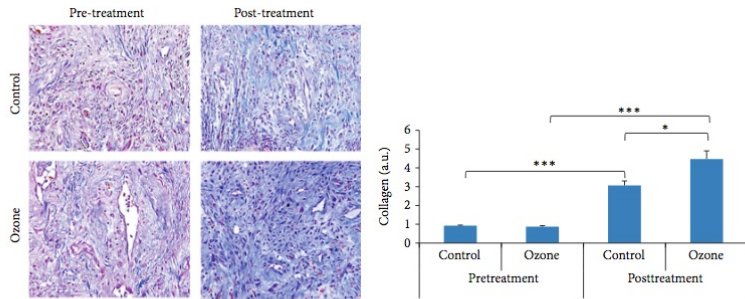


FIGURE 3: Collagen fibers in tissue specimens by Masson's staining ($\times 40$). Before treatment there was no difference in collagen fibers between the ozone group and the control group (0.92 ± 0.04 versus 0.88 ± 0.05 , $P = 0.433$). After treatment there were more collagen fibers than before in both groups ($P < 0.001$). The collagen fibers were significantly more in the ozone group than in the control group (4.48 ± 0.43 versus 3.07 ± 0.23 , $P = 0.012$). * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$.

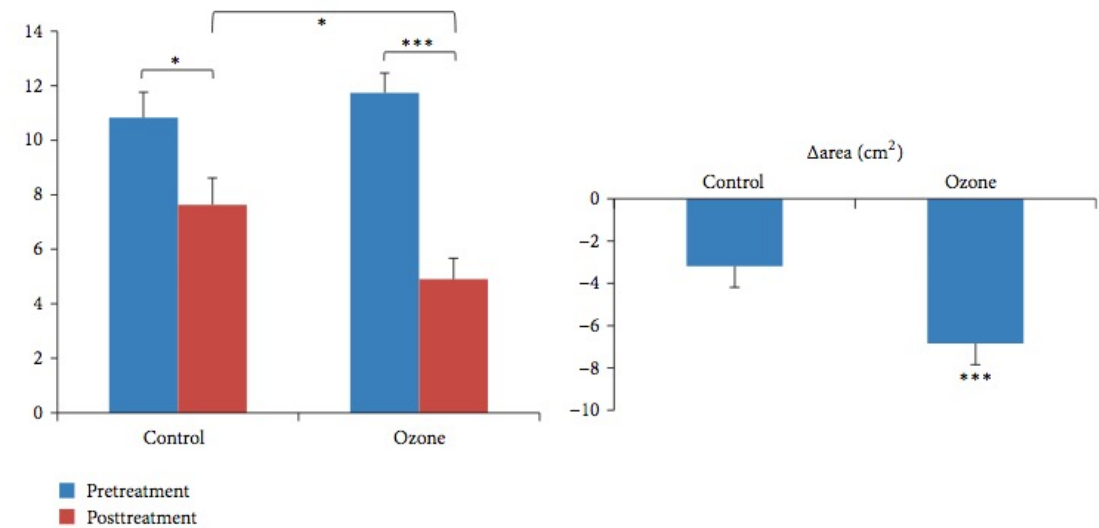


FIGURE 2: Wound size reduction (cm^2 , $\bar{x} \pm s$). Before treatment there was no significant difference in ulcer area between the ozone group and the control group (11.74 ± 0.72 versus 10.82 ± 0.93 , $P = 0.439$). After treatment the ulcer area in both groups was significantly smaller than before. The wound area reduction (Δarea) was significantly more in the ozone group than in the control group (6.84 ± 0.62 versus $3.19 \pm 0.65 \text{ cm}^2$, $P < 0.001$). * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$.

Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers

Jing Zhang¹, Meiping Guan¹, Cuihua Xie¹, Xiangrong Luo¹, Qian Zhang¹, Yaoming Xue¹

Olası mekanizma ozon tedavisinin yara dokusundaki büyüme faktörlerini arttırması olarak düşünölmekte (PDGFR, VEGF, TGF-B)

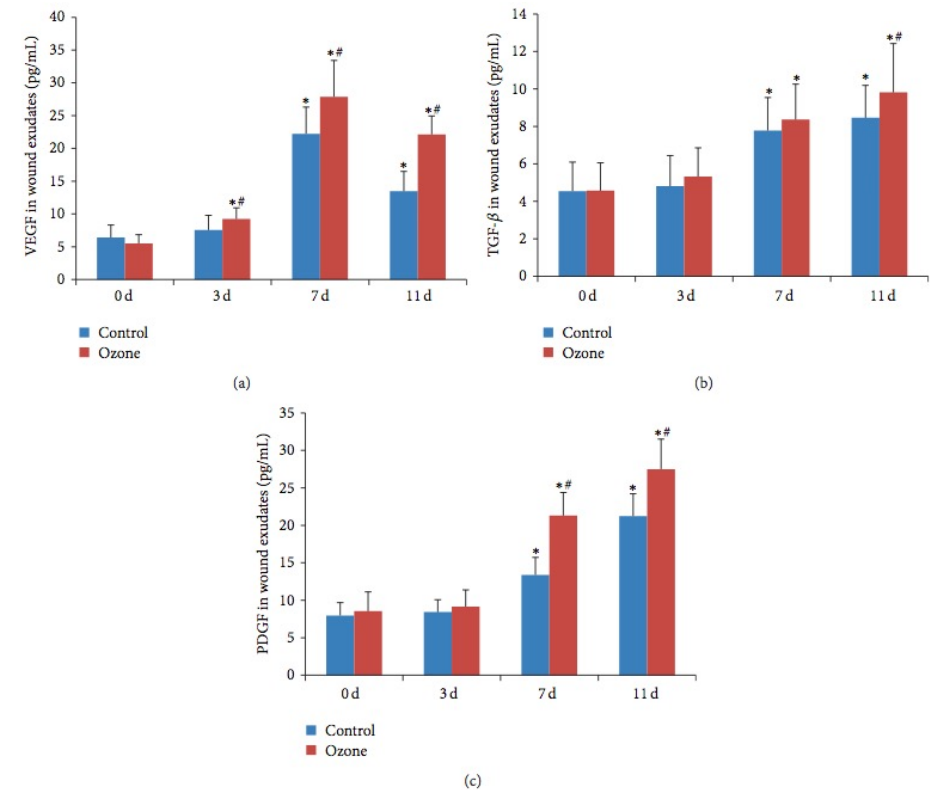


FIGURE 4: Changes of growth factors in wound exudates at 0, 3, 7, and 11 d after treatment. (a) VEGF levels (pg/mL) in wound exudates significantly increased in both groups after treatment. (b) TGF-β levels (pg/mL) in wound exudates significantly increased in both groups at 7 d and 11 d after treatment. And at 11 d ozone group has higher TGF-β level than control. (c) PDGF levels (pg/mL) in wound exudates significantly increased at 7 and 11 d after treatment in both groups with higher levels in ozone group than in control. * $P < 0.05$ versus the same group at day 0. # $P < 0.05$ versus control group at the same day.

Diyabetik Ayak Yarası ve İnfeksiyonunun Tanısı, Tedavisi ve Önlenmesi: Ulusal Uzlaşı Raporu

Diagnosis, Treatment and Prevention of Diabetic Foot Wounds and Infections: Turkish Consensus Report

Neşe Saltoğlu¹, Önder Kılıçoğlu², Selçuk Baktıroğlu³, Zeynep Oşar-Siva⁴, Şamil Aktaş^{3,5}, Muzaffer Altındaş⁶, Caner Arslan⁷, Turan Aslan¹, Selda Çelik⁸, Aynur Engin¹, Haluk Eraksoy¹, Önder Ergönül¹, Bülent Ertuğrul¹, Serdar Güler⁹, Ayten Kadanalı¹, Lütfiye Mülazımoğlu¹, Nermin Olgun⁸, Oral Öncül¹, Ali Öznur², İlhan Satman¹⁰, İrfan Şencan¹¹, Özlem Tannöver¹², Özge Turhan¹, Abdullah Kemal Tuynun⁷, Hasan Tüzün⁷, Ahmet Çınar Yastı¹³, Temel Yılmaz¹⁴

Soru 7: Ozon Uygulamasının Diyabetik Ayak Yaralarının Tedavisindeki Yeri Nedir?

Ozon uygulamasının DA yaraları üzerine etkilerini ve bu hastalardaki etkinliğini ortaya koyacak yeterli kanıt bulunmamaktadır (143,144). Günümüzde var olan kanıtlar ışığında DA yaralarında ozon tedavisi önerilmez. Ozon uygulamasına bağlı ciddi komplikasyonlar gelişebileceği belirtilmiştir (145). Diyabeti olan hastalarda ozon uygulaması gibi alternatif tedavi yaklaşımlarının standard tedaviyi geciktirebileceği veya engelleyebileceği dikkate alınmalıdır (146).

Ozon uygulamasının diyabetik ayak yaraları üzerine etkilerini ve bu hastalardaki etkinliğini ortaya koyacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Multidisipliner Yaklaşım

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde de diğer üçüncü basamak merkezlerde olduğu gibi,

Dermatoloji, Endokrinoloji, Enfeksiyon Hastalıkları, Kalp Damar Cerrahisi, Nöroloji, Ortopedi ve Travmatoloji, Radyoloji, Pediatrik Endokrinoloji, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim ve Bilim Dalı öğretim üyeleri Diyabetik Ayak Konseyi'ni oluşturmuşlardır



Özet olarak;

- HBOT ve ozon tedavileri
diyabetik ayak yaralarında standart tedavi olarak değerlendirilmemeli,
seçili hasta gruplarında standart tedaviye ek olarak
yardımcı tedavi seçenekleri olarak ele alınmalı
- Diyabetik ayak yaraları multidisipliner yaklaşım ile değerlendirilmeli belirtilen alternatif
tedaviler standart tedavilerin uygulanma sürecini geciktirmemelidir

Teşekkürler...



Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörlerinin Rolü

Dr. Zerrin Yuluğkural

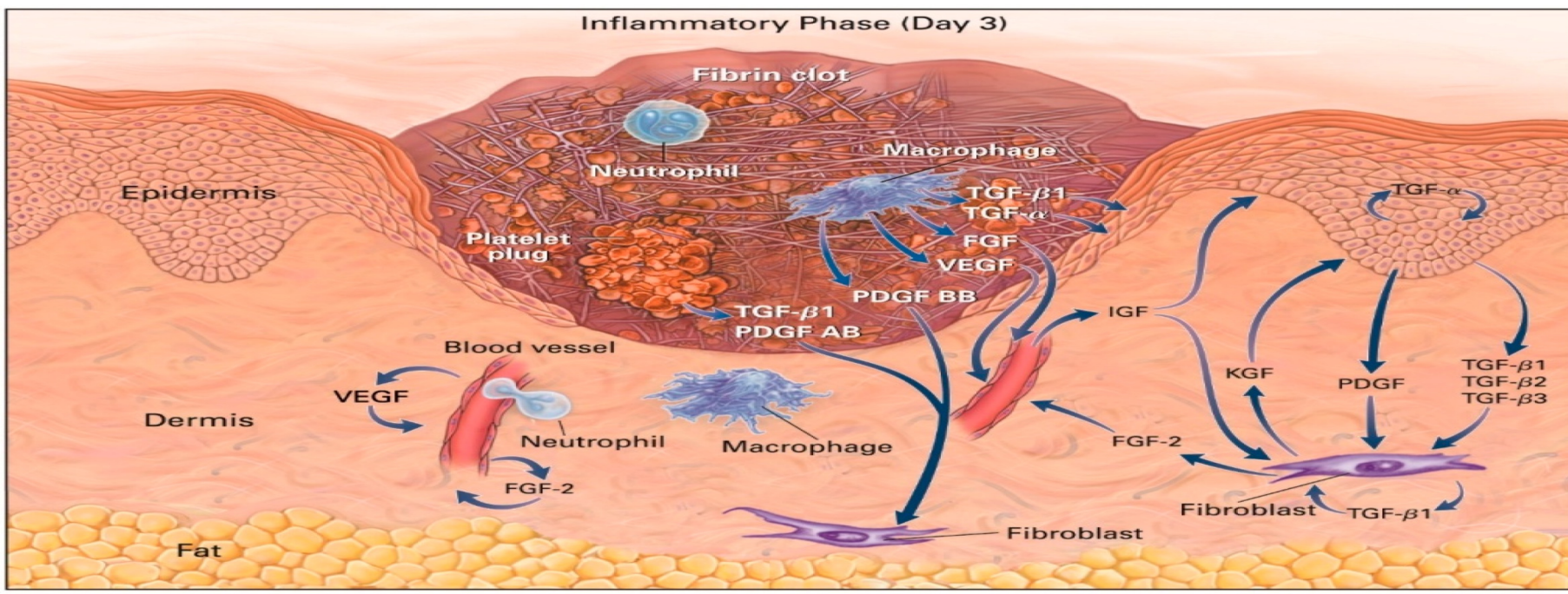
Antalya 2022

Yara iyileşmesi doğal bir süreç;

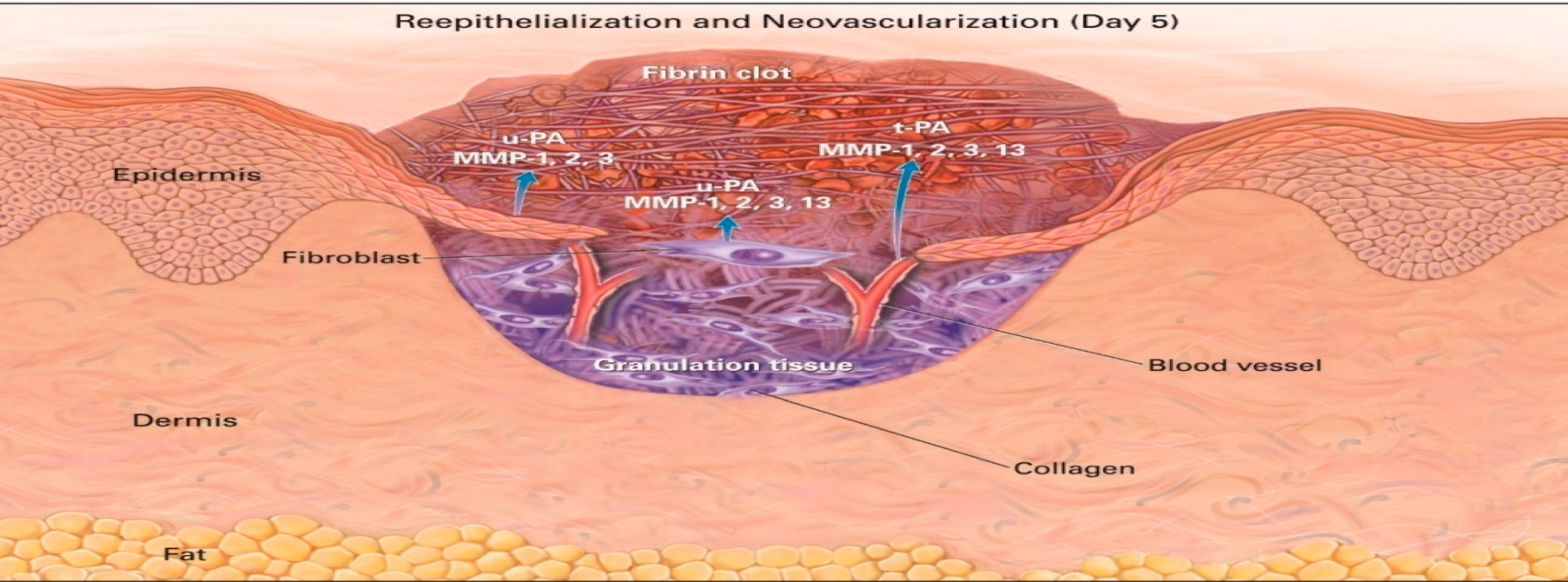
- Hemostaz ve inflamasyon (0-5 günler)
- Proliferasyon (5 günden 3 haftaya)
granülasyon
kontraksiyon
epitelizasyon
- Yeniden şekillenme (3 haftadan sonraki süreç)

Doku hasarı ardından

- Trombosit aktivasyonu
- Büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımı
- Fibroblast, keratinosit, endotel hücrelerinin aktivasyonu



A



B

Yaralanmadan 3 (**A**) ve 5 gün (**B**) sonraki cilt yaraları. Fibroblast büyüme faktörü (FGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), keratinosit büyüme faktörü (KGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi büyüme faktörleri) ve matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) ve plazminojen aktivatörü (PA) gibi proteazların hücre hareketi için gerekli olduğu düşünülür

Clark, RA Kutanöz yara iyileşmesi. *N. E J. Med.* 1999 , 341, 738-746

- Akut yara
sorunsuz, düzenli iyileşme
- Kronik yara
sorunlu, bozulmuş düzen,
büyüme faktörlerindeki eksiklik!
enflamasyon ve proliferasyonda uzama
zayıf yeniden epitelizasyon ve bozulmuş anjiyogenez
granülasyon dokuda eksiklik
uzamış yeniden şekillenme

sağlık kalitesi açısından sıkıntı
sağlık ekonomisinde ek yük

Kronik yaralar;

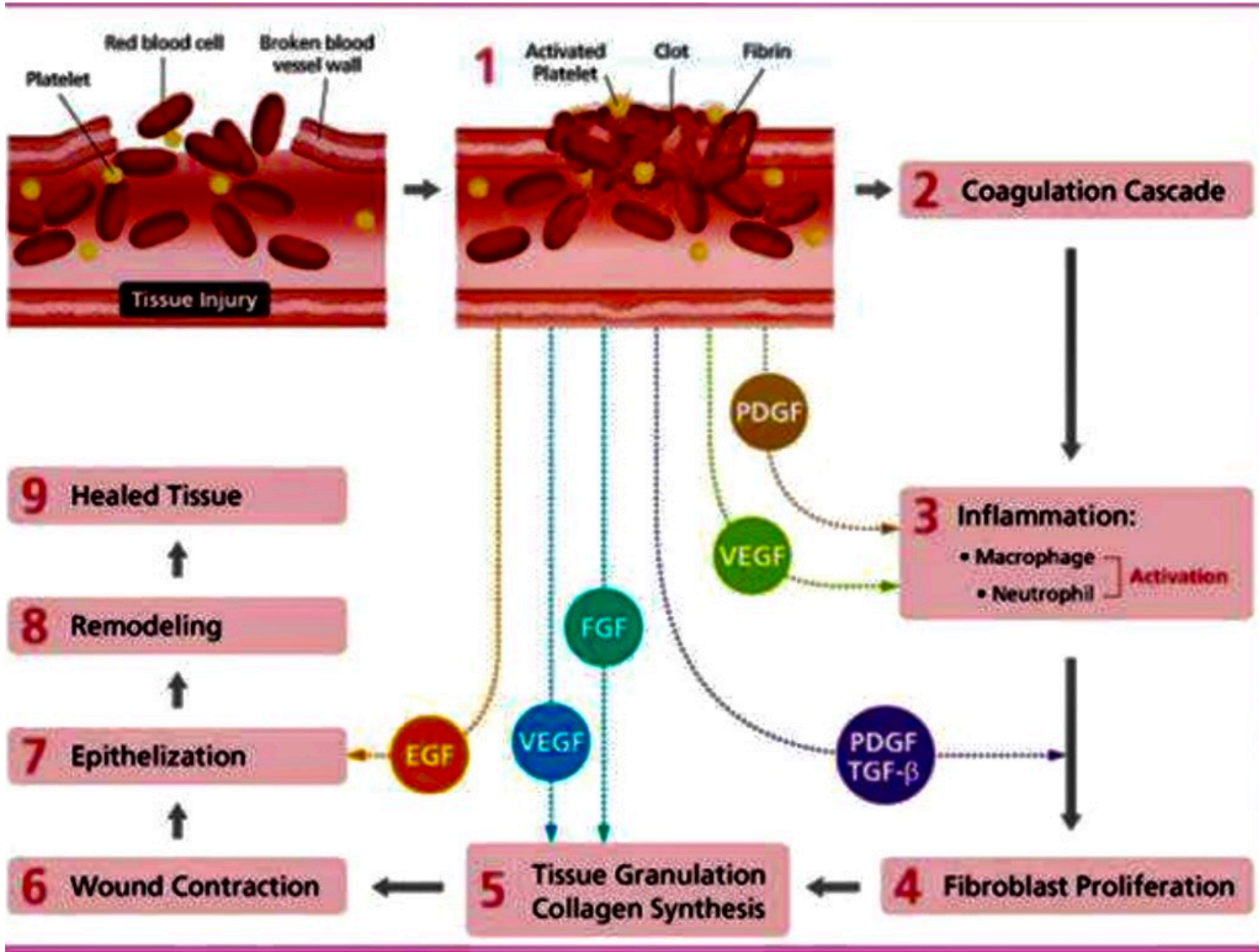
- Ölü doku
- Kontaminasyon/ yabancı cisim
- Anjiogenezde azalma
- Yara yüzeyinde bakteri yükü artışı sonucu biyofilm gelişimi
- Düzenli debridmanlar ile yara iyileşmesi için uygun alan oluşturmak

Etyoloji

- Diabetes mellitus
- Arteriovenöz bozukluklar
- Lenfatik sistem hastalıkları
- Bağ doku sorunları
- Obezite/malnutrisyon
- Kemoterapi/radyoterapi
- Mekanik etkiler
- Kronik hastalıklar
- Enfeksiyon

- Trombositten zengin plazma (PRP)
büyüme faktörlerini içeren ve uyaran bir kaynak olarak
- Rekombinant yolla üretilmiş çeşitli büyüme faktörleri
topikal/intralezyoner/sistemik

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



Topikal kullanım ile büyüme faktörleri;

- Hücre proliferasyonu ve anjiogeneizde artış sağlar

Platelet-derived growth factor (PDGF) (becaplermin)

- Nötrofiller, makrofajlar, fibroblastlar ve düz kas hücreleri gibi hücrelerin çoğalma ve kemotaksislerini arttırarak yara alanında inflamatuvar yanıtı başlatmak
- Yara iyileşmesinin epitelizasyon aşamasında, insülin growth faktör (IGF)-1 ve trombospondin-1 gibi büyüme faktörlerini uyarmak ve hareketliliğini arttırmak
- Jel form
- FDA onayı ile diabetik ayak ve kronik yarada kullanım
- Malignite riski?

- Plasebo/standart yara bakımı/rhPDGF karşılaştırmasında metaanaliz sonucu iyileşme daha iyi
- Diabetik ayakta etki belirgin
- Pahalı (maliyet etkinliği ülkeler ve ekonomileriyle orantılı)

Metabolism.2014 Oct;63(10):1304-13.

Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)

- İntradermal uygulama
- Randomize bir çalışmada plaseboya göre oldukça, kendi içinde 200/400mg doz için yüksek dozda yara iyileşmesinde daha iyi başarı

Zhang L, Chen J, Han C. A multicenter clinical trial of recombinant human GM-CSF hydrogel for the treatment of deep second-degree burns. Wound Repair Regen 2009; 17:685.

- Venöz ülserlerde kullanımda iki çalışma ile başarılı olduğu bildirimi

Marques da Costa R, Jesus FM, Aniceto C, Mendes M. Double-blind randomized placebocontrolled trial of the use of granulocytemacrophage colony-stimulating factor in chronic leg ulcers. Am J Surg 1997;173(3): 165-8.

Da Costa RM, Ribeiro Jesus FM, Aniceto C, Mendes M. Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose- ranging study of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with chronic venous leg ulcers. Wound Repair Regen 1999;7(1):17-25

- Bazı çalışmalarda ise plasebodan farksız bildirim

Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)

- Sistemik uygulama (im/iv/sc)

- Metaanalizde;

Yara iyileşmesi ve enfeksiyonun çözülmesinde etkisiz

Amputasyon ve alt ekstremitte cerrahisini azaltmakta etkili

Hastanede yatış süresini azaltmakta etkili

Cruciani M, Lipsky BA, Mengoli C, de Lalla F. Granulocyte-colony stimulating factors as adjunctive therapy for diabetic foot infections. Cochrane Database Syst Rev. 2013;17;(8):CD006810.

Epidermal Growth Faktör (EGF)

- Pek çok vücut sıvısında mevcut (kan, tükürük, gözyaşı, süt gibi)
- Trombositler, makrofajlar ve fibroblastlar tarafından üretilir
- Keratinositler, fibroblastlar, vasküler endotel ve düz kas hücreleri üzerine otokrin ve parakrin etki
- Hücre çekirdeğinde bulunan transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ile hücre çoğalması uyarır
- Granülasyonu artırma
- Neovaskülarizasyonu uyarma
- Epitelizasyonu artırma
- Miyofibroblast aktivasyonu
- Antienflamatuar, antiapoptotik, nörotrofik ve nöroprotektif etkinlik

- Intralezyoner uygulama (granülasyon dokusuna yakın)
haftada 3 kez
- Biyofilm ve proteaz aktivitesinden korunmak amacıyla derin doku uygulaması
- Enfeksiyon varlığında sorunlu
- Fibroblastları uyararak ve yara iyileşme hızını arttırarak etkili bir yara tedavisi sağlayabilir
- Amputasyon oranını azaltabilir

- Diabetis mellitus
- Dolaşım bozuklukları
- Kemik, tendon ekspozisyonu
- Kontralateral ekstremitte kaybı
- Amputasyon kararı
- Rekonstrüksiyonda sıkıntılı hastalar

- Topikal kullanımda kronik venöz ülserlerde ülser iyileşme ve küçülmesinde plaseboya göre istatistiksel olmasa da başarı

Falanga V, Eaglstein WH, Bucalo B, et al. Topical use of human recombinant epidermal growth factor (h-EGF) in venous ulcers. J Dermatol Surg Oncol 1992;18:604.

Fibroblast büyüme faktörü (FGF)

- Keratinositler, fibroblastlar, endotelial hücreler, düz kas hücreleri, kondrositler ve mast hücreleri kaynaklı
- Akut yara sırasında FGF-2 üretiminde artış, granülasyon dokusu oluşumu, yeniden epitelizasyon ve doku yeniden şekillenmesinden sorumlu
- Çeşitli ekstraselüler matriks bileşenlerinin sentezi ve birikimi ve artan keratinosit motilitesi

Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF)

- Birkaç üyeden oluşur
- VEGF-A gibi üyelerden biri yoluyla, biyolojik süreçler, erken anjiyogenez ve özellikle endotel hücre göçü.
- VEGF-A uygulamasının bir hayvan modelinde diyabetik iskemik uzuvlarda bozulmuş anjiyogenez sürecini düzelttiği ve diyabetik yaraların yeniden epitelizasyon sürecini iyileştirdiği bildirilmiştir

Song S-H, Lee M-O, Lee J-S, et al. Genetic modification of human adipose-derived stem cells for promoting wound healing. J Dermatol Sci. 2012;66:98–107.

Table 4. Showing application of growth factors and cytokines in wounds healing.

Growth factor	Brand name	Administration	Wound type
Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	Leukine	Subcutaneous injection	Chronic venous ulcers
Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor	Leucomax		Second-degree burns
Recombinant human platelet-derived growth factor	Regranex	Topical	Diabetic foot ulcers Pressure ulcers
Recombinant human vascular endothelial growth factor.	Telbermin	Topical	Diabetic foot ulcers
Recombinant human basic fibroblast growth factor.	N/A	Topical	Pressure ulcers

