



YARA BAKIMINDA BÜYÜME FAKTÖRLERİ

Dr. Cumhuri ARTUK

SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi

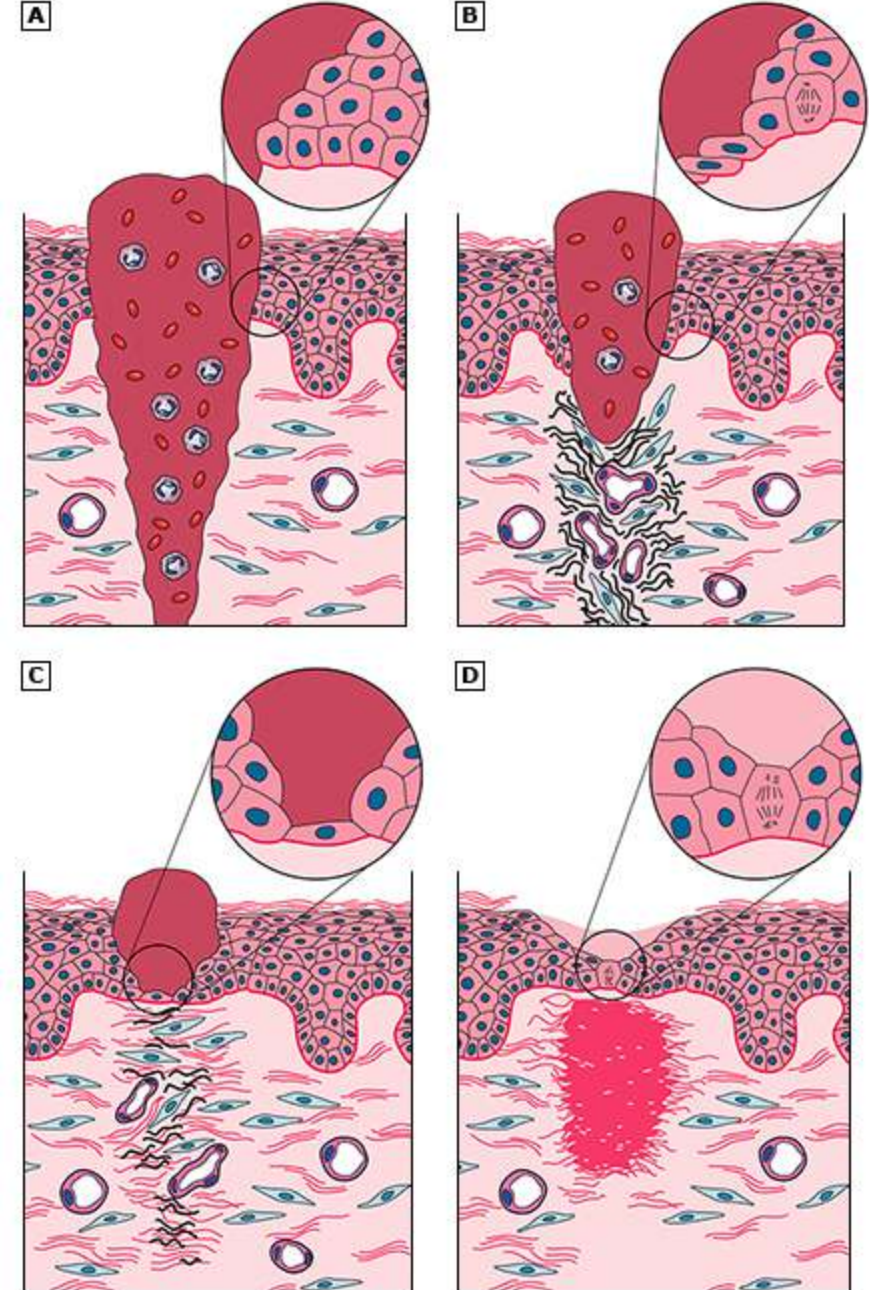
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

7. Türkiye EKMUD Uluslararası Kongresi

11 Mayıs 2018, Antalya

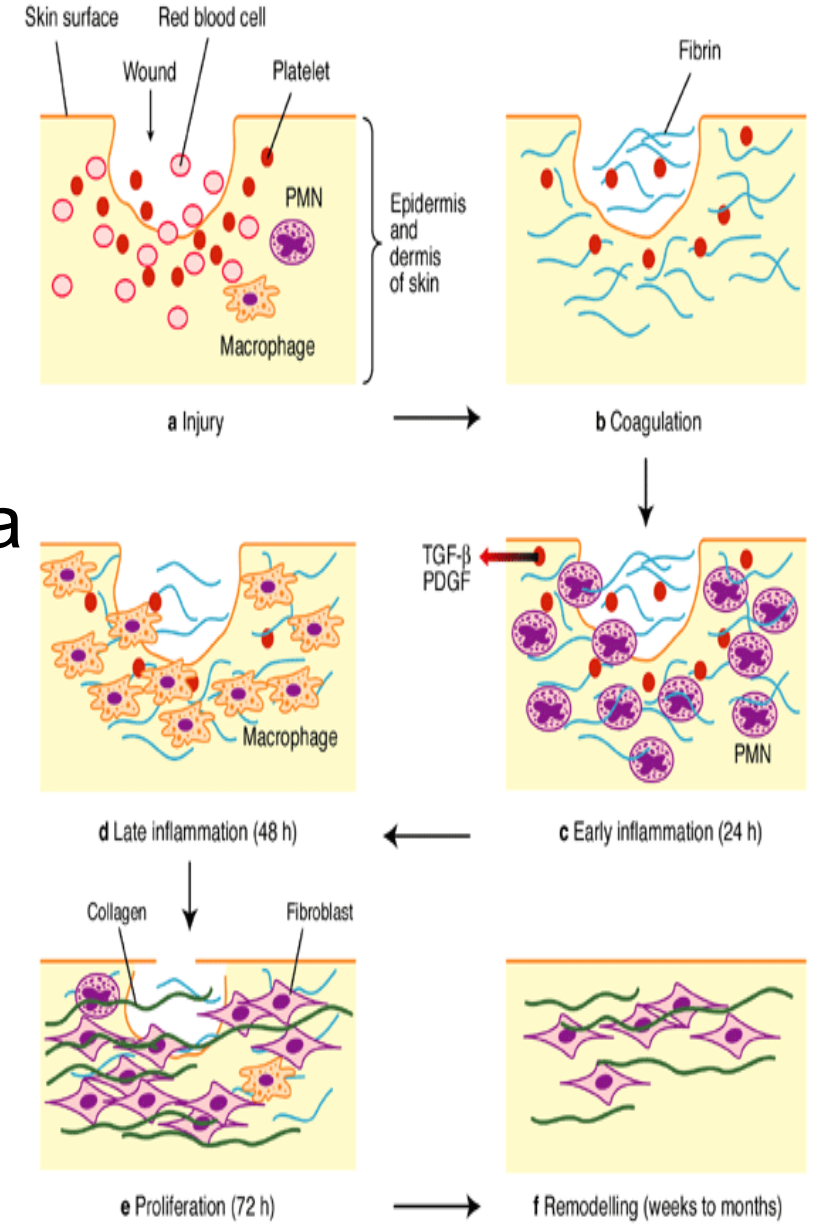
Tanım

- Yara iyileşmesi;
 - Doku hasarına hücresel yanıt olarak,
 - Keratinositlerin, fibroblastların, endotel hücrelerinin, trombositlerin aktivasyonu
 - Bu hücrelerin salgıladığı sitokin, büyüme faktörleri
 - Hemostaz sağlandıktan sonra,
 - Enflamasyon
 - Epitelizasyon
 - Fibroplazi
 - Maturasyon



Tanım

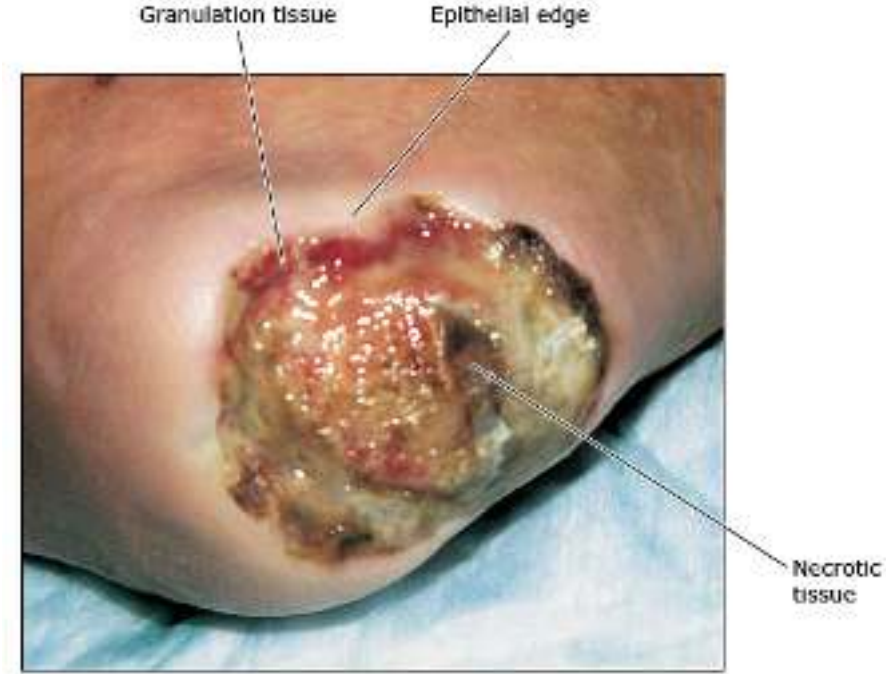
- Kronik yaralar;
- İyileşmeyen yara
- Enflamasyon ve proliferasyon fazında uzama
- Granülasyon dokusu ↘
- 30 gün (60 gün)



The phases of cutaneous wound healing

Tanım

- Kronik yaralar;
 - Ölü doku
 - Kontamine doku
 - Rezidu yabancı cisim
 - Anjiogenezin azalması
 - Hiperkerotik doku
 - Eksüda
 - Biyofilm oluşumu (yara yüzeyinde bakteri yükü artışı)
- Seri debridmanlar
 - Optimal yara iyileşmesi için uygun yara yatağı oluşturmak



Epidemiyoloji

- Alt ekstremitelerde kronik bir yara görülme prevalansı
 - Yaşlı toplumunda ➔ % 10-15
- Türkiye'de 2 milyon hasta
- ABD'de 5.7 milyon hasta/yıllık
 - 20 milyon \$ maliyet

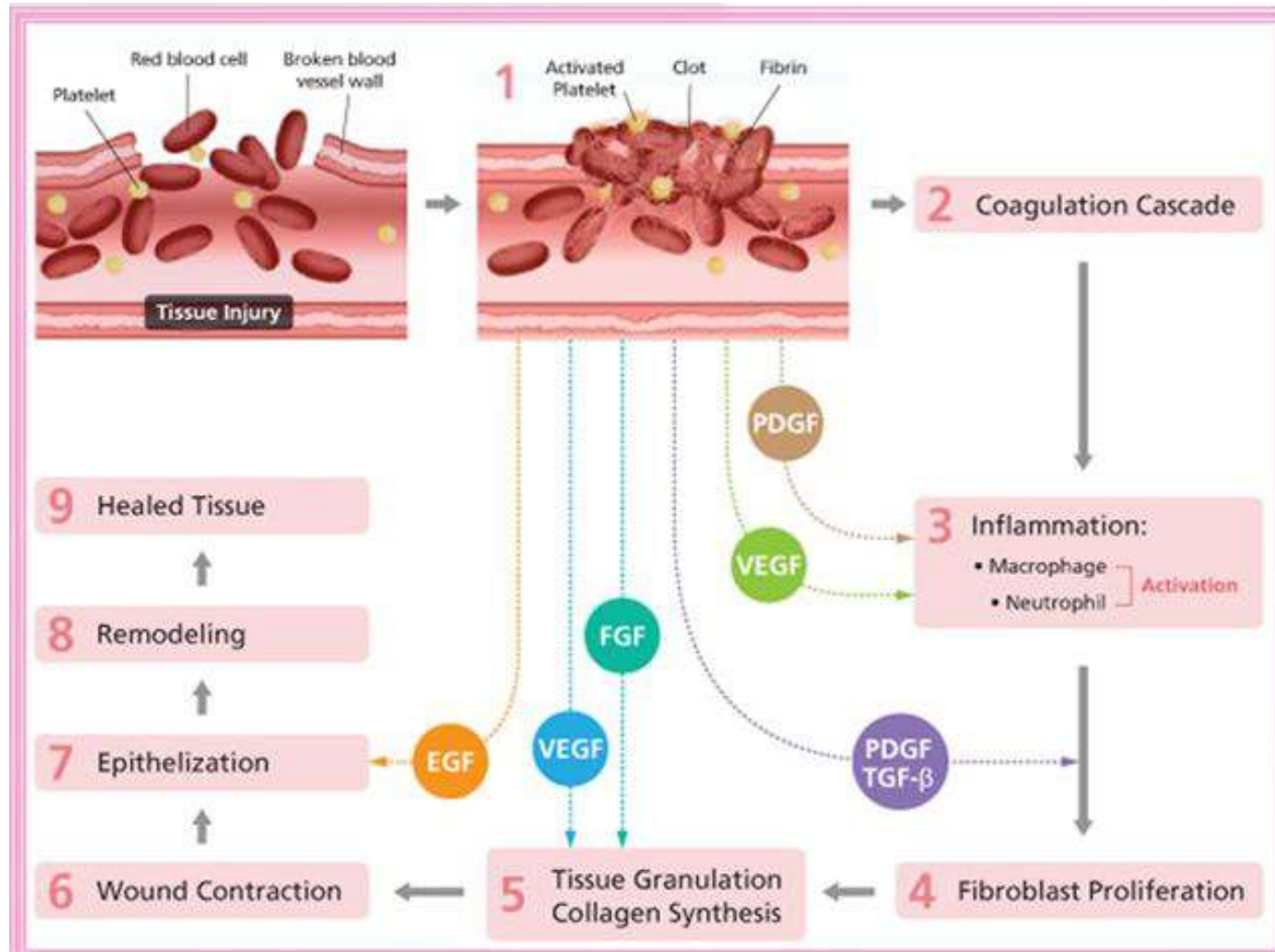
U.S Census Bureau, Economics and Statics Administration. Statistical brief. <http://www.census.gov/population/socdemo/statbriefs/agebrief.html>

*Frykberg RG, Banks J. Challenges in the treatment of chronic wounds. *Adv Wound Care*. 2015;(9):560-582*

Etiyoloji

- Diabetis Mellitus
- Arteriyel Yetmezlik
- Venöz Hastalıklar
- Lenfödem
- Böbrek Yetmezliği
- Bağ Dokusu Hastalıkları
- Radyasyon Hasarı
- Enfeksiyon
- Malnutrisyon
- Obesite
- Kemoterapi
- Bası Yarası

Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörleri



Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörleri ve Sitokinler

Cytokines	Cell Source						
	Platelets	Mast Cells	PMN	Monocytes/ Macrophages	Keratinocytes	Endothelium	Fibroblasts
TGF- β s	•	•	•	•	•	•	•
PDGF	•	•		•		•	•
EGF	•			•	•	•	•
TGF- α	•			•	•		•
VEGF	•	•	•	•	•	•	•
IGF-I	•			•			•
FGFs	•	•		•	•	•	•
Angiopoietin	•			•	•	•	•
FGF-7/KGF					•		•
Endothelin		•		•	•	•	
TNF- α		•	•	•	•	•	•
IL-1 β	•	•	•	•	•	•	•
IL-6		•		•	•	•	•
IL-4		•	•				
IL-8		•	•	•	•	•	•
IL-10		•		•			
SLPI		• ⁺	• ^r	• ^r	•		
MCP-1		• ⁺	•	•		•	•
MIP-1 α		•	•	•			•
MIP-2		•	•	•			•
IL-18		•	•	•	•		
IFN- α/β				•			•

Büyüme Faktörleri

	Kaynağı	Görevleri
PDGF	Makrofajlar, trombositler, endotel hücreleri, keratonosit, kondrositler, düz kas hücreleri	Makrofaj ve nötrofil kemotaksisi ve proliferasyonu, fibroblast proliferasyonu, anjiogenez stimülasyonu, remodellinge yardımcı olma
TGF- α	Makrofaj, epidermal hücreler	Nötrofillerin aktivasyonunu, fibroblastların mitogenezini ve anjiogenezin stimülasyonunu sağlar
TGF- β	Trombositler, makrofajlar, nötrofiller, lenfositler, birçok doku ve hücre	İnflamasyon, anjiogenez, reepitelizasyon ve bağ doku rejenerasyonu, kollajen sentezini uyarma
EGF	Trombosit, keratonosit, makrofaj, fibroblast	Epitel hücre ve fibroblast proliferasyonu, anjiyogenez ve kollejenaz aktivitesini uyarmak, reepitelizasyonu artırmak
FGF	Keratonosit, fibroblast, makrofaj, endotelial hücreler, düz kas hücreleri, kondrositler	Anjiogenezi uyarmak, endotel proliferasyonu ve motiliteyi artırmak, neovaskülarizasyonu hızlandırmak
VEGF	Endotelial hücreler, makrofaj, keratonosit, fibroblast, düz kas hücreleri	Anjiyogenez, sitokin sentez ve salınımı, düz kas hücre hiperplazisi, pıhtılaşma mekanizmasında rol oynar
IGF-I	Fibroblastlar, makrofajlar, hepatositler	PDGF ve FGF ile birlikte fibroblast proliferasyonunu uyarma, düz kas hücreleri, lenfositler ve kondrositler üzerinde uyarıcı etki yapma
TNF- α	Makrofajlar, T ve B hücreleri, büyük granüllü lenfositler	Fibroblast proliferasyonu, tümörler için sitotoksik

Sitokinler

	Kaynağı	Görevleri
IL-1, IL-2	Makrofaj, nötrofil, bakteriyel ürünler, immün kompleksler, gama interferon, prostoglandin	Hemostaz, kollajen sentezi, proliferasyonda görevli, kemotaktik özelliğiyle epitel hücreleri ve tüm lökositleri etkiler
IL-3	T lenfositler, makrofajlar	Hematopoezi uyarır
IL-4	T helper hücreleri	B hücreleri ve IgE sentezini uyarır
IL-5	Th ₂ lenfositler	B lenfosit ve eozinofil stimülasyonu
IL-6	Th ₂ lenfositler	İnflamasyon
IL-7	Kemik iliği	Pro-B ve pro-T hücrelerini uyarır
IL-8	Fibroblastlar, endotel hücreler, monositler	T hücreleri ve nötrofil için kemotaktik faktördür
IL-10	Th ₂ hücreleri	Th ₁ hücrelerinin interferon- γ ve diğer sitokinlerin sentezini inhibe eder
IL-12	B hücreleri ve makrofajlar	Interferon- γ sentezini uyarır ve IL-2 ile sinerjistir

Büyüme Faktörleri

Topikal kullanım

- Hücre proliferasyonunu ve anjiogenezi ↗
- Topikal büyüme hormon kullanımı içeren meta-analiz;
 - 28 çalışmada, 2365 hasta
 - 11 farklı büyüme hormonu
 - Platelet-derived growth factor, epidermal growth factor, vascular endothelial growth factor, human basic fibroblast growth factor...
 - Çalışmaların kalitesi ↘, bias riski ↗
 - Çalışmaların %50'e ➡ ilaç endüstrisi sponsor

Büyüme Faktörleri

Topikal kullanım



- 12 çalışmanın meta-analizinde;
 - Plasebo ile herhangi bir büyüme faktörü ➔ %35 & %53 iyileşme oranı
 - PDWHF (Platelet-derived wound healing formula) ve
 - %64 & %26, 2 çalışma
 - rhPDGF (becaplermin) ön planda
 - %48 & %33, 5 çalışma
- Ampütasyon oranlarıyla ilgili net ayrım yok
 - Sadece 2 çalışmada mevcut

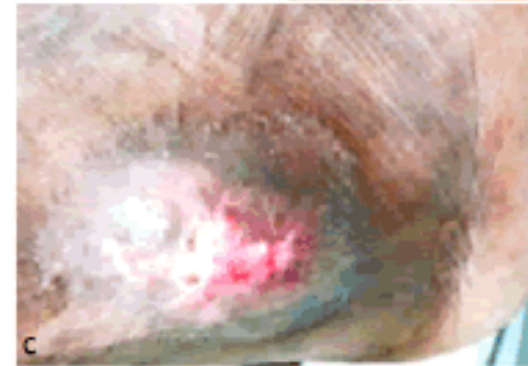
Platelet-derived growth factor (PDGF) (becaplermin)

- Jel formunda
- FDA onaylı, Diyabetik ayak ve kronik yarada
- Subkutan dokuya uzanan, enfekte olmayan diyabetik yarada
- Yeterli damar yapısına sahip olunmalı
- Düşük ihtimalli malignite riski
- Pazarlama sonra yapılan çalışmada
 - 3 tüp ve üzeri kullanımda
 - Sekonder maligniteye bağlı mortalite ↗



Fang RC, Galiano RD. A review of becaplermin gel in the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Biologics* 2008; 2:1.

Platelet-derived growth factor (PDGF) (becaplermin)



Efficacy of topical recombinant human platelet-derived growth factor for treatment of diabetic lower-extremity ulcers: Systematic review and meta-analysis



Xiao-hong Zhao, Hai-feng Gu, Zhe-rong Xu, Qin Zhang, Xue-ying Lv, Xiao-jun Zheng, Yun-mei Yang*

- 173 çalışmadan ➔ 6 randomize, kontrollü, 992 hasta
- rhPDGF & Standart yara bakımı & Plasebo
- Diğerlerine göre rhPDGF ile tedavide iyileşme ↗
- Diyabetik ayak ülser tedavisinde etkili
- Oldukça pahalı
- ABD, İngiltere, İsveç, İsviçre, Kanada ➔ maliyet-etkin
- Gelişmekte olan ülkelerde ➔ maliyeti ↗, kullanımı ↘

Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)

- İntradermal uygulanır
- 60 hastalık randomize çalışmada
- 200 µg, 400 µg veya plasebo
- 4 haftalık enjeksiyon sonrası 13. haftada değerlendirilmedi
- Yara iyileşmesi açısından GM-CSF grubu ↗
 - 200 µg → %57
 - 400 µg → %61
 - Plasebo → %19



Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)




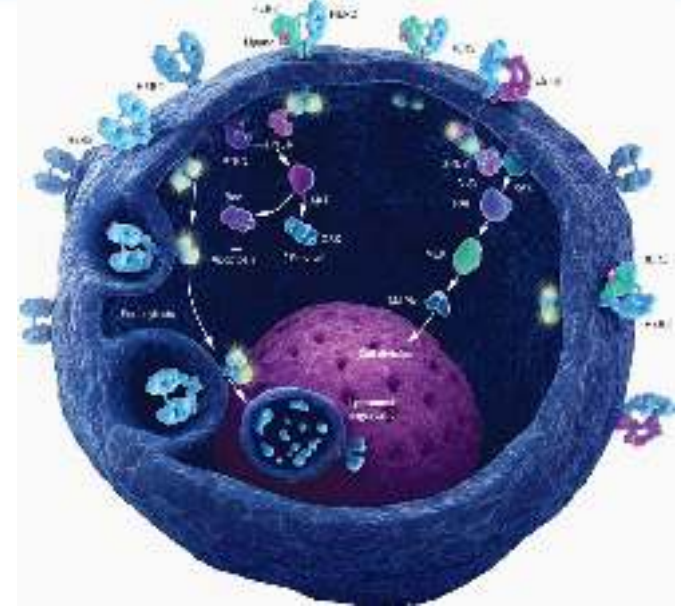
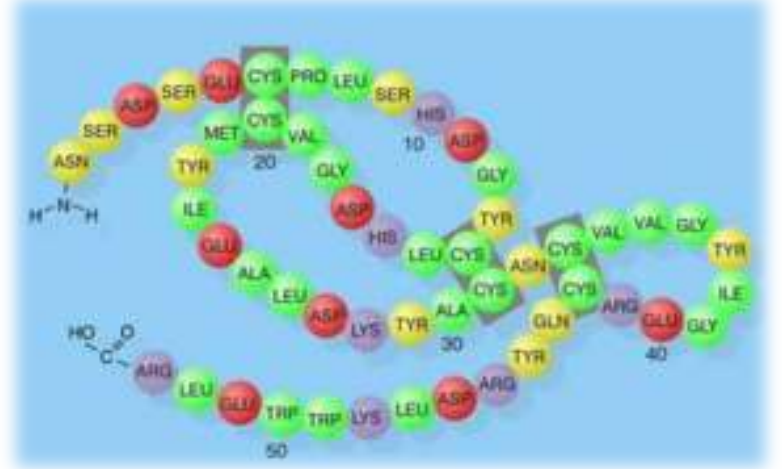
- 5 randomize çalışma, 167 hasta
- Farklı preparatlar, farklı dozlar, farklı zamanlarda
- Subkutan, IM, IV uygulamalar
- Enfeksiyon rezolüsyonu ve yara iyileşmesi üzerine ➔ Etkili değil
- Amputasyon dahil, alt ekstremitte cerrahisini ↘
- Hastanede yatış süresini ↘
- Antibiyotik kullanım süresini kısaltmıyor



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.

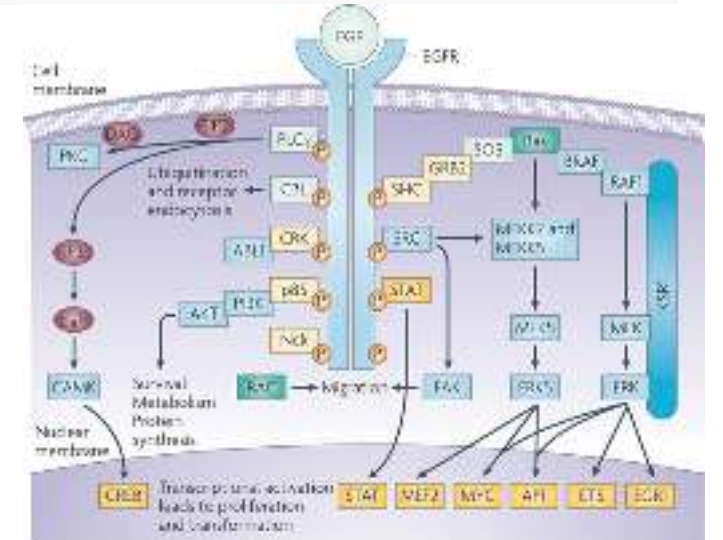
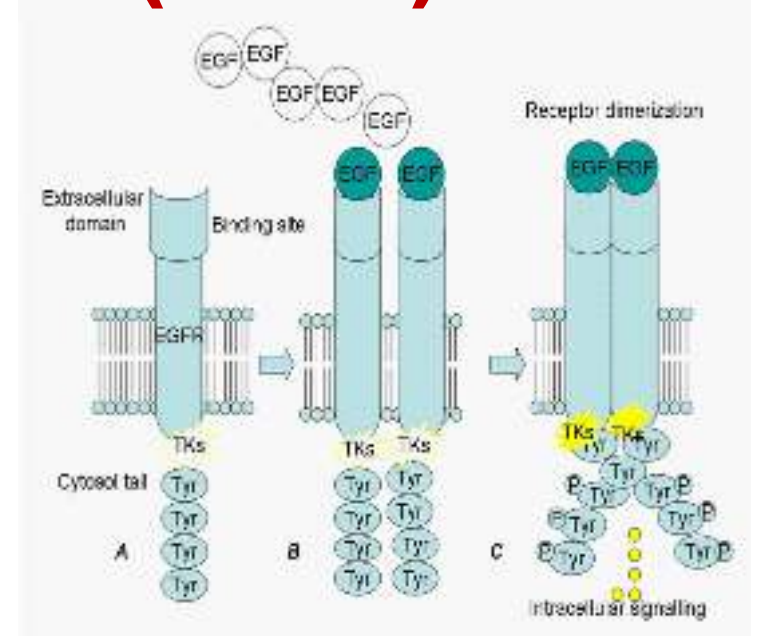
Epidermal Growth Faktör (EGF)

- İlk defa Stanley Cohen, 1962'de;
 - Fare sub-maksiller bezlerinden izole edilmiş
- 53 aminoaside sahip
- Yaygın olarak  tükürük bezlerinde
- Fibroblastlar, keratinositler ve vasküler endotelial hücrelerin;
 - Büyümesini ve çoğalmasını uyarır.



Epidermal Growth Faktör (EGF)

- Anjiogenez ↗
- Ekstrasellüler matrikste ↗
- Miyofibroblast aktivasyonu ile
 - Yara kontraksiyonunu
- Epitelyal hücrelerin göçü, çoğalması, gelişmesi
 - Yara alanının yüzeyinin yeniden kaplanması



EGF Endikasyonları

- Diabetis Mellitus
- Dolaşım
 - Makroanjiopati
 - Mikroanjiopati
- Kemik, tendon ekspozisyonu
- Kontralateral ekstremitte kaybı
- Amputasyon kararı
- Rekonstrüksiyonda sıkıntılı hastalar



Epidermal growth factor (EGF)

Topikal kullanım

- Yüzeysel EGF uygulamasında;
 - Yara yüzeyindeki biyofilm
 - Yara eksudasındaki proteazlar
- } EGF'yi yıkar
- Çevre dokulara geçemez
 - Granülasyon dokusu yaranın derin dokularında oluşmakta...

Human recombinant epidermal growth factor (hr-EGF)

Topikal kullanım

- Kronik venöz ülserde
- Plasebo ile karşılaştırmada
- Ülser çapında azalma
 - %7 & %3
- Ülser iyileşme oranında ↗
 - %35 & %11
- İstatistiksel anlamlı değil
- Epitelizasyon etkilenmiyor



hr-EGF Topikal kullanım

- Topikal hr-EGF uygulaması, hayvan çalışması
 - 50 µg, 10 µg, 2 µg
- 50 µg ➡ etkinlik gösterilmiş (re-epitelizasyon)
- Diğer dozlarda ➡ etkinlik yok
- Yara eksudasında ➡ proteolitik aktivite ↗
- Topikal uygulamada yara iyileştirici özelliği
 - Proteazlar tarafından ↘

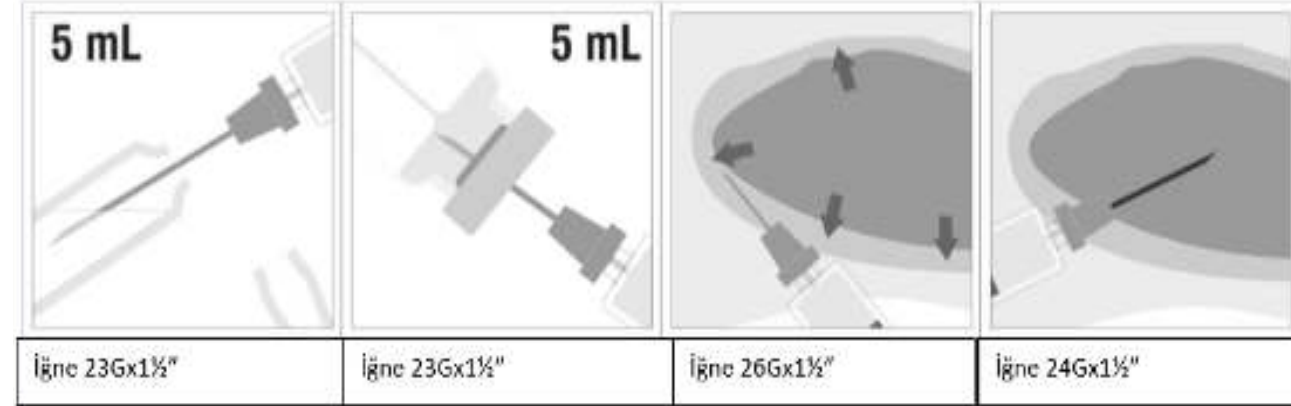
EGF İntralezyyonel Kullanımı

- **Pozoloji**

- 75 µg (5 mL enjeksiyonluk su içinde seyretilmiş halde)

- **Uygulama sıklığı**

- Haftada 3 kez, perilezyonal ve intralezyonal enjeksiyon şeklinde



- **Uygulama süresi**

- Tam lezyon granülasyonu elde edilinceye kadar
- Graft ile lezyon kapanana kadar
- Lezyon tamamen kapanıncaya
- Lezyonel alan 1 cm²'nin altına inene kadar
- Maksimum 8 haftalık tedavi

hr-EGF Faz III Çalışması

- Çift kör, randomize, çok merkezli, plasebo kontrollü, 149 hasta
- Grup I ➔ 75 µg EGF (53 hasta)
- Grup II ➔ 25 µg EGF (48 hasta)
- Grup III ➔ Plasebo (48 hasta)
- Wagner grade 3,4
- Haftada 3 kez intralezyonel uygulama
 - 25 µg, 75 µg EGF veya plasebo

hr-EGF Faz III Çalışması

- Lezyon alanı ➔ ortalama 20 cm² ↗
 - Yarıdan fazlası ➔ İskemik
- Yanıt değerlendirilmesi, 2 hafta sonunda;
 - Tam yanıt %75-100 granülasyon
 - Kısmi yanıt %50-75
 - Minimal yanıt %25-50
 - Yetersiz yanıt <%25

hr-EGF Faz III Çalışması

Tedavinin 2. Haftası Sonunda Granülasyon Yanıt			
	Grup I (75 µg) (N=53)	Grup II (25 µg) (N=48)	Grup III (placebo) (N=48)
Tedavinin 2.haftası sonunda			
Tam + Kısmi yanıt (≥ %50 granülasyon)	44 (%83.1)	34 (%70.8)	19 (%39.6)
Kontrol grubuna karşı farklılık (%95 CI)	%43.8 (24.3; 62.6)	%31.2 (10.3; 52.2)	

Montequin JI et al , Intra-lesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Int Wound J* 2009;6:432-443. 26

hr-EGF Faz III Çalışması

Tedavinin Sonunda Granülasyon Yanıt (8. Hafta)			
	Grup I (75 µg) (N=53)	Grup II (25 µg) (N=48)	Grup III (placebo) (N=48)
Tedavi Bitiminden Sonra			
Tam yanıt (>%75 granulasyon)	46 (%86.8)	34 (%70.8)	28(%58.3)
Kontrol grubuna karşı farklılık (%95 CI)	%28.5 (9.8; 47.1)	%12.5 (-8.6; 33.6)	

Montequin JI et al , Intra-lesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Int Wound J* 2009;6:432-443. 27

hr-EGF Faz III Çalışması

Yan Etkiler	75µg N=116		25µg N=181		Plasebo N=48	
	N	%	N	%	N	%
Uygulama yerinde ağrı	21	18.1	52	28.7	20	41.7
Uygulama yerinde yanma hissi	28	22.4	25	13.8	14	29.2
Titreme	34	29.3	18	9.9	2	4.2
Lokal infeksiyon	20	17.2	18	9.9	8	16.7
Üşüme	30	25.9	15	8.3	1	2.1
Ateş	9	7.8	18	9.9	6	12.5
Anemi	5	4.3	5	2.8	5	10.4
Kusma	7	6.0	4	2.2	1	2.1
Lezyonda yanma	9	7.8	2	1.1	0	
Bulantı	5	4.3	3	1.7	2	4.2
Göğüs Ağrısı	3	2.6	4	2.2	0	

Montequin JJ et al , Intra-lesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Int Wound J* 2009;6:432-443. 28



Intralesional application of epidermal growth factor in limb-threatening ischemic diabetic foot ulcers

Samil AKTAŞ¹, Selçuk BAKTIROĞLU², Levent DEMİR³, Önder KILIÇOĞLU⁴, Murat TOPALAN⁵,
Erdem GÜVEN⁵, Bengüsu MİRASOĞLU¹, Fatih YANAR²

- 11 hastada, 12 diyabetik ayak yarası
 - 8 erkek, 3 kadın
 - Yaş ortalaması 62.2
 - Lokal enfeksiyon yok
 - Revaskülarizasyona uygun değil
 - Amputasyon öncesi son seçenek
- İntralezyonel rekombinant EGF 75 µg ➔ 12 doz (6-25 doz)
- Değerlendirme ➔ 14.6 ay sonra

Intralesional application of epidermal growth factor in limb-threatening ischemic diabetic foot ulcers

Samil AKTAŞ¹, Selçuk BAKTIROĞLU², Levent DEMİR³, Önder KILIÇOĞLU⁴, Murat TOPALAN⁵,
Erdem GÜVEN⁵, Bengüsu MİRASOĞLU¹, Fatih YANAR²

- 9 hastada, 10 diyabetik ayak yarası ➔ tam iyileşme
- 2 hastada ampütasyon



Fig. 1. (Case 4) **(a)** Before injections of EGF-IL, **(b)** after debridement and 13 doses of EGF-IL injections, **(c)** after skin grafting. [Color figures can be viewed in the online issue, which is available at www.aott.org.tr]



Intralesional application of epidermal growth factor in limb-threatening ischemic diabetic foot ulcers

Samil AKTAŞ¹, Selçuk BAKTIROĞLU², Levent DEMİR³, Önder KILIÇOĞLU⁴, Murat TOPALAN⁵,
Erdem GÜVEN⁵, Bengüsu MİRASOĞLU¹, Fatih YANAR²

- İskemik diyabetik ayak yaralarında ➔ amputasyonu ↘
- Literatürde destekleyici veri ↘
- Yüksek maliyet !!!
- Seçilmiş vakalarda uygulanmalı

	Single application (TL)	Course (TL)
Percutaneous transluminal angioplasty	500	–
Stent application	1200	–
Bypass (Fem-pop with vein)	912	–
Bypass (Fem-pop with synthetic graft)	3316	–
Negative pressure wound therapy	135 (small and medium) 210 (canister)	2400 (approximately 10 applications and 5 canisters)
Hyperbaric oxygen therapy	55	3300 (max. 60 sessions)
Intralesional epidermal growth factor	3235	38.820 (12 applications)

TL: Turkish liras. For exchange rate, multiply by 0.34 for US Dollars and 0.30 for Euros.

Diyabetik Ayak Yaralarında İntralezyonel Epidermal Büyüme Faktörü Uygulaması: 15 Olgunun Değerlendirilmesi

Meltem Işıkgöz Taşbakan¹, Sinan Mermer¹, Iğın Yıldırım Şimşir², Serhat Uysal³, Murat Öztürk⁴, Şevki Çetinalp²

- Ege üni. Hastanesi
- 15 hasta
- EGF ➔ Haftada 3 kez 75 µg (İntralezyonel)
 - 2 hafta – 12 hafta
- Yanıt açısından takip
 - Tam yanıt (Granülasyon dokusu >%75) ➔
 - Kısmi yanıt (Granülasyon dokusu %51-75) ➔
 - Yanıtsız ➔

10(%66,6)

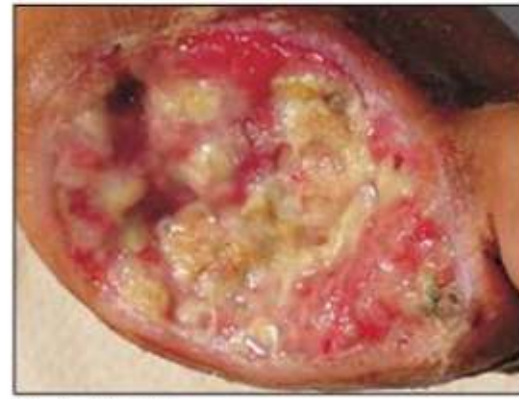
3(%20)

2(%13,3)

%86,6



Hasta IA 20
Tedavi öncesi



Hasta EC 05
Tedavi öncesi



Tedaviden 3 hafta sonra



Tedaviden 5 hafta sonra



Son değerlendirme sonucu



Son değerlendirme sonucu





Epidermal Growth Factor in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: An Update

Perspectives in Vascular Surgery
and Endovascular Therapy
20(1) 32–44
© The Author(s) 2012
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1531003512442093
http://pvs.sagepub.com
SAGE

Elisavet K. Tiaka, MD¹, Nikolaos Papanas, MD¹, Anastassios C. Manolakis, MD²,
and George S. Georgiadis, MD¹

Meta-analiz

Study	Design	EGF	Patients	Method
Tsang et al, ²⁵ China	R C DB FU 1 year	Cream, 0.02% and 0.04% concentration	G1: 19 G2: 21 G3: 21	G1: Actovegin cream G2: 0.02% EGF plus Actovegin cream G3: 0.04% EGF plus Actovegin cream
Acosta et al, ²² Cuba	NR UC hospitalization	Intralesional injection, 25 mg/vial	29	Infiltrations ×3/wk until 8 weeks or complete granulation
Hong et al, ²⁶ Korea	Prospective, open- label crossover	Spray, 0.005% concentration	C: 21 I: 68	C: dressing I: EGF + dressing ×2/d
Viswanathan and Pendsey, ²⁷ India	C R DB, multicenter	Gel, 150 mg/g	C: 30 I: 30	C: placebo I: EGF ×2/d until 15 weeks or healing
Fernández-Montequín et al, ²⁸ Cuba	R UC DB, multicenter FU 1 year	Intralesional injection, 75 or 25 mg/vial	G1: 23 G2: 18	G1: 75 mg EGF G2: 25 mg EGF ×3/wk
Tuyet et al, ²³ Vietnam	UC FU 8w	Spray, 0.005% concentration	28	×2/d + Hydrocolloid dressing
Fernández-Montequín et al, ²⁹ Cuba	R C DB 8 weeks, multicenter, crossover FU 1 year	Intralesional injection, 75 or 25 mg/vial	G1: 53 G2: 48 G3: 48	G1: 75 mg EGF G2: 25 mg EGF G3: placebo ×3/wk

Abbreviations: EGF, epidermal growth factor; R, randomized; C, controlled; DB, double-blinded; FU, follow-up; G, group; NR, nonrandomized; UC, uncontrolled.

Epidermal Growth Factor in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: An Update

Perspectives in Vascular Surgery
and Endovascular Therapy
20(1) 37-44
©The Author(s) 2012
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1531003512442093
http://pvs.sagepub.com
SAGE

Elisavet K. Tiaka, MD¹, Nikolaos Papanas, MD¹, Anastassios C. Manolakis, MD²,
and George S. Georgiadis, MD¹

- EGF ➔ Fibroblast ve epitel hücreleri ➔ Epitelyal hasar onarımı
- Kronik diyabetik ayak yaralarında ➔ Biyoyararlanım ↘
- Standart tedaviye eklendiğinde;
 - Kısmi veya tam iyileşme
 - Amputasyon oranını ↘
- İntralezyonel uygulama daha başarılı & Topikal
- Ağrı ➔ en yaygın yan etki
- Birçok konu netleştirilmeli ???
 - Optimal doz, süre, hangi yaralara, maliyet-etkinliği...

EGF ve SUT

EK-4/G

(Değişik: RG- 05/08/2015-29436/ 11 md. Yürürlük: 13/08/2015)

SADECE YATARAK TEDAVİLERDE KULLANIMI HALİNDE BEDELLERİ ÖDENECEK İLAÇLAR LİSTESİ

59. Epidermal büyüme faktörü; Konvansiyonel yara tedavi prensiplerinin uygulanmasına rağmen yarada iyileşmenin izlenmediği (Tedavi süresi ve uygulanan tedavinin raporda belirtilmesi gerekmektedir.), gangrensiz, osteomyeliti ve enfeksiyonu tedavi olmuş (osteomyelite bağlı ülserlerde osteomyelitin olmadığı/tedavi edildiğinin radyoloji ve ortopedi uzman hekimleri tarafından, yumuşak doku enfeksiyonuna bağlı ülserlerde yumuşak doku enfeksiyonunun kontrol altına alındığının enfeksiyon hastalıkları uzman hekimi tarafından raporda belirtilmesi gerekmektedir.) açık diyabetik ayak ülserleri olan hastalarda, 3 üncü basamak sağlık kurumlarında genel cerrahi veya plastik cerrahi uzman hekimleri tarafından düzenlenen 4(dört) hafta süreli uzman hekim raporuna istinaden yine bu uzman hekimler tarafından reçete edilebilir. 4 (dört) haftalık tedavi sonrasında tedavinin devamı gerekiyorsa, ilaca başlangıç kriterlerinin yer aldığı, en az bir genel cerrahi veya plastik cerrahi uzmanının bulunduğu sağlık kurulu raporuna istinaden yine bu uzmanlar tarafından reçete edilir. Toplam tedavi süresi 12(on iki) haftayı geçemez.(Ek:RG- 26/11/2016- 29900/ 34 md. Yürürlük: 29/11/2016)

SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Growth factors for diabetic foot ulcers: mixed treatment comparison analysis of randomized clinical trials

Correspondence Dr Associate Professor Kannan Sridharan, Department of Pharmacology and Therapeutics, College of Medicine and Medical Sciences, Arabian Gulf University, Manama, Bahrain. Tel.: +973 33453123; Fax: +973 17271090; E-mail: skannandr@gmail.com

Received 23 March 2017; **Revised** 6 November 2017; **Accepted** 7 November 2017

Kannan Sridharan¹  and Gowri Sivaramakrishnan² 

¹Department of Pharmacology and Therapeutics, College of Medicine and Medical Sciences, Arabian Gulf University, Manama, Bahrain, and

²Department of Oral Health, College of Medicine, Nursing and Health Sciences, Fiji National University, Suva, Fiji

AIMS

Topical growth factors accelerate wound healing in patients with diabetic foot ulcers (DFU). Due to the absence of head-to-head comparisons, we carried out Bayesian network meta-analysis to compare the efficacy and safety of growth factors.

METHODS

Using an appropriate search strategy, randomized controlled trials on topical growth factors compared with standard of care in patients with DFU, were included. Proportion of patients with complete healing was the primary outcome. Odds ratio (95% confidence interval) was used as the effect estimate and random effects model was used for both direct and indirect comparisons. Markov Chain Monte Carlo simulation was used to obtain pooled estimates. Rankogram was generated based on surface under the cumulative ranking curve (SUCRA).

RESULTS

A total of 26 studies with 2088 participants and 1018 events were included. The pooled estimates for recombinant epidermal growth factor (rhEGF), autologous platelet rich plasma (PRP), recombinant human platelet-derived growth factor (rhPDGF) were 5.72 [3.34, 10.37], 2.65 [1.60, 4.54] and 1.97 [1.54, 2.55] respectively. SUCRA for rhEGF was 0.95. Sensitivity analyses did not reveal significant changes from the pooled estimates and rankogram. No differences were observed in the overall risk of adverse events between the growth factors. However, the growth factors were observed to lower the risk of lower limb amputation compared to standard of care.

CONCLUSION

To conclude, rhEGF, rhPDGF and autologous PRP significantly improved the healing rate when used as adjuvants to standard of care, of which rhEGF may perform better than other growth factors. The strength of most of the outcomes assessed was low and the findings may not be applicable for DFU with infection or osteomyelitis. The findings of this study needs to be considered with caution as the results might change with findings from head-to-head studies.

- Standart tedaviye ek olarak
- rhEGF, rhPDGF ve otolog PRP ➡ iyileşmeyi ↗
- Şimdilik en iyisi ➡ rhEGF
- Çoğu kanıtın gücü Düşük
- Enfeksiyon ve osteomyelit varlığında uygulanmıyor
- Sonuçlar değişken olabilir

Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Growth factors for diabetic foot ulcers: mixed treatment comparison analysis of randomized clinical trials.

Br J Clin Pharmacol. 2018 Mar;84(3):434-444. 39

2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections^a

Benjamin A. Lipsky,¹ Anthony R. Berendt,² Paul B. Cornia,³ James C. Pile,⁴ Edgar J. G. Peters,⁵ David G. Armstrong,⁶ H. Gunner Deery,⁷ John M. Embil,⁸ Warren S. Joseph,⁹ Adolf W. Karchmer,¹⁰ Michael S. Pinzur,¹¹ and Eric Senneville¹²

Wounds without evidence of soft tissue or bone infection do not require antibiotic therapy. For infected wounds, obtain a post-debridement specimen (preferably of tissue) for aerobic and anaerobic culture. Empiric antibiotic therapy can be narrowly targeted at GPC in many acutely infected patients, but those at risk for infection with antibiotic-resistant organisms or with chronic, previously treated, or severe infections usually require broader spectrum regimens. Imaging is helpful in most DFIs; plain radiographs may be sufficient, but magnetic resonance imaging is far more sensitive and specific. Osteomyelitis occurs in many diabetic patients with a foot wound and can be difficult to diagnose (optimally defined by bone culture and histology) and treat (often requiring surgical debridement or resection, and/or prolonged antibiotic therapy). Most DFIs require some surgical intervention, ranging from minor (debridement) to major (resection, amputation). Wounds must also be properly dressed and off-loaded of pressure, and patients need regular follow-up. An ischemic foot may require revascularization, and some nonresponding patients may benefit from selected adjunctive measures. Employing multidisciplinary foot teams improves outcomes. Clinicians and healthcare organizations should attempt to monitor, and thereby improve, their outcomes and processes in caring for DFIs.

No adjunctive therapy has been proven to improve resolution of infection, but for selected diabetic foot wounds that are slow to heal, clinicians might consider using bioengineered skin equivalents (weak, moderate), growth factors (weak, moderate), granulocyte colony-stimulating factors (weak, moderate), hyperbaric oxygen therapy (strong, moderate), or negative pressure wound therapy (weak, low).



Sabrınız için teşekkürler...