

Diyabetik ayakta yeni ufuklar



Ulusal Diyabet Kongresi, 2021, Bodrum

Dr. Ela KESKİN

Demirođlu Bilim Ünv. Tıp Fak.

Florence Nightingale hastaneleri

Endokrinoloji, diyabet ve metabolizma hastalıkları

- Diyabeti olan hastaların hayatları boyunca diyabetik ayak ülseri (DFU) geliştirme oranları % 19-34 arasında
- DFU gelişen hastalarda ilk 12 ayda mortalite oranı %5, 5 yıl içinde %42
- IDF e göre yıllık 9.1–26.1 milyon insanın DFU geliştirmesi bekleniyor.

Armstrong, David G. et al Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. new Engl J o f Med. 2017

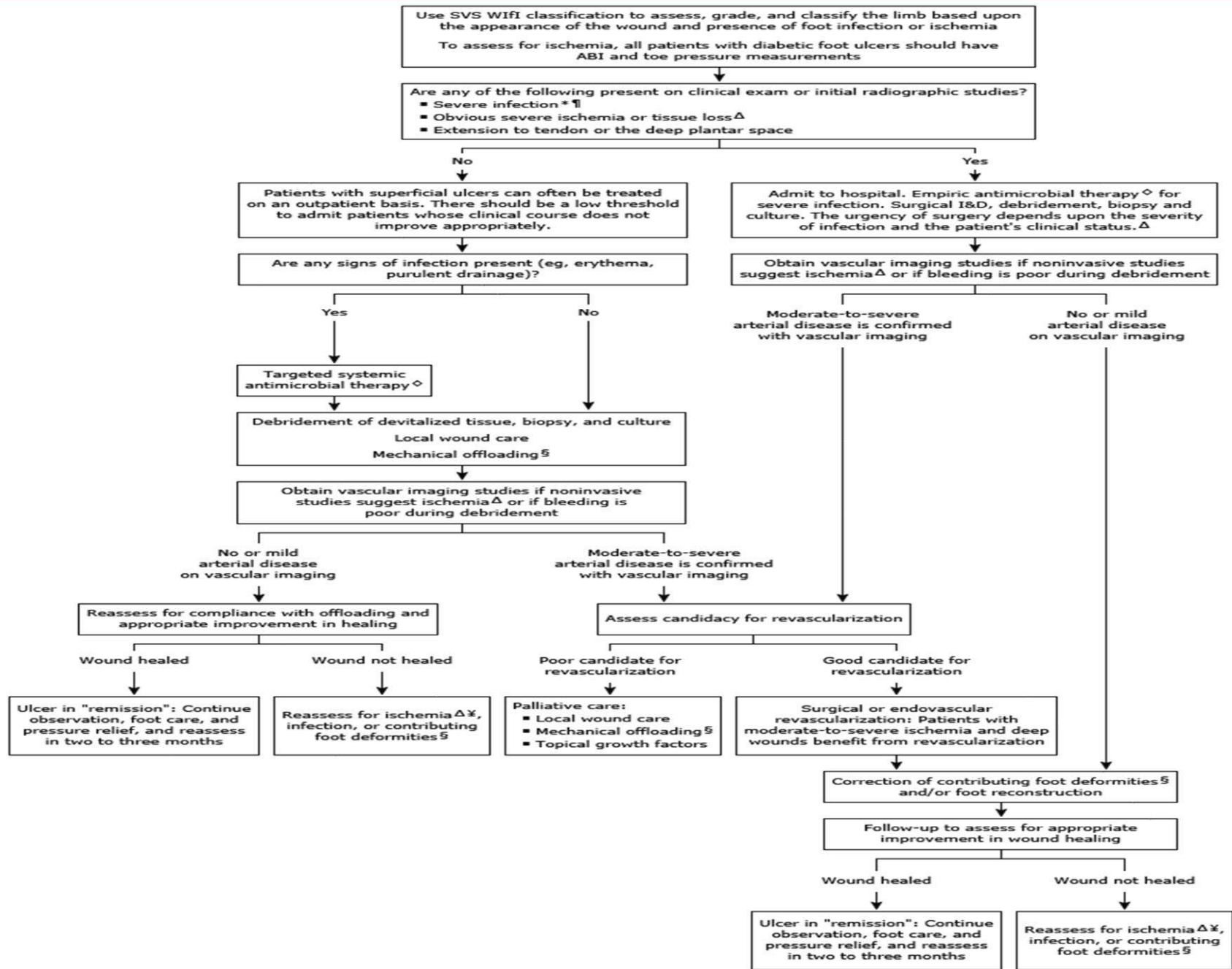
Walsh JW,, et al. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. Diabet Med. 2016

DFU yönetiminde standart

- Cerrahi debritleme
- Exuda kontrol, nemli yarayının çevresini rahatlatmak için pansuman
- Ekstremitelere binen yükü hafifletmek
- Vasküler
- Enfeksiyon
- Glisemik kontrol

Bu tedavilerin başarıya ulaşması için multidisipliner bir yaklaşıma sahip diyabetik ayak klinikleri!!!!

Management of diabetic foot wounds



Cerrahi debritleme

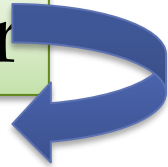
- Çevre kallus ile beraber nekrotik, devitalize doku kaldırılmalı
- Hedef dokunun granülizasyonu ve reepitelizasyonu sağlanmak
- Enfeksiyon kontrolü için çok önemli
- Infectious Disease Society of America (IDSA) ve Wound Healing Society (WHS) önerisi keskin debritleme

Game FL et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review. Diabetes Metab Res Rev. 2016

Vasküler deęerlendirme

- DFU hastalarda periferik arter hastalığı (PAH) riski %40
- Ayak nabızları palpasyonu olmaması ve ayak bileği/kol indeks $<0.7 \approx$ PAH

Diğer yöntemler



- Ayak parmağı kan basınç ölçümü
- Nabız hacim kaydı
- Transkutanöz oksijen ölçümü (Doku TcPO₂)
- Dupleks USG, BT anjio, MR anjio, DSA

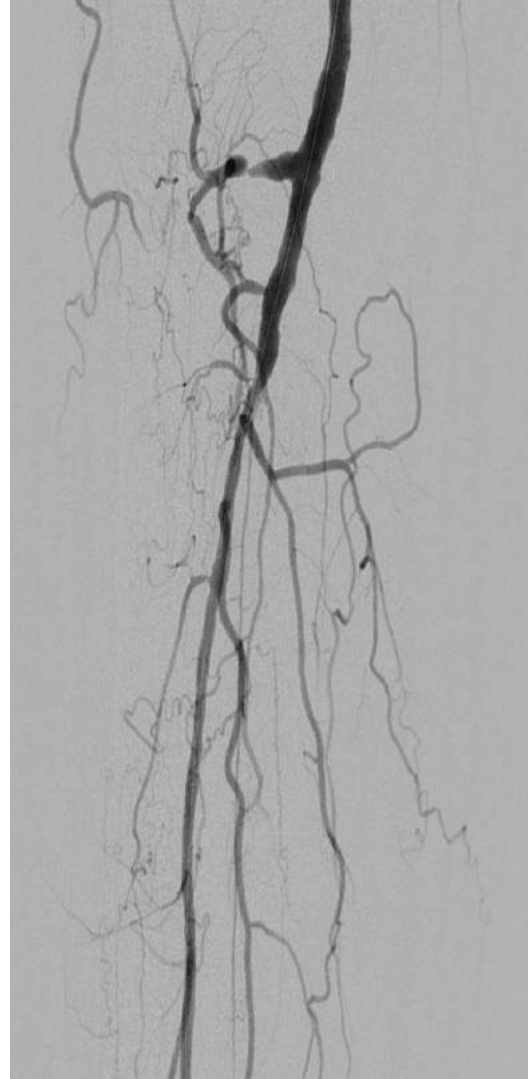
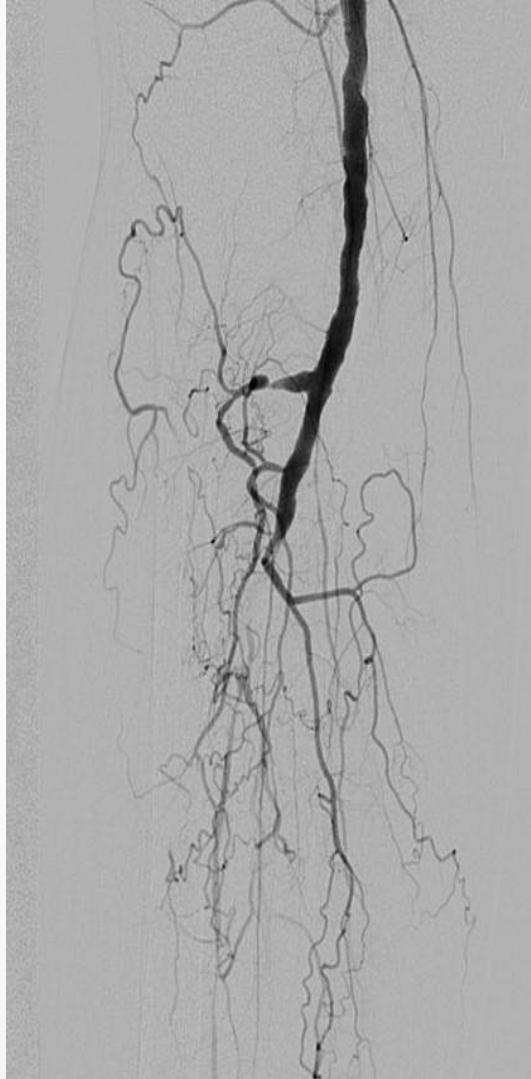
Ayak parmağı kan basıncı ölçümü

1.00 - 1.30	Normal
0.91- 1.00	Borderline
0.70 - 0.90	Mild disease
0.40 - 0.69	Moderate disease
0.00 - 0.39	Severe disease





Endovasküler girişimler





Revaskularizasyon Öncesi





Revaskülarizasyon sonrası




DFU iyileşme süresini kısaltmak ve
amputasyonları önlemek için



←ADJUVANT TEDAVİLER→

Cerrahi dışı debritleme ajanları

- *Hidrojel*lerle otolitik debritleme; yüksek miktarda suya bağlanmış çözünmez polimerlerden oluşan bir sargı. Yara exudasını emip yaranın nemlenmesini sağlamakta.
- *Enzimatik debritleme*; klostridyal kollojeneöz pomad en sık kullanılan
- *Biosurgery*; kurtçuk ve larva ile yapılan debritleme
- ✓ *Lucilia sericata* larvası GF üretip sekrete ediyor 
- *Hidroterapi*; normal salinin yüksek basınçlı buhar şeklinde uygulaması ile yapılan bir debritleme

Hidrojel



Review > [Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jul 12;2013\(7\):CD009101.](#)

doi: [10.1002/14651858.CD009101.pub3.](#)

Hydrogel dressings for healing diabetic foot ulcers

[Jo C Dumville](#)¹, [Susan O'Meara](#), [Sohan Deshpande](#), [Katharine Speak](#)

Affiliations + expand

PMID: [23846869](#) PMCID: [PMC6486218](#) DOI: [10.1002/14651858.CD009101.pub3](#)

[Free PMC article](#)



446 katılımcının olduğu 5 çalışma incelenmiş;
Hidrojel ve diğer normal standart yara pansumanları
ile karşılaştırıldığında hidrojel yara iyileşmesinde
belirgin daha etkili bulunmuş.

✓ Başka bir çalışmada larva tedavisi ve PDGF
karşılaştırıldığında yara iyileşmesinde anlamlı fark
saptanmamış.

Pansuman ve topikal ajanlar

- Aljinat pansuman: kalsiyum aljinat, kalsiyum sodyum aljinat ve aljinik asit şeklinde. Yüksek emicilik etkisi ile exudayı absorbe ediyor.
- Topikal antiseptik ve antimikrobiyaller; en dikkat çeken **Bal** ile yapılan çalışmalar.
- Cadexomer-iodine, carboxymethylcellulose hydrofiber, superoxidized solusyonları, tobramycin

Nanocrystalline gümüş ile bir çalışmada bal ve konvesiyonel yöntemlere oranla daha geniş ülser iyileşmesi saptandı.

Tsang K-K, et. al. A Pilot Randomized, Controlled Study of Nanocrystalline Silver, Manuka Honey, and Conventional Dressing in Healing Diabetic Foot Ulcer. Evidence-Based Complement Altern Med. 2017

Review > Complement Ther Clin Pract. 2016 Aug;24:130-3. doi: 10.1016/j.ctcp.2016.06.003.

Epub 2016 Jun 15.

Topical honey for the treatment of diabetic foot ulcer: A systematic review

Ramya Kateel¹, Prabha Adhikari², Alfred J Augustine³, Sheetal Ullal⁴

Affiliations + expand

PMID: 27502813 DOI: 10.1016/j.ctcp.2016.06.003



5 klinik çalışmanın 3'ünde konvensiyonel yöntemle oranla bal ile pansuman daha etkili

Ayrıca daha güvenli.

Ancak, tam olarak etkinliğini değerlendirmek için eldeki data yetersiz.

Oksijen tedavileri

Topikal oksijen

Bir randomize kontrollü çalışmada stage2 ve 3 DFU da yara kapanma zamanında kısalma saptandı. (8hf)

Hemoglobin sprej

28 haftada yara kapanması görüldü

Sistemik oksijen

10 tane RCT ı içeren **2015 Cochrane review** da hiperbarik oksijen tdv ile 6.hf da DFU da belirgin iyileşme saptandığı gösterilmiş. Ancak **etki 1 yıla uzamamış**

2016, Fedorko et. al çift kör RCT de, 12 hafta sonra vasküler cerrah tarafından değerlendirilen wagner 2-4 DFU da amputasyon oranlarında **düşme saptanmamış.**

Yu J, et al. Topical oxygen therapy results Wound Repair Regen. 2016

Hunt SD, Clinical effectiveness of hemoglobin spray,Diabet Foot Ankle. 2016

Negatif basınçlı yara tedavisi

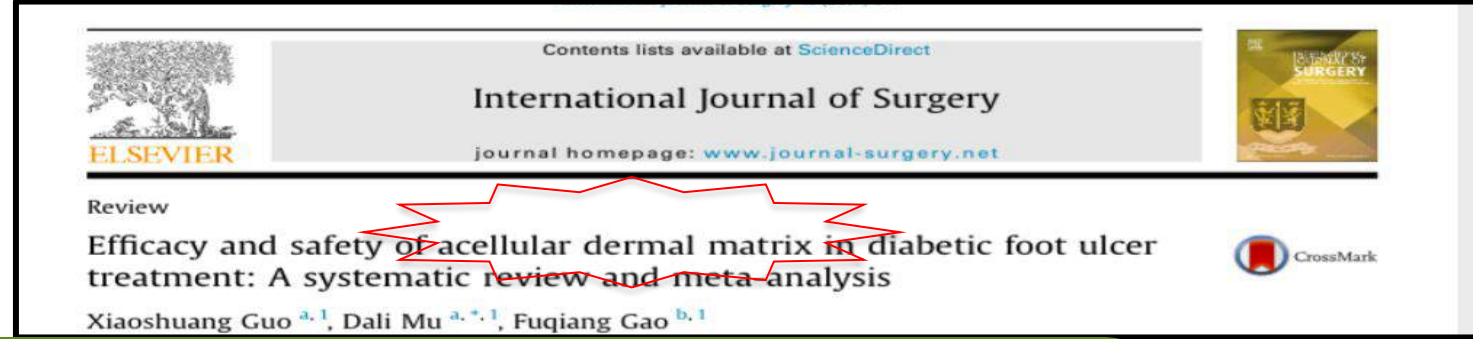
- Yaradaki exudayı vakum etkisi ile etkili bir şekilde toplar
- Perfüzyonu artırır
- Enfeksiyonu uzaklaştırır
- Yara kenarlarını yakınlaştırır

Dumville JC, et al. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2013

Negatif basınçlı yara tedavisi



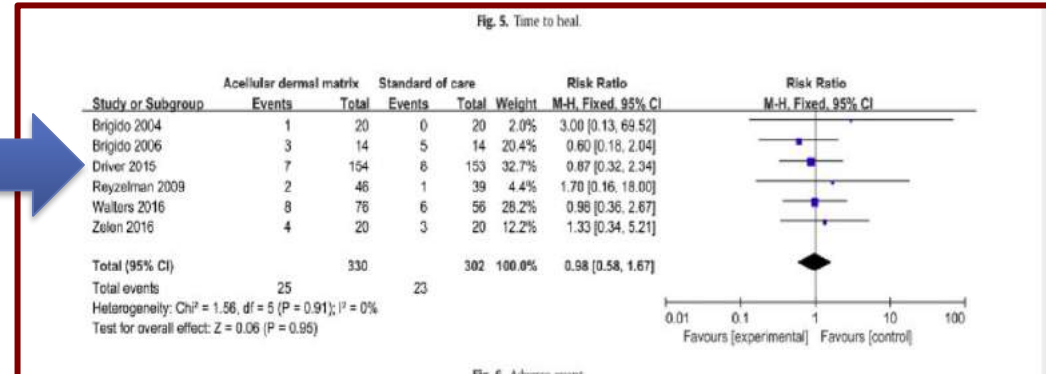
Aselüler biyo-ürünler



Hem yapısal destek sağlar hem de hücresel yanıtları modüle etmek için sinyalleri kolaylaştırır

Hücreleştirilmiş donör dermisi, biyoaktif ajanları tutar ve konakçı hücre popülasyonu için bir iskele görevi görür. Vaskülarizasyonu sağlar, bakteri için bariyer oluşturur

ADM ile 6-12 haftada normal standart bakıma göre daha fazla iyileşme oranları



Insan büyüme faktörleri

Fibroblast büyüme faktör,
Epidermal büyüme faktör,
Vascular endothelial büyüme faktör,
Granülosit koloni-stimulan faktör
Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

Fibroblast büyüme faktörü

Richard J-L, et al. Effect of Topical Basic Fibroblast Growth Factor on the Healing of Chronic Diabetic Neuropathic Ulcer of the foot: Diabetes Care. 1995

12. Haftada yara
kapanma oranları
ve
iyişelmede **fark
saptanmadı**

Uchi H, Igarshi A, Urabe K, et al. Clinical efficacy of basic fibroblast growth factor (bFGF) for diabetic ulcer. Eur J Dermatol

8. Haftada yara
boyutunda %75
**oranında düşüş
saptandı.**

Olympus Biotech Corporation. [Accessed August 16, 2017] The TRAFermin in Neuropathic Diabetic Foot Ulcer Study - Northern Europe The TRANS-North Study - Study Results. ClinicalTrials.gov.

12. haftada yara
kapanma oranında
fark saptanmadı
(randomize
kontrollü çalışma)

Growth factors for treating diabetic foot ulcers

Arturo J Martf-Carvajal ¹, Christian Gluud, Susana Nicola, Daniel Simancas-Racines, Ludovic Reveiz, Patricio Oliva, Jorge Cedeño-Taborda

Affiliations + expand

2365 hastayı
içeren 28
randomize
klinik çalışma

- 21 büyüme faktörünün
- 30 karşılaştırılmalı

Çalışmalarda
büyük eksikliler
ve bias mevcut
Hiçbir büyüme
faktörü yara
iyileşmesinde ve
alt extremite
amputasyonunda
plaseboya göre
daha üstün
bulunmadı

- Advers olay büyüme faktörü kullanlarda sık rastlandı.
- SONUÇ ??????

Deri greftleri ve ciltteki biyomühendislik ürünleri

- Otogreft, allogreft, xenogreft ve biyomühendislik ürünleri
- Hücre dışı matrisler eklendiğinde yararlı büyüme faktörlerini ve sitokinleri indükleyip yara iyileşmesine katkı
- insan amniotik and koryonik membranları (dHACM) efektif bulunduğu pek çok çalışma var.
- Kriyoprezerve umbilikal kord yardımcı tedavi ?????

Santema TB, Skin grafting and tissue replacement for treating foot ulcers in people with diabetes. Cochrane Database Syst Rev. 2016

Amniyon zarı,

- yara üzerini kaplayarak steril bir ortam yaratılmasına ve enfeksiyon riskinin azaltılmasına katkıda bulunur.
- sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin düzeylerini ayarlar.
- ağrıyı azaltma,
- *fibrozisi baskılama,*
- antibakteriyel ve
- yara iyileştirici etkileri gösterilmiştir






Enerji bazlı tedaviler

- Elektriki stimölasyon
- Şok dalga tedavisi
- Elektromanyetik tedavi
- Laser tedavisi
- Fototerapi

Sistemik tedaviler

- Düşük molekül ağırlıklı heparin
 - Ilioprost infüzyonu
 - Vildagliptin
 - Oral pentoksifilin
 - Sistemik insülin 
- Magnezyum
 - Omega 3
 - Yağ asitleri
 - Vitamin D
 - çinko

Original Article

Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing

Morteza Izadi ^a, Ramin Kheirjou ^a, Roya Mohammadpour ^b,
Mohammad Hassan Aliyoldashi ^b, Saeedreza Jamali Moghadam ^c, Farzin Khorvash ^d,
Nematollah Jonaidi Jafari ^e, Shahram Shirvani ^f, Nahid khalili ^e^a Ozone Therapy Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran^b Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Iran^c Ziaiean Hospital, Teheran University of Medical Sciences, Teheran, Iran^d Nosocomial Infection Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran^e Health Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran^f Microbiology Research Center, Baqiyatallah University Medical of Sciences, Tehran, Iran

- 100 kadın , 100 erkek DFU lu hasta
- Gruplar arası Wagner gradelemesi benzer
- Ortalama yara iyileşme süresi ozon grubunda belirgin daha kısa (69.44 ± 36.055 gün, kontrol grubunda 180. günde hastaların %25 inde iyileşme var)

Amputasyon
oranları

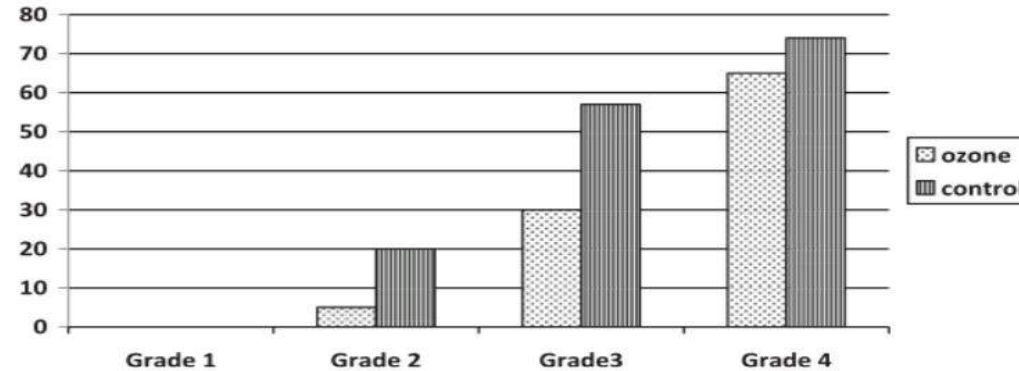


Fig 1. Amputation percent in different wound grades.

Kök hücre tedavisi

- Yara iyileşmesi için gereken hücre iyileşmesi, immunomodülasyon, extraselüler matrixin remodellingi, angiogenez ve nörorejenerasyon sağlayan sitokinleri sentezler ve sekrete eder.
- Yara iyileşmesinde etkili olan myofibroblast, keratinositler , perisitler, ve endothelyal hücrelere diferansiye olabirler.

RESEARCH

Open Access

Stem cell therapy for diabetic foot ulcers: a review of preclinical and clinical research



Lara Lopes^{1,2}, Ocean Setia¹, Afsha Aurshina¹, Shirley Liu¹, Haidi Hu¹, Toshihiko Isaji¹, Haiyang Liu¹, Tun Wang¹, Shun Ono¹, Xiangjiang Guo¹, Bogdan Yatsula¹, Jianming Guo³, Yongquan Gu³, Tulio Navarro² and Alan Dardik^{1,4*}

- 89 çalışmayı içeren bir review
- Kök hücre tipleri; kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücre, yağ dokusu kaynaklı kök hücre, göbek kordonu kaynaklı kök hücre, periferik kan kaynaklı mezenkimal kök hücre kullanılmış
- Uygulama yolları; Intradermal, subkutan ve intramuskuler ve topikal
- Kök hücre kaynakları; Otolog, allojenik ve xenograft
- 10 klinik çalışmada G-CSF (granülosit koloni stimülan faktör)

Sonuç

- En
-
- Kök hücre tedavisi Diyabetik ayak enfeksiyonlarında etkili
- Hangi kök hücre ve hangi optimal uygulama yolu daha etkili tartışmalı
- G-CSF ile beraber uygulama etkinliği artırıyor
- Öncesinde hidrojel ve biyo ürün kullanımının matrix yapıya katkıları nedeniyle umut vadediyor.



Pek çok deneyim ve pek çok tedavi var
Bir çoğu deneme aşamasında
Çoęu umut vadediyor
En etkin tedavi için yeni klinik çalışmalar gerekmektedir....



Teşekkürler...