Güncel Yönleriyle
KRONİK YARA



Editörler

Murat TOPALAN
Şamil AKTAŞ

GÜNCEL YÖNLERİYLE KRONİK YARA

Kapak Fofoğrafı:
KIZIL DEMREGÜ TEDAVİSİ
Dr. İ. UZEL, 1998

Editörler:
Murat TOPALAN, Şamil AKTAŞ
Basım Yeri: Aygül Ofset Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti.
1. Baskı, Şubat 2010, Ankara

İÇİNDEKİLER

1- Yara İyileşmesi 1
Murat TOPALAN, Defne ÖNEL

2- Kronik Yarada Ölçme ve Değerlendirme 27
Akın Savaş TOKLU

3- Diyabetik Ayak Ülserlerinde Medikal Yaklaşım 32
İlhan SATMAN

4- Diyabetik Ayağın Cerrahi Tedavisi 41
Raffi ARMAĞAN, Ünal KUZGUN

5- Diyabetik Ayak Sağaltımında Hiperbarik Oksijen Tedavisi 85
Maide ÇİMŞİT

6- Charcot Nöro-Artropatili Diyabetik Hastalarda Medikal Yaklaşım 93
İlhan SATMAN

7- Diyabetik Hastalarda Kişisel Ayak Bakımı 102
Gamze ÖZTÜRK

8- Sinir Sistemi Hastalıklarında Kronik Yaralar 107
Nöropatik Yaralara yol açan Spinal Hastalıklar
Cumhur KILINÇER, Talat KIRIŞ

9- Medulla Spinalis Patolojisine Bağlı Nöropatik Yara Nedeni ile Kronik Yara 113
Konseyinde Değerlendirilen Hastalara Yaklaşım
Bengüsu ÖROĞLU

10- Venöz Yetmezlik Ülserleri ve Hiperbarik Oksijen Tedavisi 118
Maide ÇİMŞİT

11- Piyoderma Gangrenozumlu Bir Olgu 122
Leyla MİRZOYEVA, Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU

12- Behçet Hastalığına Bağlı Vaskülitik Ülserli Bir Olgu 125
Zeynep TOPKARCI, Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU

13- Donma Yaralanmaları 128
Erdem GÜVEN, Murat TOPALAN

14- Donukta Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Kullanımı 135
Şamil AKTAŞ

15- Yara Bakım Ürünleri 143
Bülent ERDOĞAN

16- Yara Tedavisindeki Gelişmeler ve Gelişmiş Yara Pansuman Malzemeleri 172
Ali BARUTÇU, Enver AYDIN

17- Larva Debridman Tedavisi (LDT) 181
Erdal POLAT

18- Kronik Yara Tedavisinde Vakum Yardımlı Kapama 194
Şamil AKTAŞ

19- Negatif Basınçlı Pansumanlar: Olgu Sunumu 208
Ayşen KOLAT

20- Farklı Yara Bakım Ürünü Grubu: 215
Kollajen,ORC + KOLLAJEN, ORC + Ag + KOLLAJEN
Şamil AKTAŞ

FARKLI BİR YARA BAKIM ÜRÜNÜ GRUBU: KOLLAJEN ORC+KOLLAJEN ORC+Ag+KOLLAJEN

Şamil AKTAŞ

GİRİŞ

Günümüzde kullanımda olan yara bakım ürünlerine her geçtiğimiz gün yenileri eklenmektedir. Bu yara bakım ürünleri arasında farklı bir grup dikkati çekmektedir. Bu grup kollajen temelli yara bakım ürünleri olarak tanımlanabilir. Bunların bazıları yalnızca kollajenden oluşmaktadır. Ayrıca kollajene, oksidize rejenere selüloz (ORC) eklenmiş yara bakım ürünü de kullanımda bulunmaktadır. Son zamanlarda ülkemizde ORC+Kollajen ürünün gümüş eklenmiş şekli de kullanıma girmiştir. Yara bakımında geniş bir kullanım alanı bulunan bu ürünleri ayrıca ele almak yararlı olacaktır.

KOLLAJEN

Kollajen hayvanların temel proteinidir. İnsan vücudunda proteinlerin yaklaşık üçte biri kollajenden oluşmuştur. Normal dokularda güç-kuvvet, devamlılık-bütünlük ve yapı kollajen tarafından sağlanır. Böylece doku bütünlüğü bozulduğunda onarım için mutlaka kollajenin devreye girmesi gerekir. Kollajen olmadan dokunun bütünlüğü sağlanamayacağı gibi, dayanıklılığı, esnekliği, fonksiyonu da sağlanamaz. Üstelik bunları sağlamak için kollajenin yeterli miktarda ve düzende olması kadar, fazla miktarda ve düzensiz olmaması da gerekmektedir. Az kollajen ile yara kapanmaz, fazla miktardaki kollajen ise fibroz ile seyreden anormalliklere yol açar[1, 2].

Kollajen deride, kemiklerde, tendon ve lagamentlerde dayanıklılık sağladığı gibi iç organların yapısal bütünlüğünü de yerine getirir. İnsan vücudunda her biri farklı genlerle idare edilen yirmiye yakın kollajen saptanmıştır. Bunlardan Tip I kollajen tüm kollajenin %90'ını oluşturur ve çok uzun üç protein zincirinden oluşmuştur. Bu protein zincirlerine Alfa zincir adı verilir. Bunlardan ikisi birbirinin eşi olup Alfa-1 zincir, üçüncüsü ise biraz farklı olup Alfa-2 zincir olarak isimlendirilmiştir. Üç uzun protein zinciri birbirine saç örgüsü şeklinde tutulmuş olup kollajen monomeri adını alır. Bu yapı binaların kolonlarının içinde bulunan demir örgüler gibi dokulara dayanıklılık ve esneklik sağlar. Bir kollajen monomerinin uzunluğunu hayal etmek için çapı eğer 1 cm olarak düşünülürse uzunluğunun da 2 metre kadar olacağını düşünmek gereklidir[3-6].

Kollajen molekülünün üçlü sarmal yapısını oluşturan amino asit farklılıkları bunların yapısını ve özellikleri de değiştirir. Tip II Kollajen proteoglikanlarla birliktedir ve bu nedenle yapısında bulunduğu kıkırdak dokulara şok etkisine dayanma gücü verir. Derideki kollajenin %80'i Tip I, %20'si ise Tip III Kollajendir. Tip III Kollajen deride bulunduğu gibi aynı zamanda damarların yapısında ve akciğerlerde de yüksek oranda bulunur ve daha çok esneklik ve gerilmeye dayanma sağlar. Yeni doğan derisinde Tip III Kollajen erişkine oranla daha yüksek orandadır. Yara iyileşmesinin başlangıcında da Tip III Kollajenin daha fazla sentez edildiğini görmekteyiz[3, 4].

Kollajen yara iyileşmesi dönemlerinin her birinde önemli roller üstlenmektedir. İnflamatuar dönemin hemen başında, damar bütünlüğünün bozulması trombositleri

kollajen ile karşı karşıya bırakır. Bu durum yalnızca pıhtılaşma sürecini başlatmaz, aynı zamanda trombositlerin iyileşme sürecini başlatan sitokin ve büyüme faktörlerinin salınmasına da yol açar. Büyüme faktörlerinden TGF-β birçok önemli işlevi arasında fibroblast ve düz kas hücresi kemotaksisini ve kollajen ve kollajenaz salınımını da düzenler. Bu sürecin sonucunda inflamatuar dönemden proliferatif döneme geçilir. Bu dönem, başlıca fibroblastların kollajen matriks sentezi ile tanımlanır. TGF-β, matriks proteinlerinin üretimi için önem taşıyan kollajen, proteoglikan ve fibronektin yapımı için gen transkripsiyonunu arttırır. TGF-β ayrıca bu proteinlerin yıkımından sorumlu proteazların salgılanmasını da azaltır. Ayrıca proteaz inhibitörlerini, metallo-proteaz doku inhibitörlerini de uyarır7.

Kollajenin etkisini kavramak için bunun sentezi ve yıkımı hakkında da bilgi sahibi olmak gerekir. Her bir kollajen tipi için ayrı bir gen yapısı ulunduğunu daha önce belirtmiştik. Bu genlerden derlenen bilgiler ile kollajen üretim süreci başlatılır. Fibroblast içinde yeni kollajen zinciri üretimi aşamasında endoplasmik retikulum üzerindeki poliribozomlar faaliyettedir. Bu aşamada prolin ve lizinin hidroksilasyonu önemlidir. Oluşan tipik üçlü sarmal yapı glikozillendikçe olgunlaşır. Sonuçta elde edilen bu prokollajen hücre dışına atılır ve burada gelişmeye devam eder. Kollajendeki hidroksiprolin sarmal yapıdan sorumlu olduğu için önemlidir. Molekül ne kadar hidroksillenmişse o kadar stabil, olgun ve sağlam bir yapı kazanır. Zincirler arasındaki çapraz bağların kurulmasından lizil oksidaz enzimi sorumludur. Bu enzim sayesinde kollajen molekülü ne kadar olgunsa o kadar çapraz bağa sahiptir3.

Normal dokularda kollajen sentezi kadar bir yandan da kollajen yıkımı gerekir. Bu süreç oldukça yavaş bir biçimde ilerler. Bozulmuş kollajen yenisi ile değiştirilmeden önce kollajenaz ya da proteazlarca yıkılmalıdır. Bunlar matriks metalloproteinaz (MMPs) adını alırlar. Normal dokuda bu yıkım-yapım çemberi oldukça yavaştır. Oysa bu süreci hızlandıran durumlarda, örneğin artrit, kanser veya yara iyileşmesi gibi durumlarda yıkım-yapım süreci hızlanır. Vücudumuzdaki birçok hücre kollajenaz üretip sentezleyebilir. Fibroblastlar, makrofajlar, nötrofiller, osteoklastlar ve tümör hücreleri bunlara örnek olarak verilebilir. Spesifik bir kollajenaz üçlü kollajen zincirini özel bir yerinden koparır. Böylece karakteristik üç çeyreklik / bir çeyreklik kollajen parçaları oluşur. Bu parçalar diğer proteazların da katkısıyla daha da parçalanarak sindirilir ve elde edilen aminoasitler yeni kollajen yapımında kullanılır3.

Yara iyileşmesinde fazla miktarda sentezlenen Tip III Kollajen olgunlaşma fazında bu şekilde yıkılarak yerine Tip I Kollajen oluşturulur. Bu süreç, bu iki kollajenin normal deri dokusundaki oranı olan 4:1 oranına ulaşana kadar sürer.Kollajen veya kollajen zenginleştiriciler tıbbi kullanım amacıyla günümüzde 1000'den fazla ürünün içinde yer almaktadır. Bunlar arasında yüz ve el losyonları, tırnak bakım ilaçları, deri sıkılaştırma jelleri, kırışıklık enjeksiyonları vs sayılabilir. Yara bakım ürünü olarak kullanılan kollajen konumuzu oluşturmaktadır. Yine yara iyileşmesinde kullanılan kollajen bazlı deri eşdeğerleri gibi ileri teknoloji ürünleri ise konumuz dışındadır3.

Yara bakım ürünü olarak kullanılan Tip I Kollajen daha çok at, sığır, tavuk veya domuz tendonundan, kıkırdağından veya ince bağırsağından elde edilmektedir. Saf doğal kollajenden oluşmuş ürünlere örnek olarak Cook firmasının Oasis; Valeant Pharmaceuticals firmasının Catrix ürünleri verilebilir.



Euroresearch firmasının değişik ülkelerde Biopad, Condress gibi değişik isimlerle piyasada bulunan ürünü ülkemizde Gelfix adı ile pazarlanmaktadır. Yara bakım ürünü değil, ilaç kategorisinde reçetelenebilen Gelfix'in iki formu bulunmaktadır: Biri 250 mg kollajen içeren 5X5 cm ebadında üç adetten oluşan ped, diğeri ise 75 ml'lik sprey formu **(Resim 1)**.

İdeal bir yara bakım ürününün özellikleri **Tablo 1**'de yer almaktadır. Kollajen bu özelliklerin büyük kısmını karşılamaktadır.

Tablo 1. İdeal yara bakım ürünü özellikleri

• Bakteri ve yabancı maddelerden korumalı • Eksudayı absorbe etmeli • Isı ve sıvı kaybını önlemeli • Kompresyon sağlamalı • Yapışmaz olmalı	• Sıcak ve nemli bir ortam oluşturmalı • Toksik ve allerjik olmamalı • Çevre sağlıklı dokulara zarar vermemeli • Kendi yapısı bozulmamalı (Tiftiklenme vb.) • Estetik olmalı

• Sünger yapıdaki ürün yara üzerinde yumuşak jel halini aldığından tüm yara yüzeyine uygun bir şekil alır.

• Dışarıdan bakteri geçişine karşı bir bariyer oluşturur.

• Ağırlığının 10 katına kadar eksuda absorbsiyonu yaparken yarada nemli bir ortam yaratır.

• Çevre dokulara yapışmaz, zararlı değildir ve uygulaması ağrısızdır.

• Biodegradable bir materyaldir. Bir hafta içinde tamamen absorbe edilebilir.

• Küçük kanamaları durdurur. Kollajen pedlerin bu etkisinden oldukça fazla yararlanmaktayız. Özellikle yeni oluşan granülasyon dokusunda yapılan küretajlardan sonra izlenen sızma tarzı ısrarcı kanamalarda yüksek bir fayda sağlamaktadır.

• İleri sürüldüğüne göre kronik yaralarda fazla miktarda bulunan elastaz, kollajenaz veya aktif matriks metalloproteinazlar (MMP's) ürünün kollajenini parçalamaya harcanmakta, böylece yeni gelişen doku kollajenleri bu aşırı yıkımdan korunmaktadır. Bu sayede granülasyon dokusu gelişimi hızlanmakta, yarada infeksiyonun yıkıcı etkilerinden de korunulmaktadır.

OKSİDİZE REJENERE SELLÜLOZ (ORC) + KOLLAJEN

Bu grupta ikinci yara bakım ürünü kollajen ile ORC'nin kombinasyonundan oluşmaktadır. %55'i kollajen %45'i ORC'den oluşan ve Johnson&Johnson firmasının bir ürünü olan Promogran bu tarz bir yara bakım ürünüdür. Yara bakım ürünlerinin benzer

pasif özelliklerini taşımakla birlikte aktif özelliklerinin de bulunduğu ileri sürülmektedir. Bu özellik hem kollajenin hem de ORC'nin ayrı ayrı sahip olduğu;

- Matriks Metalloproteinazların aşırı yıkım etkisinden korunma ve
- Büyüme faktörlerini koruma olarak özetlenebilir. Bu etkileri kavramak için MMP's ve GF'lere kısaca değinmek gerekir.

Matriks Metalloproteinazlar (MMPs)

Proteazlar kimyasal olarak proteinlerin "yıkım" işleminden sorumlu olan enzimlerdir. Bilindiği gibi canlı bir organizmada "yıkım" işlemi "yapım" işleminin ayrılmaz bir parçasıdır ve yaşamın başından sonuna kadar akla gelebilecek tüm doku ve süreçlerde karşımıza çıkar. Proteazlar "Proteinazlar" ya da "proteolitik enzimler" adıyla da anılırlar. Aslında proteazlar, hidrolaz enzimler grubunda bulunurlar. Bu tip enzimler kabaca kimyasal yapılara su molekülü katarak, yani hidrolize ederek, onları daha ufak parçalara ayırırlar. Böylece proteinlerin uzun zincirleri, aminoasitleri bağlayan peptid bağlarından ayrılarak daha ufak parçalara ayrılmış olur. Elde edilen ufak ürünler yeniden sentezde kullanılacak yapı taşlarını oluşturur.

Bazı proteazlar proteinlerdeki terminal, dış aminoasitleri ayırır. Bunlara eksopeptidaz denir (aminopeptidaz, karboksipeptidaz gibi). Bazıları ise proteinlerin iç bağlarına etki eder: endopeptidaz (tripsin, pepsin, papain, elastaz gibi). Proteazlar katalitik aktif bölgelerine ve işlevlerine göre 4 ana gruba ayrılır: Serin proteazlar, sistein proteazlar, aspartik proteazlar ve metalloproteazlar8-10.

Proteazlar yarada çok önemli işlevlere sahiptir10:

- Fibrin pıhtının yapımı ve yıkımı
- İnflamatuar hücrelerin yara bölgesine göçü
- Fibroblastların yara yerine göçü ve uyarılması
- Yara bölgesindeki bakterilerin yıkımı
- Ekstrasellüler matriks yıkımı ve parçaların temizlenmesi
- Keratinosit göçü ve epitelizasyon
- Büyüme faktörü aktivasyonu

Matriks metalloproteinaz adından da anlaşılacağı gibi aktif bölgesinde metal bulunduran proteazdır. Bu metal, çinko'dur. Bu proteaz bir endopeptidazdır, yani yıkıma uğrattığı proteinin iç bağlarına etki eder. Matriks metalloproteinazlar fibroblast, makrofaj, nötrofil, keratinosit vs gibi birçok hücre tarafından sentez edilirler. İlk sentez edilen hali daha çok bir pro-enzimdir. Bu zimojen şekli ile etkin değildir. Etkin olması için başka proteazlar gerekebilir. Farklı MMP'ler ekstrasellüler matrikste kollajen, fibronektin, proteoglikan, elastin, laminin gibi farklı molekülleri parçalar.

MMP'lerin ilk tanımı 1962 yılına dek uzanır. Gross ve Lapiere iribaş kuyruğunun metamorfozunu incelerken burada kollajen moleküllerinin üçlü sarmal yapısını ayıran bir molekül buldular. Böylece bu gün MMP-1 adını verdiğimiz enzime, interstisyal kollajenaz adını verdiler11. Günümüzde yirmiden fazla MMP sınıflandırılmaktadır. Nötrofil kollajenaz (MMP-8), Jelatinaz (MMP-9 ve MMP-2), Stromelisin 1 ve 2 (MMP-3 ve MMP-10), Matrilisin (MMP-7) ve Metalloelastaz (MMP-12) bunlara örnek olarak verilebilir12.

Böylece ekstrasellüler matriksin tüm komponentleri bir MMP tarafından parçalanmaktadır. Bu parçalanma işlemi sonucunda yara alanına hücre göçü ve hücrelerin yol alması sağlanmaktadır. Ayrıca yara iyileşme sürecinde artık işlevsiz kalan malzemeler de parçalanarak yara ortamından uzaklaştırılmaktadır. Buraya kadar yara iyileşmesinde MMP'lerin olmazsa olmaz işlevleri anlatılmıştır. Ancak kronik, iyileşmesi gecikmiş, patolojik yaralarda MMP'ler aşırı miktarda birikerek aşırı yıkıma yol açar. Normal olarak MMP'lerin işlevi, foksiyonları ve miktarı metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP) tarafından sağlanır. Bu proteaz inhibitörleri 4 gruptur (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 ve TIMP-4) ve başlıca etkilerini çinkonun şelatlanmasıyla gösterirler. Ancak birçok kronik yarada inhibitörlerin de yetersiz kaldığı anlaşılmaktadır13, 14.

Lobmann ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada akut travmatik yaralarla karşılaştırıldığında diyabetik ayak yaralarında (MMP-1) 65 kat, (MMP-2) pro haliyle 3 kat, aktif haliyle 6 kat, (MMP-8) 2 kat ve (MMP-9) 14 kat daha yüksek bulunmuş; üstelik TIMP-2 salınımı da iki kat düşük ölçülmüştür15.

Yara iyileşmesinde gecikmeye yol açan faktörlerden yaşlanmanın MMP'ler ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada artan yaşla beraber yara yerinde MMP'lerin daha yüksek miktarda bulunduğu gösterilmiştir. (15).

Yara iyileşmesinde gecikmeye yol açan, ciltte kırışıklık oluşmasından sorumlu tutulan sigara kullanımı da yara bölgesinde MMP'ların miktarını arttırmaktadır. Sigara içenlerde sigara kullanmayanlara oranla Tip 1 ve Tip III kollajenin sırasıyla %18 ve %22 oranında düşük olduğu görülmüş; MMP-2 %100 oranında yüksek bulunmuştur. İstatistik olarak anlamlı bulunmasa da deride TIMP-1 miktarı sigara içenlerde %14 oranında daha düşük ölçülmüştür. Bu bulgular sigara içenlerde kollajen sentezinin azalttığını bunun da ekstrasellüler matriks çevrimini etkilediğini düşündürmüştür17.

Sonuç olarak kronik yarada yüksek oranda bulunan MMP'ler iyileşmeyi yürütecek kollajen ve ekstrasellüler matriksin aşırı yıkılmasına yol açar. Ayrıca normalin üstündeki MMP'ler, büyüme faktörlerini de yıkar ve işlevlerini bozar.

Büyüme Faktörleri (GFs)

Büyüme faktörleri yara iyileşmesinin tüm aşamalarında rol oynayan polipeptid yapıda küçük proteinlerdir. Bunlar aslında trombosit, makrofaj, nötrofil, keratinosit, fibroblast ve damar endotel hücreleri gibi birçok hücre tarafından salgılanan küçük protein tabiatında sitokinlerdir. Bu tarz proteinler hücreler arası komünikasyonu mümkün kılarlar. Büyüme faktörleri hedef hücrelerdeki reseptörlere yapışarak etkilerini başlatırlar. Bu faktörler salgılandığı aynı hücreye etkili (otokrin), bitişik hücreye etkili (jukstakrin), komşu hücreye etkili (parakrin) veya kanla taşınacağı uzak hücreye etkili (endokrin) olabilirler. Büyüme faktörlerinden ilk tanınanı, yara iyileşmesinde de ilk salgılananı Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü'dür (PDGF). Yara iyileşmesi sürecinde bundan başka temel Fibroblast Büyüme Faktörü (bFGF), Epidermal Büyüme Faktörü (EGF), Dönüştürücü Büyüme Faktörü-alfa (TGF-α), Dönüştürücü Büyüme Faktörü-beta (TGF-β), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1) ve Damar Endoteli Büyüme Faktörü (VEGF) gibi büyüme faktörleri sayılabilir18, 19.

Büyüme faktörleri yara iyileşmesi dönemlerinde kabaca üç görev üstlenirler: Ya etkili oldukları hücrenin bir yerden bir yere göç etmesini uyarırlar (kemotaksi) ya etkili oldukları hücrenin bölünmesini arttırırlar (mitogenez) ya da etkili oldukları hücrenin faaliyetini hızlandırırlar (sentez). Böylece örneğin Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

(PDGF) fibroblastlar, makrofajlar, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri üzerine gösterdiği bu yöndeki etkilerle angiogenezi ve granülasyon dokusu gelişimini sağlar18, 19.

Özetle büyüme faktörleri yara iyileşme sürecinde aşağıdaki faaliyetlere karışırlar20;

- Yara alanına gereken hücrelerin göçü
- Fibroblast proliferasyonu
- Yara yerinde ekstrasellüler matriks üretimi
- Yara alanında yeni damar gelişimi
- Proteaz üretimi
- Epitelizasyon
- Yeniden şekillenme

Kronik yaralarda yara alanında büyüme faktörleri daha az miktarda bulunmaktadır. İyileşen bir yarada yaranın iyileşmesi yönünde etki eden büyüme faktörleri ile yaranın yıkımını sağlayan proteazlar arasında denge bulunması gereklidir. Oysa kronik yaralarda büyüme faktörlerinin azaldığı, proteazların ise arttığı görülmektedir. Proteazlar protein yapıda olan kollajeni ve diğer ekstrasellüler matriks yapılarını bozarken yine protein yapısındaki büyüme faktörlerini de yıkar ve inaktive ederler. Yara ortamında aşırı miktarda bulunan proteazları bağlayan bir ürün bir yandan proteazların aşırı yıkım yönünü engellerken bir yandan da büyüme faktörlerini koruyarak yara iyileşmesini normal sürecine sokabilecektir. Bu tarz bir etkinin hem kollajende hem de ORC'de bulunduğu bilinmektedir. Bu iki preparatın birlikte bulunmasıyla etkinin arttığı gösterilmiştir.

Promogran

Johnson&Johnson firmasının bir ürünü olan Promogran'ın %55'i kollajen, %45'i ORC'den oluşmaktadır (Resim 2). Bu iki ürünün kombinasyonunun etkinliğinin birlikte kullanıldığında arttırıldığı çeşitli şekillerde gösterilmiştir. Cullen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 30 günden daha uzun süredir açık ve 1 cm2'den daha büyük yaraları olan diyabetik hastaların lezyonlarından alınan yara sıvısı üzerinde yapılan biyokimyasal çalışmalarda ORC+Kollajen'in jelatinaz (MMP-2 ve MMP-9) bağlama yeteneği kollajen ve ORC'nin ayrı ayrı kullanılmasından daha yüksek bulunmuştur. İçinde belirli oranlarda demir ve çinko bulunan bir sıvı ile yapılan çalışmada ise demir ve çinkoyu bağlama özelliği ORC'de ve ORC+Kollajende belirgin biçimde bulunmuş; Kollajen ve Kollajen+Alginat preparatlarında bu etki gözlenmemiştir. Bu durumda serbest radikal oluşumu ve proteazların yapısında önemli roller oynayan bu iyonların yara ortamından uzaklaştırılmasında esas rolün ORC'de bulunduğu ortaya konulmuştur. Aynı çalışmada ayrıca içine PDGF eklenen bir solüsyon içine Kollajen, ORC ve ORC+Kollajen eklenmiş ve bu büyüme faktörünü her üç materyalin de ayrı ayrı tutup koruduğu görülmüştür. Ancak ORC+Kollajenin birlikte olduğu formun tuttuğu PDGF istatistik olarak anlamlı biçimde fazladır. Daha sonra bu materyallerin yıkanması ile PDGF'in tekrar serbest kaldığı görülmüştür. Böylece büyüme faktörünün bozulmadığı, yalnızca geri dönüşlü bir biçimde bağlanarak korunduğu ortaya çıkarılmıştır21.

Üç diyabetik hastasının yara sıvılarında yapılan bir araştırmada, yara sıvılarında kollajenaz eşdeğeri aktivitenin bu sıvının içine gazlı bez ve ORC+Kollajen sokulmasıyla ölçülmüştür. Sıvıda kollajenaz eşdeğeri aktivite zamanla azalmaktadır. Gerek kontrol sıvısında gerek gazlı bezde 28 saate kadar düşmeye devam etmektedir. Oysa içine ORC+Kollajen eklenen yara sıvısında bu etkinlik neredeyse bir saat içerisinde sıfırlanmakta ve öyle devam etmektedir. Bu sonuç ORC+Kollajenin proteazlar üzerine ne kadar etkin bir bağlama özelliğine sahip olduğunu göstermektedir. Üç sıvı üzerinde 2 saatlik aralarla jelatinazlar üzerine yapılan çalışmada (MMP-2 ve MMP-9) ORC+Kollajenin bunları belirgin biçimde bağladığı gösterilmiştir21.

Çeşitli materyallerin yara sıvısı içinde serbest radikalleri temizlemesi özelliği askorbik asitinki baz alınarak karşılaştırıldığında en iyi etkinin ORC+Kollajen'de, daha sonra Kollajen+Aljinatta olduğu Karboksimetilsüllüloz'da (CMC) ise kontrole yakın biçimde, neredeyse yok denecek kadar az olduğu gösterilmiştir. ORC+Kollajen'in bu etkisi doz bağımlıdır. Konsantrasyonu arttırıldıkça daha fazla serbest radikal ortamdan uzaklaştırılmaktadır21.

Diyabetik ayaklı 9 hastadan alınan yara sıvılarındaki proteazlar üzerine Promogran'ın etkilerinin araştırıldığı bir çalışma açıklayıcı sonuçlar vermiştir. Hastaların yaralarının en az 30 gündür açık, 1 cm2'den daha geniş, infeksiyon veya osteomyelit olmamasına dikkat edilmiştir. Proteazlara etkinlik açısından yürütülecek inceleme için nötrofil-kaynaklı elastaz, plazmin ve toplam MMP'ler değerlendirme kapsamına alınmıştır. Yara sıvısında yapılan incelemede en fazla nötrofil-kaynaklı elastazın, daha sonra plazminin ve en az da MMP'lerin aktivasyonu ölçülmüştür. Elastazın sıvı içinde 24 saat boyunca %25'lik bir azalmayla oldukça stabil olduğu görülmüştür. Oysa karışıma Promogran katıldığında elastaz aktivitesinin yalnızca 15 dakika sonra %59'a, iki saat sonra %14'e düştüğü, bu düşüşün sürekli olduğu ve 24 saat sonra başlangıç değerinin %7'si kadar olduğu gösterilmiştir. Elastazdaki bu düşüş kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatsitiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Benzer düşüş daha az miktarda olmakla birlikte gazlı bezde de izlenmiştir. Promogran elastaz aktivitesini gazlı bezden daha hızlı ve daha fazla düşürmekte olduğu ancak bunun istatistik olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir22.

Bu çalışmada benzer sonuçlar plazmin ve MMP'lerin toplamı üzerine görülmüştür. Promogranın bu proteazları hızla ve belirgin biçimde bağlaması etkinliğini ve etki mekanizmasını açıklaması bakımından önemlidir. Proteazları bağlama etkinliğinin gazlı bezden yüksek olması ancak ikisi arasında istatistik olarak farklılık saptanamaması denek sayısının 4-8 gibi az olmasıyla açıklanabilir22.

Hart ve arkadaşlarının diyabetik farelerde yara kapanması üzerine yaptıkları çalışma Promogranın etkinliğini göstermesi bakımından ilginçtir. Bu çalışmada farelerde açılan standart yaradan sonra 10 diyabetik olmayan fare ve 8 diyabetik fare standart yara bakımı ile tedavi edilmiş, yine 9 diyabetik fare de standart yara bakımına ORC+Kollajen eklenerek takip edilmiştir. Yaralanmadan sonra 4., 7., 10. ve 14. gün yara yüzeyi ölçümüne göre;

- Diyabetik olmayan kontrol farelerde yara yüzeyi ölçümü diyabetik kontrole göre tüm günlerde anlamlı olarak daha küçük bulunmuştur ($p<0,01$).
- ORC+Kollajen grubu diyabetik farelerin yara yüzeyi ölçümü diyabetik kontrol grubundan 4. gün anlamsız, 7., 10. ve 14. gün anlamlı olarak daha küçüktür ($p<0,01$).

• ORC+Kollajen grubu diyabetik farelerin yara yüzeyi ölçümü tüm günlerde diyabetik olmayan kontrol farelerden daha geniş bulunmuştur. Ancak bu fazlalık yalnızca 4. ve 7. günlerde anlamlıdır, 10. ve 14. günlerde anlamsızdır23.

Çalışmanın sonunda (14. gün) yaraların tamamen kapanma oranı da benzer sonuçlar vermiştir. Diyabetik olmayan kontrol grubunda kapanma oranı %55 (dokuz farenin beşi), ORC+Kollajen grubunda %44 (dokuz farenin dördü) olarak saptanmışken diyabetik kontrol grubu farelerin hiçbirinde 14. gün sonunda kapanma gerçekleşmemiştir23.

Promogran'ın diyabetik ayak hastalarında kullanımına ilişkin 11 farklı merkezin katıldığı, randomize, kontrollü klinik bir çalışma yürütülmüş ve bu çalışmada promogran ile nemli gazlı bez karşılaştırılmıştır24. Her bir grup 138 hastadan oluşturulmuştur. 12 hafta olarak belirlenen çalışmanın sonunda promogran grubunda tamamen kapanma oranı %37, nemli gazlı bezle yapılan pansumanda ise %28 bulunmuştur. Ancak bu farklılık istatistik olarak anlamlı değildir (p=0,12). Hastalar 6 aydan eski yaralar ve 6 aydan yeni yaralar olarak alt gruplara ayrıldığında, yeni yaralarda iki tedavi grubu arasındaki faklılığın istatistiksel olarak anlamlılığa daha fazla yaklaştığı, ancak yine de farklı olmadığı görülmüştür (p=0,56). Yarası 6 aydan yeni, promogran kullanan 95 hastanın 45'inin (%45,3) yarası 12 hafta sonra kapanmışken; gazlı bezle pansuman yapılan 89 hastanın 29'unun (%32,6) kapanmıştır. İki grup arasındaki fark %13, göreceli olarak iyileşme farkı %39 olsa da daha önce de belirtildiği gibi istatistiksel olarak anlamlılık kazanamamıştır (p=0,056).

Benzer bir klinik çalışma venöz ülserli hastalarda da yürütülmüştür25. Bu çalışmada 14 ayrı merkezde rastgele seçilen 37 hastaya Promogran, 36 hastaya ise yapışıcı olmayan bir yara örtüsü; bunların üzerine ikinci bir kapama ile elastik bandaj uygulanmış, 12. hafta sonunda yaraların kapanma oranı ile haftalık yara yüzeyi alanı ölçümü yapılmıştır. 12 hafta sonunda Promogran grubundaki 37 hastadan 15'inin (%41) yarası tamamen kapanmışken, kontrol grubundaki 36 hastadan 11'ininki (%31) kapanmıştır. İki grup arasındaki fark %10, göreceli kapanma oranı farkı %32 gibi görünse de aslında istatistik olarak anlamsızdır. Oysa yaraların yüzey alanı ölçümü istatistik anlamlılığa ulaşmaktadır. Promogran kullanılan hastaların yaraları, kontrol grubuna göre anlamlı biçimde daha hızlı ufalmaktadır (p<0.0001).

Almanya, Fransa, İsviçre ve İngiltere'de yapılan çalışmalarda Promogran kullanımı maliyet/yarar açısından olumlu bulunmuştur26.



Resim 2. Promogran

OKSİDİZE REJENERE SELLÜLOZ (ORC) + GÜMÜŞ (Ag) + KOLLAJEN

Promogranın klinik kullanımında karşımıza çıkan önemli bir sorun yara yerinde aktif infeksiyon veya en azından yüzeyel infeksiyon varlığında görülüyordu. Bu durumda Promogran aşırı proteaz miktarına klinik olarak yeterli gelmiyor, en azından aşırı sekresyon nedeni ile sık sık pansuman değiştirmek gerekiyordu. Bu gibi hallerde Promogranı gümüşlü bir örtü ile dönüşümlü kullanmak en iyi sonucu veriyordu. Nitekim Promogranı üreten firma da aynı öneride bulunuyordu. Firma daha sonra içeriğinde gümüş içeren ORC+Kollajen preparatını çıkardı ve böylece dönüşümlü kullanma gereği ortadan kalktı. Bu preparatı kavramak için gümüşün yarada kullanımına kısaca değinmek gerekmektedir.

Gümüş

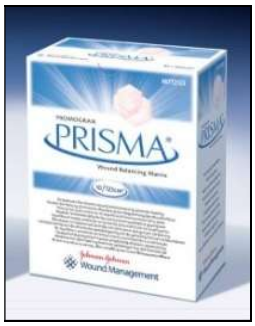
Antimikrobiyal bir ajan olarak gümüşün yaralarda ve özellikle yanıkta kullanımı oldukça eskilere dayanmaktadır. Gümüş metal olarak etkin değildir ancak sıvı ortamlarda bulunan serbest gümüş iyonları düşük konsantrasyonlarda bile çok aktiftirler. Bu iyonlar proteinlerin ve nükleik asitlerin negatif şarjlı parçaları ile hızla birleşirler. Böylece bakterilerin doğrudan yaşamına etki edecek biçimde bunların duvarlarını, membranlarını, nükleik asitlerini etkilerler. Gümüş MMP'lerin yapısında önemli bir yer tutan çinkoyu da hızla bağlar4, 27.

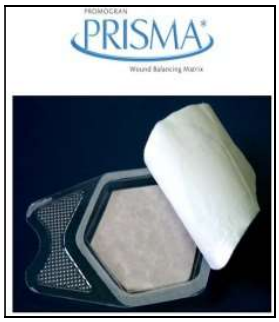
Yara bakımında gümüş nitrat uzun bir süredir kullanılmamakta, bunun yerine gümüş sülfadiyazin ve gümüş salan yara örtüleri kullanılmaktadır. Gümüş iyonu salan yara örtüleri 1968 yılında kullanıma girdiğinden bu yana birçok formda ve markada üretilmekte olup geniş spektrumlu etkinliğini, antibakteriyel, antifungal ve antiviral olarak göstermektedir. Bu yara örtülerinden düşük oranda ve uzun süre gümüş iyonu salınımı beklenir. Çoğu in vitro antibakteriyel çalışma, hayvan deneyleri ve klinik testlerde gümüş kullanımının mikroorganizma sayısını düşürme yanında yara iyileşmesini de hızlandırdığı izlenmektedir. Bununla birlikte kontrollü klinik çalışmalar daha azdır. Gümüşün ciltte renk değişikliği, kaşıntı, gümüşün sistemik olarak emilimi, idrarda artmış gümüş miktarı gibi olası toksik etkisi daha çok gümüş nitrat ile bildirilmiştir. Son dönemlerde üretilen yara örtüleri için bu konuda bildirim yok gibidir. Gümüşe direnç konusu da oldukça tartışmalıdır. Bazı yayınlarda gümüşe karşı direnç gelişimi bildirilse de bu ihmal edilebilecek düzeydedir4, 27.

Bu kadar geniş spektrumlu bir etkinlik, neredeyse yok denebilecek toksisite ve direnç gümüşü antimikrobik ajan olarak seçkin kılmaktadır. Ancak günümüzde yara bakımında bir yara örtüsünden başka özellikler de istenmektedir. Bu nedenle örneğin gümüşün eksotoksinleri de azalması, yara iyileşmesini hızlandırması fazladan avantajları olarak sayılabilir.

Promogran Prisma

ORC+Kollajen ile gümüşün kombine edildiği bu ürün birçok kronik yara tipinde kullanılabilir. Ancak diğer ürünlerde de olduğu gibi gümüşe, kollajene ya da ORC'ye aşırı duyarlılığı olanlarda ve üçüncü derece yanıklarda kullanılmaz. Gümüşün topikal uygulamasının ancak topikal bir etki sağladığı unutulmamalıdır. Bu nedenle yara infeksiyonunun asıl tedavisinin derin dokulardan alınan materyalden yapılan kültür ve antibiyograma uygun antibiyotik tedavisi olduğu gözden kaçırılmamalıdır.





ORC+Kollajen ile gümüşün kombine edildiği yara bakım ürünü Johnson&Johnson firmasının bir ürünü olan Promogran Prisma'dır **(Resim 3, 4).**

Ürün ıslatılarak uygulandıktan sonra jel halini alır ve tüm yara yüzeyine yayılır. Kurumasını engellemek için ikinci bir örtü ile kapatılması gerekir. Ürün biyolojik olarak ayrışabildiğinden vücut tarafından emilir. Her pansumanda kalan ürünü temizlemek gerekmez, ancak çoğu zaman önerilenden sık aralıklarla pansuman tekrarlamak gerekmektedir.

Sonuç

Gerek Kollajen, gerek ORC ve gerek gümüş kendine has özellikleri olan ürünlerdir. Proteazların azaltılması, büyüme faktörlerinin korunması ve antibakteriyel özellikler bir yana bu ürünlerden pıhtılaşma, nemli yara ortamı, travmadan korunma, sıcak yara ortamı, mikroorganizmalara bariyer oluşturma, eksudanın bir miktar emilmesi gibi özellikler nedenyle de yararlanmaktayız. Bu amaçla yara iyileşmesinde bunların bazen tek başlarına bazen kombine edilmiş hallerini sıklıkla kullanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Prockop DJ, Kivirikko KI. Collagens: molecular biology, diseases and potentials for therapy. Annu Rev Biochem 1995; 64: 403-434.
2. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Margolis DJ, Pecoraro RE, Rodeheaver G, Robson MC. Definitions and guidelines for assessement of wounds and evalution of healing. Arch Dermatol 1994; 130(4):489-493.
3. Diegelmann RF. Collagen metabolism. Wounds 2001;13(5):177-182.
4. Smith APS, Fife CE. Advanced therapeutics: The biochemistry and biophysical basis of wound products. In: Sheffield PJ, Smith APS, Fife CE (eds) Wound Care Practice. Best Publ Co, Flagstaff AZ, 2004; p: 685-730.
5. Chin GA, Schultz GS, Chegini N, Diegelmann RF. Biochemistry of wound healing in wound care practice. In: Sheffield PJ, Smith APS, Fife CE (eds) Wound Care Practice. Best Publ Co, Flagstaff AZ, 2004; p: 49-74.
6. Smith BD. Expression and regulation of the collagen family in skin. In: Falanga V (ed) Cutaneous Wound Healing. Martin Dunitz Ltd. London, 2001;p: 57-80.
7. Monaco JL, Lawrence TL. Acute wound healing; an overview. Clin Plast Surg (2003); 30:1-12.
8. Armstrong DG, Jude EB. The Role of Matrix metalloproteases in wound healing. J Am Podiatr Med Assoc 2002; 92(1):12-18.

9. Ovington L. Overview of matrix metalloprotese modulatoin and growth factor protection in wound healing. Ostomy Wound Manage 2002; 48(6):2-7.
10. Nwomeh BC, Yager DR, Cohen IKC. Physiology of the chronic wound. Clin Plast Surg 1998; 25(3):341-356.
11. Gross J, Lapiere C. Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay. Proc Natl Acad Sci 1962; 48:1014-1022.
12. Barrick B, Champbell EJ, Owen CA. Leukocyte proteinases in wound healing: roles in physiologic and pathologic processes. Wound Repair Regen 1999; 7(6): 410-422.
13. Baker AH, Edwards DR, Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutical opportunities. J Cell Sci 2002; 1(115):3719-3727.
14. Bode W, Maslos K. structural basis of the matrix metalloproteinases and their physiological inhibitors, the tissue inhibitors of metalloproteinases. Biol Chem 2003; 384(6): 863-872.
15. Lobmann R, Ambrosch A, Schultz G, Waldmann K, Schiweck S, Lehnert H. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. Diabetologia 2002; 45(7):1011-6
16. Ashcroft GS, Horan MA, Herrick SE, Tarnuzzer RW, Schultz GS, Ferguson MW. Age-related differences in the temporal and spatial regulation of matrix metalloproteinases (MMPs) in normal skin and acute cutaneous wounds of healthy humans. Cell Tissue Res 1997; 290(3):581-91.
17. Knuutinen A, Kokkonen N, Risteli J, Vähäkangas K, Kallioinen M, Salo T, Sorsa T, Oikarinen A. Smoking affects collagen synthesis and extracellular matrix turnover in human skin. Br J Dermatol 2002; 146(4):588-594.
18. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. Physiol Rev 2003; 83(3):835-870.
19. Falanga V. Growth factors and wound healing. Dermatol Clin 1993; 11(4): 667-675.
20. Falanga V, Shen J. Growth factors, signal transduction and cellular responses. In: Falanga V (ed) Cutaneous Wound Healing. Martin Dunitz Ltd. London, 2001, p: 81-94.
21. Cullen B., Watt P.W., Lundqvist C., Silcock D., Schmidt R.J., Bogan D., Light N.D. The role of oxidised regenerated cellulose/collagen in chronic wound repair and its potential mechanism of action. Int J Biochem Cell Biol 2002; 34(12):1544-1556.
22. Cullen B., Smith R., McCulloch E., Silcock D., Morrison L. Mechanism of action of PROMOGRAN, a protease modulating matrix, for the treatment of diabetic foot ulcers. Wound Repair Regen 2002; 10(1): 16-25.
23. Hart J., Silcock D., Gunnigle S., Cullen B., Light N.D., Watt P.W. The role of oxidised regenerated cellulose/collagen in wound repair: effects in vitro on fibroblast biology and in vivo in a model of compromised healing. Int J Biochem Cell Biol 2002; 34(12) 1557-1570.
24. Veves A., Sheehan P., Pham H.T. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. Arch Surg 2002; 137(7): 822-7.
25. Vin F., Teot L., Meaume S. The healing properties of Promogran in venous leg ulcers. J Wound Care 2002;11(9): 335-341.
26. Ghatnekar O., Willis M., Persson U. Cost-effectiveness of treating deep diabetic foot ulcers with Promogran in four European countries. J Wound Care 2002;11(2): 70-74.

27. Cooper R. A review of the evidence for the use of topical antimicrobial agents in wound care. http://www.worldwidewounds.com/2004/february/Cooper/Topical-Antimicrobial-Agents.html (Last Modified: Friday, 22-Jul-2005 11:52:46 BST)