

Diabetik Bir Hastada Topikal GM-CSF'in Yara Tedavisinde Kullanımı

Zeynep Demirçay, Dilek Gün

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Özet

Diabetik hastalarda yara iyileşmesi yavaşlamaktadır. Yara iyileşmesini uyarabilen bir sitokin olan granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), son yıllarda, farklı nedenlere bağlı ülserlerde başarıyla kullanılmaktadır. Bu yazıda, lokal yara bakımına rağmen iyileşme göstermeyen travmatik bacak ülseri, topikal GM-CSF uygulaması sonrasında hızla düzelen diabetik bir hasta sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diabet, yara iyileşmesi, topikal GM-CSF.

DemirçayZ, Gün D. Diabetik bir hastada topikal GM-CSF'in yara tedavisinde kullanımı. TÜRKDERM 2003; 37: 49-51

Summary

Wound healing in diabetic patients is difficult and poor. Granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) is a cytokine that has been shown to stimulate wound healing. Recently, it has been successfully used for the treatment of ulcers caused by different factors. Here we report a diabetic patient whose traumatic leg ulcer did not show any improvement by local wound care but resolved rapidly after topical granulocyte macrophage colony stimulating factor application.

Key Words: Diabetes, wound healing, topical GM-CSF

DemirçayZ, Gün D. Topical use of GM-CSF for a nonhealing ulcer in a diabetic patient. TÜRKDERM 2003; 37: 49-51

Diabetik hastalarda yara iyileşmesi önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalarda yara iyileşmesindeki bozukluğun kesin nedeni bilinmemekle birlikte, yetersiz inflamatuvar hücre yanıtının ve bozuk mikrovasküler dolaşımın önemli rolü olduğu düşünülmektedir^{1,2,3,4}. Ayrıca sıklıkla eşlik eden yara enfeksiyonu ve nöropati, iyileşmeyi geciktiren diğer faktörlerdir⁴.

Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), kemik iliği ve kanda granülosit, makrofaj ve eozinofil gibi kan hücrelerinin oluşumunu ve çoğalmasını uyararak bir glikoproteindir². Bu sitokin, sadece kan hücreleri için değil; fibroblast, keratinosit ve endotel hücreleri gibi kan kökenli olmayan hücreler için de uyarıcıdır^{5,6,7}. Yara iyileşmesinin farklı basamaklarında rol oynayan hem kan kökenli hem de diğer hücreler üzerine etkileri olan GM-CSF, yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla in vivo ve in vitro çalışmalarda denenmiş ve ümit verici sonuçlar elde edilmiştir^{2,5,6,7,8,9,10}.

Bu yazıda lokal yara bakımı ile iyileşme göstermeyen travmatik bacak yarası, topikal GM-CSF uygulaması sonrasında hızla düzelen diabetik bir hasta sunulmaktadır.

Olgu

Ellidokuz yaşında erkek hasta, sol baldırında 3 gün önce travma sonrası ortaya çıkan yara nedeni ile polikliniğimize başvurdu. Özgencesinde, 2 ay önce diabetes mellitus tanısı aldığı ve gliklazid tablet (Diamicron, Servier) 80 mg/gün kullandığı öğrenildi. Dermatolojik muayenesinde sol baldırda 4x12 cm çapında, sınırları düzenli, ortası nekrotik bir ülser saptandı. Laboratuvar incelemesinde, tam kan sayımı normal, açlık kan şekeri 140 mg/dl olarak bulundu. Yara temizlenip debridmanı yapıldıktan sonra hidrokolloid yara örtücüsü ile kapatıldı. Haftada iki kez yara bakımı yapıp yara örtücüsü değiştirilen hastanın yarasının boyutlarında ve derinliğinde 1. ayın sonunda küçülme olmadığı görüldü (Şekil 1). Yüzeyinde kalın bir fibrin tabakası oluşan ülser tekrar debride

Alındığı Tarih: 16.07.2001- Kabul Tarihi: 16.07.2002

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr.Zeynep Demirçay, Çiçek sokak No:4/5 81060 Caddebostan/İstanbul

edildikten sonra topikal GM-CSF uygulanmaya başlandı. GM-CSF (Leucomax 400 Ü, Novartis, Schering-Plough), serum fizyolojik ile 1 ml'de 40 µg olacak şekilde sulandırıldı ve 1'er ml'lik porsiyonlara ayrılarak -70 C°'de donduruldu. Beş günde bir tekrarlanan pansumanlarda, yara, serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra 1 ml GM-CSF tüm yara yüzeyini kaplayacak şekilde damlatıldı ve hidrokolloid örtücü ile kapatıldı. Bu tedavi ile birlikte yaranın hızla iyileşmeye başladığı görüldü (Şekil 2). GM-CSF toplam 5 kez uygulanan hastanın yarasının 1. ayda tam olarak epitelize olduğu görüldü (Şekil 3). Hastanın tedavi sonunda yapılan tam kan sayımı normal olarak bulundu.

Tartışma

Yara iyileşmesi, dokunun hasarlanması sonucu pıhtı oluşumu, inflamatuvar hücrelerin birikimi, granülasyon dokusunun oluşumu, yara kontraksiyonu ve oluşan destek dokunun sağlamaştırılması basamaklarını içeren bir süreçtir^{11,12}. Bu basamaklarda çeşitli hücresel elemanlar, matriks proteinleri, sitokinler ve büyüme faktörleri görev almaktadır^{11,12}. Diabetik hastalarda yara iyileşmesinin yavaşladığı bilinmektedir. Ancak bu yavaşlamada

rol oynayan faktörler kesin olarak bilinmemekte, bu konuda araştırmalar devam etmektedir. Diabete bağlı mikrovaskülopati yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir^{1,3}. Artmış kapiller geçirgenliğe bağlı damar dışına çıkan albuminin büyüme faktörlerinin iyileşmeye katılmasını engelleyen bir bariyer oluşturabileceği ileri sürülmüştür¹. Azalmış inflamatuvar yanıtın diabetik hastalarda yara iyileşmesini yavaşlatan diğer önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir^{2,13}. Bu hastalarda nötrofillerin yaraya göçü ve fagositozunun bozulduğu gösterilmiştir^{4,14}.

Makrofaj, lenfosit, fibroblast, keratinosit ve endotelial hücreler tarafından üretilen GM-CSF, yara iyileşmesinde rol oynayan sitokinlerden biridir^{2,5,6,7}. Yara iyileşmesi için gerekli olan nötrofil ve makrofajların aktivasyonunu ve proliferasyonunu sağlamaktadır^{2,5}. Etkileri bu hücreler ile sınırlı olmayan GM-CSF, aynı zamanda granülasyon dokusunun oluşmasını sağlayan keratinosit, endotel hücresi ve fibroblastların da çoğalmasında uyara bilmektedir⁵. Yara iyileşmesinin farklı basamaklarında etkili olabilmesi, son yıllarda GM-CSF'in yara tedavisinde önemini arttırmıştır. Bu sitokinin, kronik venöz ülser, bası ülseri, Behçet genital ülseri, kemoterapi ilaçlarının ekstrasvazyonuna bağlı ülser gibi farklı nedenlere bağlı ülserlerde lokal olarak uygulandığında yara iyileşmesini hızlandırdığı raporlanmıştır^{6,9,10,15}. Anadolu ve arkadaşları, yaptıkları sıçan çalışmasında GM-CSF'i intralezyonel ve topikal olarak iki farklı şekilde uygulamış, topikal GM-CSF'in deneysel olarak oluşturulan tam kat cerrahi yaraların %50 kapanma sürelerini % 0.9 NaCl'e oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede hızlandırdığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada, topikal uygulanan GM-CSF'in histopatolojik olarak makrofaj infiltrasyonunu arttırdığı izlenmiştir⁷.

GM-CSF'in diabetik hastada yara iyileşmesine etkileri ile ilgili bilgiler ise hayvan çalışmaları ile sınırlıdır. Can-



Şekil 1: Topikal GM-CSF öncesi ülserin görünümü.



Şekil 2: Topikal GM-CSF uygulanmasının 12. gününde ülserin görünümü.



Şekil 3: Topikal GM-CSF uygulanması sonrasında ülserin iyileşmiş görünümü.

türk ve arkadaşlarının diabetik sıçanlarda yaptıkları placebo kontrollü çalışma, GM-CSF'in nötrofil ve makrofajların fonksiyonlarını arttırdığını ve yara iyileşmesini hızlandırdığını göstermiştir².

Olgumuzun ülserinin boyutlarında 1 ay süreyle uygun yara bakımına karşın herhangi bir değişiklik olmaması, ek bir tedavi gereksinimini ortaya çıkarmıştır. Bu amaçla debridman sonrasında yaraya lokal olarak GM-CSF uygulanmıştır. GM-CSF tedavisi başladıktan sonra yaranın şaşırtıcı hızla epitelize olduğu görülmüştür. Bir ay içinde tamamen kapanan yarada tekrarlama olmamıştır. Olgumuzun yarasında gözlemlediğimiz hızlı iyileşme, GM-CSF'in yara iyileşmesini uyarıcı etkisini desteklemektedir.

Sonuç olarak, diabete bağlı bozulmuş inflamatuvar hücre yanıtını arttırabilmesi, GM-CSF'in yara tedavisinde etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir. Ancak etkilerinin ve uygun kullanım şeklinin net olarak belirlenebilmesi için bu konuda kontrollü ve iyi düzenlenmiş insan çalışmalarına gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Falanga V: Growth factors and wound healing. *Dermatol Clin* 1993; 11: 667-675.
2. Cantürk NZ, Vural B, Esen N, Cantürk Z, Oktay G, Kırkalli G, Solakoğlu S: Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on incisional wound healing in an experimental diabetic rat model. *Endocrine Research* 1999; 25(1): 105-116.
3. Siperstein MD, Unger RH, Madison L: Studies of capillary basement membranes in normal subjects, diabetics and prediabetic patients. *J Clin Invest* 1968; 47: 1973-1999.
4. Utaş S: Diabetes mellitusta ayak yaraları, bakımı ve tedavisi. Tüm yönleriyle yara iyileşmesi. Ed Erdem C, Çelebi CR. Ankara, BAYT Ltd. Şti. 1996; 111-116.
5. Kaplan G, Walsh G, Guido LS, et al: Novel responses of human skin to intradermal recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: Langerhans cell recruitment, keratinocyte growth, and enhanced wound healing. *J Exp Med* 1992; 175: 1717-1728.
6. Jaschke E, Zabernigg A, Gattringer C: Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor applied locally in low doses enhances healing and prevents recurrence of chronic venous ulcers. *International Journal of Dermatology* 1999; 38: 380-386.
7. Yavuzer Anadolu R, Boyvat A, Ekmekçi PK: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktörün yara iyileşmesi üzerindeki etkileri. *Turk J Dermatopathol* 1998; 7(3-4): 100-108.
8. Marques da Costa R, Jesus FM, Aniceto C, Mendes M: Double-blind randomized placebo controlled trial of the use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in chronic leg ulcers. *Am J Surg* 1997; 173: 165-168.
9. Allı N, Karakayalı G, Kahraman T, Artüz F: Local intralesional therapy with rh GM-CSF for a large genital ulcer in Behçet's disease. *British Journal of Dermatology* 1997; 136: 639-640.
10. Shamseddine AI, Khalil AM, Kibbr AG, Abu Nasr TA, Seoud MAF, El Sayhir NS: Granulocyte macrophage colony stimulating factor for treatment of chemotherapy extravasation. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19:479-481.
11. Karukonda SRK, Flynn TC, Boh EE, Mc Burney EI, Russo GG, Millikan LE: The effects of drugs on wound healing: part 1. *International Journal of Dermatology* 2000; 39: 250-257.
12. Kirsner RS, Eaglstein WH: The wound healing process. *Dermatol Clin* 1993; 11: 629-640.
13. Bagdade J, Root RK, Bulger R: Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1974; 23: 9-15.
14. Jorizzo JL: Diabetes mellitus. *Dermatological signs of internal disease*. Ed Callen JP, Jorizzo JL. İkinci baskı. Philadelphia, W.B. Saunders Company 1995; 183-188.
15. El Saghir NS, Bizri AR, Shabb NS, Husami TW, Salem Z, Shamseddine AI: Pressure ulcer accelerated healing with local injections of granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *J Infect* 1997; 35(2): 179-182.