



İyileşmeyen venöz ülserlerde topikal amelogenin ekstrasellüler matriks protein uygulaması

Topical application of amelogenin extracellular matrix protein in non-healing venous ulcers

Burçin Abud, Kemal Karaarslan, Işıl Kılınc Karaarslan*, Süreyya Talay**, Soysal Turhan

Izmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Medikal Park Samsun, Kalp Damar Cerrahisi, Samsun, Türkiye

Özet

Amaç: Kronik venöz yetersizliğe bağlı bacak ülserlerinin tedavisi halen önemli bir sorundur. Bu ülserlerde temel tedavi yaklaşımı kompresyon tedavisi, lokal yara bakımı ve cerrahi uygulamalardır. Ancak bu standart tedavilere yanıt alınamayan olgular nadir değildir ve önemli bir iş gücü kaybı nedeni ve hasta yaşam kalitesi sorunu oluşturmaktadır. Bu nedenle dirençli vakalarda tedavi etkinliğini arttıracak yeni uygulamalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada standart tedavilere yanıt alınamayan venöz ülserlerde, topikal amelogenin ekstrasellüler matriks protein uygulaması sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2011 ile Aralık 2012 tarihleri arasında izlenmiş olan, standart tedaviye dirençli olduğu için topikal amelogenin ekstrasellüler matriks protein tedavisi uygulanmış olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta dosyaları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 28 adet venöz ülseri (24 olguda 1'er, 2 olguda 2'şer ülser) olan 26 hastada (21'i erkek, 5'i kadın) dahil edildi. Tedavi haftada bir topikal amelogenin ekstrasellüler matriks protein uygulaması ve ardından 4'lü bandaj ile kompresyon uygulaması şeklinde yapıldı ve bandajlar haftada bir değiştirildi. Altı hafta bir kür olarak değerlendirildi. On dört hastada (15 ülserde) birinci kür sonunda tam iyileşme saptandı. On iki hastada (13 ülserde) ise birinci kür sonunda ülser çapında küçülme izlendi ve ikinci kür tedaviye başlandı. Bu on iki hastadan beşinde (6 ülserde) ikinci kür sonunda tam iyileşme saptandı.

Sonuç: Topikal amelogenin ekstrasellüler matriks protein uygulaması, tedavisi güç venöz ülserlerli olgularda yanıt sağlanmasında etkili bir tedavi seçeneği olarak göz önünde bulundurulabilir. (Türkderm 2014; 48: 237-41)

Anahtar Kelimeler: Kronik venöz yetmezlik, venöz ülser, amelogenin ekstrasellüler matriks protein

Summary

Background and Design: Treatment of chronic venous ulcers of the lower extremity is still an important difficulty. The principal treatment of these ulcers includes compression therapy, local wound care and surgery. Unresponsiveness to these standard treatments is a frequent situation with negative effects on life quality and reductions in personal productivity. Therefore, there is a need for new applications to increase the effectiveness of treatment in treatment-resistant cases. In the present study, we retrospectively evaluated the results of topical application of amelogenin extracellular matrix protein in resistant venous ulcers.

Materials and Methods: We analyzed the records of patients with treatment-resistant venous ulceration who were treated with amelogenin extracellular matrix protein between June 2011 and December 2012.

Results: 26 patients (21 male and 5 female) with a total number of 28 ulcers (24 patients with 1 ulcer, 2 patients with two ulcers) were evaluated. The patients were treated with topically applied amelogenin extracellular matrix protein and regional four bandage compression. Bandages were changed weekly. Each cure continued for six weeks. In fourteen patients (15 ulcers), we observed a complete healing by the end of the first cure. In another twelve cases (13 ulcers), the same period resulted with a reduction in wound diameter. We continued to the second cure for these patients. By the end of the second cure, complete healing was achieved in five cases (6 ulcers).

Conclusion: Topical application of amelogenin extracellular matrix protein may be considered as an effective therapeutic choice for refractory venous ulcers. (Türkderm 2014; 48: 237-41)

Key Words: Chronic venous insufficiency, venous ulcer, amelogenin extracellular matrix protein

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Işıl Kılınc Karaarslan, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 232 390 38 31 E-posta: kilinci35@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 12.09.2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07.01.2014

Giriş

Kronik venöz yetmezlik, sık görülen ve toplumda iş gücü kaybı ve hasta yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri nedeni ile önem taşıyan bir hastalıktır¹. Kronik venöz yetmezlik ile ilgili en önemli sorunlardan birisi venöz yetmezliğe bağlı bacak ülserleridir ve toplumdaki sıklığı %0,3'tür². Kronik venöz yetmezliğe bağlı oluşan venöz bacak ülserlerinin oluşum mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, temel olarak venöz hipertansiyonun rol oynadığı düşünülmektedir³. Kronik venöz yetersizliğe bağlı oluşan venöz ülserlerinin tedavisi zor ve zahmetlidir. Bilinen klasik tedavi yöntemleri; cerrahi ve konservatif tedavi yaklaşımlarıdır. Cerrahi tedavi seçenekleri arasında subfasial endoskopik perforan ven cerrahisi, miniflebektomi ile perforan ven ligasyonu ve perforan venlerin açık ligatüre edildiği Linton ameliyatı mevcut iken, konservatif tedavi olarak kompresyon tedavisi ile birlikte lokal yara bakımı tedavisi uygulanmaktadır. Lokal yara bakımı, infeksiyon kontrolü, nekrotik dokunun temizlenmesi amacı ile debritleme uygulanması, ülserasyonun uygun yara örtüsü ile her kapatılışı öncesi non-irritan ajanlarla ülser yatağının temizlenmesi ve ülser iyileşme hızının izlenimini içermektedir. Ayrıca ülserasyon iyileşmesi için optimum şartların sağlanabilmesi amacıyla hastanın yeterli protein alımı ve sigara içiminin önlenmesi konularına da dikkat edilmelidir. Tüm bu tedavi seçeneklerine rağmen dirençli olgular sık görülmektedir. Önemli iş gücü kaybı olan ve hasta yaşam kalitesinin önemli oranda bozulduğu bu olgularda tedaviye yanıtın artırılabilmesi için yeni yaklaşımların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada standart tedavilere yanıt vermeyen venöz ülserli hastalarda topikal amelogenin ekstrasellüler matriks protein uygulama sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Haziran 2011 ile Aralık 2012 tarihleri arasında izlenip, en az 3 ay düzenli uygulanmasına rağmen standart tedavilere yanıt vermeyen ve bu nedenle topikal amelogenin ekstrasellüler matriks protein (propilen glikol alginat ve su içinde %3 amelogenin, Xelma, Mölnlycke Health Care, Göteborg, Sweden) uygulanmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta dosyaları demografik ve klinik veriler açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Veriler, SPSS 15.0 kullanılarak ortalama ve yüzde olarak ifade edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya 21'i erkek, 5'i kadın, yaşları 25 ile 64 arasında değişen (ortalama 41) toplam 26 hasta dahil edildi (Şekil 1). On bir hasta önceden subfasial perforan ven ligasyonu, kompresyon tedavisi ve lokal yara bakımı, diğer on beş hasta ise sadece kompresyon tedavisi ve lokal yara bakımı ile tedavi edilmişti. Ülser süreleri 20 ile 48 ay arasında (ortalama 28 ay) değişiyordu. Hastaların tümü venöz yetmezlik dışında ülserlere sebep olabilecek veya iyileşmesini engelleyebilecek ek hastalık ve ilaç kullanımı açısından sorgulandı, arteriyel yetmezlik ve derin ven trombozu açısından da doppler ultrasonografi ile değerlendirildi. Hiçbirinde venöz yetmezlik dışında bir sebep bulunmadı.

Yirmi altı hastada toplam 28 adet venöz ülser (24 olguda 1'er, 2 olguda 2'şer ülser) tedavi edildi. Yirmi üç ülser medial malleolde yerleşimli iken, 5 ülser lateral malleol yerleşimli idi. Topikal uygulama öncesi ülser tabanı

değerlendirmesinde lezyonların tümünde granülasyon dokusunun mevcut olduğu ve infeksiyon bulgusu olmadığı tespit edildi. Ülserlerin büyüklükleri, ülser yüzey alanı (birbirine dik kesen iki çap ölçümünün birbiri ile çarpımı ile elde edilen değer, cm²) ile değerlendirildi. Tedavi öncesi ülser yüzey ölçüleri 2 ile 80cm² arasında değişiyordu (ortalama 21cm²).

Ülserlere topikal olarak amelogenin ekstrasellüler matriks protein uygulandı ve bacağına 4'lü bandaj ile kompresyon yapıldı. Bandajlar bir haftalık periyotlarla değiştirildi ve her hafta sonunda ülser çapları ölçüldü. Her kür altı hafta sürdü ve kür sonunda ülserin iyileşmesi değerlendirildi.

Birinci kür sonunda yarısında küçülme ve iyileşme belirtisi olmayan hasta gözlenmedi. On dört hastada (16 ülserde) tam iyileşme (%100 reepitelizasyon), 6 hastada (6 ülserde) belirgin iyileşme (>%50 epitelizasyon) ve altı hastada da (6 ülserde) hafif iyileşme (<%50 epitelizasyon) görüldü (Resim 1, 2). Birinci kürde tamamiyle iyileşen ülserlerin tümünde ülser yüzeyi 10 cm²'nin altında iken (ortalama 6,8 cm²), ikinci kür tedaviye başlanan on iki hastanın (13 ülser) ülser boyutları biri hariç 10 cm²'nin üzerinde idi (ortalama 36,3 cm²). Çapları daha küçük ülserlerde (<10 cm², 17 ülser) küçülme oranı geniş çaplılara (>10 cm², 11 ülser) göre daha hızlıydı (1. kür sonunda %94'e %56). İkinci kür uygulanan hastalardan beş hastada (6 ülserde), ikinci kür sonunda tam iyileşme görüldü.

Bir ve ikinci kürün sonunda tedavi edilen toplam 28 ülserin 21'inde tam iyileşme (%75) görülürken, geriye kalan yedi adet ülserde belirgin iyileşme görüldü. Yarısında %50'nin altında küçülme ve iyileşme belirtisi olmayan hasta gözlenmedi.

Ülserleri tamamiyle kapanan hastalara peroral venoaktif ilaç başlandı ve 30-40 mmHg basınçta diz altı varis çorapları verildi.

Tam iyileşme gösteren hastaların takibinde (7-22 ay) tekrar yara oluşumu görülmüdü.

Tartışma

Son yıllarda ekstrasellüler matriksin yara iyileşmesindeki rolünün önemi daha fazla anlaşılmaktadır⁴. Ekstrasellüler matriks, yara iyileşme fazlarını düzenlemekte ve bu fazlar arasındaki devamlılığı sağlayarak çok önemli bir rol üstlenmektedir^{5,6}. Günümüzde kronik yaralarda ekstrasellüler matrikste defektif bir reorganizasyon varlığı ve gerekli matriks yapılarının eksikliği nedeni ile de fibroblast migrasyonunun geciktiği ve reepitelizasyonun uzadığı bilinmektedir^{7,8}.

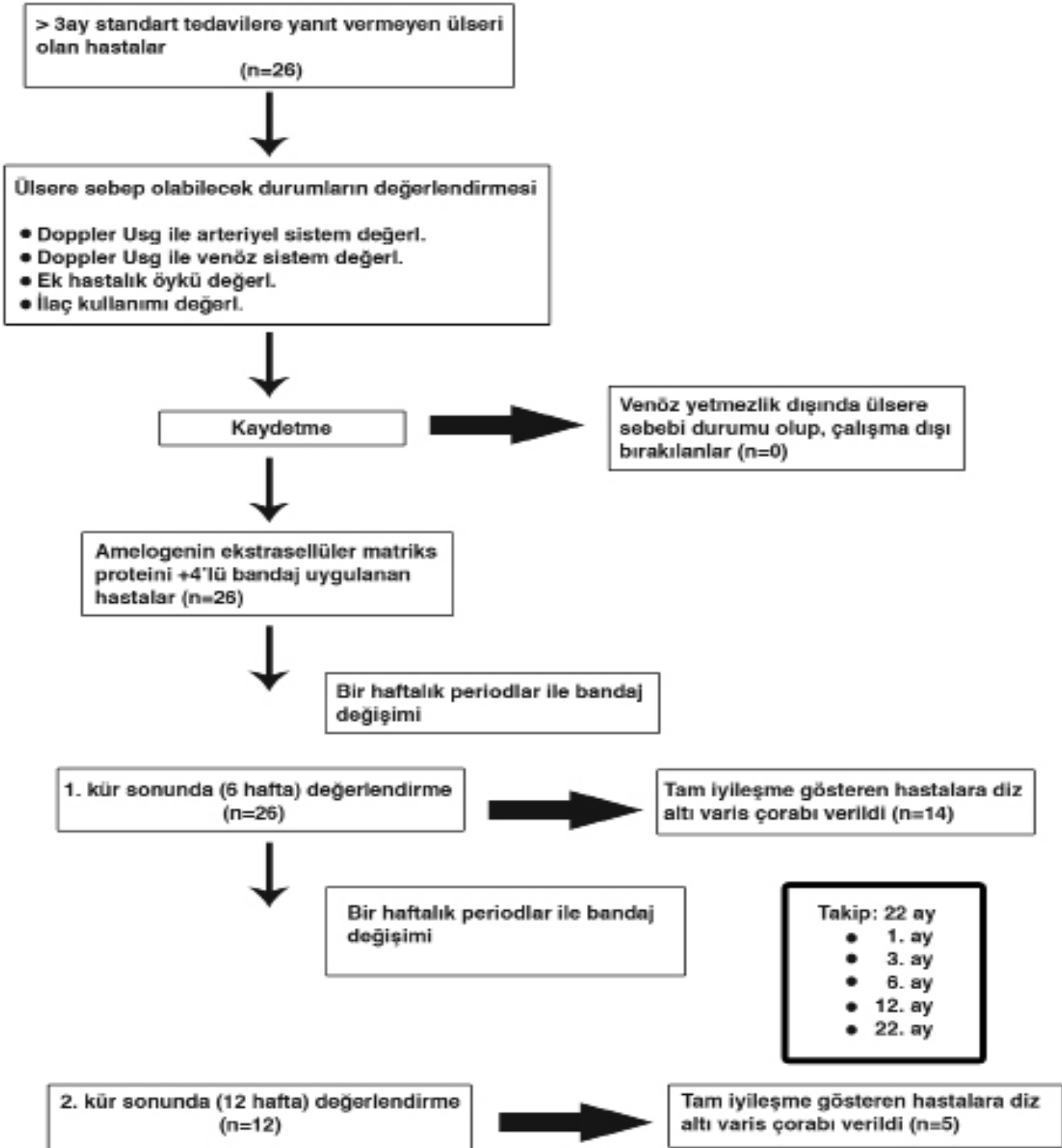
Amelogenin, periodontolojik yara ve cerrahi tedavisinde uzun yıllardır kullanılan ve son yıllarda kronik kutanöz ülserasyonlarda da kullanımı gündeme gelen, venöz ülserasyon tedavisinde başarılı sonuçları bildirilmiş bir ekstrasellüler matriks proteindir⁹⁻¹⁵ (Tablo 1).

Amelogenin, farklı memelilerde gelişmekte olan embriyonel diş enamelinde bulunmakta olan 20kDa'lık hidrofobik bir proteindir. Fizyolojik koşullarda bu protein, geniş stabil ekstrasellüler matriks yapılarına agregere olabilmesi nedeniyle kronik yaralar için geçici matriks oluşturabilme özelliğindedir. Bu geçici matriksin fibroblastların migrasyon ve adezyonunu stimüle ederek yara iyileşmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir¹⁶.

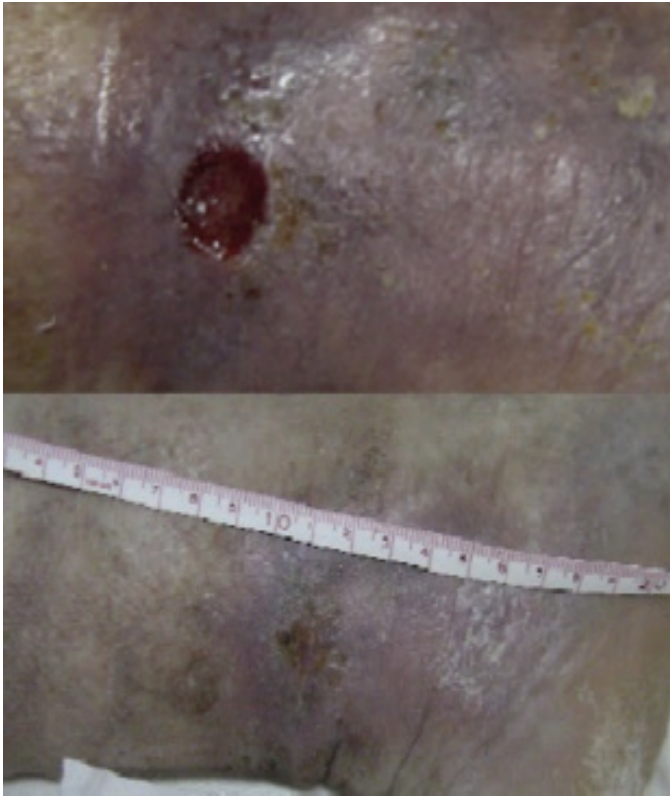
Amelogeninin venöz ülserlerin tedavisinde kullanımı ile ilişkili olarak en kapsamlı çalışmaları Vowden, Romanelli ve ark.¹⁰⁻¹³ yapmışlardır. İlk olarak 2006 yılında yayınlanan multi-merkezli, tek kör, plasebo kontrollü çalışmalarında, amelogenin grubunda ülserlerin küçülme hızını

istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla beraber; daha yüksek oranda saptadıklarını ve bu farklılığın özellikle geniş çaplı ülserlerde daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir¹⁰. Bu çalışmada tedavi 12 hafta uygulanmış ve sonuçlar tedavinin sonunda değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası izlem verisi verilmemiştir. 2007 yılında yayınlanan açık, randomize, kıyaslamalı paralel grup multi-merkez çalışmalarında ise sadece 10-30 cm² arası büyüklükte olan ve en az 6 ay süreli ülserasyonlar çalışmaya dahil

etmiş ve amelogenin grubunda istatistiksel olarak anlamlı küçülme saptamışlardır¹¹. 2008 yılında, bir önceki çalışmada tedavi edilen hastaların 3 aylık izlem sonuçlarını bildirmiş ve amelogenin yararlı etkisinin izlem süresinde de devam ettiğini belirtmişlerdir¹². 2009 yılında yayınlanan tedavisi güç kronik venöz ülserlerde amelogeninin maliyet etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada, maliyeti etkin olarak bildirmişlerdir¹³.



Şekil 1. Çalışmanın "Consort" akış şeması

Resim 1. Beş haftada iyileşmiş olan 6 cm² yaraResim 2. Yüzde 60 küçülmüş 48 aydır mevcut 75 cm²'lik yara

Tablo 1. Literatürdeki Venöz bacak ülserlerindeki AEMP tedavi çalışmalarının özellikleri

Yazar	Yıl	Çalışma tipi	Hasta sayısı	Çalışma konusu	Sonuç
Vowden ve ark. ¹⁰	2006	Prospektif klinik çalışma	58 AEMP grubu hasta ile 59 kontrol grubu hasta	Zor iyileşen venöz bacak ülserlerinde AEMP+kompresyon tedavisi plasebo jel+kompresyon tedavisi ile karşılaştırılmış	AEMP grubu ülserlerin küçülme hızı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte daha yüksek bulunmuş (Bu farklılık özellikle geniş çaplı ve uzun süreli ülserlerde daha belirgin)
Vowden ve ark. ¹¹	2007	Prospektif klinik çalışma	42 AEMP grubu hasta ile 41 kontrol grubu hasta	Zor iyileşen venöz bacak ülserlerinde AEMP+kompresyon tedavisi sadece kompresyon tedavisi ile karşılaştırılmış (sadece 10-30 cm ² çaplı ve >6 ay süreli ülserler kullanılmış)	AEMP grubu ülserleri istatistiksel olarak anlamlı küçülürken, ülser ağrısı, bandaj değişimi esnasındaki ağrı ile eksuda miktarı anlamlı olarak az bulunmuş
Romanelli ve ark. ¹²	2008	Retrospektif klinik çalışma	42 AEMP grubu hasta	AEMP+kompresyon ile tedavi edilmiş zor iyileşen venöz bacak ülserlerinin 3 aylık takip sonuçları değerlendirilmiş	AEMP'nin yararlı etkisinin devam ettiği saptanmış
Doğancı ve ark. ¹⁷	2008	Prospektif klinik çalışma	45 AEMP grubu hasta	Zor iyileşen venöz bacak ülserlerinde AEMP+kompresyon tedavisinin sonuçları değerlendirilmiş	AEMP uygulamasının ülser iyileşmesini hızlandırdığı, ülser ağrısı, bandaj değişimi esnasındaki ağrı ile eksuda miktarı anlamlı olarak azalmış
Guest ve ark. ¹³	2009	Retrospektif klinik çalışma	-	AEMP+kompresyon ile tedavi edilmiş zor iyileşen venöz bacak ülserlerinin 12 aylık tedavi ve takip giderleri sadece kompresyon ile tedavi edilmiş zor iyileşen venöz bacak ülserlerinin 12 aylık tedavi ve takip giderleri ile karşılaştırılmış	AEMP+kompresyon ile tedavi uygulamadaki 12 aylık gider %10 daha düşük bulunmuş
Renner ve ark. ¹⁴	2012	Prospektif klinik çalışma	16 sklerotik dokulu hasta ile 12 granülasyon dokulu hasta	Sklerotik dokulu venöz bacak ülserlerine uygulanan AEMP tedavisi ile granülasyon dokulu venöz bacak ülserlerine uygulanan AEMP tedavisi karşılaştırılmış	AEMP granülasyon dokulu ülserasyonların tedavisinde daha etkili bulunmuş

Tablo 1'in devamı. Literatürdeki Venöz bacak ülserlerindeki AEMP tedavi çalışmalarının özellikleri

Yazar	Yıl	Çalışma tipi	Hasta sayısı	Çalışma konusu	Sonuç
Fogh ve ark. ¹⁵	2012	Retrospektif klinik çalışma	11 atrofi blanş ile ilişkili hasta	Atrofi blanş ile ilişkili iyileşmeyen venöz ülserlere AEMP uygulamasının sonuçları değerlendirilmiş	Atrofi blanş ile ilişkili venöz ülserlerde AEMP %73 gibi yüksek bir başarı sağlamış
Abud ve ark.	Bildirilen çalışma	Retrospektif klinik çalışma	26 AEMP grubu hasta	İyileşmeyen venöz bacak ülserlerde AEMP+kompresyon ile tedavisinin sonuçları değerlendirilmiş	AEMP tedavisi ile tüm ülserasyonlar istatistiksel anlamlı iyileşme göstermiş (Bu iyileşme küçük çaplı ülserlerde daha belirgin)

AEMP: Amelogenin ekstrasellüler matriks protein

2012 yılında Renner ve Simon¹⁴, amelogeninin sklerotik ve granülasyon dokusu olan ülserasyonlarda yanıtını karşıladıkları çalışmalarında, amelogeninin granülasyon dokusu olan ülserasyonlarda daha etkili bulunduğunu bildirmişlerdir.

2012 yılında Fogh ve ark.¹⁵ tarafından yayınlanan bir çalışmada atrofi blanche ile ilişkili iyileşmeyen venöz ülserli on bir hastada amelogeninin etkisini araştırmışlardır. Bu çalışma sonucunda dört hastada tam iyileşme, üç hastada belirgin iyileşme ve bir hastada hafif iyileşme izlenmiştir. İki hastada ise hiçbir değişiklik olmazken, bir hastanın lezyonunda kötüleşme meydana gelmiştir. Çalışmanın sonucunda Fogh ve ark., iyileşmesi zor atrofi blanche ile ilişkili venöz ülserasyonlarda %73 gibi yüksek bir başarı sağladıklarını belirterek, amelogeninin bu tip hastalarda kullanılmasının faydalı olabileceğini belirtmişlerdir.

Ülkemizde de Doğanç ve ark.¹⁷ 45 iyileşmesi zor venöz ülserli hastaya uyguladıkları amelogenin matriks protein tedavisinin olumlu sonuçlarını açıklamışlardır. Bu çalışmada ülsere yaranın iyileşme ve küçülmesi dışında hastanın genel ağrı ve pansuman değişimi sırasındaki ağrı düzeylerindeki değişiklikler de değerlendirilmiş ve bu tedavi yöntemi ile olumlu sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda, daha önce mevcut cerrahi ve konservatif tedavi yöntemleri ile tedavi edilmiş, ancak bu tedavilere rağmen venöz ülserasyonlarında iyileşme olmamış hastalarda amelogeninin sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, Vowden ve Romanelli'nin çalışmalarından farklı olarak, çapları daha küçük ülserlerde küçülme oranının geniş çaplılara göre daha hızlı olduğu izlenmiştir. Çalışmamızın literatüre sağlayacağı bir katkı da tam iyileşme göstermiş olan hastalarımızın uzun süre takip verisinin olmasıdır.

Sonuç

Topikal amelogenin ekstrasellüler matriks protein uygulaması, tedavisi güç venöz ülserli olgularda yanıt sağlanmasında etkili bir tedavi seçeneği olarak göz önünde bulundurulabilir.

Kaynaklar

1. Nicolaides AN, Allegra C, Bergan J, et al: Management of chronic venous disorders of the lower limbs: Guidelines according to scientific evidence. *International Angiology* 2008;27:1-59.
2. Fowkes FG, Evans CJ, Lee AJ: Prevalence and risk factors for chronic venous insufficiency. *Angiology* 2001;52:5-15.
3. Luciana P, Fernandes A, Sidnei L: Venous ulcer: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Int J Dermatol* 2005;44:449.
4. Agren MS, Werthén M: The extracellular matrix in wound healing: a closer look at therapeutics for chronic wounds. *Int J Low Extrem Wounds* 2007;6:82-97.
5. Schultz GS, Ladwig G, Wysocki A: Extracellular matrix: review of its roles in acute and chronic wounds [online]. Accessed June 13, 2007.
6. Badyrak SF: The extracellular matrix as a scaffold for tissue reconstruction. *Semin Cell Dev Biol* 2002;13:37-83.
7. Timmons J: Skin function and wound healing physiology. *Wound Essentials* 2006;1:8-17.
8. Ågren MS, Eaglstein WH, Ferguson MW, et al: Causes and effects of the chronic inflammation in venous leg ulcers. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 2000;210:3-17.
9. Giannobile WV, Somerman MJ: Growth and amelogenin-like factors in periodontal wound healing. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:193-204.
10. Vowden P, Romanelli M, Peter R, et al: The effect of amelogenin (Xelma) on hard-to-heal venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2006;14:240-6.
11. Vowden P, Romanelli M, Price P: Effect of amelogenin extracellular matrix protein and compression on hard-to-heal venous leg ulcers. *J Wound Care* 2007;16:189-95.
12. Romanelli M, Kaha E, Stege H, et al: Effect of amelogenin extracellular matrix protein and compression on hard-to-heal venous leg ulcers: follow-up data. *J Wound Care* 2008;17:17-8.
13. Guest JF, Nagy E, Sladkevicius E, Vowden P, Price P: Modelling the relative cost-effectiveness of amelogenin in non-healing venous leg ulcers. *J Wound Care* 2009;18:216-24.
14. Renner R, Simon JC: New insights into therapy by mathematical analysis: recalcitrant granulated improved more than sclerotic venous leg ulcers with amelogenin treatment. *J Dermatol Sci* 2012;67:15-9.
15. Fogh K, Nielsen CB, Dam W: Effect of amelogenin ECM protein on the healing of chronic leg ulcers with atrophie blanche. *J Wound Care* 2012;21:612-4.
16. Hoang AM, Klebe RJ, Steffensen B, et al: Amelogenin is a cell adhesion protein. *J Dent Res* 2002;81:497-500.
17. Doğanç S, Göde S, Balkanay O, et al: İyileşmesi zor venöz bacak ülserlerinin tedavisinde ekstrasellüler matriks proteini: Erken ulusal sonuçlar. *Damar Cer Derg* 2008;17:128-33.