Damar Cerrahisi Dergisi 1996 (3); 98-101

Klostridiopeptidaz A nın Venöz Staz Ülserlerinde Etkisi (Klinik Çalışma)

A. Kürşat BOZKURT, Cengiz KÖKSAL, Güven ERDOĞ

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Kalp ve Damar Cerrahi Anabilim Dalı

ÖZET

Venöz staz ülserleri populasyonunun % 1-2 sini etkileyen yaygın bir patolojidir. Tedavinin esasını venöz staza yönelik elastik kompresyon ve lokal yara bakımı oluşturur.

Bu klinik çalışmada 20 venöz stazlı hasta iki gruba ayrılarak, 6 ay süre ile ilk gruptaki hastalara elastik kompresyon ve ıslak pansuman, diğer gruba elastik kompresyon ve klostiridiopeptidaz A uygulanarak bu ilacın venöz staz ülserleri üzerindeki etkisini araştırdık.

Elastik kompresyon ve ıslak pansuman uygulanan 10 hastanın sekizinde ortalama 151.5 gün içinde ülserlerde tam iyileşme sağlandı. İki hastada çalışmanın sonlandırıldığı 6. ayda venöz ülser iyileşmemişti. Elastik kompresyon ve klostiridiopeptidaz A uygulanan 10 olguda da 6 ay içinde (ort. 103.5 gün, p 0.05) tam yara iyileşmesi gözlendi.

Doğal kollajene olan spesifik afinitesi ve ağrısız debridman sağlaması nedeniyle klostiridiopeptidaz A ve elastik kompresyon tedavisinin etkili ülser tedavisi sağladığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Venöz ülser, Klostridiopeptidaz, Kompresyon tedavisi

SUMMARY

The Effects of Clostridiopeptidase A on Venous Ulcers

Venous ulceration is a well-known problem which effects almost 1-2 % of the population. The mainstay of the therapy is relieving of the venous hypertension with external compression and local wound care.

In this study 20 patients with venous ulceration were assigned into two groups. In the first group, elastic compression and wet draping were used and in the other group clostridiopeptidase A with elastic compression were used and the healing effect of clostridiopeptidase A on venous ulcers were evaluated.

In the elastic compression and wet draping group, 8 of the 10 ulcers were healed during the study period of up to 6 months (mean 151.5). In 2 patients venous ulcers were persisted by the end of the study. In the elastic compression and clostridiopeptidase A group, complete healing of all ulcers were observed during the study period (mean 103.5, p 0.05).

Specific affinity for natural collagen and painless debridement makes the clostiridiopeptidase A and elastic copression combination an effective therapeutic modality in venous ulcers.

Key words: Venous ulceration, Clostridiepoptidase, compression therapy

GİRİŞ

Venöz staz ülserleri 3 derece kronik venöz yetmezlikte görülen ve tüm alt extremite ülserlerinin % 60-70 ini oluşturan yaygın bir patolojidir (1). Yerleşim yeri büyük çoğunlukla alt üç perforan venin yerleştiği medial supra-malleolar bölgedir. Hücresel düzeyde ülser mekanizması tartışmalı olsa da temel patoloji ambulatuar venöz hipertansiyonun neden olduğu doku travmasıdır (2, 3, 4). Tedavinin esasını hidrostatik basıncı gidermeye yönelik çözümler olan yatak istiharati, bacak elevasyonu ve kompresyon tedavisi oluşturur. Buna ek olarak lokal yara bakımı ve debridman lezyonların hızlı iyileşmesinde önemlidir. Selektif debridman için topikal enzimler, sentetik pansumanlar ve cerrahi yöntemler kullanılır. Cerrahi debridman sepsis ve kanama riskleri taşır ve hasta için ileri derecede ağrılıdır. Topikal enzimler ile sağlanan debridman da selektiftir ve sadece nekrotik dokuyu sindirir.

Venöz ülserlerin protelitik enzimlerle debridmanı 15 yıldır bilinen bir yöntemdir. Cerrahiye gerek kalmadan ağrısız debridman bu yöntemi popüler kılmıştır. Bu grup ilaçlar içinde kollajenaz, doğal kollajeni hidrolize edebilen tek enzimdir (5, 6). Selektif olarak nekrotik dokuyu sindirmesinin yanında, bölgeye makrofaj kemotaksisini arttırarak yara iyileşmesine bir immun düzenleyici olarak da katkıda bulunur. Ayrıca hipertrofik skar oluşumunu azalttığı çeşitli

çalışmalarla gösterilmiştir.

Bu prospektif klinik çalışmada, 20 venöz staz ülserli hastanın yarısına varis çorabı kullanımı ile beraber ıslak pansuman, diğer yarısına ise varis çorabı kullanımı ile beraber bakteriyel kollajenaz uygulandı. Klostiridiopeptidaz A'nın venöz staz ülserleri üzerine iyileştirici etkisi araştırıldı.

MATERYAL VE METOD

1994-95 yıllarında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim dalında 20 hasta venöz staz ülseri tanısı ile ayaktan takip ve tedavi edildi. Hastaların tamanı erkek olup yaşları 32 ile 60 arasında değişmekte idi (ort. 45). Periferik arteriel patoloji olmadığı nabız muayenesi ve Doppler bulguları ile gösterildi. Her hastada mevcut 3. derece venöz yetmezlik renkli akım Doppler bulguları ile belirlendi. Ayrıca her hastanın ülserli extremitesinde lipodermoskleroziz ve ödem vardı. Ülser çapları 1-7 cm arasında değişiyordu (ort 4 cm). Venöz ülserasyon süresi ortalama 2.5 yıl olarak bulundu. Hastalar polikliniğe kabul edildiği zaman 13 ü (% 65 i) daha önce varis çorabı kullanmakta ve 8 i (% 40 ı) tedavi için değişik topikal ajanlar denemiş idi.

Hastaların 10 una 40-50 mmHg. basınçlı diz altı varis çorabı ile beraber klostiridiopeptidaz A günde bir defa 2 mm. kalınlığında bir tabaka oluşturacak şekilde ıslak pansuman ile beraber uygulandı. Diğer grup hastaya varis çorabı ile beraber sadece günde bir defa ıslak pansuman tatbik edildi. Her iki grupta da 2 şer hasta ülser yerindeki akıntı ve enfeksiyon nedeniyle oral sefalosporin kullandı. Yara yerine topikal anti bakteriyel pomadlar uygulanmadı. Her iki gruptaki hastalar 4-6 ay süre ile, ilk ay her hafta, ardından 6. ay sonuna dek 15 gün ara ile poliklinikte takip edildi. Her 15 günde bir renkli fotoğraf ile venöz staz ülserlerindeki değişiklikler kaydedildi ve ülserin küçülme oranı cm. cinsinden belirlendi. Veriler Student t testi ile değerlendirildi ve p 0.05 anlamlı kabul edildi.

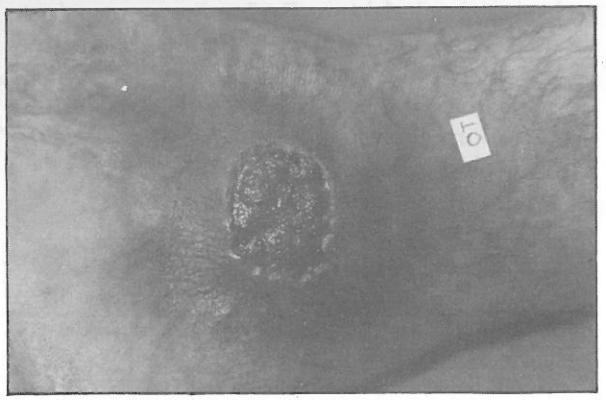
SONUÇLAR

Klostiridiopeptidaz A grubu hastalarda tedaviye başladıktan 7-12 gün sonra (ort. 12.6 gün) ülser çapında belirgin bir azalma olmaksızın yarada hiperemi ve kimyasal debridmanın başladığı gözlendi. Yara enfeksiyonu olan iki hastada etkinin ortalama 7 gün geç başladığı belirlendi. Yara kontraksiyonu 30-60 günler arasında başlayıp (ort. 43.5) bu grubu oluşturan 10 hastada tam iyileşme süreci 90-120 gün (ort. 103.5) idi. Yalnızca ıslak pansuman uygulanan kontrol grubu hastalarda granulasyon dokusunun gelişme süreci ortalama 27.2 gün idi (p 0.05). Bu yara kontraksiyonunun başlama süresi ortalama 92.5 gün idi (p 0.05). İki hastada 6 aylık takip süreci sonunda tam iyileşme görülmedi. Bu hasta değerlendirmeye alınmamasına karşın bu grupta ortalama tam iyileşme süreci 151.5 gün idi (p 0.05).

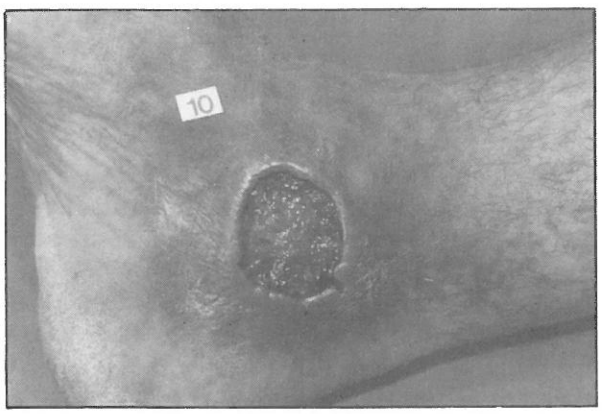
TARTIŞMA

C. histoliticumdan türetilen klostiridiopeptidaz A'nın diğer enzimatik ajanlar olan tripsin-kemotripsin, streptokinaz-streptodornase, deoksiribonukleaz-fibrinolisin, papain ve benzeri ilaçlara nazaran daha etkili olduğu birçok klinik çalışma ile gösterilmiştir (5). Kollajenazın en büyük özelliği debridmanda tüm major kollajen tiplerine karşı gösterdiği yüksek afinitedir (5, 6). Diğer doku proteazlarına dirençli olan doğal kollajeni sadece kollajenaz yıkabilir. Kollajen, kollajen yıkım ürünleri vasıtası ile kemotaksisi arttırarak ve yara makrofajlarını aktive ederek granulasyon dokusunun gelişimini hızlandırır. Bu özellikleri yanında, kollajen tip 1/3 oranını düzenleyerek patolojik skar gelişimini önler. Birçok klinik çalışmada klostiridiopeptidaz A yanık yaralarında, dekübitus ülserlerinde, periferik vasküler ve diabetik ülserlerde kullanılmıştır. Postlethwaite ve Kang (7) onarım işleminde anahtar rolü üstlenen makrofaj ve prekürsör monositlerinin bakteriel kollajenaz tarafından oluşturulan kollajenden türeyen peptidlere yapışarak kemotaksis artışını sağladığını göstermişlerdir. Nekrotik ve yaşayan dokuların kuru ağırlığının % 79 unun kollajenden ibaret olduğu göz önünde bulundurulursa, debridmanda kollajenolitik enzimlerin en uygun seçenek olduğu daha iyi anlaşılacaktır (5).

Skene ve arkadaşlarının (8) yaptığı bir



Resim 1. Klostiridiopeptidaz A grubunda bir hastanın tedavi öncesi resmi



Resim 2. Aynı hastanın 15 gün sonra kontrol resmi.



Resim 3. Lezyonun iyileşmiş hali.

araştırmada yaşın venöz ülser iyileşmesinde önemli bir prognostik faktör olduğu bulunmuş, ayrıca bakteriyel kontaminasyon ile yara iyileşmesi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Burton ve arkadaşlarının (9) yaptığı diğer bir çalışmada venöz ülserlerinin iyileşme süresinin yaranın derinliği, hastanın diabetik oluşu ve yaşı ile ilişkisi gösterilmiştir.

Teorik olarak tüm venöz ülserler uzun süreli ayak elevasyonu ile iyileşir (2). Fakat amaç hasta ambulatuar iken venöz ülseri tedavi etmek ve rekürrensi önlemektir. Çeşitli kaynaklarda elastik kompresyonun venöz ülserlerinin tedavisinin esasını oluşturduğu gösterilmiştir (9, 10, 11). Mayberry ve arkadaşlarının (10) yaptığı bir çalışmada tek başına elastik kompresyonun venöz ülser tedavi ve rekürrensini önlemede subfasial perforan ligasyonuna üstünlüğü gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada elastik kompresyon ile venöz ülserli hastaların % 97'sinin tedavi olduğu ve rekürrensin % 16 olduğu bulunmuştur.

Gaylard (11) çalışmasında yatan hastalarda 10 mmHg 'lik elastik kompresyonun, aktif ambulatuar hastalarda ise 40-50 mmHg' lik elastik kompresyonun cilt seviyesindeki hipoksiyi ortadan kaldırarak, deri oksijen basıncını arttırdığı ve tek başına yara iyileşmesinde yeterli olduğunu göstermiştir. Yine Colgan ve arkadaşlarının (1) yaptığı çalışmada varis ülserlerinin tedavisinde fibrinolitik ajanlar, hidroksirutosidler, prostaglandinler ve metliksantinler denenmiş ve esans tedavinin elastik kompresyon olması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Venöz ülser tedavisinin esasını elastik kompresyon oluşturur. Bizde çalışmamızada her iki grup hastaya 40-50 mmHg basınçlı varis çorabı ile elastik kompresyon uyguladık ve ek olarak ıslak pansuman ve kollajenaz uygulanımını karşılaştırdık. Burton ve arkadaşlarının (9) hidrokolloid pansuman ve elastik kompresyon ile yaptıkları çalışmada 2-3 ay içinde venöz ülser iyileşme oranını % 50-80 arası olarak bulmuşlardır. Fakat bizim çalışmamızda 4-6 ayda iyileşme oranı % 100'dür. Mandle ve arkadaşlarının (12) çalışmasında fisin ve papainin non-selektif debridman yaptığı, Sherry ve arkadaşlarının (34) çalışmasında tripsin ve kimotripsinin doğal kollajeni parçalayamadığı gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında kollajenazın debridman için diğer enzimatik ajanlarla kıyaslandığında en uygujn ajan olduğu görülmekte-

dir.

Kanızımca venöz staz ülserlerinde tedavi protokolü elastik kompresyon ile venöz stazın önlenmesi ve sonuçta deri hipoksisini önlemek ve buna ek olarak uygun yara bakımıdır. Yara bakımında, doğal kollajene etki edebilen enzim olması nedeni diğer enzimatik ajanlardan üstün olan bakteriel kollajenaz ilk seçenek olmalıdır. Bu çalışmamızda görüldüğü gibi elastik kompresyon ve bakteriyel kollajenazın beraber kullanımı hızlı, ağrısız ve etkili bir venöz ülser tedavisi sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Colgan PM, Moore DJ, Shanik DG: New approaches in the medical management of venous ulceration. Angiology 49: 138-141, Febr. 1993.
2. O'Donnell TF: Clinical diagnosis and classification of chronic venous insufficiency: Rutherford RB (ed) Vascular Surgery, Philadelphia,W.B. Saunders Vol 2, 1989 pp 1504-1512.
3. Spittell JA: Venous lower extremity ulcer: An underestimated disorder-New insights on its pathogenesis. Angiology 49: 141-145, Febr. 1993.
4. Smith CPD: Venous ulcer. Br J Surg 81: 1404-1045, 1994.
5. Westerhof W: Proteolytic enzymes and wound healing. Springer-Verlag 1994.
6. Agren MS, Toplin CJ, Woesser JF: Collagenese in wound healing: Effect of wound age and type. The J of Invest. Derm. 99: 709-713, 1992.
7. Popstlethwaite AE, Kang AH: Collagen and collagen peptide-induced chemotaxis of human blood monocytes. J. Exp. Med. 143: 1299-1307, 1976.
8. Skene AI, Smith JM, Dore CJ: Venous leg ulcers: a prognostic index to predict time to healing. BJM 305: 1119-1121, 1992.
9. Burton CS: Venous Ulcers. Am. J. Surg. 167: 37-41, 1994.
10. Mayberry JC, Moneta GL, Taylor LM: Fifteen year results of ambulatory compression therapy for chronic venous ulcers. Surgery 109: 575-581, 1991.
11. Gaylarde PM, Sarkany I, Dodd HJ: The effect of compression on venous stasis. Br. J. of Derm. 128: 255-258, 1993.
12. Mandle L, Mc Lennon JD, Homes EL: Isolation and characterization of proteinase and collagenese from C. Histolyticum. J. Clin. Invest. 32: 1323, 1963.
13. Sherry S, Fletcher AP: Proteolytic enzymes: A therapeutic evaluation. Clin Pharmacol. Therapy 1: 202-204, 1960.

YAZIŞMA ADRESİ
Dr. Kürşat BOZKURT
Ataköy 5. Kısım A 7 Blok Daire 40
34750 İstanbul
Tel: 0212 5608187
Fax: 0212 5301177