

İyileşmesi Zor Venöz Bacak Ülserlerinin Tedavisinde Ekstraselüler Matriks Proteini: Erken Ulusal Sonuçlar

Extracellular Matrix Potein in Hard to Heal Venous Leg Ulcers: Early National Results

Dr. Suat DOĞANCI,^a
Dr. Safa GÖDE,^b
Dr. Ozan Onur BALKANAY,^b
Dr. Serdar BAYRAK,^c
Dr. A. Kürşat BOZKURT,^b
Dr. Ufuk DEMİRKILIÇ^a

^aKalp ve Damar Cerrahisi AD,
GATA, Ankara

^bKalp ve Damar Cerrahi AD,
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

^cKalp ve Damar Cerrahisi Kliniği,
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

*Bu çalışma X. Ulusal Kalp Damar
Cerrahisi Kongresinde sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Suat DOĞANCI
GATA,
Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
suat_doganci@yahoo.com

ÖZET Amaç: Venöz ülser tedavisi hasta ve doktor için oldukça zahmetli bir tedavidir. Kompresyon tedavisi venöz ülser tedavisinin temel taşlarından biridir. Ekstraselüler matriks proteini (ECM) olan amelogenin (Xelma™) son zamanlarda iyileşmesi zor ülserlerin tedavisinde kullanıma girmiş bir tedavi alternatifidir. Bu çalışmanın amacı venöz ülser tedavisinde kompresyon tedavisine ek olarak uygulanan Xelma™'nin etkinliğinin araştırılmasıdır. **Gereç ve Yöntemler:** Üç merkezin katılımı ile prospektif olarak yapılan çalışmada toplam 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara standart yara bakımı+dört katlı bandaj+Xelma™ tedavisi uygulandı. Ülser alanları planimetrik olarak hesaplandı. Hastaların diğer şikâyetleri ve vizüel analog skala (VAS) skorlamasına göre belirlenen ağrı düzeyleri (genel ve pansuman değiştirme sırasındaki) kaydedildi. Takipler haftalık periyotlarla yapıldı. Takip döneminde ülser alanları hesaplandı. Yara iyileşme süreleri kayıt edildi. **Bulgular:** Tedavi uygulanan tüm hastalarda venöz ülserler tamamen iyileşti. Hasta popülasyonumuzdaki ortalama yara kapanma süresi 5.1±2.4 haftaydı. Hastaların diğer şikâyetlerinde ve ağrı düzeylerinde de belirgin iyileşmeler gözlemlendi. Başlangıçta 5.8±2.3 (genel ağrı) ve 6.4±1.9 (pansuman değişimi sırasındaki) olan ağrı düzeyi çalışma sonunda tamamen kayboldu. Bu iyileşmeler özellikle ikinci haftadan sonra belirginlik kazanıyordu. **Sonuç:** Sosyal boyutu da olan kronik venöz ülserlerin iyileşmesinde hızlı sonuçlar elde edilmesi hasta ve doktor için çok önemlidir. Bu nedenle zor iyileşen yara tanımlaması almış venöz ülserlerin tedavisinde ekstraselüler matriks proteinleri tedavi alternatifleri arasında yer almalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ekstraselüler matriks proteini; venöz ülser

ABSTRACT Objective: Treatment of venous ulcers is highly demanding for both patients and doctors. Compression therapy is the mainstay treatment for venous ulcers. Xelma™, an extracellular matrix protein (ECM), is a recent treatment alternative for hard to heal ulcers. The aim of this study is to investigate the efficacy of Xelma™ which is applied as an adjuvant therapy to compression therapy. **Material and Methods:** Totally 45 patients with hard to heal venous ulcer from three different centers were enrolled to study. Patients treated with standard wound care+four-layer bandage+ Xelma™ application. Ulcer areas were calculated planimetrically. Other complaints, pain levels (general and during change of dressings) determined with visual analog scale (VAS) were recorded. Follow-up visits were performed weekly period. Ulcer areas were also recorded during each visit. Wound healing durations were recorded. **Results:** All treated ulcers were completely healed. Mean wound healing time in our study population was 5.1±2.4 weeks. Significant improvements in other complaints and pain levels of the patients were observed. Mean pain levels at the beginning were 5.8±2.3 (general) ve 6.4±1.9 (during change of dressings). These improvements were prominent after the second week. **Conclusion:** Obtaining rapid results in the healing of chronic venous ulcers that has also social part is very important for both patients and the doctors. Therefore extracellular matrix proteins should take its place in the treatment of venous ulcers with determined hard to heal diagnosis.

Key Words: Extracellular matrix proteins; varicose ulcer

Alt ekstremitenin kronik ülserasyonu klinik pratikte sık karşılaşılan ve hastaları malul edici bir durumdur. Hastaların yaşam kalitelerini kötü yönde etkiler ve sağlık hizmetleri üzerine de oldukça büyük bir yükü vardır.¹ Tedavi gerektiren aktif bacak ülserasyonunun yetişkin popülasyonda yaklaşık 1.5/1000'lik nokta prevalansı bulunmaktadır.² 65 üzeri yetişkin popülasyonda ise prevalans açık ve iyileşmiş ülserlerde 36/1000'dir.³ Erkeklerde kadınlara göre 1.5-10 kata kadar değişiklik gösteren bir aralıkta daha fazla görülür.⁴

Venöz bacak ülserlerinin tedavisinde kompresyon tedavisi altın standart tedavi olarak kabul edilmektedir.⁵ Yakın zamanda venöz ülser iyileşmesinde yüzeysel ven cerrahisinin yerinin araştırıldığı bir derlemede, kompresyon tedavisinin tedavinin vazgeçilmezi olmasına rağmen, alta yatan venöz patoloji ortadan kaldırılmadığı sürece venöz ülserlerin iyileşmesine rağmen yinelemelerinin önüne geçilemeyeceği vurgulanmıştır.⁶ Venöz ülser tedavisinde uzmanlaşmış kliniklerde bile iyileşme oranları 12 haftada %70 olarak bildirilmiştir.^{7,8} İyileşme oranları genel olarak değerlendirildiğinde ise 12 haftalık bir tedavi ve takip periyotunda bu oranlar %50'lere ve hatta bazı alt grup hastalarda ise bu oran daha da aşağılara inmektedir.⁹ Son dönemde yara bakımında önemli adımlar atılmış ve yeni kuşak bakım ürünleri üretilmiş olmasına rağmen Nicolaidis 2 yıl sonra tüm kronik venöz bacak ülserinin %20'sinin hala iyileşmemiş olarak kaldığını belirtmiştir.¹⁰

İyileşmesi zor venöz bacak ülseri tanımlaması konusunda çelişkiler olmasına rağmen; bu konuda en iyi tanımlamalar Margolis DJ ve Philips TJ tarafından yapılmıştır. Margolis yara çapı ve yaranın oluşmasından bu yana geçen sürenin yaranın 24 haftalık sürede iyileşmesi konusunda doğru bir şekilde bilgi verebileceğini; Philips ise yara tedavisinin başlangıç aşamasında yara boyutunda meydana gelen azalmanın tedavinin devamındaki iyileşme oranları konusunda belirleyici olacağını belirtmiştir.^{11,12} Bu tanımlamalar doğrultusunda 6 aydan daha eski ve boyutu 10 cm²'den daha büyük yaralar iyileşmezi zor yaralar olarak tanımlanmıştır.

Son dönemlerde venöz bacak ülserlerinin tedavisinde pek çok yeni kuşak yara bakım ürünü tedavi portföyü içerisinde yerini almıştır. Bunlardan

bir tanesi ekstraselüler matriks proteini (ECM) olan amelogenin proteinleridir (Xelma™) (Mölnlycke Health Care, Göteborg, Sweden). Amelogenin gelişmekte olan diş minesinden elde edilen hayvan kaynaklı bir proteindir. Majör komponent olarak amelogeninleri içeren hidrofobik proteinlerin bir karışımıdır.¹³ Amelogeninlerin hidrofobik amino-terminalleri ve hidrofilik karboksiterminalleri bulunur. Bu sayede bipolar özellik kazanırlar. Protein karışımının çözünebilirliği ısı ve pH bağımlıdır. Çözünebilirliği fizyolojik pH'da en düşüktür. Ancak asidik ve alkalik durumlarda artar. Proteinlerin özel amino asit sekanslarının sıradan sekonder yapıların gelişmesini engeller; bunun yerine kendileri ile birleşerek büyük hidrofobik kümeler oluştururlar. Fizyolojik şartlar altında bu proteinler birleşerek platelet büyüklüğüne kadar ulaşabilen daha büyük yapıları oluştururlar. Bu yapılar stabil bir ECM'e benzer. Bu geçici matriks hücrelerin yapışmaları için adezyon bölgeleri sağlar.¹⁴

Bu çalışmanın amacı iyileşmesi zor venöz bacak ülseri tanısı alan hastalarda kompresyon tedavisine eklenen amelogenin proteinlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve erken klinik sonuçlarının bildirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif çalışmada GATA Kalp Damar Cerrahisi AD'da iyileşmesi zor venöz ülseri bulunan 26 hasta, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi AD'da bulunan 6 ve İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniğinde 13 hasta olmak üzere çalışmaya katılmayı kabul edip onam veren toplam 45 hasta çalışmaya dâhil edildi. Çalışma yerel etik kurullarınca onaylanmıştır.

Altı aydan daha uzun süredir var olan venöz bacak ülseri olan, ülser çapı ≥ 8 cm² olan, ayak bileği kol endeksi (ABI) >0.8 (uygulanacak kompresyon tedavisi nedeniyle) olan hastalar ile onam formu veren hastalar çalışmaya dahil edilirken; çok eksudalı, enfekte ve diğer sebeplerle gelişmiş ülser olan, kontrolsüz diyabeti, alta yatan başka bir hastalığı, uzun dönem kortikosteroid kullanımı öyküsü olan, steroid kullanımına bağlı cilt atrofisi olan

ve yatağa veya tekerlekli iskemleye bağımlı hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

Hastaların tüm ülserleri tedavi öncesinde fotoğraflandı ve ülser alanları planimetrik olarak hesaplandı. Tedaviler ve takipler haftalık periyodlarla yapıldı. Takip döneminde de her vizitte ülser alanları planimetrik olarak hesaplanarak lezyonlar fotoğraflandı ve bir önceki değerlendirme ile karşılaştırıldı. Hastaların diğer şikayetleri (kramp, huzursuzluk, ayaklarda ağırlaşma, şişlik vb.) ve vizüel analog skala (VAS) skorlamasına (haftalık genel ve pansuman değiştirme sırasında) göre belirlenen ağrı düzeyleri kaydedildi. Ülser boyutlarıyla birlikte hastaların eksuda miktarları da haftalık olarak takip edildi. Bu şikâyetlerdeki değişimler tedavinin başlangıcı ve yaranın iyileşme anındaki değerleri ile karşılaştırıldı. Pansuman değişimleri sırasında yaraların eksuda miktarları dört puanlı bir skala üzerinden değerlendirildi (0=yok, 1=az, 2=orta, 3=çok, 4:Aşırı). Yara iyileşme süreleri kayıt edildi. Hastalar istenmeyen yan etkiler konusunda sorgulandı.

TEDAVİ PROTOKOLÜ

Venöz bacak ülserleri serum fizyolojik ile silindikten sonra antiseptik solüsyon olan octenicept ile temizlendi. Ardından yara alanına göre gerekli miktar hesaplandıktan sonra; topikal Xelma™ (Mölnlycke Health Care, Göteborg, Sweden) yara üzerine ince bir tabaka olarak uygulandı. Bunun üzerine Mepilex (Mölnlycke Health Care, Göteborg, Sweden) yara örtüsü kapatıldı. Bu işlemten sonra kompresyon tedavisi için dört katlı bandaj sistemi (Profore, Multi-Layer High Compression Bandaging System, Smith&Nephew, USA) kullanıldı.

VERİLERİN ANALİZİ

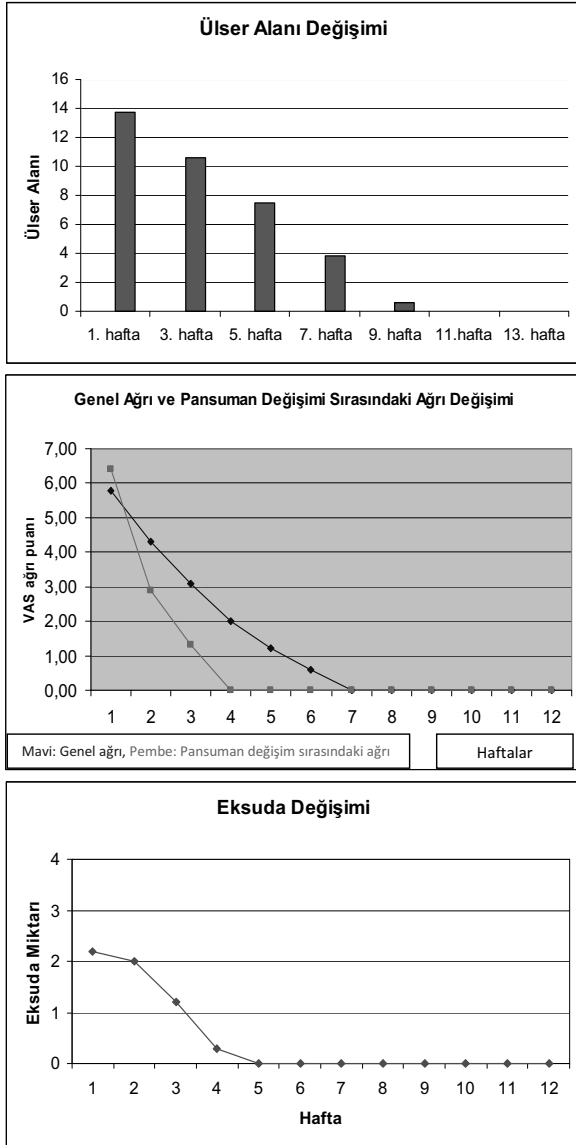
Veriler SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanılarak analiz edildi. Başka şekilde belirtilmemişse veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Non-parametrik verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Parametrik testlerin analizinde independent-samples T testi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

GATA Kalp Damar Cerrahisi AD'da Ocak 2007-Eylül 2008 tarihleri arasında çalışmaya dahil edilen

hastaların ortalama yaşları 29.8±20.3'dü. En genç hasta 20 yaşındayken, en yaşlı hasta 70 yaşındaydı. Yirmi hasta erkek ve 6 hasta bayandı. Başlangıçta ülserlerin ortalama çapı 13.7±4.3 cm²di. Medyan ülser varlığı süresi 3 yıldır (8 ay-15 yıl). Hastalar haftalık aralıklarla takip edildiler. Ülserlerin Ortalama takip süresi 9.2±4.1 haftaydı. Tedavinin ikinci haftasından itibaren hastaların ağrı, şişlik, bacaklarda yorgunluk ve kramp gibi şikâyetlerinde belirgin bir azalma olduğu ve bu şikâyetlerin iyileşmesi, takip süresi ve yaranın kapanmasına paralel olarak ilerleyici bir şekilde devam etti. VAS skorlaması ile değerlendirilen ağrıdaki değişim en belirgindi. Başlangıçta 5.8±2.3 (genel ağrı) ve 6.4±1.9 (pansuman değişimi sırasındaki) olan ağrı düzeyi, tedavi bitiminde tamamen kaybolmuştu (p<0.001). Hastalar genellikle 2.5±1.2 haftadan sonra pansuman değişimi sırasında ağrı duymadıklarını ifade ettiler. Eksuda miktarlarındaki değişim ikinci haftadan itibaren görülmeye başladı ve dördüncü haftadan itibaren belirginleşti ve takiben tamamen kayboldu. Hasta popülasyonumuzdaki ortalama yara kapanma süresi 5.1±2.4 haftaydı. Hafta başına yaralarda ortalama 1.55±0.90 cm²lik bir iyileşme gözlemlendi. Kompresyon+Xelma™ tedavisi uygulanan hastalarımızın tümünde ülserlerin hepsi tam olarak iyileşti. Ülser alanındaki, genel ağrı ve pansuman değişimi sırasında olan ağrı ile eksuda miktarlarındaki değişim Şekil 1'de gösterilmiştir. Sadece arteriyel yetmezliği olan bir olguda (ABI=0.9), topikal Xelma™ tedavisine ilaveten kompresyon tedavisi uygulanmadı. Bu olguda da tedavi ile ülser tamamen kapanmasına rağmen altı ay sonunda ülser tekrar gelişti ve bu hastaya yeniden tedavi uygulanarak ülser tekrar tedavi edildi. Hastalar Xelma™ proteinlerine karşı geliştirebilecek herhangi bir istenmeyen olaya karşı sorgulandılar. Sadece bir olguda ülser çevresinde selülit benzeri bir tablo ile karşılaştık. Tedaviye ara verilmesi ile tablo kendiliğinden iyileşti. Olgularla ilgili örnek fotoğraflar Resim 1 a, b, c, d'de gösterilmiştir.

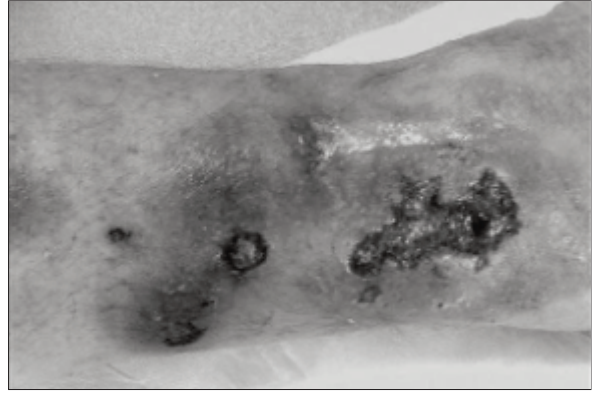
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD'da Şubat 2008-Temmuz 2008 tarihleri arasında iyileşmesi zor ülserleri bulunan ve çalışma kriterlerine uyan 6 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar çalışma protokolüne uygun olarak birer haftalık aralıklarla takip edilmiştir.



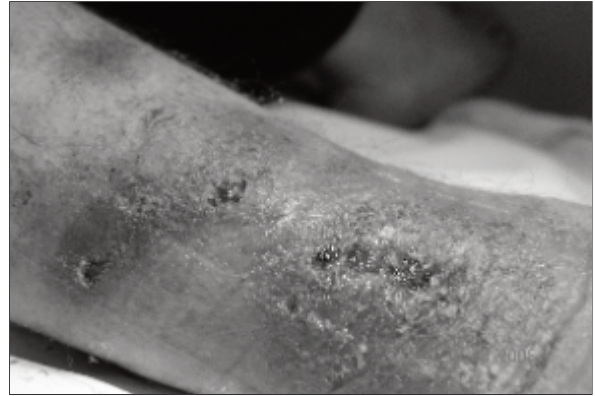
ŞEKİL 1: Derin ven trombozu sonrasında gelişen posttrombotik sendrom sonucunda ortaya çıkan venöz ülser.

Bu altı hastanın, ortalama ülser çapları tedavi öncesi $24.66 \text{ cm}^2 \pm 19.04 \text{ cm}^2$ ($8-60 \text{ cm}^2$)'di. Bu hasta grubunda hafta başına yaralarda ortalama $1.27 \text{ cm}^2 \pm 0.57$ ($0.3 \text{ cm}^2-2 \text{ cm}^2$)'lık bir iyileşme gözlemlendi. Tedavi süresince 3 hastanın mevcut yaraları tamamen iyileşmiş olup diğer 3 hastanın tedavisi halen devam etmektedir.

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğinde ise Haziran-Eylül 2008 döneminde iyileşmesi zor ülseri olan toplam 13 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların



RESİM 1a: Tedavi öncesindeki halini.



RESİM 1b: Tedavinin devamı sırasında halini.



RESİM 1c: Tedavinin devamı sırasında halini.



RESİM 1d: Tedavinin bitimindeki halini.

yedisi erkek ve altısı bayandı. Ortalama yaşları 48'di. Çalışmanın takip süresi içerisinde 13 hastadan 11'in de ülserde tam iyileşme olduğu gözlemlendi ve 2 hastanın tedavisinin devam ettiği bildirilmiştir. Tedavi süresinde bir hastada Xelma™ proteinlerine karşı alerjik reaksiyon geliştiği için hasta çalışma dışına alınmış ve tedavisine kompresyon+alternatif yara bakım ürünleri ile devam edilmiştir.

TARTIŞMA

Venöz bacak ülserleri toplumda ciddi sosyal ve ekonomik kayıplara neden olan bir problemdir. Sağlık giderleri üzerine de ciddi bir külfet getirirler. İngiltere'de bu ülserlerin yıllık maliyetlerinin 400-600 Milyon £ olduğu bildirilmiştir.¹⁵ Yapılan pek çok çalışmada kompresyon tedavisinin venöz ülser tedavisinde altın standart olduğu ortaya koyulmuştur.⁵ Büyüme faktörleri ve yapay cilt gibi alternatif ve yeni yaklaşımların geleneksel yara bakım yöntemlerine göre daha etkin olduğu gösterilmiştir. Ancak bu yöntemler çok pahalı yöntemlerdir.¹⁶ Altta yatan venöz patoloji devam ettiği sürece venöz ülserleri iyileştirmek zordur ve iyileştiklerinde bile nüks oranları, cerrahi tedavi ile venöz patolojinin ortadan kaldırıldığı olgulara göre daha yüksektir.⁶ Bu nedenle ülser nükslerini önlemek amacıyla endikasyonu olan olgularda yüzeysel, derin ve perforan venlerdeki yetmezliğe yönelik, klasik cerrahi endovenöz tedavi (lazer ve radyofrekans), subfasiyal endoskopik perforan cerrahisi (SEPS), perforanların radyofrekans veya lazer ile ablasyonu veya olabilecek iliyak düzeydeki tıkanıklıkların endovenöz stentlenmesi gibi tedavi modaliteleri mutlaka kullanılmalıdır.

Çalışmalar yine de yeni ve gelişmiş tedavilerin iyileşmesi zor kronik ülseri iyileşme sürecine sokabileceği konusunda görüşleri ortaya çıkarmıştır. Bu yöntemlerden bir tanesi de ECM'dir.¹⁷

ECM normal cildin en büyük bileşenidir ve cildin gücü, elastisitesi ve kompresebilitesinden sorumludur.¹⁷ Akut yara iyileşmesinde rol oynayan birçok anahtar sürecin entegrasyonu ve düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Bununla birlikte kronik yaralarda, bu süreçler bozulmuştur ve kronik yaralar belirgin bir şekilde uzamış veya hiç bitmeyecek tarzda yara iyileşmesinin inflamatuvar fazın-

da dondurulmuş gibi görünürler. Bunun nedeni olarak matriks metalloproteazlar ve elastaz gibi proteazların enzimatik olarak ECM, büyüme faktörleri ve bağlanma bölgelerini yıkararak iyileşme ortamını bozmaları ve iyileşme sürecini durdurmaları şeklinde gerçekleştiği öne sürülmektedir. Potansiyel iyileşme yardımcıları olarak ECM analoglarının kullanılmasının önemi yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.¹⁸ Amelogeninler ECM yerine geçebilecek proteinlerden biridir ve periodontal yaralarda kullanıldığında yüksek klinik etkinlikleri ve emniyet profilleri vardır.^{13,19} Tavşanlarda yapılan bir çalışmada amelogeninlerin yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir.²⁰

Vowden P ve ark.¹⁷ tarafından Avrupa'dan 20 merkezde 120 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastalar iki gruba randomize edilmiş ve bir gruba kompresyon tedavisi ve standart yara bakımı uygulanırken; diğer gruba kompresyon tedavisi ile amelogenin proteinleri uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre amelogenin uygulanan grupta yara iyileşmesinin daha büyük olduğu (%33.8'e (amelogenin grubu) karşı %25.6) ve bu farkın daha büyük ülserler (10 cm²'den büyük ülserler için %25'e (amelogenin grubu) karşı %7.9) ile daha uzun süredir var olan ülserlerde (12 aydan daha uzun süredir var olan ülserlerde %29.3'e (amelogenin grubu) karşı %10.9) daha belirgin olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda da iyileşmesi zor venöz bacak ülseri üzerine uygulanan Xelma™ yara iyileşmesini belirgin bir şekilde hızlandırdığını gösterilmiştir. Ülser süreleri 8 ay ile 15 yıl arasında olan hasta grubumuzda ortalama 9.2±4.1 haftalık bir sürede ülserlerin tamamı iyileşti.

Mevcut uluslararası yayınlarda direkt olarak bahsedilmemesine rağmen; biz çalışmamızda Xelma™ uygulanan hasta grubunda 2 haftalık bir süre içerisinde granülasyon dokusunun hızlı bir şekilde geliştiğini, epitelizasyonunun ise yaklaşık 4-5 haftalık bir sürede gerçekleşerek yaraların büyük çoğunluğunun kapandığını gözlemledik.

Vowden ve ark.¹⁷ ile Romanelli ve ark.²¹ çalışmalarında Xelma™ proteini uygulanan hastalarda genel ağrı ve pansuman değiştirilmesi sırasındaki hissedilen ağrının kontrol grubu ile karşılaştırıldı-

ğında belirgin derecede daha az olduğunu ($p=0.01$) göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da bu iki çalışmaya benzer şekilde Xelma™ tedavisi ile birlikte başlangıçta değerlendirilen ağrı değerleri ile karşılaştırıldığında genel ağrı ve pansuman değiştirilmesi sırasında hissedilen ağrı oranlarında istatistiksel olarak anlamlı derecelerde azalmalar tespit edildi ($p<0.001$). Yaralardaki eksuda miktarlarındaki değişimde ağrı azalmasına paralel bir seyir gösteriyordu. Azalma ikinci haftada başlamakta ve 4. haftada belirginleşmektedir. Bu gözlemimiz literatürdeki diğer çalışmalarla uyumluydu.

Xelma™ proteinleri genel olarak iyi tolere edilmektedir. Ancak çeşitli çalışmalarda^{18,22} kardiyak bozukluklar, enfeksiyonlar, selülit vb gibi istenmeyen olaylar bildirildiyse de bu gözlemlenen etkilerin kontrol gruplarından çok farklı olmadığı belirtilmiştir. Biz de çalışmamızda istenmeyen olay olarak sadece iki olgu da yara çevresinde selülit benzeri bir tablo ile karşılaştık. İki hastada da Xelma™ proteinlerinin bırakılması ile tablo kendiliğinden geriledi.

SONUÇ

Zor iyileşen ülser tedavisinde son dönemde tedavi alternatifleri arasında yerini almış olan ECM prote-

inleri standart yara bakımı ve kompresyon tedavisine eklendiğinde daha hızlı bir şekilde iyileşme gözlenmiştir. Bu iyileşmeler özellikle ülser büyüklüğünde azalma, yara durumunda iyileşme, haftalık vizitlerde ve pansuman değiştirilmesi sırasındaki ağrı oranlarında azalma ile ülser eksudalarında azalma şeklinde gözlenmiştir.

Mevcut çalışmalar ve bizim çalışmalarımızın sonuçlarına göre iyileşmesi zor ülserlerin tedavisinde amelogenin eklenmesi güvenli ve etkili bir yöntemdir. Sosyal boyutu da olan kronik venöz ülserlerin iyileşmesinde hızlı sonuçlar elde edilmesi hasta ve doktor için çok önemlidir. Bu nedenle zor iyileşen yara tanımlaması almış venöz ülserlerin tedavisinde ekstraselüler matriks proteinleri tedavi alternatifleri arasında yer almalıdır.

ÇALIŞMANIN KISITLAMALARI

Mevcut çalışma bir etkinlik çalışması olduğu için bir kontrol grubu bulunmamaktadır. Üç farklı merkezde çalışmaya hasta dahil etme başlangıçları farklı olduğu için takip süreleri ve hasta sayıları birbirinden farklıdır. Bu nedenle veriler ortak olarak verilmemiş ve klinikler için ayrı ayrı verilmesi tercih edilmiştir.

KAYNAKLAR

- Tan J, Smith A, Abisi S, Etham D, Burnand K.G., Tissue and Urinary Haemosiderin in Chronic Leg Ulcers. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 34: 355-360.
- Callam MJ. Leg ulcer and chronic venous insufficiency in the community. Ruckley CV, Fowkes FGR, Bradbury AW (Editors). *Venous Disease: Epidemiology, Management and Delivery of Care*. 1st Edition, London, Springer-Verlag Ltd. 1999; 15-25
- Dale JJ, Callam MJ, Ruckley CV, Harper DR, Berrey PN. Chronic ulcer of the leg: a study of prevalence in a Scottish community. *Health Bull* 1983; 41: 310-314.
- Callam MJ. Epidemiology of varicose veins. *Br J Surg* 1994; 81:167- 73.
- Stacey MC, Falanga V, Marston W, Moffatt C, Phillips T, Sibbald RG, Varnscheidt W, Lindholm C. The use of compression therapy in the treatment of venous leg ulcers. *Eur Wound Management Assoc J* 2002; 2: 9-13.
- Howard DP, Howard A, Kothari A, Wales L, Guest M, Davies AH. The role of superficial venous surgery in the management of venous ulcers: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36(4): 458-65.
- Moffatt CJ, Franks PJ, Oldroyd M, Bosanquet N, Brown P, Greenhalgh RM, McCollum CN. Community clinics for leg ulcers and impact on healing. *Br Med J* 1992;305: 1389-92.
- Vowden KR, Barker A, Vowden P. Leg ulcer management in a nurse-led, hospital based clinic. *J Wound Care*1997; 6: 233-6.
- Lambourne LA, Moffatt CJ, Jones AC, Dorman MC, Franks PJ. Clinical audit and effective change in leg ulcer services. *J Wound Care* 1996; 5: 348-51.
- Nicolaidis AN. Investigation of chronic venous insufficiency: a consensus statement (France, March 5-9, 1997). *Circulation* 2000; 102: 126-63.
- Margolis DJ, Allen-Taylor L, Hoffstad O, Berlin JA. The accuracy of venous leg ulcer prognostic models in a wound care system. *Wound Rep Reg* 2004; 12: 163-8.
- Phillips TJ, Machado F, Trout R, Porter J, Olin J, Falanga V. Prognostic indicators in venous ulcers. *J Am Acad Dermatol* 2000;43: 627-30.
- Hammarstrom L, Hejil L, Gestrelius S. Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. *J Clin Periodontol* 1997; 24 (Part 2): 669-77.
- Fincham AG, Moradian-Oldak J, Simmer JP. The structural biology of the developing dental enamel matrix. *J Struct Biol* 1999; 126: 270-99.
- Bosanquet N. Cost of venous ulcers from maintenance therapy to investment programme. *Phlebology* 1992; 1 (Suppl): 44-46.
- Khan MN, Davies CG. Advances in the management of leg ulcers-the potential role of growth factors. *Int Wound J* 2006; 3(2):113-20.
- Vowden P, Romanelli M, Peter R, Bostrum A, Josefsson A, Stege H. The effect of amelogenin (Xelma) on hard-to-heal venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2006;14(3): 240-6.
- Mast BA, Schultz GS. Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. *Wound Rep Reg* 1996; 4: 11-20.
- Hejil L, Heden G, Svardstrom G, Ostgren A. Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol* 1997; 24 (9 Pt 2): 705-14.
- Mirastschijski U, Konrad D, Lundberg E, Petter-Lyngstadaas S, Jorgensen LN, Agren MS. Effects of a topical enamel matrix derivative on skin wound healing. *Wound Rep Reg* 2004; 12: 100-8.
- Romanelli M, Dini V, Vowden P, Agren MS. Amelogenin, an extracellular matrix protein, in the treatment of venous leg ulcers and other hard-to-heal wounds: experimental and clinical evidence. *Clin Interv Aging* 2008; 3(2): 263-72.
- 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(5): 189-95.