

Piyoderma Gangrenozum Ülserinde Trombositten Zengin Fibrin Etkili midir?

Is Platelet-Rich Fibrin Effect in Pyoderma Gangrenosum Ulcers?

Perihan ÖZTÜRK^a, Mehmet Enes GÜNER^a, Hülya NAZİK^a, Mine Müjde KUŞ^a,
Mehmet Kamil MÜLAYİM^a, Mehmet BEKERECİOĞLU^b

^aKahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD, Kahramanmaraş, TÜRKİYE

^bKahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahisi ABD, Kahramanmaraş, TÜRKİYE

ÖZET Piyoderma gangrenozum, kronik nonenfeksiyöz ülserlerle karakterize nötrofilik bir dermatozdur. Tedavisinde standart bir tedavi ya da algoritma bulunmamaktadır. Tedavi seçimi; ülserin tipine, büyüme hızına, hastanın genel durumuna ve altta yatan hastalığa bağlı olarak değişiklik gösterir. Trombositten zengin fibrin, içerisinde trombosit ve lökosit bulunan, olog membran olup, yara örtüsü olarak kullanılabilir. Burada, kullandığı sistemik tedavilere rağmen ülserinde iyileşme olmayan, 56 yaşında ve piyoderma gangrenozumu bulunan kadın hasta, trombositten zengin fibrin ile ülserinde anlamlı düzelmeye üzerine sunuldu. Trombositten zengin fibrin tedavisinin kolay hazırlanıp uygulanabilir olması, olog özellikte olması ve aynı zamanda ucuz olmasını vurgulamak amacıyla olgu sunuldu.

ABSTRACT Pyoderma gangrenosum is a neutrophilic dermatosis which is characterized by chronic, non-infectious ulcers. There is no standard treatment or algorithm for pyoderma gangrenosum. The choice of treatment varies depending on the type of ulcer, growth rate of ulcer, general condition of the patient, and the underlying disease. Thrombocyte-rich fibrin which contains platelets and leukocytes is an autologous membrane. Through this feature, it is used to repair soft tissue defects. In this case, a 56-year-old female patient with pyoderma gangrenosum who did not see any benefit from systemic therapies is presented for having significant improvement on her ulcer after thrombocyte-rich fibrin application. The case is presented in order to emphasize that the platelet-rich fibrin therapy is easy to be prepared and administered and also it is autologous and inexpensive at the same time.

Anahtar Kelimeler: Trombosit; fibrin; piyoderma gangrenozum

Keywords: Platelet; fibrin; pyoderma gangrenosum

Piyoderma gangrenozum (PG); ağrı, şekil bozukluğu ve hatta ölüme sebep olabilen, nadir gözlenen ülseratif deri hastalığıdır.¹ Klasik (ülseratif), büllöz, vejetatif ve püstüler form olmak üzere 4 tipi bulunmaktadır. Patogenezi, immünkomplekslerin yol açtığı nötrofil kemotaksisine bağlı vasküler hasar önemli rol oynamaktadır.² Tanı konulduktan sonra tedavide hedef, eğer varsa altta yatan hastalık olmalıdır. Altın standart olarak kabul edilen bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır.¹ Hafif olgularda (yüzeysel papül, püstül ve küçük ülser) topikal tedaviler (ıslak pansuman, topikal ajanlar ve intra-lezyonel steroidler) yeterli olurken; şiddetli

olgularda sistemik steroid ve immünomodülatör ilaçlar kullanılır.¹ Trombositten zengin fibrin (TZF); trombositten zengin plazmadan (PRP) sonra geliştirilen, trombosit ve büyüme faktörlerinden zengin bir membran elde etmeyi sağlayan 2. nesil bir trombosit konsantratıdır. İşlem için özel bir cihaza gereksinim duyulmadığından, klinisyenler tarafından kolaylıkla hazırlanabilir ve uygulanabilir özelliktedir.³ Yara iyileşmesinin; hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden yapılanma aşamaları vardır. Hemostaz, yara iyileşmesinin ilk safhası olup, yara bölgesinde fibrin pıhtı oluşumuyla gerçekleşir. Fibrin pıhtı içinde yer alan trom-

Correspondence: Perihan ÖZTÜRK

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD, Kahramanmaraş, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: drperihanozturk@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology.

Received: 14 Oct 2019

Received in revised form: 17 Jan 2020

Accepted: 10 Feb 2020

Available online: 25 Jan 2021

2146-9016 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

bositlerden salınan büyüme faktörleri, inflamasyon ve proliferasyon fazlarında rol oynayan hücreleri aktive eder.⁴ TZF, dışarıda oluşturulmuş fibrinin kontrollü olarak yara yerleştirilerek, yara iyileşmesini sağlamaktadır.⁴ Literatürde PG ülserinin tedavisinde, TZF kullanımıyla ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Burada, yara iyileşmesinde etkili olan TZF'nin etkinliğini göstermek amacıyla PG'li bir olgu sunuldu.

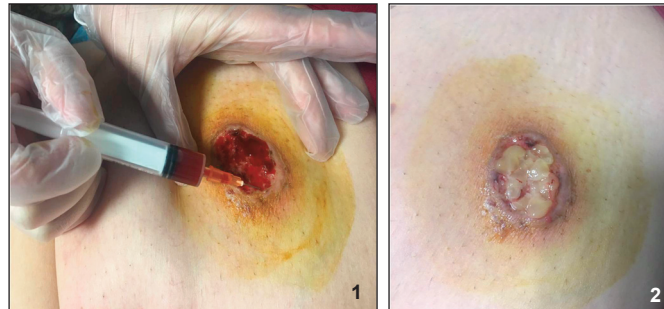
OLGU SUNUMU

Elli altı yaşındaki kadın hasta, 3 yıldan beri vücudunda iyileşmeyen yaralar şikâyetiyle kliniğimize başvurdu. Hikâyesinde; son çıkan yaranın 3 ay önce küçük sivilce şeklinde başladığı, ardından açık yara döndüğü ve aldığı tedavilere rağmen iyileşmediği öğrenildi. Yapılan dermatolojik muayenesinde gövdesinde sol meme areola inferolateraline yaklaşık 10 cm kadar uzaklıkta, yaklaşık 4 cm boyutunda etrafı mor düzensiz sınırlı ve kenarları kabarık ülser mevcuttu. Hastaya, 3 yıl önce kliniğimizde yapılan biyopside PG tanısı konulmuş ve yapılan etiyolojik araştırmayla hasta idiyopatik olarak kabul edilerek, topikal ve intralezyonel steroid, ıslak pansuman ve 0,5 mg/kg/g dozunda sistemik steroid (aralıklı olarak azaltıp, artırarak 6 ay) ile immünsupresif tedavi başlanmıştı ama hem yan etki gelişmesi hem de tedavinin etkisiz olması ve lezyonların iyileşmemesi üzerine sistemik ilaçları kesilerek, 2 g/kg/ay dozunda intravenöz immünglobulin (IVIG) (her ay, 2g IVIG, 5 gün boyunca eşit doza bölünerek uygulandı) tedavisine başlanmıştı. Hastanın mevcut lezyonlarında düzelme olmasına rağmen yeni lezyon çıkışının devam etmesi ve son 3 aydır da hiç düzelme olama-

ması üzerine hastanın, 6. seans sonrası IVIG tedavisi sonlandırılarak, kliniğimizce infliksimab tedavisi planlandı. Biyolojik tedavi hazırlık sürecinde, hastanın tüm tedavileri sonlandırıldıktan sonra mevcut ülserini iyileşme süresini kısaltmak için TZF tedavisi uygulandı. TZF tedavisi için hastadan 20 cc venöz kan alındı. 2700 RPM devire ayarlanmış santrifüj cihazına (Biotrend Firmasına ait BeautyCell Workstation marka cihazda) yerleştirilerek, 12 dk santrifüj edildi. Santrifüjden çıkarılan kanın, kanlı olan kısmı yara üzerine yayıldıktan sonra pıhtı kısmı, serum fizyolojikle ıslatılmış spanç arasında membran hâline getirildikten sonra yara üzerine yerleştirildi (Resim 1, Resim 2). Üzeri serum fizyolojikle ıslatılmış spanç ile kapatıldı ve 48 saat sonra açılarak, yara iyileşmesi değerlendirildi. Hastanın ülserinin boyutunda küçülme olmaksızın, kenar kabarıklığı geçmiş, kurutlanmış, yüzeyselleşmiş olarak değerlendirildi (Resim 3, Resim 4, Resim 5). Hastanın sonraki takiplerinde biyolojik tedavi alırken, yeni çıkan lezyonu olmadı. Hastanın onamı alınarak sunuldu.

TARTIŞMA

İlk defa 2001 yılında Fransa'da Choukroun tarafından tanımlanmış olan TZF, otolog lökosit ve TZF biyomateryali olarak tanımlanır.^{3,4} Yapısında, trombositlerin yanı sıra lökositler de bulunan TZF'yi elde etmek için kan bekletilmeden 12 dk 400 G'de santrifüj edilir. TZF'nin yapısında bulunan trombosit ve lökositler yara iyileşmesinde önemli rol oynar, bu hücrelerden salınan sitokinler ve büyüme faktörleri doku rejenerasyonunda, anjiyogenezde ve enfeksiyonların önlenmesinde görev alırlar.⁵ Yara iyileşmesinin hemostaz, inflamasyon, proliferasyon



RESİM 1, 2: Trombositten zengin fibrin hazırlama aşamaları (Resim 1'de trombositten zengin fibrin alt kısmındaki kanlı kısım yara üzerine yayıldı, Resim 2'de hazırlanan membran kısmı yara üzerine yerleştirildi).

ve yeniden yapılanma olmak üzere 4 aşaması bulunmaktadır. İlk aşama olan hemostaz sırasında fibrin pıhtı oluşur. Bu pıhtı içindeki trombosit ve lökositlerden büyüme faktörleri ve sitokinler salınır, bu sayede yara iyileşmesinin inflamasyon aşaması başlar. Fibrin içindeki lökositlerin salınımı ile makrofajların yaraya göçü sağlanır ve salgıladıkları sitokinlerle yara bölgesi temizlenir ve yeni doku oluşumu uyarılır. Proliferasyon fazında ise özellikle endotel hücreleri ve fibroblastlar hızla çoğalarak, granülasyon dokusu oluşur. Yeniden yapılanma aşamasında da granülasyon dokusunu oluşturan bağ dokusu fibrilleri ve yeni oluşan damarlar organize olarak, olgun doku oluşur.⁶ Kontrollü olarak hazırlanan olog fibrin ile istenilen bölgede yara iyileşmesi sağlanabilir, iyileşmeyen ya da iyileşmede gecikme olan yaralarda TZF kullanılabilir. PG'nin, patogenezinde de immünkomplekslerin yol açtığı nötrofil kemotaksisine bağlı vasküler hasar önemli rol oynamaktadır. Kronik yara iyileşmesindekine benzer mekanizma ile hem TZF hem de PG etkili olabilir.

Braun-Falco ve ark. miyelodisplastik sendrom ilişkili PG'li bir olguda, topikal trombositten derive edilmiş büyüme faktörlerinin yara iyileşmesini hızlandırdığını bildirmişlerdir.⁷ Alvarez-Lopez ve ark. dirençli PG'li bir olguda sistemik tedaviye ek olarak, topikal PRP ile yara iyileşmesinin sağlandığını bildirmişlerdir.⁸ Budamakuntla ve ark. da yine PG'li 2 olguda başka hiçbir tedavi olmaksızın, yalnızca PRP ile tedavi ettiklerini bildirmişlerdir.⁹ Trombositten salınan büyüme faktörleri ve sitokinler, yara iyileşmesini hızlandırmaktadır. TZF'de, PRP benzeri sitokinler salgılanmakla birlikte, TZF yara üzerine



RESİM 3: Tedavi öncesi; yaklaşık 4 cm boyutunda etrafı mor düzensiz sınırlı ve kenarları kabarık ülser kenarları kabarık ülsere lezyon.

yerleştirme kolaylığı sağlayan bir membran şeklinde elde edilebilmektedir. TZF yapısında sadece trombositler değil, aynı zamanda lökositler de bulunmakta, bu sebeple de sekonder enfeksiyon gelişimi gibi riskleri de azaltabilmektedir. Yine TZF'nin, membran yapısından dolayı barındırdığı büyüme faktörleri ve sitokinleri yavaş ve kontrollü salınım yapılabilmektedir.

Literatür taramasında, Fortunato ve ark.nın yüz yerleşimli bir PG olgusunda yüksek doz sistemik steroid tedavisi ile kombine kullanımda TZF kullanımının etkili olduğunu, rekürrenslerde ise tek başına TZF kullanımının faydalı olduğunu bildirmişlerdir.¹⁰ TZF'nin öncesinde sistemik tedavi ile kombine kullanımı olmaksızın, tek başına PG ülseri tedavisinde kullanıldığına dair veriye rastlanılmamıştır. Bu açıdan olgumuz, özelliğidir.



RESİM 4, 5: Tedaviden 48 saat sonra kenar kabarıklığı olmayan, yüzeyleşmiş kurutlu lezyon.

Olgumuzda tedaviye dirençli, kronik PG ülseri vardı ve TZF ile dramatik bir düzelme gösterdi. Literatürde, PG öncesinde sistemik bir tedaviyle kombine kullanımı olmaksızın, tek başına TZF kullanımıyla ilgili bir veri bulunmamaktadır. Bu açıdan olgumuz, dikkat çekicidir.

TZF kolay ulaşılabilir, uygulaması pratik ve ucuz bir tedavi yöntemidir. Her klinisyenin elinin altında bulunabilecek basit bir santrifüj cihazı ile kolaylıkla uygulanabilir bir işlemdir. Tedaviye cevap vermeyen dirençli yaralarda, alternatif bir yöntem olarak akla gelmesi amacıyla olguyu sunmayı uygun gördük.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya

herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Perihan Öztürk, Mehmet Bekerecioğlu; **Tasarım:** Perihan Öztürk, Mehmet Enes Güner; **Denetleme/Danışmanlık:** Perihan Öztürk, Hülya Nazik; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Mehmet Enes Güner, Perihan Öztürk; **Analiz ve/veya Yorum:** Mehmet Kamil Mülayim; **Kaynak Taraması:** Mine Müjde Kuş; **Makalenin Yazımı:** Perihan Öztürk; **Eleştirel İnceleme:** Mehmet Bekerecioğlu.

KAYNAKLAR

1. Miller J, Yentzer BA, Clark A, Jorizzo JL, Feldman SR. Pyoderma gangrenosum: a review and update on new therapies. J Am Acad Dermatol. 2010;62(4):646-54. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
2. Özüğüz P, Demir Pektaş S. [Current overview of pyoderma gangrenosum]. J Clin Anal Med. 2015;6(Suppl 4):576-82. [\[Link\]](#)
3. Balcı H, Toker H. [Platelet-rich fibrin: properties and use in dentist]. GÜ Diş Hek Fak Derg. 2012;29(3):183-92. [\[Link\]](#)
4. Eren G, Atilla G. [The role of platelet rich fibrin in soft and hard tissue wound healing mechanisms]. Türkiye Klinikleri J Periodontol-Special Topics. 2017;3(3):122-8. [\[Link\]](#)
5. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;101(3):e37-44. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Sculean A, Gruber R, Bosshardt DD. Soft tissue wound healing around teeth and dental implants. J Clin Periodontol. 2014;41 Suppl 15:S6-22. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
7. Braun-Falco M, Stock K, Ring J, Hein R. Topical platelet-derived growth factor accelerates healing of myelodysplastic syndrome-associated pyoderma gangrenosum. Br J Dermatol. 2002;147(4):829-31. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
8. Alvarez-Lopez MA, Burón-Alvarez I, Villegas-Fernández C. Refractory pyoderma gangrenosum treated with platelet-rich plasma. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2016;30(8):1423-4. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
9. Budamakuntla L, Suryanarayan S, Sarvajnamurthy SS, Hurkudli SD. Autologous platelet rich plasma in pyoderma gangrenosum - two case reports. Indian J Dermatol. 2015;60(2):204-5. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
10. Fortunato L, Barone S, Bennardo F, Giudice A. Management of facial pyoderma gangrenosum using platelet-rich fibrin: a technical report. J Oral Maxillofac Surg. 2018;76(7):1460-3. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)