

Diabetik Ayaktaki Doku Defektlerinin Tedavisinde Hiperbarik Oksijenin Yeri

Dr. Ethem GÜNEREN¹, Dr. Selahattin YAMAN², Dr. Mithat ULAY³,
Dr. Lütfi BAŞ⁴

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, SAMSUN

² Bakırköy Rehabilitasyon Merkezi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği, İSTANBUL

³ Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği, İSTANBUL

⁴ Şişli Etfal Eğitim Hastanesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği, İSTANBUL

- ✓ Diabetik hastalarda alt ekstremitte yaralarının tedavisinde amputasyon gibi morbidite ile sonuçlanan bir seçeneğin yüksek oranda olması, yeni yöntemlerin aranmasını teşvik eder. Hiperbarik oksijen tedavisi (HBO₂T) doku düzeyinde oksijenin parsiyel basıncını artırıp hümmoral savunma sisteminin aerobik fazını indükleyerek yara iyileşmesini hızlandırır. Bu çalışmada diabetik ayak hastalarında adjuvan HBO₂T'nin etkisi araştırıldı. Diabeti ve alt ekstremitede yarası bulunan 27 hastadan geleneksel yöntemlerle iyileşmeyen 10 hastaya adjuvan HBO₂T uygulandı. Tedavi rejimi 2.4 atm basınç altında %100 oksijen inhalasyonu şeklinde günde 1 kez 90 dakika süre ile ameliyat öncesi 20 seans ameliyat sonrası 10 seans uygulandı. Bir hasta radikal cerrahi girişime gerek duymadan iyileşti. 6 hasta radikal cerrahi girişimle iyileşti. 2 hasta diz altı amputasyonla iyileşti. 1 hastamızı tedavi sırasında diabetin sistemik komplikasyonlarından kaybettik. Hastalarımızın hiçbirinde HBO₂T'ne bağlı komplikasyon görülmedi. Bu çalışmanın sonucunda adjuvan HBO₂T'nin diabetik ayakta noninvazif ve morbiditesi olmayan bir yöntem olarak tedaviye eklenebileceği düşünüldü.
Anahtar kelimeler: Diabetik ayak, hiperbarik oksijen tedavisi

- ✓ **The State of Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Diabetic Foot**
Treatment of lower extremity wounds in diabetic patients is generally unsatisfactory. Morbidity is huge, and significant percentage of patients undergo high level amputation. We wanted to promote wound healing in these patients by increasing oxygen delivery through the defective microcirculation by the use of hyperbaric oxygen (HBO). Ten diabetic patients with lower limb injuries were treated with HBO which 100 %O₂ inhalation in a pressurised chamber at 2.4 ATA. This treatment was carried out daily for 90 minutes for 20 days pre-operatively, and 10 days post-operatively. One of our 10 patients healed secondarily, 6 patients were treated with surgery, 2 patients underwent below-knee amputation and 1 patient died from systemical complications of diabetes mellitus. According to this study, we observed the morbidity rate was decreased in comparison of traditional expectations..
Key words: Diabetic foot, hyperbaric oxygen therapy

GİRİŞ

Diabetik hastalarda alt ekstremitte yaralarının tedavisinde amputasyon gibi morbidite ile sonuçlanan bir seçeneğin yüksek oranda olması, bizleri yeni yöntemler aramaya teşvik eder, bu da hastalığın histopatolojisinin daha iyi incelenmesini gerektirir. Bu nedenle önce hastalığın vücudun savunma sistemleri üzerindeki olumsuz etkilerinin tedavi edilmesi, sonra cerrahi tedavisine geçilmesi önerilir⁽¹⁻⁵⁾.

Bu çalışmada önerilen hiperbarik oksijen tedavisi (HBO₂T) ile mikrosirkülasyon düzeyinde bozulmuş olan dolaşımdaki oksijenin parsiyel basıncını yükselterek vücut savunmasının aerobik fazını uyarmak ve yara iyileşmesi elde etmek amaçlandı.

Bu çalışmada henüz yeni sayılabilecek bir uygulama olan HBO₂T'nin diabetik hastaların kapanmayan yaralarındaki endikasyonları, uygun tedavi protokolü ve elde ettiğimiz sonuçlar incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Şişli Etfal Eğitim Hastanesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği, İstanbul Bakırköy Rehabilitasyon Merkezi, İstanbul Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği ve İstanbul Tıp Fakültesi Deniz ve Sualtı Hekimliği AD Laboratuvarında yapılmış, randomize olmayan klinik bir çalışmadır.

Çalışma diabeti ve alt ekstremitede doku defekti nedeniyle tedavi gören 27 hasta (22 hasta yatarak, 5 hasta ayaktan) üzerinde yapıldı. Tanısı konan ve kayda alınan hastalara başvurdukları günü izleyen ilk iki gün içinde poliklinik şartlarında ve her hangi bir anestezi uygulanmadan, eskarotomi, eskarrektomi, insizyonel drenaj veya nekroze distal kısmın amputasyonu gibi minör cerrahi girişimlerden biri yapıldı.

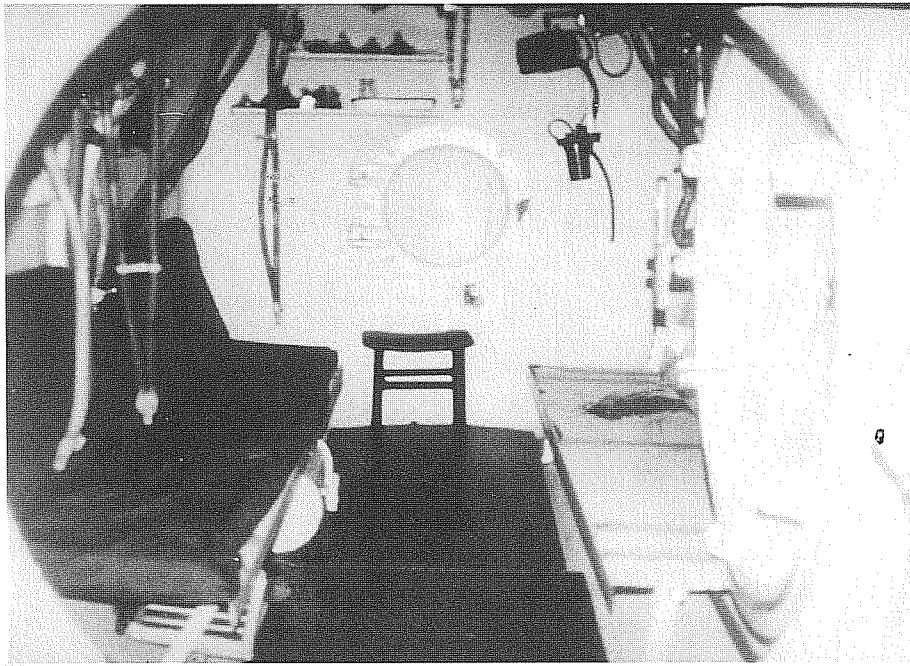
Ardından 30 günlük normal yara bakımına geçildi. Düzenli banyo yapan ve ayak bakımı uygulanan hastaların pansumanları ortalama günde bir en çok iki kez değiştirildi. Hastalar haftada iki kez bizzat araştırmacılar tarafından görülerek takip edildi. Bu süre sonunda iyileşmeyen hastalar (hepsi yatarak tedavi gören 10 hasta) bu çalışmanın hasta grubunu oluşturdu. 45-71 (ortalama 58.4) arasında değişen yaşlarda, 6 erkek, 4 kadın hastanın yaraları 6 sağ, 4 sol alt ekstremitede idi. Tümü kemiğe ulaşan (tam katlı) doku defektlerinden sol tibia ön yüzde bulunan bir tanesi dışında hepsi ayakta yerleşimli yaralar olup büyüklük ve derinliğe göre 4 gruba ayrıldı. I. grupta (3 cm'den küçük) 1 hasta, II. grupta (3-6 cm arası) 3 hasta, III. grupta (6-9 cm arası) 4 hasta ve IV. grupta (9 cm'den büyük) 2 hasta vardı (Tablo).

HBO₂T endikasyon kriterimiz yaranın 30 günlük normal pansumana rağmen iyileşmemiş olmasıydı. Hastalarımızın hiçbirinde klostrofobi veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi HBO₂T kontrendikasyonu yoktu. HBO₂T tamamen kapalı bir basınç odasında 2.4 atm. basınç altında %100 oksijen inhalasyonu seansları şeklinde uygulandı (Şekil 1). Bir seansın süresi 90 dakika idi. 25-30. ve 55-60. dakikalar arasında yüksek oksijen basıncının akciğerler üzerindeki toksik etkisini önlemek için 5 er dakikalık normal hava solunma araları verildi (Şekil 2).

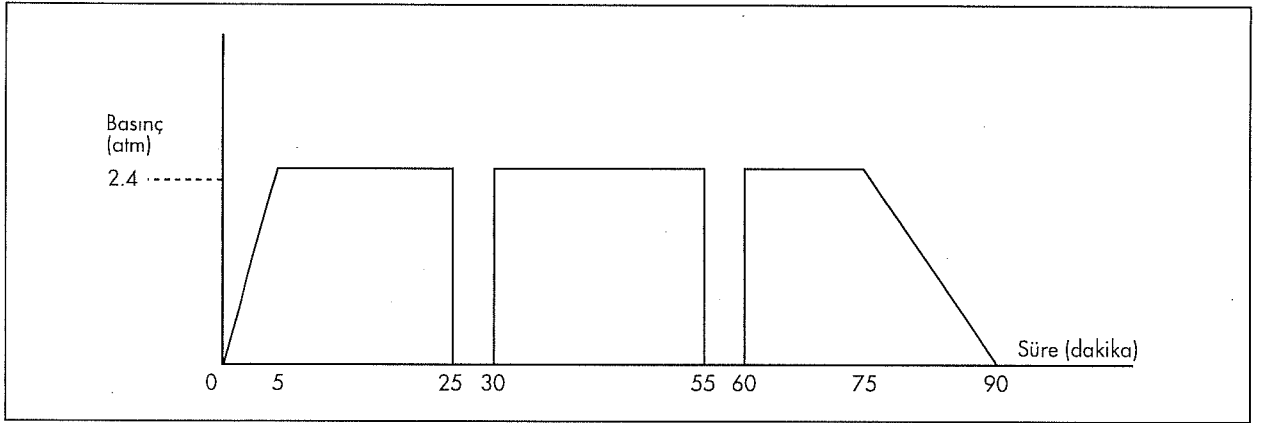
Hastalarımıza HBO₂T birinci gün günde 3 kez, ikinci gün günde 2 kez, üçüncü gün ve daha sonraki günler günde 1 kez toplam 20 seans olacak şekilde 16 gün uygulandı. Yarada çok iyi granülasyon geliştiği için defektin dolmasını beklediğimiz bir hasta dışında 9 hastaya radikal cerrahi girişim (1 hasta primer onarım, 1 hasta lokal fleple onarım, 3 hasta kısmi kalınlıkta deri grefti

Tablo. Hastaların Yaş, Cins, Defekt Özellikleri ve Uygulanan Tedaviye Göre Dağılımı.

Sıra no.	Yaş	Cins	Defektin lokalizasyonu	Defektin büyüklüğü	Uygulanan radikal cerrahi girişim	Sonuç
1	53	E	Sağ ayak lateral	3 cm	Kısmi kalınlıkta deri grefti	Şifa
2	45	E	Sağ 1.ve 2. Par	7 cm	1. ve 2. parmağın amputasyonu ile primer onarım	Şifa
3	71	K	Sol ayak lateral	5 cm	5. parmağın sağlam derisinin flep olarak kullanılması ile onarım	Şifa
4	56	E	Sol tibia ön yüz	5 cm	Cerrahi uygulanmadı	Şifa
5	49	K	Sol ayak tabanı	9 cm	Radikal debridman	Diz altı amputasyo
6	65	K	Sağ ayak lateral	8 cm	Kısmi kalınlıkta deri grefti	Şifa
7	70	E	Sağ topuk	10 cm	Radikal debridman	Diz altı amputasyo
8	63	E	Sol ayak dorsal	7 cm	Kısmi kalınlıkta deri grefti	Şifa
9	52	E	Sağ topuk	6 cm	Lokal flep Kısmi kalınlıkta deri grefti	Şifa
10	60	K	Sağ ayak dorsal	12 cm	Radikal debridman	Exitus



Şekil 1. Hiperbarik oksijen tedavisinin uygulandığı basınç odasının içinin görünümü.



Şekil 2. Hiperbarik oksijen tedavisinin basınç/zaman grafiği ile gösterilmesi. Kutuların içi 2.4 atm basınç altında O₂ soluma sürelerini, kutuların arasındaki boşluklar 5'er dakikalık normal hava soluma sürelerini göstermektedir.

uygulaması, 1 hasta lokal flep+kısmi kalınlıkta deri grefti ile onarım, 3 hasta debridman) uygulandı (Tablo). Ameliyat sonrasında hastalara günde bir seans olacak şekilde 10 gün HBO₂T tekrarlandı. Hiçbir hastaya ampirik antibiyotik başlanmadı, hastalardan tümünden yara kültürü alındı, ve antibiyogram sonucuna göre antibiyotik verildi.

Hemoglobün değeri 8.5 gr/dl'nin altında olan hastalara kan transfüzyonu, Albumin 2.5 gr/dl'nin altında olan hastalara human albumin infüzyonu yapıldı. Yatarak tedavi edilen hastalarımızın kan şekeri regülasyonu insülin ile yapıldı.

BULGULAR

Bir hasta radikal cerrahi girişime gerek duymadan iyileşti. Tedavi sırasında sekonder iyileşen bu hastamızın yarasında granülasyon dokusu gelişimi alttaki defekti doldurdu ve epitelize oldu (Şekil 3-5).

6 hasta radikal cerrahi girişimle iyileşti. Cerrahi tedavi uygulanan hastalarımızda yara bölgesindeki kemik çıkıntılar eksize edildikten sonra yaranın daha hızla kontrakte olduğu gözlemlendi. Bir hastamız 1. ve 2. parmak amputasyonları ile, bir hastamız da transmetatarsal amputasyonla iyileşti, bu

durumlar yüksek amputasyon sayılmadı. Bir hastamız da ekspoze metatarsların üzerine sağlam 5. parmağın içi boşaltılarak elde edilen deri flebi ile onarım yapıldı, sorunsuz iyileşti. Yarası topukta bulunan bir hastamıza aynı bölgeden yapılan rotasyon flebi ve basma yüzeyi olmayan kısımların kısmi



Şekil 3. Sol tibia ön yüzde kemiğe nazif doku defektli hastamızın tedavi öncesi görünümü.



Şekil 4.

Aynı hastada tedavi sırasında hızla gelişen granülasyon dokusunun görünümü.



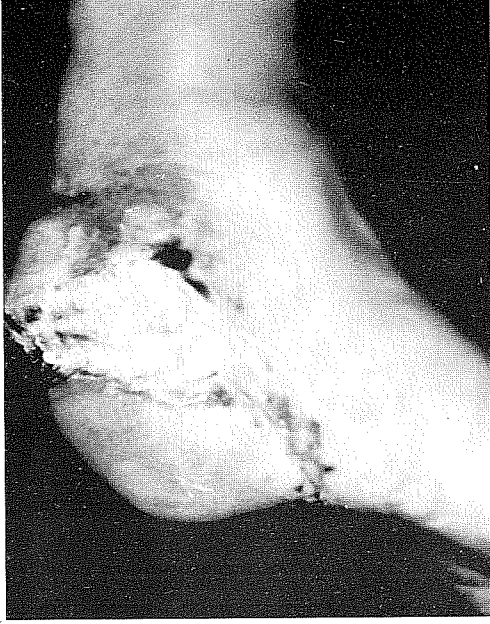
Şekil 5. Alttaki defektin dolduğunun ve epitelize olduğunun görünümü.

kalınlıkta deri grefti ile kapatılması yeterli oldu (Şekil 6, 7). Ayak dorsumu ve lateralinde defektleri olan üç hastamızda uygulanan kısmi kalınlıkta deri greftinin tutması tedavi için yeterli oldu.

İki hasta diz altı amputasyonla iyileşti. HBO₂T'ne rağmen yara iyileşmesi görülmeyen ve nekrozu ilerleyen bu hastalarımızda radikal debridman ameliyatı yeterli olmadı diz altı amputasyon uygulandı. Diz altı amputasyon uygulanan hastalarımızın birinde amputasyon güdüğünde sorun çıktı, ikinci bir kısaltma ameliyatı ile iyileşti. Bu hastalarımız erken rehabilitasyona alındı ve protez kullanımı teşvik edildi.

Bir hasta tedavi sırasında diabet hastalığının sistemik komplikasyonlarından kaybedildi.

Hastalarımızın hiçbirinde HBO₂T'ne bağlı komplikasyon görülmedi. Uygun yara bakımı ve cerrahi girişimle beraber adjuvan HBO₂T uygulandığında öncelikle büyük damar perfüzyonu mevcut olan sıcak diabetik ayaklarda iyi sonuçlar elde edildi.



Şekil 6. Topuk yarası bulunan hastamızın tedavi öncesi yandan görünümü.



Şekil 7. Aynı hastanın lokal rotasyon flebi ve basma yüzeyi olmayan kısımların kısmi kalınlıkta deri grefti ile kapatılmasından sonraki görünümü.

TARTIŞMA

Diabetik hastalarda görülen alt ekstremitelerde yaralarının tedavisinin etkin bir şekilde yapılabilmesi hastalığın iyi bilinmesine bağlıdır. Bu nedenle geleneksel tedavi yöntemleri ile elde edilen sonuçların yeterince başarılı olmamasından da yola çıkarak hastalığın histopatolojisini inceleyen araştırmacılar, diabet hastalığının yol açtığı damarsal değişiklikleri ve vücudun savunma sistemleri üzerindeki olumsuz etkilerini tedavi ettikten sonra hastalığın cerrahi tedavisine geçilmesini önerirler⁽¹⁻⁵⁾.

Diabet hastalığının geç dönem komplikasyonlarından biri de anjiopatidir. Diabetik anjiopati büyük çaplı damarlarla birlikte veya ayrı olarak tek başına mikrodamarları da tutar. Bu tutulum orta çaplı ve daha büyük damarlarda aterosklerotik lezyonlar şeklinde olur. Daha erken yaşlarda olma ve daha ağır seyretme eğilimindedir. Arteriol seviyesinde

olan ateroskleroz öncelikle koroner damarları ardında da bacak damarlarını tutar. Mikrodamarları tutan lezyonlar ise daha yaygındır. Lezyon kapiller ve arteriollerin duvarında sorbitolün çökmesine bağlı bazal membran kalınlaşmasıdır. Sonuçta gelişen mikrosirkülasyon bozukluğu klinikte iskemi ve hipoksiye neden olur^(1,6,7).

Hastalardaki bozulmuş karbonhidrat metabolizmasının doğrudan degeneratif etkisiyle periferik sinirlerde myelin kaybı alanları oluşturur. Sinirleri besleyen küçük damarların (vazonörvorum) da tutulmasıyla nöropati yerleşir. Diabetik nöropati yaşlı diabet hastalarında görülme eğilimindedir. Sonuçta nöropatiye bağlı duyu kaybı ve geçirilen travmalar, travmalara bağlı yara açılması, bu yaraların enfeksiyona yol açarak durumu ağırlaştırması sık görülen bir durumdur. Buna bağlı olarak özellikle alt ekstremitelerde oluşan ve iyileşmeyen bu yaralar nedeniyle

diabetik hastalar çok sık hekime başvurmak zorunda kalırlar^(5,7).

Ancak bu yaraların tedavisi için uygulanan cerrahi işlemler de aynen bir yara gibi doku bütünlüğünü bozar. Başlayan yara iyileşme süreci ise enerji gerektirir ve asidoza neden olur. Perfüzyon sorunu olmayan dokularda bile hipoksiye neden olan bu süreçte enfeksiyona direnç azalır. Diabetik yaralarda enfeksiyon ajanı sıklıkla clostridium grubundan gaz üreten bir bakteridir. Günler hatta saatler içinde hızla muskülofasiyal planda nekrotizan bir enfeksiyon yayılabilir. Karakteristik olarak parmak aralarından başlar, plantar fasya boyunca kaslara kadar yayılabilir. Deride görülen nekrotik alan küçük olabilir, ancak enfeksiyon ve nekroz daha geniş ve derin tabakalara yayılır^(5,8,9). Bu aşamada görev yapacak fagositik lökositlerin işlevleri de büyük ölçüde oksijene bağımlıdır^(4,5). Ayrıca diabetik hastalarda lökosit işlevlerinden kemotaksis, fagositoz ve hücre içi öldürme yeteneğinde azalma olur. Bu azalma yara iyileşmesinin iltihap fazında gecikmeye neden olur. Öte yandan insülin eksikliği de kollagen sentezinde azalmaya yol açarak yara matürasyonunu geciktirir^(5,10).

Sayılan bu bir dizi olumsuz durumu yara iyileşmesi lehine çevirmek amacıyla önerilen HBO₂T, süperoksit dismutaz ve katalaz enzimi olmayan anaerob bakteriler için toksiktir ve onların toksin üretimini engeller, lökositlerin fagositoz yeteneklerini artırır, eritrositlerin fleksibilitelerini artırır, doku ödemi azaltır, hücre içi adenosin trifosfat depolarını korur, yetersiz hemoglobin ortamında bile doku oksijenlenmesini sağlar, fibroblastların büyüme ve çoğalmasını uyarır, kollagen sentezini artırır, kapiller tomurculanmayı ve dallanmayı hızlandırır, yağ peroksidasyonunu durdurarak iskemik dokuları korur^(3,4,7-10). Ancak HBO tedavisinin cerrahiye eşlik ederek yara iyileşmesini po-

tansiyalize edebilmesi için; ilgili ekstremitede Doppler İndeksi 0.4'ün üstünde olmalıdır, Transkütanöz p O₂ değeri % 10'un üzerinde olmalıdır, veya altında ise HBO₂T sırasında basınç odasında bu değerde anlamlı yükselme görülmelidir. Bu şartlara sahip ve en az 90 günlük normal yara bakımına rağmen iyileşmeyen yarası bulunan hastalar HBO₂T için uygun hastalardır⁽⁹⁾. HBO₂T; CO zehirlenmesi, dekompresyon hastalığı, gazlı gangren, yumuşak doku anaerob enfeksiyonları, crush sendromu, ağır yanıklar ve ani işitme kayıplarında ve yoğun bakım şartlarında uygulanabilen bir tedavidir⁽¹²⁾.

HBO₂T güvenli non invazif bir yöntem olarak yara bölgesindeki hipoksiyi normal oksijen tansiyonlarına getirerek bazı antibiyotiklerin etkisini potansiyalize eder bu özelliği ile de kronik iskemilerde, osteomyelitte, osteoradionekrozda ve diabetik ayak yaralarında kullanılır^(4,12-14).

Diabetik hastalarda mikroanjyopati ve nöropatinin etkileri değiştirilemez. Ancak büyük damar sorunu olmayan, adp ve atp nabazanları alınan, sıcak diabetik ayak hastalarında HBO₂T'nin etkisi olmaktadır⁽¹¹⁾. Diabetik ayak tedavisinde günümüz protokolüne uygun olarak bizim de bu çalışmada uyguladığımız tedavi protokolü özünde konservatif tedavidir. Küçük cerrahi müdahaleler ve pansumanlar ile sonuca gidilmeye çalışıldı. HBO₂T'ne kontrendikasyonu bulunmayan 10 hastadan 9 tanesi HBO₂T'ne kendi olanakları ile katıldı. Hastane ambulansı ile götürüp getirmek zorunda kaldığımız bir hastamız dışında tüm hastalarımız hafta sonlarında evlerine izinli gittiler. Hastalarımızın evlerine gidebilmeleri onları rahatlattı ve tedavi motivasyonunu artırdı.

Çalışmamızda 2.4 atm basınç ortalaması ile 20 + 10 seans şeklinde aşamalı tedavi uygulandı (Şekil 1). Bu yöntemde verilen arada cerrahi girişim uygulandı ve HBO₂T'nin etkisi

olup olmadığı daha yakından gözlemlendi. HBO₂T tamamen kapalı bir basınç odasında 1-3 atm. basınçlar altında %100 oksijen inhalasyonu seansları şeklinde uygulanır. Ortalama tedavi 30 seans sürer⁽¹⁵⁾.

Ancak diyabet hastalığında yara iyileşmesinde çok yönlü defektler olduğu da göz önüne alınarak, hastalarımızın kan şekeri regülasyonları dikkatli yapıldı. Bu amaçla insülin kullanıldı. İnsülin yara iyileşmesinin erken döneminde iltihabi reaksiyon fazında iyileştirici etkiye sahip anabolizan bir hormondur. İnsülin bu etkisi ile kollajen sentezinde artmaya yol açarak yara maturasyonunu artırır⁽¹⁶⁾.

Destekleyici A vitamini verilmesinin (25000 Ü/gün), insülin yetersizliğinde bile deneysel olarak yara iyileşmesine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Ancak biz hastalarımıza ne A vitamini ne de multi vitamin gibi destekleyici tedavi vermedik. Kan değerleri düşük olan hastalarımıza kan transfüzyonu ve human albumin infüzyonu ve kültüre göre antibiyoterapi dışında tedavi uygulamadık.

Olgularımız Wagner'e göre 3. ve 4. derece lezyonu olan ve antibiyoterapi, kısmi debridman, minör amputasyon ve HBO₂T'inden yararlanabilir olgulardı (14). Pansumanlarla iyileşen bir hasta dışında tüm hastalarda cerrahi girişim aşamasında yara bölgesindeki kemik çıkıntılar eksize edildi. Bu şekilde yara kontraksiyonu daha hızlı gelişti ve küçülen yaranın cerrahi kapatımı kolaylaştı. Basma yüzeyinde olmayan yaralar için uygulanan kısmi kalınlıkta deri grefti yaranın öncelikle kapatılması amaçlandı. Transmetatarsal amputasyon veya muhtelif parmak amputasyonları yüksek amputasyon sayılmadı. III. ve IV. gruptan yaraları olan ve diz altı amputasyon uygulanan hastalarımızın fizik tedavi, rehabilitasyon ve psikolojik yardımları sağlandı. Bir hastamız protez kullanarak ayağa kalktı, amputasyon güdüğünde sorun çıkan

diğer hastamızda amputasyon revizyonu yapıldı. IV. gruptan yarası olan ve tedavi sırasında kaybedilen hastamız dışında tüm hastalarımızda granülasyon dokusu artışı gözlemek mümkün oldu. Bu nedenle daha iyi yara iyileşmesi olduğunu düşündük. Ancak istatistiksel değerlendirme için daha fazla sayıda hasta olması gerektiği düşüncesiyle bu konuda değerlendirme yapılmadı.

SONUÇ

HBO₂T sonucunda distal amputasyonlarla iyileşen hastaların hepsinin yüksek amputasyon adayı hastalar olduğunu söylemek olasıdır. Amputasyon seviyesinin daha distalde tutulmasının yanısıra, daha hızlı ve daha iyi yara iyileşmesi elde edildi.

Bu çalışmada HBO₂T'nin diyabetik hastaların kapanmayan yaralarındaki endikasyonlarını, uygun tedavi protokolünü ve elde ettiğimiz başarılı sonuçları verdik. HBO₂T'nin bizim hastalarımızda morbiditeyi azalttığına inanıyoruz. Ancak HBO₂T bugün belli merkezlerde sınırlı kapasitede uygulanmaktadır. Bu zorluğun aşılması için hiperbarik oksijenin laboratuvar şartlarında kullanılabilmesi ve daha geniş serili çalışmalar ile incelenmesi ve 30 yıldır tıbbın kullanımında olan hiperbarik oksijenin daha yaygın kabul görmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Geliş tarihi : 05.11.1999

Yayına kabul tarihi : 31.01.2000

Yazışma adresi:

Dr. Ethem GÜNEREN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

- Altıntaş M. Diyabetik ayak ve tedavisi. Ed: Hatemi H., Diabetes Mellitus, İstanbul, Yüce Gazetecilik 1988; p 192.

2. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, et. al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevelently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care* 1996; 19: 1338-1343.
3. Hamilton-Farrel MR. Applications of hyperbaric oxygen. *Br J Hosp Med*. 1992; 47: 803-804.
4. Kindwall EP. Uses of hyperbaric oxygen therapy in the 1990's. *Cleve Clin J Med* 1992; 59: 517-28.
5. Walters DP, Gatling W, Mullee MA, et al. The distribution and severity of diabetic foot disease: A community study with comparison to a non-diabetic group. *Diabet Med* 1992; 9: 354-8.
6. Calhoun JH, Mader JT, Sanford JP. Infection in diabetic foot. *Hosp Pract* 1992; 7: 81-84.
7. Krupski WC, Reilly LM, Perez S, et. al. A prospective randomized healing factors for treatment of chronic non-healing wounds. *J Vasc Surg* 1991; 14: 526-532.
8. Magnant CM, Milnzman DP, Dhindsa H. Hyperbaric medicine for outpatient wound care. *Emerg Med Clin North Am* 1992; 10: 847-860.
9. Schaefer SE. Fundamentals of hyperbaric oxygen therapy. *Orthop Nurs*. 1992; 11: 9-15.
10. Kindwall EP, Gottlieb LJ, Larson DL. Hyperbaric oxygen therapy in plastic surgery; a review article. *Plast Reconstr Surg*. 1991; 88: 898-908.
11. Weisz G, Ramon Y, Melamed Y. Treatment of the diabetic foot by hyperbaric oxygen. *Harefuah* 1993; 124: 678-681.
12. Wattel F, Mathieu D, Neviere R. Indications for hyperbaric oxygen therapy. Organization of the treatment unit. Training of personnel. *Bull Acad Natl Med* 1996; 180: 949-963.
13. Hamzaoğlu I, Karahasanoğlu T, Aydın S, et. al. : The effects of hyperbaric oxygen on normal and ischemic colon anastomoses. *Am J Surg* 1998; 176: 458-461.
14. Wagner FW., A Classification and treatment program for diabetik neuropathic, and dye vascular foot problems, in AAOS vol. 28. St Louis, CV Mosby 1979; pp 143-165.
15. Zamboni WA, Wong HP, Stephenson LL, et. al. Evaluation of hyperbaric oxygen for diabetic wounds: a prospective study. *Undersea Hyperb Med* 1997; 24: 175-179.
16. Goodson WH 3d, Hunt TK. Wound healing in experimental diabetes mellitus: importance of early insulin therapy. *Surg Forum* 1978; 29: 95-98.

