

DIYABETİK AYAK YARA BAKIMINDA YENİLİKLER

Betül GÖZEL ULUSAL, Metin GÖRGÜ, Meltem AYHAN, Özlem KARATAŞ SİLİSTRELİ,
Nejdet ŞİŞMAN, Yücel ÖZTAN

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik Cerrahi Kliniği

ÖZET

Diabetik hastada ayak, komplikasyonların doğal hedefidir ve hastalara çok iyi bakım yapılmazsa, amputasyonla sonuçlanabilir. Etkin hasta bakımı için başta hastanın ekibin en önemli parçası olduğunu kabul ederek, diğer uzmanlıklarla işbirliği yapmak ve yeni tedavi teknolojilerini kullanmak gerekir. Bu yayında diabetik hastaya yaklaşımla ilgili genel bilgiler ve son yeniliklerin klinikte ilerlemeye katkıları özetlenerek sunulmuştur. Bu ilerlemeler komplikasyonları önleyebilir ve hatta hastalığın şifasını sağlar.

Anahtar Kelimeler: Diabetik ayak, tedavi, yenilikler.

SUMMARY

Advances in Diabetic Foot Wound Care

The diabetic foot is a natural target for complications and may lead to amputation if patients do not receive excellent care. Coordinating patient care with other specialists, using new treatment technology and including the patient as a significant part of the team are all required for effective patient care. This publication provides a summary and overview of the management of diabetic foot and highlights the role of recent developments in advancing clinical practice. These advances could well lead the way to the prevention of complications and even a cure for the disease.

Key Words: Diabetic foot, management, advances.

GİRİŞ

“Diabetik ayak yarası” terimi değişik patolojik durumlar için kullanılmasına karşın, ülserler bu lezyonların en sık ve karakteristik tipidir.^{1,2} Diabetli hastaların %15’i yaşamlarında en az bir kez ayak ülseriyle karşılaşır bu hastaların %14-24’üne amputasyon yapmak gerekir³. Diabet, travmatik olmayan alt ekstremitte amputasyonlarının başlıca nedenidir ve diabetik olmayan populasyondan 15-40 kat daha fazladır.⁴ Bu nedenle yara bakımı için uygun teknikler, amputasyon oranını azaltan en önemli koruma stratejisidir. Ülserlerin erken tanısı ve uygun tedavisiyle amputasyonların %85 önlenildiği bildirilmiştir.⁵

Son yıllarda yara mikro ortamı için moleküler düzeyde artarak süren çalışmalarla yara patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ve geliştirilen tekniklerle iyileşme cevabının izlenebilmesi kronik yaraların tedavisinde azımsanmayacak ilerlemeler sağlamıştır. Günümüz araştırmalarının yoğunlaştığı büyüme faktörleri ve insan cildi eşdeğerleri umut vaat etmektedir.

Bu derlemede diabetik ayak yaralarına genel yaklaşımla beraber yara bakımında son gelişmelerden alt başlıklar halinde söz edilecektir. (Tablo 1)

Tablo 1: Diabetik Ayak Yarasının Değerlendirilmesi ve Tedavi Modaliteleri

1- Diabetik ayak yarasının değerlendirilmesi

- a-Yara rengi
- b-Yara pH’sı
- c-Yara ısısı
- d-Yara alanı ve hacmi
- e-Yara perfüzyonu

2- Tedavi Modaliteleri

- a- Ayağa binen basıncın rahatlatılması
- b- Pansuman
- c- Cilt eşdeğerleri
- d- İnfeksiyona yaklaşım ve antibiyotik kullanımı
- e- Büyüme faktörleri
- f- Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBO)
- g- Elektif cerrahi
- h- Diğer

A) Diabetik Ayak Yarasının Değerlendirilmesi

Ayaktaki yaranın tam ve uygun şekilde değerlendirilmesi, kesin bir tedavi planının geliştirilmesi ve yaranın sınıflandırmasına yaklaşımdaki ilk aşamadır. Değişik yara sınıflandırma sistemleri geliştirilmiş olmasına karşın,⁶ hiçbiri evrensel olarak kabul görmemiştir. Yara değerlendirilmesiyle ilgili araştırma

altında olan medikal cihazlar, yaranın rengi, pH'sı, ısı, kokusu, doku perfüzyonu ve yara yerinin alanını ve hacmini saptamayı hedeflemektedir. Bu tekniklerin kullanılmasının en büyük avantajları parametrelerin standardizasyonu, veri toplanması ve bunların değişik zamanlarda karşılaştırılmaları ve terapötik protokollerin objektif değerlendirilmesi konularında olacaktır.

a- Yara Rengi

Granülasyon dokusunun, infeksiyon bulgularının, ve terapötik rejimin değerlendirilmesi açısından yara renginin önemi büyüktür. Tedavi sırasında uniform bir kayıt için parametrelerin doğru şekilde standardizasyonu önemlidir. Bu bağlamda görüntünün bilgisayar ortamına aktarılıp kaydedilebildiği dijital ekipman değer kazanmaktadır. Fotoğraf çekildikten sonra, yüksek kalitede renkli video kamera ile dijitize edilip bilgisayar hafızasına aktarılır. Yara alanı kırmızı, koyu sarı, açık sarı ve siyah olarak sınıflanır.

b- Yara PH'sı

Bütünlüğü olan cildin pH'sı 4.8-6.0 arasında değişirken, interstisyel sıvı pH'si nötr'dür. Cildin bu asidik doğası dış ortama karşı doğal bir bariyer sağlar. En iyi bilinen pH cihazı düz cam elektrodur. Elektrodun ucu distile suyla ıslatılarak cilt pH'sı ölçülür. Yara yeri pH'sının kronik yaralardaki etkinliği kanıtlanmıştır.⁷ Bunun için açıklanan mekanizma artan asit ortamla birlikte oksijen dissosiasyonunun artması ve bakteriyel yan ürünlerin histotoksitesinin azalmasıdır. Bu durum da yara iyileşmesini hızlandırır. Sentetik pansuman ve yara için nemli ortamın sağlanması normal onarım ve rejenerasyon için optimum koşulları oluşturur. Bu lokal tedaviden elde olunan asidik yara sıvısının bakteriyel çoğalmayı inhibe ettiği ve fibroblast proliferasyonunu uyardığı gösterilmiştir.⁸ Mikrobiyolojik yükün yaranın tam kapanmasındaki önemi düşünüldüğünde yara pH'sı ölçümü oldukça değerli, basit ve invaziv olmayan bir tekniktir.

b-Yara Yatağı Alanı ve Hacmi

Bugün yara alanı ve hacminin kaydı hasta değerlendirilmesinde rutin bir stepdir ve yaranın iyileşmesi hakkında bilgi verir. Bu amaçla basit bir asetat işaretlemesinden, en sofistike komputerize ekipmana kadar değişen aletler kullanılmaktadır.

c-Yara Isısı

Yara yerindeki düşük ısı iyileşmenin yavaş olduğunu gösterir ki, temelde nedeni oksijen salınımında oluşan azalmadır.⁹ Infrared termografi uzun zamandır bilinen, güvenilir ve oldukça teknik bir alettir. Temelde diğer ısı ölçücü metodlardan farklıdır. Burada ısınacak ısı ölçüm aleti yoktur. Cilt üzerinde olan ısı değişiklikleri renklerle ya da gri gölgelerle ifade edilir.

d- Yara Yatağı Perfüzyonu

Kronik yara tedavisinde, yaraya gelen kan miktarı iyileşme için temel bir konudur. İyi vaskülarize yara yatağı, yeni granülasyon dokusunun oluşmasını

sağlayacak ve mikroorganizmalara karşı aktif immunolojik cevabı devam ettirecek oksijeni ve besinleri sağlar. Kronik yaralarda teknik olarak direk doku oksijen tansiyonunu ölçmek zordur. Bunun yerine çevre cilde transkutan yerleştirilen ve fizyolojik olmayan ısıda (40°C) tutulan bir sensor aracılığıyla invaziv olmayan bir yolla devamlı suretle kaydedilir.¹⁰ Lazer Doppler perfüzyon görüntüleme sistemi (LDG), non invaziv yolla cilt mikrovasküler yapısını araştırma amaçlı 1980'lerin sonlarına doğru geliştirilmiş bir cihazdır.¹¹ Bu metod, spesifik bir dokuya gelen akımın 2 boyutlu olarak kolay ve standard şekilde ölçümünü sağlar. Son yıllarda Newton, bu tekniğin oksijen desteğinin bazı faktörlere bağlı bozulduğu diabetik ayak ülserlerinde güvenilir olduğunu göstermiştir.¹²

B- Tedavi Modaliteleri

a-Ayağa Binen Basıncın Rahatlatılması

Basıncın rahatlatılması, ülser çevresini saran hiperkeratotik kallusun ve sağlıksız ve nekrotik cildin debridmanı ile başlar. En yaygın çalışılan teknik total temas kastlarıdır (TTK).^{13,14} İnfekte ya da iskemik yaralarda kontrendikedir. Uygulama için teknik deneyim ve yetenek gerekir. Hidrokolloid pansumanla kombine edilebilirler. Basıncı azaltan diğer stratejiler arasında yatak istirahati, yarım ayakkabılar, sandallar, köpük pansuman¹⁵ ve silikon¹⁶ uygulaması sayılabilir. Ancak hiçbir TTK kadar başarılı değildir.¹⁷ Uygulama, yara iyileşene kadar ya da yara matürasyonu için bir hafta sonrasına kadar sürdürülür.

b-Pansuman

Kronik diabetik yaralarda iyileştirmeyi hızlandırıcı spesifik bir pansuman şekli yoktur. İyi bir yara iyileşmesi için nemli ortam sağlanmalıdır. "Promogran", kollajen ve oksitlenmiş sellüloz içeren bir pansuman malzemesidir.¹⁸ 276 hastayı içeren randomize, prospektif ve çok merkezli bir çalışmada kronik diabetik plantar ülserlerin tedavisinde nemli gaz kadar güvenilir, ancak bundan daha etkin olduğu rapor edilmiştir.¹⁹

Topikal olarak uygulanan bazı ajanların (%20'lik benzoil peroksit, %37 allantoin, %20'lik çinko sulfat...vb) epitelizasyonu arttırdığı bildirilmiştir.²⁰ Ancak geniş kontrollü çalışmalar nadirdir.

Son yıllarda kronik yaralarda uygulanan diğer bir tedavi yöntemi bir vakum vasıtasıyla yaraya sürekli negatif basınç uygulamaktır. Basınç pompası bir tüp ile yaraya bağlıdır. Negatif basınç, yara tabanında granülasyon dokusu oluşumunu uyarır, çevre dokudan cilt ve yumuşak dokunun yaraya doğru ilerlemesini sağlayarak yara yüzey alanını küçültür, bu sayede iyileşme hızlanır.^{21,22} Ancak bu teknik tüm yara tipleri için uygun olmayıp en çok hangi yaraların yararlanabileceğine ilişkin randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

c- Cilt Eşdeğerleri (Yapay Cilt)

Yapılarına göre 3 gruba ayrılırlar: epidermal greftler, dermal greftler ve epidermal ve dermal komponenti olan kompozit greftler.²³ Ayrıca diğer özelliklerine göre, geçici-kalıcı, sentetik- biosentetik-biojenik, otojenik-allojenik-xenogenik, hüresiz matriks-hücreli matriks olarak da sınıflanabilir. Diabetik ayak ülserlerinde kullanımı gündemde olan başlıca alternatifler şunlardır:

1- **Dermagraft** : (Advanced Tissue Sciences Inc., La Joya, CA), geçici, biosentetik, allogeneik hücreli dermal matriks içeren bir üründür. Yenidoğan cildinden alınan dermal fibroblastların bio-emilebilir materyal (poliglaktin mesh) içeren 3 boyutlu bir çatıya ekilmesiyle hazırlanır. Bu hücreler büyür, bölünür ve sağlıklı insan dermisinde bulunan ekstrasellüler matriks proteinlerini ve kollajeni salgılar. Olgun matriks -70°C'de soğutulmuş korunur ve hastaya uygulanımından önce çözünür. Bu cilt alternatifini granülasyon dokusunun oluşumunu, re-epitelizasyonu ve anjiogenezisi taklit eder. Fibroblastlar kollajen, fibronektin ve glikozaminoglikan üretir. Bunlar aynı zamanda kollajen oluşumunu uyaran transforming growth factor beta'yı (TGF β) üretirler.

Çok merkezli, prospektif, randomize, tek kör ve kontrollü bir çalışmada, 235 diabetik ayak ülseri, 8 hafta boyunca haftada 1 kez olmak üzere dermagraft'le tedavi edilmişlerdir. Ancak iyileşme açısından tedavi grubuyla (38.5%) kontrol grubu (31.7%) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.²⁴

2- **Apligraf**: (Organogenesis, Canton, MA/Novartis, East Hanover, NJ), kalıcı, 2 tabakalı allojenik kompozit grefttir. Yenidoğan keratinositlerinden kültüre edilmiş epidermal hücreler ve sığır tip 1 kollajen matriks içinde insan fibroblastlarıyla oluşturulmuş dermal matriks içerir.²⁵ Allogreft olmasına karşın, makrofaj, lenfosit ya da langerhans hücreleri ihtiva etmediğinden antikor ya da hücre aracılı klinik rejeksiyona uğramaz. Apligraf insan cildine benzer görünümüyle, FDA'den onay almış, yaşayan insan hücresi içeren ilk biomedikal maddedir. Apligraf'ın kronik yaralardaki kesin mekanizmasını ortaya koymak için ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Çok merkezli randomize bir çalışmada, tam kalınlıktaki nöropatik diabetik ayak ülserlerinde apligrafın iyi tolere edildiği ve etkin olduğu gösterilmiştir. 12 aylık izlemde salinle nemlendirilmiş gazla kıyaslandığında, iyileşme daha fazla hastada (%56'ya 38%) olmuştur ve daha kısa sürede iyileşme sağlanmıştır. (90 güne karşı 65 gün).²⁶

3- **Kompozit kültüre cilt**: (Ortec International Inc., New York, NY), kalıcı, biyolojik, allojenik, kültüre epidermal hücreler ve dermal matriks içeren kompozit grefttir. Yenidoğan cildinden elde edilen hücreler kullanılır.²⁷ Fibroblastlar ve keratinositler in vitro çoğaltılır ve iki tabakalı matriksli sığır kollajeninin her iki tarafına ekilir. Epidermal tabaka yaratmak amacıyla keratinositlere yüzey sağlamak için süngersi poröz kollajen poröz olmayan kollajen jeli ile kaplanır. Poröz

yapının alt tarafına ekilen fibroblastlar göç eder ve süngersi yapının içine yayılırlar. Bu işlem 10-14 günde tamamlanır.

Diabetik ülserlerde kullanımıyla ilgili çalışmalar sürmektedir. Gelecekteki amaçlar, otogreftleme ihtiyacının tamamen elimine edilmesi, hastalık geçme riskinin yok edilmesi, ürünlerin raf ömürlerinin uzatılması ve depolanmalarına kolaylık getirilmesi, kozmetik sonuçların iyileştirilmesi ve maliyetin azaltılmasıdır. Bazı araştırmacılar cilt eşdeğerlerini gen tedavisi ile birleştirmenin yollarını aramaktadırlar.

d- İnfeksiyona Yaklaşım

Diabetik ayak infeksiyonları 2 kategoriye ayrılır;²⁸

1- **Ekstremitayı tehdit etmeyen infeksiyonlar**: Yüzeyseldir, minimal sellülit mevcuttur (<2 cm), alttaki kemik ve eklem yapılarını tutmaz, iskemi yoktur. Sıklıkla Staphylococcus aureus tarafından oluşturulur²⁸ ve çoğunluğu monomikrobiyaldir.²⁹ Bu infeksiyonlarda antistafilokokal penisilinler, 1.kuşak sefalosporinler, klindamisin ve makrolidler efektif oral ajanlardır.³⁰ Penisilin allerjisi olanlarda ya da multipl patojenden kuşulanılıyorsa, flurokinolonların başarılı olduğu gösterilmiştir.³⁰

2- **Ekstremitayı tehdit eden infeksiyonlar**: Daha ağırdır; 2 cm'den daha fazla sellülit mevcuttur. Kemik, eklem gibi derin yapıları tutabilir, iskemi bulunabilir ve polimikrobial kaynaklıdır. En sık karşılaşılan organizmalar arasında aerobik gram-pozitif koklar, gram negatif basiller (Escherichia coli, Klebsiella ve Proteus türleri), ve anaeroblar (Bacteroides türleri ve Peptostreptococcus) vardır.³¹ Günümüzde methicilline dirençli S. aureus and enterokoklar diabetik ayak enfeksiyonlarının önemli etkenleridir.³² Bu ciddi infeksiyonlar parenteral antibiyotikler ve acil cerrahi debridman için hospitalizasyonu gerektirir.³³

Ampicillin-sulbaktam, tikarsillin-klavulanat, sefoksitin, ya da sefotetan geni^o spektrumlu ajanlar kadar etkilidirler.³³ Vankomisin, metronidazol, ve aztreonam ya da flurokinolon ve klindamisinle kombinasyon tedavisi de uygulanabilir.³³

Ülser zemininde künt uçlu steril proba palpe edilebilen kemiğin bulunması osteomyeliti düşündürür.³⁴ Bu tekniğin sensitivitesi %69, spesifitesi %78 'dir. Konvansiyonel radyolojiyi prob muayenesiyle birleştirmek potansiyel osteomyelitin değerlendirilmesinde değerli bir başlangıç yaklaşımıdır.³¹ ^{99m}Tc kemik taraması ve ¹¹¹In ile işaretlenmiş lökosit tarama kombinasyonu ile oluşturulmuş dual pencere tekniği ile %90 tanı kesinliği bildirilmiştir.³⁵ Eğer bu sofistike teknikler mevcut değilse ve sonuçlarla bir karara varılamıyorsa, ülser sahasının uzağından biyopsi yapmak kesin tanıya götürür. Kültüre spesifik 10 haftalık ampirik oral antibiyotik tedavisinin osteomyelit tedavisinde etkin olduğu bildirilmiştir.³⁶

e- Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri yara iyileşmesi safhalarını koordine ve regüle ederler. Ancak hangi büyüme faktörünün iyileşmeye nasıl ve ne derecede etki edeceği yaranın tipine bağlıdır. Diabetik yaralar çoğunlukla anjiogenezis, ekstrasellüler matriks depolanması, kontraksiyon ve değişik derecelerde epitelizasyonla iyileşirler. Bu nedenle iyileşmenin spesifik bir aşamasında etki gösterecek bir büyüme faktörü seçilir. Günümüzde rekombinant deoksiribonükleik asid (DNA) teknolojisi değişik, spesifik büyüme faktörlerinin üretilmesini olanaklı kılmaktadır. Ancak günümüzde yalnızca, rekombinant insan kaynaklı büyüme faktörü içeren “becaplermin jel” (Regranex; becaplermin jel .01%) FDA tarafından onaylanmıştır.³⁷ Bu etkin madde su bazlı sodyum karboksimetilselüloz jel içinde bulunur ve topikal uygulanır.

Randomize kontrollü 3 çalışmada, en az 8 haftalık tedaviyle kronik ülserlerde iyileşmeyi hızlandırıcı etkisi ortaya konulmuştur. 382 hastayı içeren çok merkezli plasebo kontrollü bir çalışmada, 20 haftada yara kapanma insidensini plaseboya göre %43 arttırmıştır (P=.007) ve yara kapanma süresi insidensi plaseboya göre %32 azalmıştır (127 güne karşı 86 gün, P =.013)^{38,39} Avrupa’da 4 ülkede 449 hastayı içeren bir çalışmada, diabetik ayak ülserlerinde 1 yıllık dönem içinde iyi yara bakımı ve becaplermin kullanımı ile ortalama %24 daha uzun ülseriz dönem sağlanmış ve sadece iyi yara bakımı alan hastalara oranla alt ekstremitte amputasyon insidensi %9 azalmıştır.⁴⁰

Bazı çalışmalarda yeterli oksijen desteği olmadığında büyüme faktörlerinin değerli olmadığı vurgulanmıştır.³⁹⁻⁴¹ Büyüme faktörleri kullanılmadan önce bakteri yükü kontrol edilmelidir ve bu 10⁵/gr’dan az olmalıdır.^{42,43} Çünkü bakteriler, büyüme faktörlerini parçalayan proteazları üretirler. Dahası, yarada polimorfonükleer lökositlerin sayısını arttırarak proteazları daha da arttırlar.

Henüz lisans almamasına rağmen, Granülosit Koloni-Uyancı Faktör’ün (G-CSF) de diabetik ülserlerin iyileşmesindeki rolü araştırılmıştır.⁴⁴ Ekstremitteyi tehdit eden infeksiyonu olan 40 diabet hastasını içeren çift kör, randomize ve plasebo kontrollü çalışmada, G-CSF (302 mug/gün) plasebo ile karşılaştırılmıştır. G-CSF alan hastalarda patojenlerin eradikasyon süresi azalmış, (8 güne karşı 4 gün, P=.02), sellülit daha çabuk iyileşmiş, (12 güne karşı 7 gün, P=.03) ve daha kısa süre antibiyotik vermek gerekmiştir. (14.5 güne kan 8.5 gün, P=.02). Aynı zamanda G-CSF alanlarda hastanede kalış süresi daha kısa olmuştur. G-CSF alan hiçbir hastaya cerrahi gerekmemiş, ancak plasebo grubundan 2 hasta cerrahiye gitmiştir.⁴⁴ G-CSF diabetik hastalarda umut vadeci görünmektedir.

Bir çalışmada, PDGF yara iyileşmesini %23 oranında arttırmıştır.⁴⁵ Başka otörler, aynı

konsantrasyonda PDGF’nin iyileşmeyi hızlandırmadığını ancak daha yüksek konsantrasyonlarla %15 oranında başarı sağlandığını bildirmişlerdir.⁴⁶

Büyüme faktörlerinin uygulanma yolunun önemli olduğu gösterilmiştir.⁴⁷ Bu faktörlerle tedavinin hangi yoldan ve ne şekilde yapılması ve bunlarla tedaviye ne zaman başlanması gerektiği konusunda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

f-Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBO)

HBO tedavisi dikkatli seçilmiş kronik yaralarda etkin bir stratejidir. Lökositlerin bakterisidal etkisini arttırır, doku ödemi azaltır, doku oksijenasyonunu ve kollajen sentezini arttırır ve kapiller büyümeyi hızlandırır.⁴⁸ Son yıllarda PDGF reseptör bölgelerini arttırdığı ortaya konmuştur.⁴⁹ Kontrollü klinik çalışmalar ilerlemiş diabetik ayak lezyonlarında HBO tedavisini desteklemektedir. Bu çalışmalar daha iyi iyileşme, infeksiyon kontrolü ve major amputasyon oranında azalma bildirmektedirler. Amerikan Diabet Birliği, HBO tedavisini revaskularizasyona elverişli olmayan kompleks, ekstremitteyi tehdit eden diabetik ayak yaralarında önermektedir.⁵⁰

70 hastayı içeren bir çalışmada tam kalınlıkta gangreni ya da büyük infekte ülseri ya da absesi olan ve 30 günden fazla süredir iyileşmeyen ülserlerde 90 dakikalık HBO tedavisi denenmiştir. 10 hafta sonunda kontrol grubuna göre tedavi grubunda major amputasyon oranında %24’lük mutlak bir azalma bulunmuştur. (%8.6’ya karşı %33)⁵¹ Alt ekstremitte kronik cilt ülseri olan, sigara kullanmayan 16 diabetik olguda prospektif çift kör yapılan bir çalışmada; hiperbarik hava uygulanmayan gruba kıyasla, HBO₂ uygulananlarda 4-6 hafta içinde düzelme sağlandığı gösterilmiştir.⁵²

g-Elektif Cerrahi

Günümüzdeki meyil ayak koruyucu cerrahi prosedürlerdir ki,⁵³ ayak damarlarına yapılacak bypass greftlerle arteriyel akımın tekrar sağlanması ve osteomyelitin rezeksiyonu, amputasyon yapmayı gerektirmeksizin yumuşak dokuların debridmanına olanak verir.³¹ Oluşan defektler tam ve kısmi kalınlıkta cilt greftleri, fasiokutan ve muskulokutan fleplerle onarılabilir. Bunların başarılarıyla ilgili literatürde değişik sonuçlar bildirilmiştir.

h-Diğer:

Kronik yara iyileşmesini hızlandırma amaçlı laktazlar, proteazlar ve antagonistleri gibi ajanlar araştırma altındadır. Aynı zamanda, düşük doz lazer tedavisi, düşük frekansta ultrason ve elektrik akımı da denenmektedir. Son çalışmalarda rekombinant insan epidermal büyüme faktörü (hEGF), ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.⁵⁴

Dr. Betül GÖZEL ULUSAL
9002/2 Sokak No:30/5
Yeşilyurt, İZMİR

KAYNAKLAR

1. Brodsky JW.: Outpatient diagnosis and care of the diabetic foot: In Heckman J.D (ed): Instructional Course Lectures. Park Ridge, III., American Academy of Orthopaedic Surgeons. 121 –139, 1993.
2. Veves A., Murray H.J., Young M.I., et al.: The risk of foot ulceration in diabetic patients with high foot pressure: A prospective study: *Diabetologia*. 35:660-663, 1992.
3. Harris M.I., Cowie C.C., Stem M.P., et al (eds): *Diabetes in America*, ed. 2. (DHHS Publication No. 95-1468.) Washington, DC, US Government Printing Office, pp. 409-4281; 1995.
4. Most R.S., Sinnock P.: The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals: *Diabetes Care*. 6:87-91,1983.
5. United States National Diabetes Advisory Board. The national long-range plan to combat diabetes: Bethesda, M.D.: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; NIH publication number, 88-1587, 1987.
6. Wagner F.W. Jr.: A classification and treatment program for diabetic, neuropathic, and dysvascular foot problems: In Instructional Course Lectures. St. Louis, CV Mosby, American Academy of Orthopaedic Surgeons, pp. 143-165, 1979.
7. Kirsner R: Wound bed preparation: *Ostomy Wound Manage. Suppl*:2-3, 2003.
8. Varghese M.C., Balin A.K., Carter M., Caldwell D.: Local environment of chronic wounds under synthetic dressings: *Arch Dermatol*. 122:52-7, 1986.
9. Ring E.F.J.: Skin temperature measurement: *Bioeng. Skin*. 2:1 5-30, 1986.
10. Romanelli M., Falanga V. Measurement of transcutaneous oxygen tension in chronic wounds. In: Mani R., Falanga V. Shearman C.P., Sandeman D. (eds). *Chronic Wound Healing*. London: Harcourt Brace: 68-80, 1999.
11. Wardell K., Jakobsson A., Nilsson G.E.: Laser Doppler perfusion imaging by dynamic light scattering: *IEEE Trans. Biomed. Eng*. 40:309-16, 1993.
12. Newton D., Leese G., Harrison D., Belch J.: Microvascular abnormalities in diabetic foot ulcers: *The Diabetic Foot*. 4(3):141-6, 2001.
13. Mueller M.J., Diamond J.E., Sinacore D.R., et al: Total contact casting in treatment of diabetic plantar ulcers: controlled clinical trial: *Diabetes Care*. 12:384-8,1989.
14. Caravaggi C., Faglia E., De Giglio R., et al.: Effectiveness and safety of a nonremovable fiberglass off-bearing cast versus a therapeutic shoe in the treatment of neuropathic foot ulcers: a randomized study: *Diabetes Care*. 23:1746-51, 2000.
15. Zimmy S., Meyer M.F., Schatz H., Pfohl M.: Applied felted foam for plantar pressure relief is an efficient therapy in neuropathic diabetic foot ulcers: *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 110(7):325-8, 2002.
16. Van Schie C.H., Whalley A., Vileikyte L., Wignall T., Hollis S., Boulton A.J.: Efficacy of injected liquid silicone in the diabetic foot to reduce risk factors for ulceration: a randomized double-blind placebo-controlled trial: *Diabetes Care*. 23(5):634-8, 2000.
17. Armstrong D.O., Nguyen H.C., Lavery L.A., et al.: Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial: *Diabetes Care*. 24:1019-22, 2001.
18. Cullen B, Smith R, McCulloch E, Silcock D, Morrison L. Mechanism of action of Promogran, a protease modulating matrix, for the treatment of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen*. 10(1):16-25, 2002.
19. Veves A., Sheehan P., Pham H.I.: A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs. standard treatment in the management of diabetic foot ulcers: *Arch. Surg*. 137(7):822-7, 2002.
20. Alvarez O.M. Pharmacological and environmental modulation of wound healing. In Utto J., Perejda A.J. (eds): *Connective Tissue Disease: Molecular Pathology of the Extracellular Matrix*. New York, Marcel Dekker, p. 367, 1987.
21. Mullner T., Mrkonjic L., Kwasny O, Vecsei V.: The use of negative pressure to promote the healing of tissue defects: a clinical trial using the vacuum sealing technique: *Br. J. Plast. Surg*. 50:194-199, 1997.
22. Banwell P.E.: Topical negative pressure therapy in wound care: *J. Wound Care*. 8: 79-84, 1999.
23. Phillips T.I: New skin for old: Developments in biological skin substitutes (editorial): *Arch. Dermatol*. 134:344-349, 1998.
24. Pollak R., Edington H., Jensen I., et al: A human dermal replacement for the treatment of diabetic foot ulcers: *Wounds*. 9:175-183, 1997.
25. Curran M.P., Plosker G.L.: Bilayered bioengineered skin substitute (apligraf): a review of its use in the treatment of venous leg ulcers and diabetic foot ulcers: *BioDrugs*. 16(6):439-55, 2002.
26. Veves A., Falanga V., Armstrong D.G., Sabolinski M.L.: Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: *Diabetes Care*. 24:290-295, 2001.
27. Morgan J.R. Yarmush M.L.: Bioengineered skin substitutes: *Sci. Med*. 6-15, 1997.
28. Karchmer A.W, Gibbons O.W.: Foot infections in diabetes: Evaluation and management: *Curr. Clin. Top. Infect. Dis*. 14:1-22, 1994.
29. Jones E.W., Edwards R., Finch R.: A microbiologic study of diabetic foot lesions: *Diabet Med*. 2:213-215, 1984.
30. Frykberg R.G, Veves A: Diabetic foot infections: *Diabetes Metab. Rev*. 12:255-270, 1996.
31. Caputo G.M., Cavanagh P.R., Ulbrecht I.S., et al: Assessment and management of foot disease in patients with diabetes: *N. Engl. J. Med*. 331:854-860, 1994.
32. Goldstein E.J, Citron D.M., Nesbit C.A: Diabetic foot infections: Bacteriology and activity of 10 oral antimicrobial agents against bacteria isolated from consecutive cases: *Diabetes Care*. 19:638-641, 1996.
33. Pedowitz W.I: Diagnosis and treatment of infections of the diabetic foot: *Foot Ankle Clin*. 2:89-98, 1997.
34. Grayson M.L., Gibbons O.W., Balogh K., et al: Probing to bone in infected pedal ulcers: A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients: *JAMA*. 273:721-723, 1995.
35. Johnson J.E., Kennedy E.J., Shereff M.J, et al: Prospective study of bone, indium¹¹¹ labeled white blood cell, and gallium⁶⁷ scanning for the evaluation of osteomyelitis in

- the diabetic foot: *Foot Ankle Int.* 17:10-16, 1996.
36. Eckman M.H., Greenfield S., Mackey W.C., et al: Foot infections in diabetic patients: Decision and cost-effectiveness analyses: *JAMA.* 273 :712-720, 1995.
 37. Wieman T.I., Becaplermin Study Group. Clinical efficacy of becaplermin (rhPDGFBB) gel: *Am. J. Surg.* 176:74S-79S, 1998.
 38. Weiman T.I., Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet derived growth factor BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers: *Diabetes Care.* 21:822-827, 1998.
 39. Bennett S.P., Griffiths G.D., Schor A.M., Leese G.P., Schor S.L. Growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers. *Br J Surg.* 90(2):133-46, 2003.
 40. Ghatnekar O; Persson U; Willis M; Odegaard K.: Cost effectiveness of Becaplermin in the treatment of diabetic foot ulcers in four European countries: *Pharmacoeconomics.* 9(7):767-78, 2001.
 41. Wu L., Brucker M., Gruskin E., et al: Differential effects of platelet-derived growth factor-BB in accelerating wound healing in aged versus young animals: The impact of tissue hypoxia: *Plast. Reconstr. Surg.* 99:8 15-22, 1997.
 42. Stadelmann W.K., Digenus A.G., Tobin O.R.: Impediments to wound healing: *Am. J. Surg.* 176:39S-47S, 1998.
 43. Robson M.C: Wound infection: A failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria: *Surg. Clin. N. Am.*70:637-650, 1997.
 44. Gough A., Clapperton M., Rolando N. et al : Randomised placebo controlled trial of granulocyte-colony stimulating factor in diabetic foot infection: *Lancet.* 350:855-859, 1997.
 45. Steed D.L: The Diabetic Ulcer Study Group. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers: *J. Vasc. Surg.* 21:71-81, 1995.
 46. Richard J.L., Parer-Richard C., Daures J.P et al.: Effect of topical basic fibroblast growth factor on the healing of chronic diabetic neuropathic ulcer of the foot: *Diabetes Care.*18:64-69, 1995.
 47. Puolakkainen P.A., Tward D.R., Ranchalis J.E. et al : The enhancement of wound healing by transforming growth factor beta₁ depends on topical delivery system: *J. Surg. Res.* 58:321-329, 1995.
 48. Cianci P., Hunt T.K. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy in treatment of diabetic foot wounds. In Levin M.E., O'Neal L.W., Bowker J.H., eds. *The diabetic foot.* 5th ed. St Louis, Mo: Mosby-Year Book, 1993.
 49. Bonomo S., Davidson J., Yu Y., et al.: Hyperbaric oxygen as a signal transducer: upregulation of platelet derived growth factor-beta receptor in the presence of HBO₂ and PDGF: *Undersea Hyperb. Med.* 4:211-16, 1998.
 50. Consensus Development Conference of Diabetic Foot Wound Care: *Diabetes Care;* 22:1354-60, 1999.
 51. Faglia E., Favales F., Aldeghi A., et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer: *Diabetes Care.* 19:1338-943, 1996.
 52. Hammarlund C., Sundberg T.: Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers: a randomized double-blind study: *Plast. Reconstr. Surg.* 93:829-33, 1994.
 53. Morrison W.B., Schweitzer M.E., Wapner K.L., et al: Osteomyelitis in feet of diabetics; Clinical accuracy, surgical utility, and cost-effectiveness of MR imaging: *Radiology.* 196:557-564, 1995.
 54. Tsang M.W., Wong W.K., Hung C.S., Lai K.M., Tang W., Cheung E.Y., Kam G., Leung L., Chan C.W., Chu C.M., Lam E.K.: Human Epidermal Growth Factor Enhances Healing of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care.* 26(6):1856-1861, 2003.