

# DIYABETİK AYAK REHBERİ TEDAVİ YAKLAŞIMI

---

Dr. Neşe Saltođlu

# DAİ'nda antibiyotik tedavi prensipleri

- Hastada lokal ya da sistemik infeksiyonun varlığında tedavi başlanmalıdır.
  - Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. Diabetes Care 1998; 21:855–9).
- Etken olabilecek mikroorganizmaların kapsanması hedeflenmeli, etkin ilaçlar kullanılmalıdır.
- Tedavi başlangıçta ampiriktir. Ampirik antibiyotik tedavi klinik ve epidemiyolojik veriler dikkate alınarak seçilmelidir.
- Hastalığın şiddeti, lezyonların süresi, lokal duyarlılık paterni, bakteriyel dirençle ilişkili görünen risk faktörlerinin varlığı, hangi yoldan kullanılabileceği ampirik antibiyotik seçimini etkiler.

# DAİ'nda antibiyotik tedavi prensipleri

- Varsa önceki kültür sonuçları, patojenlerin lokal prevalansı, özellikle antibiyotik dirençli suşların lokal verileri dikkate alınmalıdır.
- Kesin tedavi infekte dokunun kültür sonuçları esas alınarak düzenlenmelidir.
- Kesin tedavide hastanın klinik tedaviye vermiş olduğu yanıt yanında , uygun alınmış örneklerin antibiyotik duyarlılık sonuçları değerlendirilmelidir.
- Kesin tedaviye karar verildiğinde uygun tedavi süresi yeniden gözden geçirilmelidir.

Ramakant P, Verma AK, Misra R, et al. Changing microbiological profile of pathogenic bacteria in diabetic foot infections: time for a rethink on which empirical therapy to choose? *Diabetologia* 2011; 54:58–64.

Lipsky BA. Empirical therapy for diabetic foot infections: are there clinical clues to guide antibiotic selection? *Clin Microbiol Infect* 2007; 13:351–3.

Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, et al. Pathogens isolated from deep soft tissue and bone in patients with diabetic foot infections. *J Am Podiatr Med Assoc* 2008; 98:290–5 .

# DAİ'nda antibiyotik tedavi prensipleri

- Bu hastalarda infeksiyon alanına antibiyotiğin geçişini sınırlayan iskemi, lökosit işlev yetersizliği, olası renal yetmezlik gibi faktörler göz önüne alınmalıdır.
- Tedavide bakterisidal antibiyotikler seçilmeli, belirlenmiş tedavi süresine uyulmalıdır.
- İskemi nedeni ile yüksek doz antibiyoterapi gerekebilir. Ancak renal yetersizliğin düzeyi ile bağlantılı olarak nefrotoksik ajanlardan (vankomisin, aminoglikozid gibi) kaçınılmalıdır.

Tascini C, Gemignani G, Palumbo F, et al. Clinical and microbiological efficacy of colistin therapy alone or in combination as treatment for multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* diabetic foot infections with or without osteomyelitis. *J Chemother* 2006; 18:648–51.

Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998; 21:855–9.

# İnfeksiyon şiddetine göre antibiyotik seçimi ne olmalıdır?

**a. Hafif-orta şiddetli arası infeksiyonu olan hastalarda,** yakın zamanda antibiyotik kullanım öyküsü yok ise aerop Gram pozitif bakterileri kapsamalıdır.

.Oral amoksisilin/ klavulanat minor infeksiyon için önerilir.

- Betalaktam allerjisi var ise **levofloksasin, moksifloksasin, klindamisin, kotrimaksazol** önerilir.
- MRSA riski var ise bu grupta
- kotrimaksazol ya da oral linezolid tavsiye edilir.
- Tedavi süresi 7-14 gün önerilir.

# Orta şiddetli infeksiyon

- **Ampisilin/sulbaktam**
- **Seftriakson/Seftazidim+/-metronidazol**
- **Levofloksasin/Moksifloksasin**
- **Ertapenem**
- **Tigesiklin**
- **Levofloksasin veya siprofloksasin+klindamisin**

- Aşağıdakilerin varlığında MRSA ya etkili tedavi başlanılmalıdır.
  1. Önceki MRSA kolonizasyonu ya da önceki infeksiyon
  2. Hastanede ya da alanda MRSA prevalansının %10 üzerinde olması
  3. Aşağıda yer alan 2 ya da 3 kriter varlığı
    - Geçen yılda hastaneye yatış veya bakım merkezinde kalma,
    - Önceki 6 ay içerisinde kinolon kullanımı
    - 65 yaş üzerinde olma
    - KBY nedeni ile diyalize girmek.
-

- **b. Şiddetli infeksiyonlarda** geniş spektrumlu ampirik antibiyotik başlanmalı, kültür sonuçları ve antibiyotik duyarlılık verileri dikkate alınmalıdır.
- Miks infeksiyon düşünölmeli Gram pozitifler+Gram negatifler kapsanmalıdır.
- Etken ve duyarlılığı belirlendikten sonra kesin antimikrobiyal tedavi düzenlenmelidir.
- Ekstremitte kaybı riski olan orta-şiddetli infeksiyonlar için hastanede yatış ile geniş spektrumlu i.v tedavi önerilir.
- Seçilecek antibiyotikler *Staphylococcus* türleri ve *Streptococcus* türleri gibi aerop gram pozitif kok, Enterobacteriaceae gibi aerop gram negatif basil ve *Bacteroides* türleri gibi anaeroplari kapsamalıdır.

Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis. 2004; 39:885-910.

Lipsky BA. Medical treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis 2004; 39(Suppl. 2): S104-14.

Kandemir O, Akbay E, Sahin E, Milcan A, Gen R. Risk factors for infection of the diabetic foot with multi-antibiotic resistant microorganisms. J Infect 2007; 54:439-45.



- c. Hafif, orta şiddetli enfeksiyonda anaeroplara önemli patojen değildir.
- Zorunlu anaerob mikroorganizmalar birçok kronik, önceden tedavi görmüş veya şiddetli enfeksiyonu olan hastalardan izole edilir.
- Bu durumda **ertapenem** ya da **3. kuşak sefalosporin+metronidazol** kullanılabilir.
  - Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgenstern DE, Abramson MA. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. Lancet 2005; 366:1695-1703.
  - Herránz, A., Barberán, J., Gomis, M., Alguacil M, Pastor JR. Cefotaxima en el tratamiento de las osteomielitis en el pie del diabético. An Med Intern 1991; 8:273-280.

- c. Sistemik ve yaşamı tehdit eden şiddetli infeksiyonda antipsödomonal betalaktam ( **karbapenem ya da piperasilin/tazobaktam+MRSA ya etkili ajanla (daptomisin, linezolid ya da vankomisin)** tedavi başlanmalıdır
- Betalaktam allerjisi varsa **tigesiklin+kinolon** (siprofloksasin veya levofloksasin) önerilir.

- Lipsky BA, Stoutenburgh U. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. 2005; 55:240-5.
- Eckmann C, Dryden M. Treatment of complicated skin and soft tissue infections caused by resistant bacteria: value of linezolid, tigecycline, daptomycin and vancomycin. 2010; 15:554-563.

- MRSA için yüksek risk söz konusu ise daptomisin , linezolid veya renal problem yoksa vankomisin eklenmelidir.

# Daptomisin

- Orta –şiddetli veya şiddetli MRSA enfeksiyonunda iskemi durumunda 8-10 mg/kg/gün
- daptomisin bakteremi için çabuk bakterisidal etkili,
- kronik ülserde biyofilme etkili,
- vejetatif bakteriye etkili,
- böbreğe toksisitenin yokluğu nedeni ile uygun bir seçenektir.
- 
- Sader HS, Watters AA, Fritsche TR, Jones RN. Daptomycin antimicrobial activity tested against methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci isolated in European medical centers (2005). *BMC Infect Dis* 2007; 7:29
- French GL. Bactericidal agents in the treatment of MRSA infections the potential role of daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:1.107-17.
- 
- Mascio CTM, Alder JD, Silverman JA. Bactericidal Action of Daptomycin against Stationary-Phase and Nondividing *Staphylococcus aureus* Cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:4.255-60.
- 
- Traunmüller F, Schintler MV, Metzler J, Spendel S, Mauric O, Popovic M et al. Soft tissue and bone penetration abilities of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1252-7
- 
- Johnson K, Lamp KC, Friedrich LV. Retrospective review of the use of daptomycin for diabetic foot infections. *J Wound Care* 2009; 18:396-400.

# Linezolid

- Linezolid yüksek doku penetrasyonu,
- oral ve parenteral kullanım avantajı,
- renal yetmezlikte kullanılabilmesi nedeni ile
- bakteriyostatik olmasına ve uzun süreli tedavide lökopeni-trombositopeni olasılığına rağmen diğer iyi bir seçenektir.
  
- Majcher-Peszynska J, Haase G, Sass M, Mundkowski R, Pietsch A, Klammt S et al. Pharmacokinetics and penetration of linezolid into inflamed soft tissue in diabetic foot infections. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64: 1093-100
  
- Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR, Batts DH, Ryan KK, O'Grady M, et al. Pharmacokinetics of Linezolid in subjects with renal dysfunction. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:2.775-80.
- 
- Matsumoto K, Takeshita A, Ikawa K, Shigemi A, Yaji K, Shimodozono Y et al. Higher Linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction. Int J Antimicrob Agents 2010; 36:179-81.

# Vankomisin

- Vankomisinin bakterisidal işlevi vardır
- Ancak MRSA için MIC düzeyleri izlenmelidir.
- MIC  $\geq 1$  ise vankomisini yüksek dozda kullanmak gerekir.
- Bu da potansiyel ya da belirgin renal yetmezlik nedeni ile önerilmez.
- 
- Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger Vancomycin Doses (at Least Four Grams per Day) Are Associated with an increased Incidence of Nephrotoxicity. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:1330-36.
-

- **Tedavide psödomonas ne zaman kapsanmalıdır?**
- *P. aeruginosa* yaşamı tehdit eden ve/veya hedefe yönelik tedavide,
- uzun süreli kronik ülserler gibi risk faktörlerinin varlığında,
- eksudatif ülserde, bandaj veya hidroterapide, sıcak iklimde ve yakın zamanlarda antibiyotik kullanımında düşünülmelidir.

- Hartemann-Heurtier A, Robert J, Jacqueminet S, Ha Van G, Golmard JL, Jarlier V et al. Diabetic foot ulcer and multidrug-resistant organisms: Risk factors and impact. Diabet Med 2004; 21:710-715.,
- Kosinski MA, Lipsky BA. Current medical management of diabetic foot infections. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010; 8: 1293-305,????

- Pseudomonas aeruginosa'nın ampirik olarak kapsanması psödomonasın doğru etken olduğu düşünülen risk faktörü olan hasta dışında gerekli değildir.
- Ancak nemli ve masere ülserler, *P. aeruginosa*, nonfermentatif diğer basiller için dikkate alınmalıdır.
- Martinez-Gomez Dde A, Ramirez-Almagro C, Campillo-Soto A, Morales-Cuenca G, Pagan-Ortiz J, Aguayo-Albasini JL. Diabetic foot infections. Prevalence and antibiotic sensitivity of the causative microorganisms]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27:317–21.
- 
- Bansal E, Garg A, Bhatia S, Attri AK, Chander J. Spectrum of microbial flora in diabetic foot ulcers. *Indian J Pathol Microbiol* 2008; 51:204–8.
- 
- . Yoga R, Khairul A, Sunita K, Suresh C. Bacteriology of diabetic foot lesions. *Med J Malaysia* 2006; 61(Suppl A):14–6



- Psödomonas izole edilmesi hedefe yönelik tedavinin başlanması gerektiğinden özellikle sorunludur.
- Yaralarda kolonizan bir bakteri olarak kabul edilmekle birlikte, ülkemiz çalışmalarında >%10 etken olarak izole edilmiştir.
- Psödomonasın etken olduğundan kuşulanılıyor ise antipsödomonal beta laktamlar (**piperasilin/tazobaktam, seftazidim, sefepim, )veya antipsödomonal karbapenem** tercih edilir.
- Piperasilin-tazobaktam veya karbapenemin sürekli ya da uzamış infüzyonu şiddetli psödomonas infeksiyonunda standart uygulamaya karşı mortaliteyi azaltmada veya hastanede yatışı azaltmada sonuçları iyileştirdiği gözlenmiştir.
  - Saltoglu N, et al. Clin Microbiol Infect. 2010;16(8):1252-7.
  - Ertugrul MB, et al J Am Podiatr Med Assoc 2008; 98:290–5 .

- **Karbapenem, piperasilin/tazobaktam veya 4. kuşak sefalosporin** gibi beta laktamlarla yüksek doz monoterapi aminoglikozid kombinasyonundan daha güvenli ve kombinasyona benzer etkilidir.
- **Penisilin allerjisinde kinolon tedavisi** randomize kontrollü çalışmalarla önerilmiştir.
- Bununla birlikte sonuçlar antibiyotik duyarlılık testleri ve lokal epidemiyoloji sonuçlarının rehberliğinde değerlendirilmelidir.

- **Tedavide ESBL yapan gram negatif bakteriler ne zaman kapsanmalıdır?**
- ESBL oranının toplumda yüksek olması durumunda düşünölmelidir
- 65 yaş üzerinde olma, kadın hasta olma, önceki yılda hastaneye yatış, tekrarlayan UTI, önceki kinolon kullanımı, diyabet varlığı ESBL ile enfeksiyon için tek başına risk faktörü olarak bildirilmiştir.

- Hartemann-Heurtier A, Robert J, Jacqueminet S, Ha Van G, Golmard JL, Jarlier V et al. Diabetic foot ulcer and multidrug-resistant organisms: Risk factors and impact. Diabet Med 2004; 21: 710-715.
- Rodríguez Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez Martínez L, Muniain MA, Perea EJ et al. Epidemiology and Clinical Features of Infections Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Escherichia coli in Nonhospitalized Patients. J Clin Microbiol 2004; 42:1089-94.

- ESBL-üreten *E.coli*, tedavisinde karbapenem önerilir.
- ESBL- üreten *E. coli* yüksek riskinde Ertapenem, monoterapide parenteral tek doz kullanım kolaylığı, yumuşak dokuya penetrasyonu ve klinik deneyimi nedeni ile ilk seçenek olarak tercih edilir.
- Psödomonas söz konusu değilse ertapenem anaeroplara aktivitesi, hızlı bakterisidal etkisi ile, DAİnda kanıtlanmış etkinliği ve güvenilirliği nedeni ile kullanımı önerilmiştir, ayrıca spektrumunun darlığı ile psödomonasın seçilmesini önler.

- Edmonds M. The treatment of diabetic foot infections: focus on ertapenem. 2009; 5:949-963.

- Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgenstern DE, Abramson MA. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. Lancet 2005; 366:1695-1703.

- Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev. 2005;18:657-86

- Shklyar A, Miller EB, Landau Z. Efficacy of Ertapenem for Secondary Treatment of Diabetic Foot Infections. Wounds 2010; 22:158-60.

- Ülkemizde DAİnda son yıllarda *A. baumannii* enfeksiyonları dikkati çekmektedir.
- Etkili antibiyotikler ertapenem hariç karbapenemler,
- sulbaktam,
- aminoglikozidler,
- tigesiklin
  - Giamarellou H. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: how to treat and for how long. Int J Antimicrob Agents 2010; 36 (Suppl 2):S50-4.

# Çok ilaca dirençli bakteri tedavisi

- Antibiyotiklere duyarlılıklar ülkeler, merkezler ve hastaneler arasında değişmektedir.
  - İ.v kolistin, rifampinle birlikte ya da tek başına
  - Multipl dirençli suşlar için fosfomisin diğer ilaçlara benzer sonuçlar göstermiştir.
- Livermore DM, Warner M, Mushtaq S, Doumith M, Zhang J, Woodford N. What remains against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomycin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. Int J Antimicrob Agents 2011; 37:415-9

- **Tedavi yolu ne olmalı?**
- Tedavi yolu infeksiyonun şiddetine göre seçilmelidir. Şiddetli, çok geniş, kronik orta infeksiyonlar için geniş spektrumlu ajanla tedavi başlanması güvenlidir.
- Ajanların gram pozitiflere olduğu kadar gram negatiflere ve zorunlu anaeroplara etkili olması düşünülmelidir.
- Şiddetli ve bazı orta şiddetli infeksiyonda en azından başlangıçta parenteral tedavi başlanmalıdır.
- Hasta sistemik olarak iyi ise ve kültür sonuçları da oral seçeneklere uygunsa oral tedaviye geçilebilir.

- **Tedavi süresi ne olmalıdır?**

- Antibiyotik tedavisi infeksiyon bulgularının ortadan kalkmasına kadardır, yara tamamen iyileşene kadar tedavi sürdürülmemelidir.
- Önerilen süre yumuşak doku infeksiyonunda yaklaşık 1-2 hafta,
- orta-şiddetli infeksiyonda 2-3 hafta kadardır.
- Olgu bazında hem cerrahi hem de primer tıbbi stratejiler düşünülmelidir.

- **Osteomyelitte tedavi süresi ne olmalıdır?**

- Radikal rezeksiyon yapılmış infekte doku kalmamışsa sadece 2-5 gün kısa süreli antibiyotik tedavisi yeterlidir.
- Israrlı infekte veya nekrotik kemik varsa tedavi süresi  $\geq 4$  olmalıdır

-



- Türkiye Yayınları pubmed
- 
- [Does \*\*treatment\*\* affect the levels of serum interleukin-6, interleukin-8 and procalcitonin in \*\*diabetic foot infection\*\*? A pilot study.](#)
- Altay FA, Sencan İ, Şentürk GÇ, Altay M, Güvenman S, Ünverdi S, Açıkgöz ZC.
- J Diabetes Complications. 2012 May-Jun;26(3):214-8.
- [A prospective, multi-center study: factors related to the management of \*\*diabetic foot infections\*\*.](#)
- Ertugrul BM, Oncul O, Tulek N, Willke A, Sacar S, Tunccan OG, Yilmaz E, Kaya O, Ozturk B, Turhan O, Yapar N, Ture M, Akin F.
- Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Sep;31(9):2345-52. doi: 10.1007/s10096-012-1574-1.
- 
- [Hyperbaric oxygen \*\*therapy\*\* in the \*\*treatment\*\* of \*\*diabetic foot\*\* ulcers--prudent or problematic: a case report.](#) Mutluoglu M, Uzun G, Yildiz S.
- Ostomy Wound Manage. 2010 Jun;56(6):32-5.
- 
- [
- .4. [Piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin for severe \*\*diabetic foot infections\*\*: a prospective, randomized clinical trial in a university hospital.](#) Saltoglu N, Dalkiran A, Tetiker T, Bayram H, Tasova Y, Dalay C, Sert M. Clin Microbiol Infect. 2010 Aug;16(8):1252-7. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.03067.x. Epub 2009 Oct 14.
- [Hyperbaric oxygen \*\*therapy\*\* as an \*\*anti-infective agent\*\*.](#)
- Cimşit M, Uzun G, Yildiz S.
- Expert Rev Anti Infect Ther. 2009 Oct;7(8):1015-26. doi: 10.1586/eri.09.76. Review.
- 
- [Comparison of bacterial isolates cultured from hemodialysis patients and other patients with \*\*diabetic foot\*\* and their \*\*antimicrobial\*\* resistance.](#)
- Cetin M, Ocak S, Kuvandik G, Aslan B.
- Ren Fail. 2007;29(8):973-8.
- [Differential diagnosis of Charcot arthropathy and osteomyelitis.](#)
- Soysal N, Ayhan M, Guney E, Akyol A.
- Neuro Endocrinol Lett. 2007 Oct;28(5):556-9.
- [Phagocytic activity of neutrophils improves over the course of \*\*therapy\*\* of \*\*diabetic foot infections\*\*.](#) Top C, Yildiz S, Oncül O, Qydedi T, Cevikbaş A, Soyogul UG, Cavuşlu S.
- 10. [Risk factors for \*\*infection\*\* of the \*\*diabetic foot\*\* with multi-antibiotic resistant microorganisms.](#) Kandemir O, Akbay E, Sahin E, Milcan A, Gen R.
- J Infect. 2007 May;54(5):439-45.
- 
- [Two heterogeneously vancomycin-intermediate clinical isolates of methicillin-sensitive and methicillin-resistant \*Staphylococcus aureus\* in a Turkish university hospital: brief report of a surveillance study.](#)
- Torun MM, Bahar H, Demirci M, Altaş K, Bağdatlı Y, Kocazeybek B, Kapi M, Hiramatsu K.
- Int J Antimicrob Agents. 2005 Dec;26(6):508-10. Epub 2005 Oct 26. No abstract available.

- Cetinkaya Y, Oznur A, Yazici M, Ozgür F, Aydingöz U, Gedik O. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2004 Oct;112(9):526-30.
- [Conservative treatment of diabetic foot infections.](#)
- Kara Gokalan I, Cetin B, Yalcin N, Sermez Y. Infez Med. 1999;7(1):39-42.
- 
- 14. [Experience with ampicillin/sulbactam in severe infections.](#)
- Kanra G. J Int Med Res. 2002;30 Suppl 1:20A-30A.
- [The role of beta-lactam/beta-lactamase inhibitors in the management of mixed infections.](#)Akalin HE. Int J Antimicrob Agents. 1999 Aug;12 Suppl 1:S15-20; discussion S26-7. Review.
- 
- 17. [Efficacy of sulbactam-ampicillin for the treatment of severe diabetic foot infections.](#)
- Akova M, Ozcebe O, Güllü I, Unal S, Gür D, Akalin S, Tokgözoglu M, Telatar F, Akalin HE.
- J Chemother. 1996
- 
- [18. Clinical implications of aminopenicillins with beta-lactamase inhibitors.](#)
- Akalin HE. Int J Antimicrob Agents. 1996 Jun;7 Suppl 1:S15-9.

# YARA BAKIM MALZEMELERİ

- İdeal bir pansuman malzemesi yarayı kapatarak uygun nem dengesini sağlamalı,
  - aşırı eksudayı uzaklaştırmalı,
  - yara kenarının maserasyonuna izin vermemeli,
  - mikroorganizmalara ve yabancı cisimlere karşı bariyer oluşturmalı,
  - gaz geçişine izin vermeli,
  - yarayı optimum sıcaklıkta tutmalı,
  - değiştirilmesi kolay ve ağrısız olmalı,
  - kokuyu engellemeli,
  - alerjik olmamalı,
  - yaraya mekanik destek vermeli,
  - estetik ve en nihayetinde ucuz olmalıdır.
- 
- Yara Bakım Derneği Görüşü

# YARA BAKIM MALZEMELERİ

- Ülkemizde yara pansumanında en sık olarak pamuğun gevşek bir biçimde dokunması ile elde edilen gazlı bezin değişik şekillerde katlanarak ve bazen içine pamuk ekleyerek elde edilen ve tampon, fındık, gaz, kapak vs adları verilen formları kullanılmaktadır.
- Yara üzerine kapatılan kısmı serum fizyolojikle hafifçe nemlendirilir ve bu kapamanın üzeri, gazlı bezin uzun şeritler halinde kesilmiş formu olan sargı bezi ile sarılarak sabitleştirilir.
- Bu haliyle gazlı bezin yukarıda sayılan ideal pansuman malzemesi özelliklerinin birçoğunu yeterince karşılayamayacağı açıktır.
- Az eksudalı yaralarda yara yatağının kurummasına, çok eksudalılarda yeteri sıklıkla değiştirilmezse maserasyona yol açar. Mikroorganizmalara karşı bariyer oluşturamadığından enfeksiyona ve kontaminasyona izin verir.
- Öte yandan, endüstriyel yara bakım malzemelerine karşı belirgin bir fiyat avantajı bulunmaktadır.

# YARA BAKIM MALZEMELERİ

- Nemli yara bakımı altın standart olarak kabul edilmektedir (1,2). Yara yatağını kapatarak optimum nem dengesini sağlamak, yaranın kurummasını önlemek veya aşırı eksüdayı uzaklaştırmak ana prensibi ile çağdaş yara bakım ürünleri üretilmiştir. Piyasada değişik gruplar altında binlerce farklı yara bakım ürünü bulunmaktadır.
- a) yarayı basitçe kapatan primer kapatıcılar, transparan örtüler gibi **film örtüler**,
- b) jelatin, pektin veya karboksimetil selülözden imal edilen ve emici özelliği düşük olan **hidrokolloidler**,
- c) yosundan elde edilen ve özel biçimde dokunmuş yüksek eksuda emme kapasiteli **alginatlar**,
- d) Sodyum karboksimetil sellülözden özel bir dokuma ile elde edilen **fiber** örtüler,
- e) poliüretan veya silikondan elde edilen ve yüksek emme kapasiteli **köpük** örtüler,
- f) Nişasta polimerleri ve su ile oluşturulan **hidrojeller**,
- g) Kollajen yapıllılar,
- h) deri eşdeğerleri ile
- i) bu temel malzemelere çeşitli antibakteriyel maddeler, ağrı kesiciler, büyüme faktörleri, vs eklenmesiyle oluşturulan kombine malzemelerdir.

# YARA BAKIM MALZEMELERİ

- Diyabetik yara kuru skar kaplı, ıslak ve infekte nekrotik doku ile kaplı, granülasyon aşamasında veya epitelizasyon aşamasında olmak üzere değişik türlerde bulunabilir.
- Değişik yaralarda hatta aynı hastanın yarasının değişik aşamalarında farklı yara örtüsü gerekir.
- Bu nedenle her yarada kullanılabilecek ideal ve tek bir yara örtüsü bulunmamaktadır.

# YARA BAKIM MALZEMELERİ

- Değişik yara örtülerini karşılaştıran çalışmalar bulunmakla birlikte kanıta dayalı tıp açısından bu yara örtülerinin birbirine ve gazlı beze üstünlüğünü gösteren yeterli sayıda çalışma ve kanıt bulunmamaktadır (3-8).
- Hidrojel örtülerin kontakt örtülere sağladığı üstünlük orijinal çalışmanın taşıdığı bias şüphesi nedeniyle yeterli bulunmamıştır (9).
- **Yeterli kanıt eksikliği nedeniyle diyabetik ayak infeksiyonlarında rutin kullanım için diğerlerine üstün olarak önerilecek bir yara örtüsü bulunmamaktadır.**

# NEGATİF BASINÇLI YARA KAPAMA TEDAVİSİ

Diyabetik ayak infeksiyonlarında negatif basınçlı yara kapama tedavisi ile yapılan randomize çalışmalarda daha yüksek iyileşme oranı(1-4), daha hızlı iyileşme (1-4), amputasyon oranında azalma (4), amputasyon güdüklerinde hızlı kapanma (5) gösterilmiştir.

- Bununla birlikte bu konuya odaklanan sistematik derlemelerde diyabetik ayak infeksiyonlarında negatif basınçlı yara kapamanın yara iyileşmesine olumlu yönde bir etkisi gösterilememiştir (6-8).
- YARA BAKIM DERNEĞİ GÖRÜŞÜ



# NEGATİF BASINÇLI YARA KAPAMA TEDAVİSİ

- Kanıta dayalı tıp yönünden eksikleri bulunmakla birlikte gerek yararını destekleyen çok sayıda olgu sunumu ve klinik çalışma gerek klinik deneyimlerimiz nedeniyle negatif basınçlı yara kapama yönteminin seçilmiş olgularda yararlı bir yardımcı tedavi olduğu düşüncesindeyiz.
- Özellikle **hızlı granülasyon dokusu gelişimi istenilen olgularda, yara boyutunun küçülmesi istenilen** durumlarda cerrahi olarak kapatmadan önce bu tedavi uygulanabilir. Bu tedavinin uygulanmasında yaranın epitelizasyonla tamamen kapanması hedeflenmemelidir.
- 
- Cihaz kullanım uyarılarında bu yönde bir bilgi bulunmamakla birlikte, iskemik olgularda tedaviye yüksek negatif basınçlarla değil daha düşük basınçlarla başlanması, hastanın yakın izlenmesi, tolere edebilme durumuna göre tedrici biçimde arttırılması uygun olur.
- YARA BAKIM DERNEĞİ GÖRÜŞÜ

- McCallon SK, Knight CA, Vailulus JP, Towne JP, Cunningham MW, McCulloch JM, Farinas LP. Vacuum-assisted closure versus saline-moistened gauze in the healing of postoperative diabetic foot wounds. *Ostomy Wound Manage* 2000; 46(8): 28-32.
- 
- Eginton MT, Brown KR, Seabrook GR, Towne JB, Cambria RA. A prospective randomized evaluation of negative-pressure wound dressings for diabetic foot wounds. *Ann Vasc Surg* 2003; 17(6):645-659.
- 
- Armstrong DG, Lavery LA, Diabetic Foot Study Consortium. Negative pressure wound therapy after diabetic foot amputation: a multicenter, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 12;366(9498):1704-1710.
- 
- Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2008;31(4):631-6.
- 
- Sepulveda G, Espindola M, Maureira M, sepulveda E, Ignacio FJ, Oliva C, Sanhueza A, Vial M, Manterola C. [Negative-pressure wound therapy versus standard wound dressing in the treatment of diabetic foot amputation. A randomised controlled trial]. *Cir Esp* 2009; 86(3): 171-77.
- 
- Ubbink DT, Westerbos SJ, Evans D, Land L, Vermeulen H. Topical negative pressure for treating chronic wounds. *Cochrane database Syst Rev* 2008 16;(3):CD001898.
- 
- Ubbink DT, Westerbos SJ, Nelson EA, Vermeulen H. A systematic review of topical negative pressure therapy for acute and chronic wounds. *Br J Surg* 2008; 95(6): 685-92.
- 
- [Hinchliffe RJ](#), Valk GD, [Apelqvist J](#), [Armstrong DG](#), [Bakker K](#), [Game FL](#), [Hartemann-Heurtier A](#), [Löndahl M](#), [Price PE](#), [van Houtum WH](#), [Jeffcoate WJ](#). A systematic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. [Diabetes Metab Res Rev](#). 200824 Suppl 1:S119-44.
-

# Hiperbarik oksijen tedavisi

- Diyabetik ayak endikasyonunda hiperbarik oksijen tedavisi 2-3 ATA'lık basınçlarda günde bir kez olmak üzere 2 saatli toplam seans süresinde uygulanır. İlk değerlendirme 30. seansta yapılır ve fayda görülmesi halinde 30 seans daha uygulanır.
- İlk 30 seansta fayda görülmemesi halinde tedavi sonlandırılır. Ağır hipoksi ve şiddetli infeksiyon şartlarında günde birden daha fazla seans uygulanabilir.
- Hiperbarik Tıp Derneği Görüşü

# Hiperbarik oksijen tedavisi

- Hiperbarik oksijen tedavisi diyabetik ayak infeksiyonlarında tek başına uygulanan alternatif bir tedavi değil, **yardımcı bir tedavidir.**
- Diğer cerrahi ve medikal tedavilerle birlikte uygulanmasına bir engel yoktur.
- İskemik/hipoksik karakteri ağır basan olgularda, şiddetli infeksiyonu olan olgularda uygun tedavilerle birlikte kullanılması önerilir.
- Temiz, iyi kanlanan, çoğu nöropatik, bası kaynaklı diyabetik ayak lezyonlarında kullanılması gerekmez.
- Bununla birlikte aynı ortama alınan hastalarda infeksiyon açısından kontaminasyon riskine dikkat edilmelidir.

- Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM, Masson EA, McCollum PT. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25(6):513-8.
- 
- Kalani M, Jörneskog G, Naderi N, Lind F, Brismar K. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers. Long-term follow-up. *J Diabetes Complications* 2002; 16(2): 153-8.
- 
- Kessler L, Bilbault P, Ortega F, Grasso C, Passemard R, Stephan D, Pinget M, Schneider F. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes Care* 2003; 26(8): 2378-82.
- 
- Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(5): 998-1003.
- 
- Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, Campagnoli P, Morabito A. *Diabetes Care* 1996; 19(12): 1338-43.
- 
- Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *J Postgrad Med* 1992; 38(3): 112-4.
- 
- Kranke P, Benneth M, Roeckl-Wiedmann I, Debus S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD004123.
- Kranke P, Benneth MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 18;4:CD004123.
- Liu R, Li L, Yang M, Boden G, Yang G. systematic review of the effectiveness of hyperbaric oxygenation therapy in the management of chronic diabetic foot ulcers. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(2): 166-75.
- Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Hartemann A, Löndahl M, Price PE, Jeffcoate WJ. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28 Suppl 1: 119-41.
- Gottrup F, Apelqvist J. Present and new techniques and devices in the treatment of DFU: a critical review of evidence. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28 Suppl 1: 64-71.
- Hunt DL. Diabetes: foot ulcers and amputations. *Clin Evid (Online)* 2011; 26: 0602.
- 
- Goldman RJ. Hyperbaric oxygen therapy for wound healing and limb salvage: a systematic review. *PM R* 2009; 1(5): 471-89.
- 
- Türkiye'de Özel Planlama Gerektiren Sağlık Hizmetleri 2011-2023. TC. Sağlık Bakanlığı, Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Ed: Akdağ R. Ankara: AG Design, 2011: 317-324.
- 
- Sosyal Güvenlik Kurumu, Sağlık Uygulama Tebliği. RG: 27532 (mükerrer) 25 Mart 2010.
-

- **KAYNAKLAR**

- Winter GD. Formation of the scab and the rate of epithelialization of superficial wounds of the skin in the young domestic pig. *Nature* 1962;193:293–4.
- Hinman CD, Maibach H. Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wounds. *Nature* 1963; 200: 377e8.
- [Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, Speak K](#). Hydrocolloid dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 6;8:CD009099.
- [Dumville JC, O'Meara S, Deshpande S, Speak K](#). Alginate dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 25;6:CD009110.
- [Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, Speak K](#). Foam dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 6;6:CD009111.
- Dumville JC, Soares MO, O'Meara S, Cullum N. [Systematic review and mixed treatment comparison: dressings to heal diabetic foot ulcers](#). *Diabetologia*. 2012 Jul;55(7):1902-10.
- [Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Hartemann A, Löndahl M, Price PE, Jeffcoate WJ](#). A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Feb;28 Suppl 1:119-41.
- [Brownrigg JR, Apelqvist J, Bakker K, Schaper NC, Hinchliffe RJ](#). Evidence-based management of PAD & the diabetic foot. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013 Jun;45(6):673-81.
- [Dumville JC, O'Meara S, Deshpande S, Speak K](#). Hydrogel dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 12;7:CD009101.
- 
- 
- 
-

# Topikal Oksijen Tedavisi

- TOT' un yara tedavisinde kullanımı halen tartışmalı bir konudur.
- konu hakkında bir fikir birliği yoktur ve çok sayıda geniş ve bilimsel kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır.
- TOT'un kemiğe difüze olmadığı kabul edilmektedir, bu nedenle **Wagner grade 3 ve üstü yaralarda etkili olmayacağı söylenebilir.**
- Ayrıca Wagner grade 1 ve 2 olarak sınıflandırılan yaraların büyük çoğunluğu ideal bir yara bakım stratejisi ile iyileşebilmektedir. Bu şartlar altında, güvenilir ve tekrarlanabilir veriler elde edilinceye kadar TOT' un diyabetik ayak yaralı hastalarda rutin kullanımı önerilemez.
- Doç.Dr.Mesut MUTLUOĞLU
- GATA Haydarpařa Eđitim Hastanesi,
- Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Servisi

- Referanslar:
- Piantadosi CA. Topical oxygen is not hyperbaric oxygen (HBO2). Undersea Hyperb Med. 2003 Winter;30(4):267-9.
- Nath KA, Grande J, Croatt A, Haugen J, Kim Y, Rosenberg ME. Redox regulation of renal DNA synthesis, transforming growth factor-beta1 and collagen gene expression. Kidney Intl 1998;53:367-81.
- Roy S, Khanna S, Bickerstaff A, Subramanian SV, Atalay M, Bierl M, Pendyala S, Levy D, Sharma N, Venojarvi M, Strauch AR, Orosz CG, Sen CK. Oxygen sensing by primary cardiac fibroblasts. a key role of p21Waf1/Cip1/Sdi1. Circulation Res 2003;92:264-71.
- Goldkorn T, Balaban N, Matsukuma K, Chea V, Gould R, Last J, Chan C, Chavez C. EGF-Receptor phosphorylation and signaling are targeted by H2O2 redox stress. Am J Respir Cell Mol Biol 1998;19: 786-98.
- Piantadosi, C. A. Physiology of hyperbaric hyperoxia. In: Respir Care clin N Am. 1999; 5 (1):7-19.
- Ahn ST, Mustoe TA. Effects of ischemia on ulcer wound healing: a new model in the rabbit ear. Ann Plast Surg. 1990;24:17-23.
- Cotto-Cumbo C et al. Transcutaneous oxygen measurements in normal subjects using topical HBO control module. Undersea and Hyperbaric Medical Society Annual Scientific Meeting 1991
- Mostellar JA et al. A comparison of transcutaneous oxygen pressures between hyperbaric oxygen and topical oxygen. Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc. 1999
- Fischer BH. Treatment of ulcers on the legs with hyperbaric oxygen. The Journal of Dermatologic Surgery 1975; 1:55-8.
- Diamond E, Forst MB, Hyman SA et al. The effect of hyperbaric oxygen on lower extremity ulcerations. J American Podiatry Assoc 1982; 72: 180-5.
- Heng MCY, Pilgrim JP, Beck FWJ. A simplified hyperbaric oxygen technique for leg ulcers. Arch Dermatol 1984; 120: 640-5.
- Heng MCY, Harker J, Bardakjian VB et al. Enhanced healing and cost effectiveness of low pressure oxygen therapy in healing necrotic wounds: a feasibility study of technology transfer Ostomy Wound Management 2000; 46: 52-62.
- 
- Gordillo GM, Roy S, Khanna S, et al. Topical oxygen therapy induces vascular endothelial growth factor expression and improves closure of clinically presented chronic wounds. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2008;35:957-964.
- Blackman E, Moore C, Hyatt J, Railton R, Frye C. Topical wound oxygen therapy in the treatment of severe diabetic foot ulcers: a prospective controlled study. Ostomy Wound Manage. 2010 Jun;56(6):24-31.
- Heng MC, Harker J, Csathy G, et al. Angiogenesis in necrotic ulcers treated with hyperbaric oxygen. Ostomy Wound Manage. 2000a; 46:18-28, 30-32.
- Leslie CA, Sapico FL, Ginunas VJ, Adkins RH. Randomized controlled trial of topical hyperbaric oxygen for treatment of diabetic foot ulcers. Diabetes Care. 1988 Feb;11(2):111-5.
- Driver VR, Kantarci A, Gu G, Hasturk H. A Prospective, Randomized Clinical Study Evaluating the Effect of Transdermal Continuous Oxygen Therapy on Biological Processes and Foot Ulcer Healing in Persons with Diabetes Mellitus Ostomy Wound Manage. 2013;59(11):19-26.



# MEDİKAL OZON UYGULAMASI

- Mevcut kanıtlar ışığında ozon uygulaması diyabetik ayak yaralarında **standart tedavi olarak önerilemez**. Ozon uygulamasının diyabetik ayak yaraları üzerine etkilerini ve bu hastalardaki etkinliğini ortaya koyacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Ozon uygulamasına bağlı ciddi komplikasyonlar gelişebileceği akıldan çıkarılmamalıdır (5).
- Son olarak hastaların ozon uygulaması gibi alternatif tedaviler nedeniyle standart tedaviler almasının geciktirilmesinden veya engellenmesinden kaçınılmalıdır (6).
- Doç.Dr.Güenalp Uzun
- GATA Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp AD

- Fontes B, Cattani Heimbecker AM, de Souza Brito G, Costa SF, van der Heijden IM, Levin AS, Rasslan S. Effect of low-dose gaseous ozone on pathogenic bacteria. *BMC Infect Dis.* 2012;12:358.
- Kim HS, Noh SU, Han YW, Kim KM, Kang H, Kim HO, Park YM. Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. *J Korean Med Sci.* 2009;24(3):368-74.
- Martínez-Sánchez G, Al-Dalain SM, Menéndez S, Re L, Giuliani A, Candelario-Jalil E, Alvarez H, Fernández-Montequín JI, León OS. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *Eur J Pharmacol.* 2005;523(1-3):151-61.
- Wainstein J, Feldbrin Z, Boaz M, Harman-Boehm I. Efficacy of ozone-oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13(12):1255-60.
- Mutluoglu M, Karabacak E, Karagöz H, Uzun G, Ay H. Topical ozone and chronic wounds: improper use of therapeutic tools may delay wound healing. *N Am J Med Sci.* 2012;4(11):615-6.
- Uzun G, Mutluoğlu M, Karagöz H, Memiş A, Karabacak E, Ay H. Pitfalls of Intralesional Ozone Injection in Diabetic Foot Ulcers: A Case Study. *J Am Coll Clin Wound Spec.* 2014 (Baskıda) doi:10.101

# EGF

- Topikal olarak uygulanan EGF'in diyabetik ayak yaralarında kapanma oranını arttırdığı (10-12), kapanma süresini kısalttığı (13,14) ve güvenli bir uygulama olduğu ortaya konmuştur (12).
- İntralezyonel yolla uygulanan EGF'in özellikle iskemik karakterli diyabetik ayaklar yaralarında yara iyileşme oranlarını arttırdığı, iyileşme süresini azalttığı ve amputasyon riskini azalttığı ürünün üretildiği ülkede yapılan bir dizi çalışmayla gösterilmiştir (15-19).
- **Büyüme faktörlerinin ancak seçilmiş olgularda kullanımı önerilir.** Daha ucuz ve güvenli cerrahi ve medikal yöntemlerle, uygun yara bakımıyla kapanabilecek yaralarda rutin kullanımı önerilmez.
- Yara Bakım Derneği Görüşü

- **KAYNAKLAR**

- Behm B, Babilas P, Landthaler S, Schreml S. Cytokines, chemokines and growth factors in wound healing. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(7): 812-820.
- Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, et al. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Rep Reg* 2008; 16: 585-601.
- Driver VR, Hanft J, Fylling CP, et al. A prospective, randomized, controlled trial of otologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ostomy Wound Manage* 2006; 52(6): 68-74.
- Zaulyanov I, Kirsner RS. A review of a bi-layered living cell treatment (apligraf) in the treatment of venous leg ulcers and diabetic foot ulcers. *Clin Interv Aging* 2007; 2(1): 93-98.
- Steed DL. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. *Diabetic Ulcer Study Group. J Vasc Surg.* 1995; 21(1):71-81.
- Wieman TJ, 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: a phase III randomized placebo-controlled double-blind study. *Diabetes Care* 1998; 21(5):822-827.
- d'Hemecourt PA, Smiell JM, Karim MR. Sodium carboxymethylcellulose aqueous-based gel vs. becaplermin gel in patients with nonhealing lower extremity diabetic ulcers. *Wounds* 1998;10: 69-75.
- Smiell JM, Wieman TJ, Steed DL, et al. Efficacy and safety of becaplermin (recombinant human platelet-derived growth factor-BB) in patients with nonhealing, lower extremity diabetic ulcers: a combined analysis of four randomized studies. *Wound Repair Regen* 1999;7(5): 335-46.
- Robson M, Payne WG, Garner WL, et al. Integrating the results of phase IV (postmarketing) clinical trial with four previous trials reinforces the position that Regranex (becaplermin) gel 0.01% is an effective adjunct to the treatment of diabetic foot ulcers. *J Appl Res* 2005;5: 35-45.
- Hong JP, Jung HD, Kim YW. Recombinant human epidermal growth factor (EGF) to enhance healing for diabetic foot ulcers. *Ann Plast Surg* 2006; 56(4): 394-400.
- Tsang MW, Wong WK, Hung CS, et al. Human epidermal growth factor enhances healing of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2003; 26(6): 1856-1861.
- Tuyet HL, Nguyen Quynh TT, Vo Hoang Minh H. The efficacy and safety of epidermal growth factor in treatment of diabetic foot ulcers: the preliminary results. *Int Wound J* 2009; 6(2): 159-166.
- Viswanathan V, Pendsey S. A phase III study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human epidermal growth factor (REGEN-D™ 150) in healing diabetic foot ulcer. *Wounds* 2006; 18(7): 186-196.
- Mohan VK. Recombinant human epidermal growth factor (REGEN-D™ 150): effect on healing of diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 78(3): 405-411.
- Acosta JB, Savigne W, Valdez C, et al. Epidermal growth factor intralesional infiltrations can prevent amputation in patients with advanced diabetic foot wounds. *Int Wound J* 2006; 3(3): 232-239.
- Fernandez-Montequin JI, Infante-Cristia E, Valenzuela-Silva C, et al. Intralesional injection of Citoprot-P (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. *Int Wound J* 2007; 4(4): 333-343.
- Fernandez-Montequin JI, Betancourt BY, Leyva-Gonzalez G, et al. Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) in chronic diabetic foot ulcer: treatment up to complete wound closure. *Int Wound J* 2009; 6(1): 67-72.
- Fernandez-Montequin JI, Valenzuela-Silva CM, Diaz OG, et al. Intra-lesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Int Wound J* 2009; 6(6): 432-443.
- Velazquez W, Valles A, Curbelo W. Impact of epidermal growth factor on the treatment of diabetic foot ulcer. *Biocologia Aplicada* 2010;27: 136-141.
- Bucalo B, Eaglstein WH, Falanga V. Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid. *Wound Repair Regen* 1993;1(3):181-186.
- Barrick B, Campbell EJ, Owen CA. Review Leukocyte proteinases in wound healing: roles in physiologic and pathologic processes. *Wound Repair Regen* 1999;7(6): 410-422.
- Falanga V. Growth factors and chronic wounds: the need to understand the microenvironment. *J Dermatol* 1992; 19(11): 667-672.