

# Diyabetik Yara ve Bakımı

**Prof. Dr. Maide ÇİMŞİT**

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı, İSTANBUL*

**Y**ara, herhangi bir ajanın epiderma, derma veya daha derin dokularda yarattığı hasar nedeniyle vücudun anatomik ve fizyolojik bütünlüğünün bozulmasıdır. Yaralar etkenlerine, tuttıkları dokulara ve derinliklerine, ne kadar zamandır var olduklarına, açıkta olup olmadıklarına göre, farklı şekillerde sınıflandırılır.

Diabetes mellitusun önemli komplikasyonlarından biri olan ve diyabetin yarattığı olumsuz zeminde gelişen diyabetik ayak ülserleri, iyileşmeyen yara, infeksiyon ve gangren nedeniyle ekstremitelere, hatta hayat kaybına yol açabilen ciddi olgulardır. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Diyabet Bilim Dalının 2002 yılı verilerine göre; polikliniğe başvuran diyabetik hastalarda diyabetik ayak prevalansı %8, bu hastalardaki tüm amputasyonların oranı %49, diz altı %16 ve diz üstü %1'dir. Diz üstü amputasyon oranlarını %21-41 arasında bildiren başka çalışmalar da vardır (1-5). Dünya genelinde, travma nedenliler dışında kalan tüm amputasyonların birinci sıradaki nedeni iyileşmeyen diyabetik ayak yaralarıdır (6).

2010 yılında gerçekleştirilen Türkiye Diyabet, Obezite, Hipertansiyon ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması 2 (TURDEP 2) sonuçlarına göre Türkiye genelinde diabetes mellitus prevalansı %13.7 olarak bulunmuştur (7). 2002 yılında %7.2 olarak bulunan prevalanstaki %90'lık bu artışın diyabetik ayak prevalansına da yansımış olması beklenir.

Diyabetik ayak lezyonlarını tanımlamak için sıklıkla Wagner sınıflaması kullanılır. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesindeki deneyimlerimize göre, diyabetik ayak yaraları ile başvuran hastaların büyük çoğunluğu (%34) Grade III olan hastalardır. Bunu sırasıyla Grade II (%26) ve Grade IV (%21) olan olgular izler (8).

Diyabetik ayak yaralarında infeksiyon önemli bir sorundur: Diyabetiklerde nöropati nedeniyle koruyucu ağrı hissinden yoksun olan ayak, fiziksel travmalardan korunamaz. Derisi kuru ve çatlak, infeksiyon etkenlerinin girişine açıktır. Anjiyopati ve tıkaçıcı periferik damar hastalığı nedeniyle yeterince beslenemeyen bu ayaklarda infeksiyon kolay-

ca gelişir. Basit bir infeksiyonun bile hızla ilerleyerek derin dokulara yayıldığı, osteomyelit geliştiği, ayakta gangren olduğu gözlenir. Diyabetik ayak infeksiyonlarının birçoğu polimikrobiyaldir. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kronik Yara Konseyi'ndeki (İTF-KYK) sonuçlarımıza göre en sık rastlanılan mikroorganizmalar *Staphylococcus aureus*, koagülaz-negatif stafilkoklar, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Enterobacter spp.*'dir (9,10).

Genellikle infekte, kronik bir yara şeklinde karşımıza çıkan diyabetik ayak yaralarının tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bu kapsamda; metabolik kontrol, uygun antibiyotik tedavisi, gereken olgularda anjiyoplasti, vasküler cerrahi, ortopedik ve rekonstrüktif girişimlerin yanı sıra hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT) ile diğer yardımcı tedaviler koordineli şekilde kullanılmalıdır.

Yara infeksiyonu ile mücadelede, antibiyotik tedavisi derin doku kültürü ve antibiogram sonuçlarına göre yapılır. Yara bölgesinde selülit gelişmesi halinde veya sistemik infeksiyon bulguları olan hastalarda, antibiyotik tedavisinin parenteral uygulanması gerekir. Nekrotik dokuların uygun debridman tekniği ile uzaklaştırılması, yara temizliği ve özenli bir yara bakımı önem taşır. Bir yandan da dolaşımın düzenlenmesi, kan şekeri regülasyonu, malnütrisyondan düzeltilmesi, mikrosirkülasyonu bozan sigaranın yasaklanması, ödemle mücadele gibi konak savunmasının iyileştirilmesine yönelik tedaviler uygulanmalıdır. Hasta dehidrate olmamalı, böbrek fonksiyonlarına, elektrolit dengesi ve albumin düzeyine dikkat edilmelidir.

Diyabetik ayak yaraları, özellikle de infekte yaralarda yara bakımı büyük önem taşır. Mekanik temizlik, debridman yöntemleri ve yaranın iyileşme sürecinin hangi evresinde takılı kaldığına göre seçilecek yara bakım malzemeleri kullanılarak yapılacak agresif yara bakımı prognozu belirleyen etkenlerdendir. Kronik yaralarda yara sıvısının ve yara yatağındaki çeşitli hücrelerin özellikleri akut yaralardakinden farklı olup iyileşme kaskadını engelleyici niteliktedir. Kronik yaraların iyileştirilebilmesi için, çoğu zaman, alışılmış tedavi yaklaşımından farklı düşünmek, yara iyileşmesinin dinamik/değişken bir süreç olduğunu dikkate almak, uygun zamanda uygun teknikleri ve farklı yara bakım ürünlerini kullanmak gerekir.

Diyabetik ayak yaralarının tedavisinde kullanılan nonkonvansiyonel yöntemlerin başlıcaları; sistemik bir tedavi olan HBOT, topikal kullanılan büyüme faktörleri, topikal veya subkütan enjeksiyon şeklinde kullanılan granülosit koloni stimülan faktörler, özel bir düzenek ile gerçekleştirilen ve topikal bir uygulama olan negatif basınç tedavisi, canlı deri ekivalanları ve elektrostimülasyondur. Bunlar arasında HBOT, vakum yardımcı kapama (VAC) olarak da anılan negatif basınç tedavisi ve büyüme faktörleri önde gelenlerdir.

### **Hiperbarik Oksijen Tedavisi**

HBOT basınç odasına alınan hastaya normal atmosfer basıncından daha yüksek basınçlarda aralıklı olarak %100 oksijen solutulması esasına dayanır. HBOT'nin sistemik bir tedavi oluşu ve kronik yaraların, infekte olsun veya olmasın, her döneminde kullanılması bu tedaviyi diğer yardımcı tedavilerden ayıran iki önemli özelliktir.

İçlerinde diyabetik ayak infeksiyonu da olan bir dizi infeksiyon hastalığında morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve prognozu iyileştirmek için, antiinfektif bir ajan olarak kullanılan HBOT antihipoksik etkisinin yanı sıra, antiödem, antibakteriyel, antibiyotikler ile sinerjistik veya additif etkileri, inflamatuvar sitokinleri baskılaması, büyüme faktörlerinin ekspresyon ve işlevlerini uyarıp desteklemesi, hipoksi nedeniyle bozulmuş olan fibroblast proliferasyonu ve büyüme faktörlerine verilen yanıtı, anjiyogenez ve revaskularizasyonu, osteogenezi uyarması nedeniyle de yara iyileşmesine önemli katkılar sağlar (6,11-17). Son yıllarda yapılan çalışmalarda HBOT'nin kronik yaralarda yüksek düzeylerde bulunan ve iyileşmeyi engelleyen metalloproteinazları inhibe ettiği de bulunmuştur (18,19).

Diyabetik yaralarda progenitör ve kök hücrelerin sayısı, olması gerekenden az olarak saptanır. HBOT, nitrik oksit düzeyinde sağladığı artış sayesinde, bu hücreleri kemik iliğinden mobilize ederek yara iyileşmesine bu yönden de katkıda bulunmaktadır (20-24). Bir başka bulgu da diyabetik ayak yarası olan hastaların serumunda yüksek düzeylerde bulunan ileri oksidasyon protein ürünlerinin (AOPPs) HBOT sonrasında signifikan şekilde azalmasıdır. Azalmış AOPP seviyeleri, artan doku oksijenasyonu sayesinde, hastalığın zararlı etkilerini önleyen bazı endojen mekanizmaların aktive olduğunu düşündürmektedir (25).

Diyabetik ayak yaralarında HBOT'nin etkinliğini araştıran pek çok olgu bildiri ve klinik çalışma yapılmıştır. Bu yayınların tamamında HBOT ile ampütasyon oranının ve/veya ampütasyon seviyesinin düştüğü, hastaların hangi evrede olduklarına bağlı olarak %30-90 arasında iyileşme saptandığı, iyileşme hızının arttığı ve hastaların yaşam kalitesinde belirgin iyileşme sağlandığı bildirilmektedir (26-35). Bu bildirimler, tarafımızdan yapılan çalışmalar ile uyumludur (36,37). Kronik yaralara multidisipliner bir yaklaşımı amaçlayarak kurduğumuz İTF-KYK'nin sonuçları da yukarıdaki çalışmalar ile uyumludur: İTF-KYK'ye gönderilen hastaların genellikle çok ileri evrelerde ve komorbiditesi olan hastalar olmalarına karşın, majör ampütasyon oranı, standart tedavi yöntemleriyle tedavi edilen hastalara kıyasla %41.4 oranında düşmüştür (38).

### **Negatif Basınç Tedavisi**

Bu tedavi, vakum etkisi olan özel bir cihaz ile uygulanır. Son yıllarda popüler olan, Türkiye'de, bu arada kliniğimizde de sık uygulanan bir yöntemdir. Cihazın istenen uygun basınçta çalıştırılması ile oluşan negatif basınç ve aspirasyon yaranın drenajı yoluyla bakteri yükü ve eksüdanın uzaklaştırılmasını, ödemin azalmasını, fibroblast proliferasyonu ve yara perfüzyonunu uyararak yara boşluğunun granülasyon dokusu ile dolmasını ve yara kenarlarının retraksiyonunu sağlar (39,40).

Negatif basınç tedavisi sistemi; yara üzerine, yaranın boyutlarına göre hazırlanarak yerleştirilen gözenekli köpük yapıda steril bir sünger ve bu süngeri uygulama bölgesine hava geçirmeyecek şekilde tesbit eden yapışkan bir yara örtüsü, negatif basınç üretecek bir motor, bu iki ucu birbirine bağlayan tüp ve drenaj materyalinin toplandığı bir kaptan (kanister) oluşur. Derin yaralarda ve bası ülserlerindeki başarısı dikkat çekicidir. Kli-

niğimizde en çok diyabetik ayak yaralarında apse boşaltılması, derin debridman gibi cerrahi girişimlerden sonra ve bası yaralarında, postoperatif detaşmanlarda kullanılmaktadır. Klinik deneyimlerimiz HBOT ile VAC'ın additif etkileri olduğu ve birlikte kullanılmaları halinde iyileşme hızının arttığı yönündedir. İstenmeyen bir etki, iskemik yaralarda kullanılması halinde, negatif basıncın ağrıya, hatta yarada nekroza neden olabilmesidir. Dolayısıyla hasta seçimi önemlidir.

### **Büyüme Faktörleri**

Büyüme faktörlerinin etkili olabilmesi yaranın nispeten iyi perfüze olması ile mümkündür. Yara iyileşmesi ile ilgili olarak en fazla incelenmiş olanları PDGF, TGFβ, EGF ve bFGF'dir. Polimorfonükleer nüveli lökositler ile makrofajlara kemotaktik ajan olarak etki eden PDGF en fazla denenmiş, güvenle kullanılabilceği bildirilmiş olan büyüme faktörüdür. Diyabetik ayak yaralarında PDGF ile başarılı sonuçlar alınmıştır. Fibroblast ve keratinositleri ve kollajen sentezini uyaran TGFβ; keratinositlerin büyümesini, fibroblast, keratinosit ve endotel hücrelerinin migrasyonunu destekleyen EGF; endotel hücre proliferasyonu ve migrasyonunu uyaran bFGF ile alınan sonuçlar ise henüz yetersizdir. Granülosit koloni stimülan faktörler umut vadeden bir diğer gruptur (41,42).

### **Yara Bakım Ürünleri**

Yaraların iyileşmesini hızlandırmak, yarayı korumak, enfeksiyonu engellemek, yara sıvısını ve bazen kokuyu kontrol etmek, granülasyon dokusunun gelişimini uyarmak, hastanın ağrısına yardımcı olmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek amacıyla farklı yara bakım ürünleri ve yara örtüleri (oklüzif sargılar) kullanılır. Yara örtüleri polimer film, poliüretan köpük, hidrojel, hidrokolloid veya aljinat yapıda olabilirler. Oklüzif sargılar, özellikle gazlara geçirgen olmayanlar, yaradaki bakterilerin çoğalmasına neden olabilirler. Bu nedenle dikkatli olunmalı, yara enfeksiyon açısından izlenmelidir.

Bakteriyel yükü fazla, kritik kolonizasyon durumundaki veya enfekte yaralarda, yaranın durumuna göre, Cadexomer iodin (Iodosorb), povidon iyodür (Biokadin), %02 polihexametilen biguanidin emdirilmiş poliüretan köpük (Kendall AMD), gümüş içeren pansuman malzemeleri (*Acticoat*, *Contreet*, *Aquacell Ag*, *Actisorb Silver*, *Melgisorb Ag*, *Tegaderm Ag* vb.) kullanılır. *P. aeruginosa* ile enfekte yaralarda %2'lik asit borik solüsyonu ile pansuman ve anaeroplara enfekte yaraların ilk pansumanlarında oksijenli su kullanımı diğer yöntemlerdir.

Sonuç olarak; genellikle kronik, enfekte bir yara şeklinde karşımıza çıkan diyabetik ayak yaralarının tedavisi multidisipliner ve enerjik bir tedavi yaklaşımı gerektirir. İnfekte ve nekrotik dokuların debridmanı, derin doku kültürü ve antibiyogram sonuçlarına dayanan antiinfektif tedavi, hastanın metabolik kontrolü ve diğer destek tedaviler (anemi, hipoalbuminemi, sıvı ve elektrolit dengesi, kardiyak vb. sorunlar ile mücadele), perfüzyonu iyileştirmeye yönelik cerrahi girişimler, HBOT, dinamik bir yara bakımı, yaranın durumuna uygun kapatma tekniklerinin kullanılması ve yara üzerine basıncın engellenmesi (off-loading) tedavinin öne çıkan unsurlarıdır.

**KAYNAKLAR**

1. Şengül A, Sargın M, Salman S, et al. Ten-year analysis of patients with diabetic foot ulcers. Black Sea Diabet Meeting Abstract Book, İstanbul, 1997;D-87.
2. Çolak R, Kabak Ş, Kayabaş Ü, et al. Diyabetik ayaklı 142 hastanın incelenmesi. XXXV. Ulusal Diyabet Kongresi Bildiri Kitabı. Hoechst Marion Roussel San. ve Tic. A.Ş., İstanbul, 1999;20.
3. Demirbaş B, Güler S, Çulha C, et al. Diyabetik ayaklı 124 hastanın incelenmesi. XXXV. Ulusal Diyabet Kongresi Bildiri Kitabı. Hoechst Marion Roussel San. ve Tic. A.Ş., İstanbul, 1999;81.
4. Horozoğlu N, Çetinkalp Ş, Özgen AG, et al. 1993-1997 yılları arasında yatan diyabetik ayaklı olguların değerlendirilmesi. XXXV. Ulusal Diyabet Kongresi Bildiri Kitabı. Hoechst Marion Roussel San. ve Tic. A.Ş., İstanbul, 1999;85.
5. Sert M, Tetiker S, Kırım S, Kocak M. Diyabetik ayak enfeksiyonlarında ampirik antibiyotik kullanımı. XXXV. Ulusal Diyabet Kongresi Bildiri Kitabı. Hoechst Marion Roussel San. ve Tic. A.Ş. İstanbul, 1999;76.
6. Cimsit M, Uzun G, Yıldız S. Hyperbaric oxygen therapy as an anti-infective agent. Expert Rev Anti Infect Ther 2009;7:1015-26.
7. Satman İ. TURDEP 2: Türkiye Diyabet, Obezite, Hipertansiyon ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması 2010.
8. Çimşit M, İTF- Kronik Yara Konseyi Grubu. İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesinde tedavi ve takip edilen kronik yaralı diyabetik hastaların genel değerlendirilmesi. 1. Ulusal Yara Bakımı Kongresi. Antalya. Kongre Kitabı, 2006;80, S-33.
9. Aydın Z, Özüt H, Tekin S, Başaran S, İTF-KYK (alfabetik sıra ile; Aktaş Ş, Baktiroglu S, Çimşit M, Küçükkoşlu R, Kılıçoğlu Ö, Özüt H, Satman İ, Toklu AS). Diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalarda izole edilen aerob bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. 2. Ulusal Yara Bakımı Kongresi, UYBK 2007. 29 Kasım-1 Aralık İstanbul. Kongre Kitabı.
10. Abaylı SY, Doulatabadi A, Özüt H, Çimşit M, İTF-KYK (alfabetik sıra ile; Aktaş Ş, Baktiroglu S, Çimşit M, Küçükkoşlu R, Kılıçoğlu Ö, Özüt H, Satman İ, Toklu AS): İstanbul Tıp Fakültesi Kronik Yara Konseyi tarafından değerlendirilen diyabetik ayak enfeksiyonu olgularında izole edilen aerob bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. 25. ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi, KKTC, 28 Nisan-02 Mayıs 2010. ANKEM 2010;24(Ek 1):97, P104.
11. Gordillo GM, Sen CK. Revisiting the essential role of oxygen in wound healing. Am J Surg 2003;186:259-63.
12. Benson RM, Minter LM, Osborne BA, Granowitz EV. Hyperbaric oxygen inhibits stimulus-induced proinflammatory cytokine synthesis by human blood-derived monocyte-macrophages. Clin Exp Immunol 2003;134:57-62.
11. Gottrup F. Oxygen in wound healing and infection. World J Surg 2004;28:312-5.
12. Shugin W, Huiming Z. Influence of hyperbaric oxygen on phagocytic function of leukocyte in human being. UBR 1990;(Suppl 17):84.
13. Park MK, Myers RA, Marzella L. Oxygen tensions and infections: modulation of microbial growth, activity of antimicrobial agents, and immunologic responses. Clin Infect Dis 1992;15:372-3.
14. Ardic N, Yıldız S, Cimsit M, et al. The effect of hyperbaric oxygenation on the in vitro growth of Escherichia Coli in environments with and without blood cells. Annals of Microbiology 2006;56:77-9.
15. Sümen G, Cimsit M, Eroğlu L. Hyperbaric oxygen treatment reduces carrageenan-induced acute inflammation in rats. Eur J Pharmacol 2001;431:265-8.
16. Barili F, Polvani G, Topkara VK, et al. Role of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of postoperative organ/space sternal surgical site infections. World J Surg 2007;31:1702-6.
17. Alleva R, Tomasetti M, Sartini D, et al. Alpha -lipoic acid modulates extracellular matrix and angiogenesis gene expression in non-healing wounds treated with hyperbaric oxygen therapy. Mol Med 2008;14:175-83.
18. Trengove NJ, Stacey MC, MacAuley S, et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. Wound Repair Regen 1999;7:442-52.

19. Burrow JW, Koch JA, Chuang HN, et al. Nitric oxide donors selectively reduce the expression of matrix metalloproteinases-8 and-9 by human diabetic skin fibroblasts. *J Surg Res* 2007;140:90-8.
20. Bauer SM, Goldstein LJ, Bauer RJ, et al. The bone marrow derived endothelial progenitor cell response is impaired in deleted wound healing from ischemia. *J Vasc Surg* 2006;43:134-41.
21. Goldstein LJ, Gallagher KA, Bauer SM, et al. Endothelial progenitor cell release into circulation is triggered by hyperoxia-induced increases in bone marrow nitric oxide. *Stem Cells* 2006;24:2309-18.
22. Gallagher KA, Goldstein LJ, Thom SR, Velazquez OC. Hyperbaric oxygen and bone marrow-derived endothelial progenitor cells in diabetic wound healing. *Vascular* 2006;14:328-37.
23. Thom T, Fraccarollo D, Schulthesis M, et al. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling impairs endothelial progenitor cell mobilization and function in diabetes. *Diabetes* 2007;56:666-74.
24. Gallagher KA, Liu ZI, Xiao M, et al. Diabetic impairments in NO-mediated endothelial progenitor cell mobilization and homing are reversed by hyperoxia and SDF-1 alpha. *J Clin Invest* 2007;117:1249-59.
25. Gurdol F, Cimsit M, Oner-Iyidogan Y, et al. Early and late effects of hyperbaric oxygen treatment on oxidative stress parameters in diabetic patients. *Physiol Res* 2008;57:41-7.
26. Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *J Postgrad Med* 1992;38:112-4.
27. Faglia E, Favale F, Aldeghi A, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care* 1996;19:1338-43
28. Abidia A, Kuhan G, Laden G, et al. Hyperbaric oxygen therapy for diabetic leg ulcers-a double blind randomized controlled trial. *UHM* 2001;(Suppl 28):64.
29. Kalani M, Jorneskog G, Naderi N, et al. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers long-term follow-up. *J Diabetes and Its Complications* 2002;16:153-8.
30. Albuquerque E, Sousa J. Long term evaluation of chronic diabetic foot ulcers non-healed after hyperbaric oxygen therapy. *Poit Cir cardiotorac Vasc* 2005;12:227-36.
31. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, et al. A prospective study: hyperbaric oxygen therapy in diabetics with chronic foot ulcers. *J wound Care* 2006;15:457-9.
32. Lipsky BA, Brendt AR, Deery HG, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(Suppl 7):212S-38S.
33. Kaya A, Aydın F, Altay T, et al. Can major amputation rates be decreased in diabetic foot ulcers with hyperbaric oxygen therapy? *Int Orthop* 2009;33:441-6.
34. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:998-1003.
35. Löndahl M, Landin-Olsson M, Katzman P. Hyperbaric oxygen therapy improves health-related quality of life in patients with diabetes and chronic foot ulcer. *Diabetic Medicine* 2011;28:186-90.
36. Çimşit M, Çankaya D, Dinççağ N. Diyabetik ayak tedavisinde hiperbarik oksijenin etkinliği. XXXV.Ulusal Diyabet Kongresi Bildiri Kitabı, Hoechst Marion Roussel San. ve Tic. A.Ş. İstanbul, 1999;18.
37. Körpınar Ş, Çimşit M. Farklı Wagner derecelerindeki diyabetik ayak ülselerinde multidisipliner tedavi sonuçları. I. Ulusal Yara Bakımı Kongresi, Antalya, 15-18.11. 2006. Kongre Kitapçığı 2006;83:S-40.
38. Tekin S, Çelik S, İTF-KYK Grubu. Diyabetik ayak ülselerinde multidisipliner yaklaşım: 2 yıllık değerlendirme sonuçları. 43. Ulusal Diyabet Kongresi. 9-13 Mayıs 2007, Antalya. Kongre Özet Kitabı, 2007:31.
39. Hunter JE, Teot L, Horch R, Banwell PE. Evidence-based medicine: vacuum-assisted closure in wound care management. *Int Wound J* 2007;4:256-69.
40. Lavery LA, Boulton AJ, Niezgodna JA, Sheehan P. A comparison of diabetic foot ulcer outcomes using negative pressure wound therapy versus historical standard of care. *Int Wound J* 2007;4:103-13.
41. 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;21:71-81.
42. Wieman TJ, Smiel J, 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. *Diab Care* 1998;21:822-7.