



Diyabetik ayakta fiziksel yardımcı tedavi yöntemleri

Physical adjuvant therapies in diabetic foot management

Şamil Aktaş

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

Diğer tüm kronik yara çeşitlerinde olduğu gibi, diyabetik ayağın ana tedavi ajanı da cerrahidir. Ancak, cerrahi yöntemler çoğunlukla tek başına yeterli olmaz ve yardımcı tedavi girişimlerine gerek duyulur. Bu yardımcı tedavilerin bir kısmı, etkilerini hücresel, kimyasal, biyolojik veya biyokimyasal yollarla sağlayabilir. Bu yazıda, etkisini ağırlıklı olarak fiziksel yollarla gösteren, hiperbarik oksijen, negatif basınçlı yara tedavisi, ozon tedavisi, topikal oksijen tedavisi, elektrik stimülasyonu, lazer ve benzeri ışık tedavileri gibi yardımcı tedavilere değinilecektir. Çağdaş yara bakım ürünleri de etkilerini temelde fiziksel özellikleriyle göstermelerine rağmen, başka bir bölümün konusu olduğundan, bu yazının kapsamında yer almayacaktır.

Anahtar sözcükler: hiperbarik oksijenasyon; negatif basınçlı yara tedavisi; ozon; lokal uygulama, oksijen; elektrik stimülasyonu; lazer tedavisi

Surgery is the main treatment of diabetic foot just like many other chronic wounds. However, sometimes it is not efficient enough by itself, and has to be supported by adjuvant therapies. Some of these adjuvant therapies may act by cellular, chemical, biological, or biochemical means. In this article however, we will evaluate the adjuvant therapies such as hyperbaric oxygen therapy, negative pressure wound therapy, ozone therapy, topical oxygen therapy, electrical stimulation, laser and similar light therapies which are basically the physically effecting treatment methods. Modern wound care dressings which also work physically will not be mentioned since they are discussed in another article in this issue.

Key words: hyperbaric oxygenation; negative pressure wound therapy; ozone; topical administration, oxygen; electrical stimulation; laser therapy

Diyabetik ayak, diğer kronik yara çeşitleri arasında özel bir yere sahiptir. Gerek akut, gerek kronik yaraların tedavisi, temel olarak cerrahi yöntemlerle gerçekleştirilir. Ancak, akut yaraların tersine, “geç iyileşen, güç iyileşen ya da iyileşmeyen” kronik yaralarda yalnızca cerrahi yöntemler yeterli olmayabilir. Bu gibi durumlarda, tedavinin başarılı olması için yardımcı tedavi yöntemlerine başvurulur.

Kronik yara iyileşmesinde, çok sayıda inflamatuvar ve onarıcı hücre görev alır. Bunların yönettiği sitokinler, hücresel kimyasallar, enzimler ve işe karışan mikroorganizmalar, karmaşık bir süreç yaratır. Bu karmaşada, iyileşmeyi sağlamanın yolu, her yarayı tek tek ele almak ve her yaranın günden güne değişen özelliklerine göre yardımcı tedavileri kullanmaktır. Bu tedaviler; antibiyotikler gibi kimyasal, kök hücre tedavisi gibi hücresel, kurtçuk tedavisi gibi biyolojik, büyüme faktörleri

uygulamak gibi sitokin çerçevesinde olabilir. Öte yandan, etkilerini başlıca fiziksel yollarla gösteren yardımcı tedavi ajanları da bulunmaktadır. Bunlardan hiperbarik oksijen ve negatif basınçlı yara tedavileri, en sık uygulanan, diyabetik ayakta kullanımlarına ilişkin en çok bilimsel kanıt toplanmış ve ülkemizde sosyal güvenlik sistemi tarafından da bedelleri karşılanan tedavilerdir. Ozon tedavisi, topikal oksijen tedavisi, elektrik stimülasyonu, ışık ve lazer tedavileri gibi fiziksel tedavi yöntemleri ise daha seyrek kullanılmakta ve tedavi bedelleri karşılanmamaktadır. Bu yöntemlerin diyabetik ayakta kullanımlarına yönelik bilimsel veriler, kanıta dayalı tıp açısından ele alındığında düşüktür. Öte yandan, çağdaş yara bakım ürünleri de etkilerini, yara ortamını nemli ve sıcak tutmak, aşırı eksudayı uzaklaştırmak, mikroorganizmalara karşı bariyer oluşturmak gibi fiziksel yollarla sağlamaktaysa da, başka bir bölümün konusu olduğundan, bu ürünlere değinilmeyecektir.

- İletişim adresi: Prof. Dr. Şamil Aktaş, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı, 34093 Çapa, İstanbul Tel: 0212 - 414 22 34 e-posta: saktas@istanbul.edu.tr
- Geliş tarihi: 15 Temmuz 2015 Kabul tarihi: 15 Temmuz 2015



Şekil 1. a, b. Tek kişilik (a) ve çok kişilik (b) basınç odaları.

HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ (HBO)

Hiperbarik oksijen tedavisi, kapalı bir basınç odasına alınan hastaya, maske, başlık ya da endotrakeal tüp aracılığıyla aralıklı olarak %100 oksijen solutulmasına dayanan bir tedavidir. Tedavi, deniz seviyesi basıncının (1 ATA, atmosfer absolut) üzerinde ve en fazla 20 metre su basıncına eşdeğer 3 ATA'lık basınç arasında uygulanır. Deniz seviyesinde saf oksijen solunması (normobarik oksijen) veya vücudun herhangi bir yerine oksijen uygulamak (topikal oksijen) HBO olarak kabul edilmez.^[1] Tedavide, tek kişilik ya da çok kişilik basınç odaları kullanılabilir. Ülkemizdeki basınç odalarının neredeyse tamamı, 10–12 kişinin aynı anda tedavi edilebildiği çok kişilik basınç odalarıdır (Şekil 1).

Basınç altında %100 oksijen solunmasıyla, “Henry Gaz Kanunu” uyarınca, dokularda çözünen oksijen miktarı arttırılır, oksijenin kapiller yataktan ayrıldıktan sonra dokularda ulaşabileceği diffüzyon mesafesi fazlalır. Tedavi sırasında, arteriyel oksijen basıncının 2000 mmHg, doku oksijen basıncının 500 mmHg'ye ulaştığı gösterilmiştir.^[2,3] Türü ne olursa olsun, kronik yaraların ortak özellikleri doku hipoksisidir. Bu tür yaralarda sık rastlanan yara enfeksiyonu, bir yandan doku hipoksisinin bir sonucu, diğer yandan da hipoksiyi derinleştiren bir faktördür. Ancak, yara iyileşmesi sürecinin tamamı enerjiye, başka bir ifade ile oksijene bağımlıdır. Diyabetik ayak lezyonlarında, yalnızca makro ve mikrovasküler sorunlara bağlı olarak değil, aynı zamanda enfeksiyon ve ödeme bağlı olarak da doku hipoksisini bulunur. Doku hipoksisini, yara iyileşme süreçlerini durdurur, yaranın enfeksiyonunu ağırlaştırır, dokuların nekroza ve gangrene gitmesine neden olur. Diyabetik ayak enfeksiyonlarının

tedavisinde, HBO'nun fiziksel ve fizyolojik etkilerinden yararlanılabilir.

Yara ortamında hipoksinin ortadan kaldırılması; başta aerob mikroorganizmalara karşı olmak üzere enfeksiyonla mücadelenin,^[4-7] fibroblastik aktivasyonun bir sonucu olarak kollajen matris gelişiminin,^[8-10] granülasyon ve epitelizasyon gibi iyileşme süreçlerinin, enerjiye bağımlı tüm aşamalarının gerçekleşmesini sağlar.^[11,12] Diyabetik ayak hastalarında yapılan çalışmalarda, hiperbarik oksijenin, anti ödem, inflamatuvar sitokinlerin baskılanması, büyüme faktörlerinin salınımları ile işlevlerinin arttırılması, neoanjiyogenez ve mikrosirkülasyon üzerine olumlu yanıtlar ve yara iyileşmesini bozan artmış proteinaz aktivitelerinin baskılanması gibi etkileri saptanmıştır.^[13-15] Yine diyabetik hastalarda, kök hücre mobilizasyonunun hiperbarik oksijen ile arttığı gösterilmiştir.^[16]

HBO'nun diyabetik ayak enfeksiyonlarında yardımcı bir tedavi olarak kullanılmasının sağladığı yararları vurgulayan randomize çalışmalar bulunmaktadır. Böylece HBO, diyabetik ayak enfeksiyonlarında; iyileşme oranlarını arttırmakta,^[17-20] iyileşme süresini kısaltmakta,^[18] amputasyon oranlarını düşürmektedir.^[6,21] Bu yönde yapılan sistematik analizlerde, HBO'nun diyabetik ayakta iyileşmeyi arttırdığı ortaya konulmaktadır; ancak, çalışmaların sayıca yetersizliği, çalışma tasarımlarındaki sorunlar, HBO tedavi olanaklarının kısıtlılığı ve HBO'nun yüksek maliyetine de değinilmektedir.^[22-25] Bununla birlikte, ülkemizde HBO olanakları, başka ülkelerle kıyaslanamayacak kadar çok sayıda ve yaygındır. HBO tedavisi, seans başına 55 TL gibi, batı ülkelerinin neredeyse onda biri düzeyindedir ve masrafları sosyal sigorta sistemi tarafından karşılanmaktadır.



Şekil 2. Negatif basınçlı yara kapama.

Diyabetik ayakta standart bir HBO seansı iki saat sürer. Hastalığın durumuna göre, günde 1–2 seans tedavi uygulanabilir. Hasta, tedaviye en fazla 30 seans için sevk edilebilir. Otuz seansın sonunda, tedaviden yarar gören hastalara, gerek görülürse en fazla 30 seans daha sevk verilebilir. Diyabetik ayakta, hiperbarik oksijen tek başına uygulanacak bir alternatif tedavi değildir. Daha çok iskemik ve enfekte komplike olgularda, cerrahi ve antibiyotik tedavisine yardımcı olarak kullanılır. Basit yaralarda, özellikle nöropati kaynaklı bası yaralarında kullanılması gerekmez. İskemik yaralarda revaskülarizasyon girişimlerinin yerine kullanılmaz, ancak revaskülarizasyon uygulanamayan olgularda değerlendirilmesi uygundur.

NEGATİF BASINÇLI YARA TEDAVİSİ

Yaranın, steril bir sünger veya bez ile kapatılıp, negatif basınçla aralıklı veya sürekli emilmesine dayanan bir tedavidir. Son 20 yılda, tüm Dünya’da giderek artan bir biçimde kullanılmaya başlanmıştır. “Topikal negatif basınç” ya da “vakum yardımcı kapama” isimleri ile de anılmaktadır (Şekil 2). Sonuçları açısından, yaranın basit bir aspirasyonundan çok daha öte bir tedavi olup, hem akut hem de kronik yaralarda kullanılmaktadır.

Diyabetik ayakta kullanımına ilişkin klinik ve bilimsel veriler de son yıllarda giderek artmaktadır.

Negatif basınçlı yara tedavisinin bildirilen etkileri, şu şekilde özetlenebilir:

- Uygulanan emme basıncı sayesinde, yara alanında lokal kan akımı artışı sağlanması.^[26,27]
- Emme basıncı ve aspirasyon sayesinde, ödemde azalma ve eksudanın uzaklaştırılması.^[28–30]
- Perfüzyon artışı ve aşırı eksudanın ortamdaki uzaklaştırılmasıyla, bakteri yükünde azalma.^[31,32]
- Uygulanan emme basıncı sayesinde, hücreler üzerinde sağlanan mikrodeformasyona bağlı olarak, anjiyogenezde ve granülasyon dokusu oluşumunda artış.^[33,34]
- Negatif basıncın yardımıyla, yara kontraksiyonu ve epitelizasyonda artış.^[35,36]

Diyabetik ayak olgularında, negatif basınçlı yara kapama tedavisi ile yapılan randomize çalışmalarda; daha yüksek iyileşme oranı,^[37–40] daha hızlı iyileşme,^[37–40] amputasyon oranında azalma,^[40] amputasyon güdüklerinde hızlı kapanma^[41] gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu konuya odaklanan sistematik derlemelerde, diyabetik ayak olgularında negatif basınçlı yara kapamanın, yara iyileşmesine olumlu yönde bir etkisi gösterilememiştir.^[42–44]

Klinik deneyimlerimiz, hızlı granülasyon dokusu gelişiminin beklendiği diyabetik ayak olgularında, negatif basınçlı yara kapama tedavisinin oldukça etkin olduğu yönündedir. Cihazların kullanma kılavuzlarında; açık damarsal yapılar üzerine uygulamama, bacağa sirküler biçimde sarmama, malignitelere uygulamaktan kaçınma gibi birçok uyarı bulunmaktadır. Hızlı granülasyon dokusu gelişimi, bazen tam temizlenmeyen nekrotik dokuların yara içine gömülmesine yol açabilir. Bu nedenle, pansuman değişimleri sırasında sürekli nekrotik doku debridmanı ihmal edilmemelidir. Benzer biçimde, negatif basınçlı yara kapama yöntemi ile yara kontraksiyonu ve epitelizasyonunda artış sağlansa da, tedavi bu amaçla kullanılmamalıdır. Yeterli granülasyon dokusu sağlanır sağlanmaz, cerrahi yöntemlerle kapatma yoluna gidilmelidir. Diğer dikkat edilecek bir husus da, iskemik diyabetik ayak olguları açısındandır. Üretici firmalar, her hasta için benzer negatif basınç değerleri önerebilir. Oysa, diyabetik ayak hastalarında, özellikle iskemik olgularda, alt ekstremitenin arter basıncı aynı değildir. Üretici firmaların kullanıma ait uyarılarında, iskemi düzeyine göre bir öneri bulunmamaktadır. Düşük perfüzyonlu bu hastalarda yüksek negatif basınç uygulamak, yaranın durumunu ağırlaştırıp gangrene yol açabilmektedir. Klinik uygulamamızda, iskemik hastalarda düşük negatif basınçlarla ve aralıklı

uygulama ile başlayıp, basıncı hastanın tolere edebildiği düzey ve sürelerle basamaklı olarak arttırmaktayız.

Negatif basınçlı yara kapama yöntemi, tek kullanımlık, batın ve yıkamalı türleri ile, son yıllarda kullanım alanını zenginleştirmiştir. Hastanın ve yaranın ihtiyacına göre, seçilmiş olgularda bu türleri de kullanılabilir.

Ülkemizdeki sosyal güvenlik sisteminde, negatif basınçlı yara kapama tedavisi, raporlamada ve uygulama kurallarında belirli koşulların yerine getirilmesi şartıyla, geri ödeme kapsamındadır. Halen geçerli kurallara göre; ilk üç uygulama iki, sonraki uygulamalar üç günde bir değiştirilebilmektedir. Uygulanan pansumanın büyüklüğüne ve toplama kabının değiştirilme sıklığına bağlı olarak, bir uygulamanın maliyeti yaklaşık olarak 200-300 TL arasında değişmektedir.

OZON TEDAVİSİ

Üç oksijen atomundan oluşan ozon (O_3), tıpta özellikle dezenfektan olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır. Ozonun bu antiseptik özelliğinin, kronik yaralara uygulandığında enfeksiyona karşı da etkili olabileceği ileri sürülmektedir.^[45] Öte yandan, günümüzde son yıllarda popüler olan ozon tedavisi, biraz daha farklıdır. Bu tedavi biçimi için geniş bir endikasyon listesi ileri sürülmektedir. Bu endikasyon listesi içinde, kronik yaralar ve diyabetik ayak da yer almaktadır. Ozon tedavisi, %0,5-5 ozon içeren ozon-oksijen karışımının ya topikal ya da sistemik olarak uygulanması şeklindedir. Topikal uygulamalarda diyabetik ayak için önerilen yöntem, yara bölgesinin torbalanması şeklindedir. Bu tür bir uygulama 15-20 dakika sürer. Ozonlanmış yağın yara bölgesine uygulanması şeklinde topikal bir uygulama yolu da bulunmaktadır. Sistemik uygulamalarda ise, hastadan alınan venöz kanın ozon/oksijen karışımı ile karıştırılarak, hastaya yeniden venöz yolla verilmesi şeklindedir. Sistemik kullanıma bir örnek de, rektal yolla ozon/oksijen karışımının verilmesidir.

Kim ve arkadaşlarının yaptıkları bir deneysel hayvan çalışmasında, ozon uygulamasının akut yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri, yara dokusunda (PDGF, VEGF, TGF- β) gibi büyüme faktörlerini arttırmasına bağlanmıştır.^[46] Ozon tedavisinin diyabetik ayakta kullanıma ilişkin çalışmaların çoğu, olgu sunumları şeklindedir. Bu yönde yapılan üç adet kontrollü randomize çalışmanın ilkinde, topikal ve rektal ozon uygulamasının, standart tedaviye oranla yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir. Ancak, tedavi sonunda, tam iyileşme oranları açısından kontrol grubundan farklı bulunmamıştır.^[47] Wainstein ve arkadaşlarının yürüttüğü diğer randomize çalışmada, 5 cm²'den küçük yaralarda standart tedaviye eklenen ozon uygulamasının yara iyileşmesini hızlandırdığı bulunmuştur. Ancak, bu çalışma, hastaların

yaklaşık yarısının (%44) çalışmayı terk etmesi ve bu hastaların da dahil edildiği analiz sonucunda, üstünlüğün ortadan kalkması nedeniyle eleştirilmiştir.^[48] Zhang ve arkadaşlarının yaptığı ve Wagner Grade 2-4 arasında değişen 50 diyabetik ayak hastasının değerlendirildiği daha yeni bir randomize kontrollü klinik çalışmada, standart tedaviye eklenen ozon uygulamasının, iyileşme oranları ve hızlarını arttırdığı gösterilmiştir. Yara bölgelerinden alınan biyopsi değerlendirmeleri ve yara eksudasının analizi sonucunda, yazarlar, ozon uygulamasının diyabetik ayak olgularında yara iyileşmesi üzerine olan olumlu etkilerini, tedavinin erken döneminde (PDGF, VEGF, TGF- β) gibi büyüme faktörlerinin endojen yolla artışına bağlamışlardır.^[49]

Ozon gazının normal şartlarda hızla oksijene dönüşümü bilinmektedir. Bu nedenle, yara ortamına uygulanan ozon gazının yara oksijenlenmesi üzerinde etkileri akla gelebilir. Oysa, uygulanan ozon miktarı dikkate alındığında, ne topikal ne de sistemik uygulamanın oksijenlenme üzerine bir etkisinin olmayacağı açıklar.

Eldeki bilimsel veriler ışığında, diyabetik ayak olgularında ozon tedavisi, standart yardımcı tedavi olarak önerilmez. Bu alanda yapılacak daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Ozon uygulamasının olası yan etkileri ve alternatif bir tedavi olarak uygulanması nedeniyle standart tedavilerin engellenmesi veya geciktirilmesi, ciddi sonuçlara yol açabilir.^[50,51]

TOPIKAL OKSİJEN TEDAVİSİ

Sıklıkla karıştırıldığı hiperbarik oksijen tedavisinin aksine, bu tedavi yönteminde, oksijen dokulara sistemik yolla değil, yara yüzeyinden doğrudan verilir.^[52] Genellikle, yara bulunan ekstremitenin tamamı veya yalnızca yara bölgesi sızdırmaz bir ortam haline getirilerek, içeriye 1 ATA veya bunun hemen üzerinde %100 oksijen verilir. Uygulamanın, hastane oksijenini kullanan biçimi, bir oksijen jeneratörü aracılığıyla ürettiği oksijeni kullanan biçimi ve hatta atmosferik oksijeni içeriye sürekli transfer ettiği ileri sürülen yara örtüsü biçiminde olanları bulunmaktadır. Kullanılan yöntemlere göre, belli sürelerle uygulanabileceği gibi, sürekli uygulanan biçimleri de bulunmaktadır. Bazı cihazlar, ufak oluşları nedeniyle taşınabilirlik özelliği de taşımaktadır.

Cihazın biçimi ve yöntemi ne olursa olsun, topikal oksijen uygulamasında, oksijen yara yüzeyine doğrudan verilir ve başlıca iki etkisinden bahsedilir: a) yara yatağını oksijenlendirme, b) açığa çıkan reaktif oksijen türlerinin çeşitli etkileri. Bu etkiler arasında; kollajen I, III ve IV ile TGF- β 1 mRNA'nın tetiklenmesi, fibroblastların miyofibroblast dönüşümünün hızlanması, makrofaj ve keratinositlerden VEGF salınımının arttırılması sayılmaktadır.^[53-55]

Topikal olarak uygulanan oksijenin yara yatağında hipoksiyi ortadan kaldırması, oksijenin diffüzyonuna bağlıdır. Deneysel çalışmalardan elde edilen veriler ışığında, bu diffüzyonun yeterliliği tartışmalıdır. Diffüzyon mesafesini 50–100 mikron olarak elde eden çalışmaya karşın, en uzun diffüzyon mesafesini 2 mm olarak ölçen çalışma da mevcuttur.^[56,57] Transkütan ölçüm yöntemi ile dokuda oksijen parsiyel basıncını arttırdığını gösteren çalışma yanında,^[57] artmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.^[58,59] Tartışılır sonuçlar bir yana, ölçülen diffüzyon mesafelerinin veya oksijen basınç artışının küçüklüğü, bunun klinik önemi hakkında şüphe uyandırmaktadır.

Diyabetik ayak hastalarında topikal oksijen kullanımına ilişkin klinik çalışmalar kısıtlıdır. Bunların bir kısmı diğer kronik yara türlerinin de katıldığı çalışmalar, diğer bir kısmı ise, yalnızca diyabetik ayak hastalarını kapsayan olgu sunumları şeklindedir. Blackman ve arkadaşlarının 28 diyabetik ayak hastasında yürüttükleri, randomize olmayan ama ileriye dönük kontrollü klinik çalışmada, ortalama iyileşme süresi standart tedavi grubuna göre daha kısa bulunmuştur.^[60] Driver ve arkadaşlarının yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada, tümü Wagner Grade 1 veya 2 olan toplam 17 hastanın sekizi standart tedavi (debridman, yük kaldırma ve nemli yara bakımı), dokuzu ise buna ek olarak sürekli topikal oksijen tedavisi almıştır. Dört hafta sonunda, topikal oksijen grubunda yara küçülme oranı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Çalışmada, eşzamanlı olarak yapılan ölçümlere dayanarak, yazarlar, topikal oksijenin bu etkisini pro-inflamatuvar sitokinlerin ve proteazların azaltılmasına bağlamışlardır.^[61] Öte yandan, daha fazla sayıda hasta ile yapılan ileriye dönük bir randomize kontrollü çalışmada, 14 günlük tedavilerde, ne mikroorganizma sayılarında ne de ülser büyüklüklerinde fark saptanmamıştır.^[62] Bu çalışma, topikal oksijenin kemiğe ulaşması beklenmediğinden, kemik tutulumu olan hastaların da çalışmaya dahil edilmesi nedeniyle eleştirilmiştir.^[63]

Eldeki bilimsel kanıtlar ışığında, topikal oksijenin diyabetik ayakta standart yardımcı tedavi olarak kullanılması önerilmemektedir. Topikal oksijenin kemik dokuya ulaşması beklenmediğinden, kullanım alanı Wagner Grade 3'ün altındaki hastalar için önerilmektedir. Bununla birlikte, Grade 1 ve 2 düzeyindeki hastaların çoğu, standart tedavilerden yeterince yarar görmektedir. Topikal oksijenin diyabetik hastalarda kullanımını açısından, daha fazla sayıda klinik kanıtı ihtiyacı bulunmaktadır.^[63]

Topikal oksijen tedavisi, ülkemizdeki sosyal sigorta sisteminde, geri ödeme kapsamı dışında tutulmuştur. Hastane oksijeni kullanılarak yapılan tedavilerin maliyeti düşüktür. Ancak, bir veya iki hafta ömrü olan tek

kullanımlık oksijen jeneratörü sisteminin maliyeti çok yüksektir. Saatte 3 ml oksijen üreten bu sistem, haftalık veya iki haftalık oluşuna göre, ömrü boyunca 0,5–1 litre oksijen üretebilmektedir. Bu kadar düşük bir oksijen miktarının klinik etkinliği bir yana, fiyatı dikkate alındığında, maliyet neredeyse hastanelerde kullanılan oksijenin birkaç milyon katına ulaşmaktadır.

ELEKTRİK STİMÜLASYONU

Sağlam derinin doğal bir elektrik yükü sahip olduğu, derinin dış yüzünün elektronegatif, iç tabakaların ise pozitif değer taşıdığı; yara oluştuğunda ise bu durumun değişip, yara alanının çevre sağlam dokulara göre pozitiflik kazandığı bilinmektedir. Yara dokusundaki bu endojen elektrik akımının, yara iyileşme süreçleri üzerinde, başlatıcı ve sürdürücü etkileri olduğu düşünülmektedir. Uzun yıllardır bu yönde, akut ve kronik yaralanmalarda, gerek deneysel gerek klinik çok sayıda temel çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda; elektrik stimülasyonunun, keratinosit ve makrofaj göçü, fibroblast stimülasyonu, kollajen ve protein sentezi, anjiyogenez ve doku perfüzyonu üzerine olumlu etkilerinden bahsedilmektedir. Yara ortamına dışarıdan uygulanacak elektrik stimülasyonunun, endojen elektrik akımını taklit ederek yara iyileşmesi ile ilgili süreçleri sağlayacağı fikri, bu tedavinin temelini oluşturmaktadır.

Elektrik stimülasyon yönteminde kullanılan elektrik akımları, doğru, alternatif veya pulse akımlar olabilir; voltajları yüksek veya düşük, uygulama biçimine göre de bifazik, simetrik veya asimmetrik olabilir. Elektrik stimülasyon yönteminde bu kadar farklı cihaz ve yöntem kullanılması, deneysel ve klinik çalışmalardan elde edilen verilerin sınıflandırılması ve karşılaştırılmasını da zorlaştırmaktadır.

Elektrik stimülasyon tedavisinin diyabetik ayakta kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. Peters ve arkadaşlarının 40 diyabetik ayak hastasını kapsayan randomize kontrollü çalışmasında, 12 hafta sonunda iyileşme oranları, elektrik stimülasyonu grubunda belirgin biçimde üstün bulunmuştur.^[64] Baker ve arkadaşları, diyabetik yara iyileşmesinde elektrik stimülasyonunun asimmetrik bifazik şekilde uygulanmasının, simetrik bifazik veya düşük akıma göre üstün olduğunu göstermiştir.^[65] Yapılan yayın analizlerinde; elektrik stimülasyon tür ve biçimi ne olursa olsun, yara iyileşme oran ve hızlarının daha yüksek olduğu; dahası, bu uygulamanın, yara iyileşmesini etkileyen kan akımı azlığı ve enfeksiyon, bozulmuş hücre yanıtı gibi konularda bile olumlu etkileri olduğu ileri sürülmektedir.^[66,67] Uygulamayı ve kullanımı basitleştiren elektrik akım salınımlı yara örtüleri, kablosuz mikro-akım gibi cihazlar da kullanıma girmiştir. Ucuz,

güvenli ve basit bir uygulama olan elektrik stimülasyonunun diyabetik ayak hastalarında daha fazla kullanılması için, karşılaştırılabilir, sınıflandırılabilir ve yüksek kaliteli çalışmalara ihtiyaç vardır.

ELEKTOMANYETİK AKIM

Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında, dışarıdan uygulanan pulse elektromanyetik akımın damarlanma ile kanlanmayı arttırdığı, doku nekrozunu önlediği gösterilmiş ve klinik uygulamalarda, yara iyileşmesi ile amputasyonu önlemede yararlı olacağı ileri sürülmüştür.^[68] 1996 yılında yapılan bir çalışmada, diyabetik ayak amputasyon güdüklerine uygulanan elektromanyetik stimülasyonun, kontrol grubuna göre daha hızlı bir kapanma sağladığı gösterilememiştir.^[69] Kwan ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptıkları bir randomize kontrollü çalışma ise, pulse elektromanyetik akım tedavisinin, diyabetik ayak yaralarının iyileşmesinde bazı olumlu sonuçlarının olabileceğini göstermektedir. Bu çalışma, çalışmayı yapanlar tarafından, az sayıda hasta içerdiğinden dolayı eleştirilmiş ve pilot çalışma olarak adlandırılmıştır. Çalışma, yaraları iskemik veya enfekte olmayan ve Wagner Grade 1 ve 2 düzeyinde bulunan 13 hastada yapılmıştır. Kontrol grubu ile elektromanyetik tedavi grubunda, doku tabanında anjiyogeneze ilişkin olumlu farklılık saptansa da, yara iyileşme oran ve hızları açısından fark bulunmamıştır.^[70] Elektromanyetik akım tedavisinin diyabetik ayak olgularında kullanılabilmesi için, eldeki klinik veriler çok sınırlı bulunmaktadır.

FOTOTERAPİ

Bu tedavi biçimi, çeşitli dalga boylarında ve renklerde ışık ile tedaviyi kapsamakla birlikte, uygulamada daha çok, spesifik dalga boylarında lazer ya da LED ışık kullanılmaktadır. Sistemin temelinde, hücre içinde yer alan ışık-alıcı moleküllerin (kromofor) fotonlarla uyarılması; bunların, hücresel enerji metabolizması başta olmak üzere, hücresel aktiviteler, geçirgenlik, protein sentezleri, DNA ve RNA üzerine etkileri yer almaktadır. Bu alanda yapılmış birçok *in vivo* ve *in vitro* çalışma bulunmasına rağmen, klinik kullanımda, doğrudan diyabetik ayak hastalarına yönelik çalışmalar sınırlıdır. Minatel ve arkadaşlarının, 14 hastanın başka tedavilerle iyileşmemiş 23 diyabetik ayak lezyonunu kapsayan randomize kontrollü çalışmasında; hastalar, 660 ve 890 nm dalga boyunda kombine LED ışık uygulanan grup ve kontrol grubu olarak ayrılmışlar ve çalışma boyunca, fototerapi grubunda granülasyon oranları, iyileşme hızları ve iyileşme oranları daha yüksek bulunmuştur.^[71] Kaviani ve arkadaşları ise, yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, yaraları en az üç aydır

süren 23 hastanın 10'una düşük-seviyeli lazer tedavisi uygulamış ve iyileşme hızını daha yüksek bulmuşlardır. Çalışma sonunda, tam olarak iyileşen hasta sayısı daha fazla olmakla birlikte, iyileşme oranları istatistiki olarak farklı bulunmamıştır.^[72]

Temel çalışmalar açısından potansiyel içeren bu tedavinin de, diyabetik ayak olgularında kullanımının yaygınlaşması için çok daha fazla sayıda yüksek kaliteli bilimsel araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Weaver LK; Undersea and Hyperbaric Medical Society, Hyperbaric Oxygen Committee. Hyperbaric oxygen therapy indications: the Hyperbaric Oxygen Therapy Committee report, 13th ed. North Palm Beach, Florida: Best Publishing Company; 2014.
- Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy. N Engl J Med 1996;334(25):1642-8.
- Niinikoski JH. Clinical hyperbaric oxygen therapy, wound perfusion, and transcutaneous oximetry. World J Surg 2004;28(3):307-11.
- Verklin RM Jr, Mandell GL. Alteration of effectiveness of antibiotics by anaerobiosis. J Lab Clin Med 1977;89(1):65-71.
- Kenward MA, Alcock SR, McKay IC. Effect of hyperbaric oxyhelium gas on response of bacteria to antimicrobial agents in vitro. Antimicrob Agents Chemother 1984;26(6):833-6.
- Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. J Postgrad Med 1992;38(3):112-4, 111.
- Cimşit M, Uzun G, Yıldız S. Hyperbaric oxygen therapy as an anti-infective agent. Expert Rev Anti Infect Ther 2009;7(8):1015-26. [CrossRef](#)
- Hopf HW, Gibson JJ, Angeles AP, Constant JS, Feng JJ, Rollins MD, Zamirul Hussain M, Hunt TK. Hyperoxia and angiogenesis. Wound Repair Regen 2005;13(6):558-64.
- Hunt TK, Pai MP. The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. Surg Gynecol Obstet 1972;135(4):561-7.
- Knighton DR, Silver IA, Hunt TK. Regulation of wound-healing angiogenesis-effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration. Surgery 1981;90(2):262-70.
- Dimitrijevič SD, Paranjape S, Wilson JR, Gracy RW, Mills JG. Effect of hyperbaric oxygen on human skin cells in culture and in human dermal and skin equivalents. Wound Repair Regen 1999;7(1):53-64.
- Kairuz E, Upton Z, Dawson RA, Malda J. Hyperbaric oxygen stimulates epidermal reconstruction in human skin equivalents. Wound Repair Regen 2007;15(2):266-74.
- Sheikh AY, Gibson JJ, Rollins MD, Hopf HW, Hussain Z, Hunt TK. Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. Arch Surg 2000;135(11):1293-7.
- Sunkari VG, Lind F, Botusan IR, Kashif A, Liu Z, Ylä-Herttua S, Brismar K, Velazquez O, Catrina SB. Hyperbaric oxygen therapy activates hypoxia-inducible factor 1(HIF-1), which contributes to improved wound healing in diabetic mice. Wound Repair Regen 2015;23(1):98-103. [CrossRef](#)
- Gallagher KA, Goldstein LJ, Thom SR, Velazquez OC. Hyperbaric oxygen and bone marrow-derived endothelial progenitor cells in diabetic wound healing. Vascular 2006;14(6):328-37.

16. Thom SR, Milovanova TN, Yang M, Bhopale VM, Sorokina EM, Uzun G, Malay DS, Troiano MA, Hardy KR, Lambert DS, Logue CJ, Margolis DJ. Vasculogenic stem cell mobilization and wound recruitment in diabetic patients: increased cell number and intracellular regulatory protein content associated with hyperbaric oxygen therapy. *Wound Repair Regen* 2011;19(2):149-61. [CrossRef](#)
17. 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.
18. Kalani M, Jörneshog 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.
19. 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.
20. 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. [CrossRef](#)
21. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, Campagnoli P, Morabito A. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care* 1996;19(12):1338-43.
22. Kranke P, Benneth MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE, Weibel S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD004123. [CrossRef](#)
23. 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. [CrossRef](#)
24. 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. [CrossRef](#)
25. 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. [CrossRef](#)
26. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg* 1997;38(6):553-62.
27. Wackenfors A, Sjögren J, Gustafsson R, Algotsson L, Ingemansson R, Malmjö M. Effects of vacuum-assisted closure therapy on inguinal wound edge microvascular blood flow. *Wound Repair Regen* 2004;12(6):600-6.
28. Simman R, Forte R, Silverberg B, Moriera-Gonzales A, Williams F. A comparative histological study of skin graft with tie-over bolster dressing versus negative pressure wound therapy in a pig model: a preliminary study. *Wounds* 2004;16(2):76-80.
29. Morykwas MJ, David LR, Schneider AM, Whang C, Jennings DA, Canty C, Parker D, White WL, Argenta LC. Use of subatmospheric pressure to prevent progression of partial-thickness burns in a swine model. *J Burn Care Rehabil* 1999;20(1 Pt 1):15-21.
30. Kamolz LP, Andel H, Haslik W, Winter W, Meissl G, Frey M. Use of subatmospheric pressure therapy to prevent burn wound progression in human: first experiences. *Burns* 2004;30(3):253-8.
31. Gustafsson R, Johnsson P, Algotsson L, Blomquist S, Ingemansson R. Vacuum-assisted closure therapy guided by C-reactive protein level in the treatment of deep sternal wound infection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123(5):895-900.
32. Buttenschoen K, Fleischmann W, Haupt U, Kinzl L, Buttenschoen DC. The influence of vacuum assisted closure on inflammatory tissue reactions in the postoperative course of ankle fractures. *Foot Ankle Surg* 2001;7(3):165-73. [CrossRef](#)
33. Greene AK, Puder M, Roy R, Arsenault D, Kwei S, Moses MA, Orgill DP. Microdeformational wound therapy: effects on angiogenesis and matrix metalloproteinases in chronic wounds of 3 debilitated patients. *Ann Plast Surg* 2006;56(4):418-22.
34. Saxena V, Hwang CW, Huang S, Eichbaum Q, Ingber D, Orgill DP. Vacuum-assisted closure: microdeformation of wounds and cell proliferation. *Plast Reconstr Surg* 2004;114(5):1086-96.
35. Lambert KV, Hayes P, McCarthy M. Vacuum assisted closure: a review of development and current applications. *Eur J Endovasc Surg* 2005;29(3):219-26.
36. Genecov DG, Schneider AM, Morykwas MJ, Parker D, White WL, Argenta LC. A controlled subatmospheric pressure dressing increases the rate of skin graft donor site reepithelialization. *Ann Plast Surg* 1998;40(3):219-25.
37. McCallon SK, Knight CA, Valiulus 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, 34.
38. 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):645-9.
39. Armstrong DG, Lavery LA; Diabetic Foot Study Consortium. Negative pressure wound therapy after diabetic foot amputation: a multicenter, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9498):1704-10.
40. 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.
41. Sepulveda G, Espindola M, Maureira M, Sepúlveda E, Ignacio Fernández J, 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):171-7. [CrossRef](#)
42. Ubbink DT, Westerbos SJ, Evans D, Land L, Vermeulen H. Topical negative pressure for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD001898. [CrossRef](#)
43. 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. [CrossRef](#)
44. 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* 2008;24 Suppl 1:S119-44. [CrossRef](#)

45. 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. [CrossRef](#)
46. 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. [CrossRef](#)
47. Martínez-Sánchez G, Al-Dalain SM, Menéndez S, Re L, Giuliani A, Candelario-Jalil E, Alvarez H, Fernández-Montequín JJ, León OS. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *Eur J Pharmacol* 2005;523(1-3):151-61.
48. 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. [CrossRef](#)
49. Zhang J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q, Xue Y. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Oxid Med Cell Longev* 2014;2014:273475. [CrossRef](#)
50. 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. [CrossRef](#)
51. 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;4(4):81-3. [CrossRef](#)
52. Piantadosi CA. Topical oxygen is not hyperbaric oxygen (HBO2). *Undersea Hyperb Med* 2003;30(4):267-9.
53. 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 Int* 1998;53(2):367-81.
54. Roy S, Khanna S, Bickerstaff AA, Subramanian SV, Atalay M, Bierl M, Pendyala S, Levy D, Sharma N, Venojarvi M, Strauch A, Orosz CG, Sen CK. Oxygen sensing by primary cardiac fibroblasts: a key role of p21(Waf1/Cip1/Sdi1). *Circ Res* 2003;92(3):264-71.
55. 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(5):786-98.
56. Piantadosi CA. Physiology of hyperbaric hyperoxia. *Respir Care Clin N Am* 1999;5(1):7-19.
57. Ahn ST, Mustoe TA. Effects of ischemia on ulcer wound healing: a new model in the rabbit ear. *Ann Plast Surg* 1990;24(1):17-23.
58. Cotto-Cumbo C, Velez E, Velu SS, Britten J, Myers RAM. Transcutaneous oxygen measurements in normal subjects using topical HBO control module. In: Undersea and Hyperbaric Medical Society Annual Scientific Meeting; 1991.
59. Mostellar JA, Sembrat MM, McGarvey ST, Quinn JL, Klausner EG, Sloat GB. A Comparison of Transcutaneous Oxygen Pressures Between Hyperbaric Oxygen and Topical Oxygen. Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc.; 1999.
60. 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;56(6):24-31.
61. Driver VR, Kantarci A, Gu G, Park N, 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.
62. Leslie CA, Sapico FL, Ginunas VJ, Adkins RH. Randomized controlled trial of topical hyperbaric oxygen for treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1988;11(2):111-5.
63. Mutluoglu M, Cakkalkurt A, Uzun G, Aktas S. Topical Oxygen for Chronic Wounds: A PRO/CON Debate. *J Am Coll Clin Wound Spec* 2014;19;5(3):61-5. [CrossRef](#)
64. Peters EJ, Lavery LA, Armstrong DG, Fleischli JG. Electric stimulation as an adjunct to heal diabetic foot ulcers: a randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82(6):721-5.
65. Baker LL, Chambers R, DeMuth SK, Villar F. Effects of electrical stimulation on wound healing in patients with diabetic ulcers. *Diabetes Care* 1997;20(3):405-12.
66. Thakral G, Lafontaine J, Najafi B, Talal TK, Kim P, Lavery LA. Electrical stimulation to accelerate wound healing. *Diabet Foot Ankle* 2013;4. [CrossRef](#)
67. Barnes R, Shahin Y, Gohil R, Chetter I. Electrical stimulation vs. standard care for chronic ulcer healing: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Clin Invest* 2014;44(4):429-40. [CrossRef](#)
68. Callaghan MJ, Chang EI, Seiser N, Arabi S, Ghali S, Kinnucan ER, Simon BJ, Gurtner GC. Pulsed electromagnetic fields accelerate normal and diabetic wound healing by increasing endogenous FGF-2 release. *Plast Reconstr Surg* 2008;121(1):130-41. [CrossRef](#)
69. Isakov E, Ring H, Mendelevich I, Boduragin N, Susak Z, Kupfert Y, Marchetti N. Electromagnetic stimulation of stump wounds in diabetic amputees. *J Rehabil Sci* 1996;9(2):46-8.
70. Kwan RL, Wong WC, Yip SL, Chan KL, Zheng YP, Cheing GL. Pulsed electromagnetic field therapy promotes healing and microcirculation of chronic diabetic foot ulcers: a pilot study. *Adv Skin Wound Care* 2015;28(5):212-9. [CrossRef](#)
71. Minatel DG, Frade MA, França SC, Enwemeka CS. Phototherapy promotes healing of chronic diabetic leg ulcers that failed to respond to other therapies. *Lasers Surg Med* 2009;41(6):433-41. [CrossRef](#)
72. Kaviani AK, Djavid GE, Ataie-Fashtami L, Fateh M, Ghodsi M, Salami M, Zand N, Kashaf N, Larijani B. A randomized clinical trial on the effect of low-level laser therapy on chronic diabetic foot wound healing: a preliminary report. *Photomed Laser Surg* 2011;29(2):109-14. [CrossRef](#)