

Kronik yarada tedavi yaklaşımları

Ömer Coşkun(*), Günalp Uzun(**), Demirhan Dal(***), Şenol Yıldız(**), Yusuf Alper Sönmez(****), Yüksel Yurttaş(*****), Adem Güler(*****), Mesut Mutluoğlu(*****), Şükrü Tekindur(*****), Sabahattin Sarı(*****), Mehmet Ali Şahin(*****), Fatih Zor(***), Mehmet Tanyüksel(*****)

ÖZET

Kronik yara, genellikle göz ardı edilebilen, önemli bir sağlık sorunudur. Yara iyileşmesini etkileyen çok sayıda lokal ve sistemik faktör bulunmaktadır. Bu nedenle kronik yaralı hasta bir bütün olarak değerlendirilmeli ve tedavi planlaması da bu yaklaşımla yapılmalıdır. Kronik yaralı hastanın yönetiminde ilgili birimlerden tıp hekimi ve diğer sağlık personelinin birlikte çalışması gerekmektedir. Bu derleme ile kronik yara tedavisinde rol alan kliniklerin multidisipliner yaklaşımları bir bütünlük içinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kronik yara, tedavi, multidisipliner yaklaşım, yara bakımı

SUMMARY

Approaches to Chronic Wound Care

Chronic wounds, which are often overlooked, is an important health problem. There are several local and systemic factors that effects wound healing. Therefore, a patient with a wound should be evaluated as a whole and the management of the patient should follow the same approach. Management of a patient with a chronic wound requires close cooperation of physicians and other health care workers from related departments. In this review, we presented the multidisciplinary approaches of different departments, which have a role in the management of chronic wounds, as complementing each other.

Key words: Chronic wound, treatment, multidisciplinary approach, wound care

Giriş

Kronik yara; altta yatan bir takım problemlerden dolayı iyileşmesi geciken, normal iyileşme safhalarını göstermeyen çoğu zaman iyileşmek için üç aydan fazla süre alan, tedaviye iyi yanıt vermeyen yaralara denir. Hastaların yanı sıra sağlık çalışanları ve sağlık sistemi için de büyük bir problemdir. Amerika Birleşik Devletlerde her yıl ortalama 5,7 milyon hastanın kronik yara ile ilişkili tedavi gördüğü ve bunun yıllık tahmini olarak 20 milyar dolarlık bir masrafa karşılık geldiği bildirilmiştir (1).

Yaşlı nüfusun giderek artmasından dolayı ileri yaşlarda daha sık görülen kronik yaraların görülme oranı da giderek artmaktadır. Kronik yaralar bu yaş grubu içinde en büyük mortalite ve morbidite sebeplerindendir (2). Kronik yara gelişimi açısından diyabetliler, yaşlılar ve obezler risk grubundadır (3). Yara iyileşme bozukluğunda kişinin altta yatan hastalığı, yaşı ve bakım koşulları gibi çok farklı etkenler rol oynasa da genel olarak dört önemli faktörün etkisinden bahsedebiliriz. Bunlar;

- Yetersiz doku oksijenizasyonu,
- Doku hasarı,
- Diyabet gibi altta yatan bir hastalığın mevcudiyeti
- Bakteriyel enfeksiyonlardır (4).

Kronik Yara Etiyolojisi ve Yara Bakım İlkeleri

Kronik yaralarda normal yara iyileşmesinin hemostaz, enflamasyon, proliferasyon ve remodelizasyon aşamalarından biri veya birkaçı bozulmuştur. Bu problem ile etkin şekilde baş edebilmek için, fiziksel ve biyokimyasal olarak kusurlu durumlar iyi bilinmeli ve değerlendirilmelidir.

Kronik yarada hipooksijenizasyon durumu mevcuttur. Yarada parsiyel oksijen basıncının 30–40 mmHg'dan daha az olması, ortamda bulunan fazla sayıda hücrenin enerji gereksinimi karşılanamaz ve fagositoz gibi aktif olaylar aksar. Bunun yanı sıra oksidatif olarak bakteri eliminasyonu ve ekstrasellüler matriks (EM)'nin oksijen bağımlı enzimlerinin (Prolin ve lizin hidroksilaz) fonksiyonları bozulur (5). Kronik yaralarda EM yapım/yıkım dengesi, yıkım lehine bozulmuştur. Bu denge, proteazlar lehine değiştiğinde yara kronik hal almaktadır (6).

Kronik yaralarda keratinosit ve fibroblastlar anahtar hücrelerdir. Her iki tip hücrenin sayıları azalmış ve fonksiyonları bozulmuştur. Bu yüzden EM ve büyüme faktörleri sentezi azalmış, matriks metalloproteinazların (MMP) sekresyonu artmıştır (2). Kronik yaralar genellikle enflamasyon fazındaki yaralardır. Sonuç olarak kronik yaralar MMP'lerin enflamatuvar cevabı uzattığı ve sitokinlerin ise MMP üretimini arttırdığı kısır bir döngüdür (6).

*Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD. GATA Ankara Türkiye.

**Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp BD. GATA Ankara Türkiye.

***Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD. GATA Ankara Türkiye.

****Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD. GATA Ankara Türkiye.

*****Ortopedi ve Travmatoloji AD. GATA Ankara Türkiye.

*****Kalp Damar Cerrahisi AD. GATA Ankara Türkiye.

*****Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp AD. GATA Haydarpaşa İstanbul Türkiye.

*****Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. GATA Ankara Türkiye.

*****Radyoloji AD. GATA Ankara Türkiye.

*****Parazitoloji BD. GATA Ankara Türkiye

Ayrı Basım İsteği: Ömer Coşkun

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD. GATA Ankara Türkiye.

e-mail: ocoskun@gata.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: Feb 25, 2015 • Kabul Tarihi: Jun 28, 2015 • Çevrim İçi Basım Tarihi: 10 Haziran 2016

Yarada enfeksiyon varlığına, şişlik kızarıklık ısı artışı ve hassasiyet olması ve bu bulgulardaki ilerleyici artışın periyodik takibi ile klinik olarak karar verilir.

Kronik yara tedavisinde amaç sağlıklı fiziksel ve biyokimyasal makro ve mikro çevrenin inşa edilmesi olmalıdır. Bu amaçla;

- Değiştirilebilir predispozan faktörlerin ortadan kaldırılması,
- Yara üzerindeki mekanik stresin ortadan kaldırılması,
- Lokal yara bakımı,
- Antibiyotik kullanımı (enfeksiyon varlığında)
- Hücre tedavileri (Fibroblast ve keratinosit kültürleri, adipoz doku derive stromal vasküler fraksiyon, kemik iliği kökenli kök hücre ve platelet hücre temelli tedaviler) yapılmalıdır (2).

Kronik yaralar diyabetik ülserler, venöz ülserler ve bası yaraları olmak üzere üç temel grupta incelenir. Tedavi yaklaşımları temel olarak benzerdir.

Diyabetik ülserler: Tedavinin merkezinde sıkı glisemi kontrolü vardır. HbA1c <%6 hedefine ulaşılmasının yara iyileşmesi ile korelasyonu net olarak gösterilmiştir. *Ankle brakiyal indeks (ABI)*'in yüksek olduğu hastalarda damarsal değerlendirme yapılmalıdır. Müdahale edilebilecek bir makrovasküler komplikasyon mevcutsa terapötik revaskülarizasyon düşünülmelidir.

Ölü dokuların temizlenerek enfeksiyonun önlenmesi, fazla eksüdanın uzaklaştırılarak yarada uygun nem dengesinin sağlanması ve yara yatağına basının engellenmesi birincil yara tedavisinin basamaklarıdır. Pasif yara örtülerinin birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir. Maliyet etkinlik prensibine uygun hareket tarzı en uygun olanıdır. Vakum yardımcı kapama (VAC), özellikle kaviter yaralarda ve okluziv pansuman gerektiren kemik-tendon ekspozisyonlarında oldukça faydalıdır (7).

Deri greftleri ve biomühendislik ürünü olan deri eşdeğerleri ikincil aşamada dirençli, iyileşmeyen yaralar için kullanılabilir. Büyüme faktörleri, kemik iliği derivesi kök hücre tedavileri gibi hücre tedavileri diğer ikinci sıra tedavilerdir. Her iki tedavi yöntemi de malign transformasyon açısından risklidir. Büyüme faktörleri enzimatik yıkıma uğradıklarından hücre bazlı tedavilere kıyasla daha ez etkilidirler (8).

Venöz ülserler: Venöz hipertansiyon kapiller ve lenfatik mikrosirkülasyonda neden olduğu kapiller sızıntı, fibrin birikimi, eritrosit ve lökosit birikimi, trombositoz ve enflamasyon gibi önemli fizyolojik değişiklikler neticesi, histolojik ve yapısal değişikliklere yol açar. Bu süreç cilt ve cilt altı dokusunun oksijenizasyonunu bozar. Bu durum kliniğe ödem, hiperpigmentasyon, cilt altı dokularda fibrozis ve ülser gelişimi olarak yansır (9).

İleri yaşta ve kadınlarda daha sık olmak üzere tüm toplumda yaklaşık %1 oranında görülmektedir. Diyabetik ve bası yaralarına kıyasla daha yüzeysel ülserlerdir. Bu yaralarda ağrı, hastanın hayat kalitesinin yanında sosyal yaşamını da etkileyecek derecededir. Kronik venöz yetmezlik neticesinde gelişen bu yaraların tedavisi oldukça zor ve zahmetlidir. Bu sebeple venöz yetmezlik açısından riskli hastaların belirlenmesi ve koruyucu önlemlerin alınması en etkili tedavidir (10). Diğer kronik yaralarda olduğu gibi hasta uyumu başarıda önemlidir. Kronik venöz ülser tedavisinde hedef semptomların azaltılması, ödemin hafifletilmesi, lipodermatosklerozun

tedavisi ve ülserin iyileştirilmesi olmalıdır (11). Önleme ve tedavi yaklaşımları aşağıda özetlenmiştir:

- Egzersiz: Bacakta posterior grup kaslar kasılarak (pompa fonksiyonu) kanın alt ekstremitede göllenmesi engellenir. Kanın proksimale taşınmasında geriye kaçak olmaması için venöz kapakçıkların mutlaka intakt olması gereklidir.
- Beslenme: Bu hastalar çoğunlukla obez ve az hareketli hastalardır, kilo vermeye teşvik edilmelidirler.
- Kompresyon tedavileri ve elevasyon: Tolere edemeyenler için intermitten pnömotik kompresyon uygulanabilir.
- Manuel lenfatik drenaj tedavisi: Lenfödem ve konjesyonu azaltmak için germe ve masaj tedavilerinden ibarettir. Üçüncü haftadan itibaren ekstremitede çevresinde fark edilir daralma sağlanır (10).
- Kuru cilt, kaşıntı ve egzamatöz belirtilere sahip hastalarda nemlendirici topikal kremler (lanolin) ve gerekirse orta potense sahip kortikosteroidlerle tedavi edilmelidir.
- Vasküler cerrahi: Çoğunlukla yüzeysel venöz sistemlerin ablasyon uygulamalarıdır. Bunun için derin venöz sistemin intakt olduğu gösterilmelidir. Bu operasyonların morbiditesi düşüktür, ancak asla tek başına cerrahi yeterli değildir, mutlaka konservatif tedaviler ile kombine edilerek desteklenmelidir (10).
- Yara debridmanı venöz ülser tedavisinde temel öğelerden biridir. Nekrotik dokunun varlığı lokal bakteriyel enfeksiyon ve sepsis için risk faktördür. Yara iyileşmesinin gecikmesine, topikal tedavinin ve sistemik antibiyotik tedavisinin etkinliğinin azalmasına neden olur. Debridman granülasyon dokusu oluşumuna ve reepitelizasyonun hızlanmasına katkıda bulunur (9).
- Deri eşdeğerleri (Apligraf®) ve deri greftleri. Yarada 30 günden fazla süredir iyileşme izlenemediyse yarayı kapatmak üzere ikinci sıra tedavi yöntemleridir (10).
- Topikal antibiyotikler, debride edici özelliğe sahip enzim preparatları, growth faktör kullanımının tedavide etkinliği kanıtlanmamıştır (9).
- Aspirin kullanımının kronik venöz ülser iyileşmesini hızlandırdığına dair bilgiler mevcuttur (12).
- Diğer yöntemler: Fototerapi, akustik ve elektro terapi, VAC, hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi.

Venöz ülserlerde nüks sıktır, hatta neredeyse kuraldır. Hastaların ömür boyu kompresyon tedavisine devam etmesi yönünde iyi bilgilendirilmesi önemlidir.

Bası yaraları: Diyabetik ve venöz ülserler sıklıkla yaşlı popülasyonda görülürken bası yarası hastalarının yaş skalası oldukça geniştir. Genç nüfusta trafik kazaları sonucu spinal kord yaralanmaları gelişmekte bu hastaların ortalama 1/3'ünde bası yarası oluşmaktadır (13).

Cildin iskemiye toleransının kasa kıyasla fazla olmasından dolayı, bası yaralarında derin dokularda oluşan nekroz, ciltte olduğundan dramatik olarak fazladır. Çoğunlukla ciltte oluşan yara, buz dağının görünen ucudur.

Bası yaralarına ait birçok sınıflama mevcuttur. Bunlardan en yaygın kullanılanlardan biri "The National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP)" sınıflamasıdır (Tablo I) (14).

Tablo 1: Basınç ülseri “The National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP)”evrelemesi

Evre	Tanım
Evre 1	Cilt sağlam fakat basınç uygulaması kesildikten >1 saat sonra devam eden kızarıklık
Evre 2	Enfeksiyonla veya enfeksiyon olmaksızın ciltte su toplama ve kısmi doku kaybı
Evre 3	Derinin tüm katmanlarını içeren. Yağ dokusu görünebilir, hasar enfeksiyonla beraber veya enfeksiyon olmaksızın kasa kadar uzanabilir, tünel oluşumu olabilir.
Evre 4	Enfeksiyonla veya enfeksiyon olmaksızın kemik, tendon veya ekleme kadar uzanan derinin tam kalınlıkta doku kaybı. Sıklıkla tünel oluşumu ile birliktedir.

Bası yaralarının tedavisi konservatif ve cerrahi tedaviler olmak üzere iki aşamalıdır. Konservatif tedavi ile küçük yaralar, özellikle ambule hastalarda tamamen iyileşebilirken, daha büyük kaviter yaralarda ameliyat için uygun hale getirilir.

Konservatif tedaviler: Öncelikle hastanın Diyabetes mellitus (DM) (HbA1c <%6) ve malnütrisyon (serum albümin >2gr/dl) durumu düzeltilmelidir. Hastanın diyeti protein bakımından zenginleştirilmeli (1,5 -3 gr/kg/gün protein), multivitamin preparatları ile (özellikle C vitamini 1000 mg/gün) ve çinko ile takviye edilmelidir (15, 16).

Havali yatak kullanımı ve pozisyon değişikliği konservatif tedavilerin merkezindedir. Yara üzerinde basının kaldırılması ile mevcut yarada nekrozun ilerlemesinin önlenir. İki saatte bir yapılan pozisyon değişiklikleri aynı zamanda hastada yeni yara açılmasını da engeller.

Spinal kord yaralanmalı hastalarda müsküler spazmın çözülmesi hastaya pozisyon verebilmek açısından gereklidir. Spazmın çözülebilmesi için kas gevşetici ajanlar kullanılabilir, ancak yetersiz cevap alındığında flask durumun sinir blokları veya rhizotomilerle sağlanması gerekli olabilir.

Bası yaradaki ölü dokular düzenli aralıklarla yaradan uzaklaştırılmalıdır. Bu sayede yaranın enfeksiyona yol açabilecek bakteriler için uygun bir ortam olması engellenir. Bası yaraları sıklıkla deri florasından veya enterik bakterilerle kontamine veya enfekte olabilir. Enfeksiyonun önlenmesi ve eradike edilmesi, debritlemenin yanında, uygun pansuman malzemelerinin seçilerek yaranın nem dengesinin sağlanması ile mümkündür. Örneğin kaviter, bol eksudalı yaralar için alginat türevlerinin kullanılması uygunken, eskar formasyonu olan yaralar üzerine silvadene veya sülfomilon gibi eskara penetre olan ajanların kullanılması daha uygundur. VAC kaviter yaraların ameliyat hazırlığı için veya yüzeysel yaraların iyileşmesinde kullanılabilen diğer bir pansuman yöntemidir. Teorik olarak her ne kadar hipoksik yara ortamını düzenleyeceği öngörülse de HBO'nun bası yaraları üzerine faydası gösterilememiştir.

Cerrahi tedavi: Preoperatif optimal koşulların sağlanmış olması ameliyatın başarısı ile direkt olarak ilişkilidir. Sigara

içiminin bırakılmasından sonra en az 2 hafta süre geçmeden, HbA1c <%6 ve albümin >2g/dl hedef değerleri yakalanmadan ameliyat planlanmamalıdır.

Evre 1 ülserlerde yaklaşım koruyucu tedbirler ve yaranın şeffaf fimlerle kapatılması şeklinde olmalıdır. Evre 2 ülserlerde yara yatağı nemli tutulmalı ve pansumanı yapılmalıdır. Evre III ve IV bası ülserlerinde yara kapanması için cerrahi girişim gerekir (17). Genelde ülser bölge tümüyle eksize edildikten sonra çeşitli cerrahi tekniklerle flepleme önerilir. Ameliyat sonrası ilk 15 gün flep üzerine ağırlık binmemelidir, yine havali yatak kullanımı ve pozisyon değişikliği önemlidir.

Bası yaralarının, iskiyal yaralarda daha fazla olmak üzere, yaklaşık %70'inde nüks gelişir. Özellikle 45 yaşından daha genç hastalar, kötü kontrollü diyabetikler, serum albümin <3,5 gr/dL olan hastalar ve reopere edilen hastalar nüks açısından risk gruplarını oluştururlar.

Kronik Yara Eşlik Eden Metabolik Sorunlar ve Tedavisi

Kronik yara gelişimine neden olan veya yara iyileşmesini engelleyen genellikle birden çok metabolik faktör vardır. Kronik yaralarda çoğu defa doku kanlanması yetersiz olup yaşlılık, immün yetersizlik, beslenme bozukluğu ve diyabet gibi metabolik sorunlar yüzünden iyileşme zorlaşmıştır. Dokudaki metabolik aktivitenin sağlıklı olması için öncelikle yara bölgesinin iyi kanlanması gerekir. Periferik arter hastalığı nedeniyle yara bölgesinin yetersiz oksijenasyonu veya venöz dolaşım bozukluğuna bağlı gelişen konjesyon nedeniyle metabolik son ürünlerin bölgeden uzaklaştırılamaması iyileşmeyi engelleyen en önemli metabolik sorunlar arasındadır. Söz konusu sorunların tanı ve tedavileri makalenin ilgili bölümlerinde ele alınmıştır.

Diyabetes mellitus (DM), kronik yara olgularında en sık görülen metabolik sorunlardandır. DM olgularında kötü glisemi kontrolü, vasküler yetmezlik, nöropati gibi birden çok mekanizma kronik yara oluşumunda rol oynar ve tedaviyi zorlaştırır (18). Dolayısıyla kronik yarası bulunan bir DM olgusunda etkin bir tedavi için iyi glisemik kontrolü sağlamanın yanı sıra, vasküler yatağın yeterli olup olmadığını da değerlendirmek çok önemlidir. Duyusal nöropati nedeniyle dokunma ve ağrı hisleri azalmış olan DM olgularında yara üzerindeki basıyı azaltacak uygun destekler kullanılmalı ve sık pozisyon değişikliği sağlanmalıdır. Otonom nöropati ise ter ve yağ bezlerinin işlevlerini bozarak derinin kurumasına, çatlamasına ve enfeksiyonlara daha yatkın hale gelmesine neden olur. Bu nedenle yara bölgesi dışındaki deri bölgesinin gözle kontrolü, günlük olarak vazelin veya nemlendirici krem ile bakımı uygun olur. Otonom nöropatiye bağlı vasküler tonusun bozulması yüzünden gelişen ödemi azaltmak için elevasyon yararlı olacaktır (19). DM olgularında iyi glisemik kontrolün sağlanması yara iyileşmesinin olmazsa olmazlarından birisidir. Kronik yarası olan bir DM olgusunda glükolize hemoglobin (HbA1c) düzeyleri son 3 ay içinde ortalama kan glukoz düzeyinin nasıl seyrettiği hakkında bilgi verir. İyi glisemi kontrolü olan bir DM olgusunda HbA1c düzeyleri %7 civarında olmalı, öğün öncesi kapiller glisemileri 100-150 mg/dl düzeyinde, tokluk glisemileri ise 180 mg/dl'den daha düşük olmalıdır. Her diyabetik ayak olgusu insülin kullanmak zorunda değildir. Ancak oral antidiyabetik alamayacak düzeyde böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu varsa, HbA1c düzeyleri %9'dan yüksek veya kapiller glisemi düzeyleri 300 mg/dl'nin

üzerinde seyrediyorsa veya sistemik enfeksiyon tablosu ile hospitalize edilip parenteral antibiyotik başlanmışsa oral tedavinin kesilip insülin tedavisine geçilmesi uygun olacaktır (20).

Kronik yaralarda iyileşmeyi sağlayan bir başka önemli faktör malnütrisyonu önlemektir. Besin desteklerinin yara iyileşmesini hızlandırdığı yönünde kesin kanıtlar yoktur (21). Ancak, özellikle düşük hastalarda yeterli nütrisyon desteğinin enfeksiyonla mücadeleyi kolaylaştırıp yara iyileşmesine önemli katkıda bulunması mümkündür (22). Bu nedenle böyle hastalarda prealbumin ve albümin düzeylerini tayin ederek nütrisyonel durumu hakkında bilgi sahibi olmak uygun olacaktır.

Yaşlılık da yara iyileşmesini bozan önemli bir metabolik faktördür. Yaşlanmayla birlikte derinin sinir ve kan desteği azalır. Ayrıca dermis ve bazal membranda belirgin bir azalma olur. Yaşlı kişilerde yara iyileşmesinin bu nedenlerle daha zor olacağının bilinmesi gerekir. Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının daha yakından izlenmesi ve polifarmasiden kaçınılması uygun olur (23).

Kronik Yarada Radyolojik Yaklaşım

Kronik yarada görüntüleme yöntemlerinden hangisini ne zaman ve nasıl kullanacağımız önemlidir. İskelet ve yumuşak doku enfeksiyonu düşünüüyorsa öncelikle o bölgeye yönelik konvansiyonel radyografi ve ultrasonografi planlanmalıdır. Yumuşak doku içindeki gaz veya yabancı cisim varlığı, kemikteki eski bir kırığa bağlı değişiklikler, nöropatik deformiteler, operatif materyaller radyografi ile değerlendirilebilir. Akut osteomyelit tablosu olan hastada ilk on günde derin yumuşak doku dansitesinde artış, kas aralarında radyolusent fokal alanlarda silinme tespit edilebilir. Bu bulgular çevrelerinde inflamatuvar reaksiyona neden olan tümörlerde ve eozinofilik granülomlarda da izlenebilmektedir. Ayrıca akut veya subakut osteomyelitte periost reaksiyonu, kortikal düzensizlikler ve deminerilizasyon saptanabilen diğer radyolojik bulgularıdır (24). Ancak akut kliniği olan hastada ilk iki hafta röntgen bulgusunun normal olması osteomyeliti dışlamaz. Kronik osteomyelitte kemikte litik ve sklerotik alanlar yan yanadır. Periostal yeni kemik oluşumları, involukrum ve sekestrum görülebilir. Bu evrede kemik medikal tedavi ile normale dönmez. Sekestrum bulunması her zaman osteomyeliti düşündürmemelidir. Ayırıcı tanıda eozinofilik granülom, lenfoma ve fibrosarkom da göz önünde bulundurulmalıdır (25).

Direkt röntgen grafisi ile patolojik bölge değerlendirildikten sonra kas-iskelet enfeksiyonlarının değerlendirilmesinde ultrason ucuz ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle tercih edilir. Akut veya kronik yarası olan hastada yumuşak dokudaki pürülan kolleksiyonun saptanmasında faydalı olabilir. Yumuşak doku enfeksiyonunda **Power Doppler Ultrasonografi** ile hiperemiye sekonder artmış vaskülarizasyon saptanır. Osteomyelitte kemikle doğrudan ilişkili sıvı kolleksiyonları görülür. Ultrasonografi ile enfeksiyonun yayılımı ve eşlik edebilecek yabancı cisim veya fistül traktı değerlendirilebilir. Girişimsel işlemler için rehberlik sağlar. Septik artritis veya osteomyelit ile bağlantılı eklem içi effüzyon veya subperiosteal sıvı saptanabilir (26).

Bilgisayarlı tomografi (BT) aksiyal kesitlerin multiplanar rekonstrüksiyonu ile hafif osseöz değişiklikleri direkt grafiden önce gösterebilir. Akut osteomyelitte kemik dansitesindeki azalmayı, kemik içinde gaz varlığını ve yumuşak doku apselerini

gösterebilir. BT ile asıl amaç kronik osteomyelitte sekestrumun saptanmasıdır. Çünkü nekrotik kemik parçacıkları olan sekestrumun varlığı enfeksiyonun aktivitesinin devam ettiğini gösterdiği için tedavinin belirlenmesinde önemli rol oynar

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), yumuşak doku ve kemik iliği incelemesinde BT ve radyografiye göre oldukça faydalı bilgiler verir. Bu nedenle kronik yarası olan bir hastada yumuşak doku enfeksiyona eşlik eden kemik iliği tutulumunu ekarte etmek için patolojik bölgeye yönelik kontrastlı MRG inceleme yapılmalıdır. Osteomyeliti değerlendirmede en uygun sekans inflamatuvar ödemi en iyi gösteren STIR (short tau inversion recovery) sekansıdır. Çünkü kemik iliği değişikliklerini göstermede oldukça duyarlıdır. Ancak kronik osteomyelitteki sekestr gibi nekrotik kemik parçalarını göstermede BT kadar başarılı değildir. Kemik iliği apsisi, sekestrum ya da sinus traktının görülmesi aktif enfeksiyonun güvenilir bulgularındadır. Çevre yumuşak dokular hakkında çok önemli bilgiler sağlaması nedeniyle ameliyat öncesi planlamada da kullanılabilir (24).

Sintigrafi, akut osteomyelit şüphesi olan olgularda tercih edilecek ilk yöntemlerdendir. Sintigrafik inceleme osteomyelit ile birlikte görülen yumuşak doku tutulumunu saptamak için üç fazlı (arteriyel, kan havuzu ve kemik fazları) yapılır. Sintigrafi ile osteomyelit düz röntgen grafisinde görülebilir hale gelmesinden 10-14 gün kadar önce saptanabilir. Bu amaçla Technetium (Tc99m), Gallium (Ga67), İndium (In111) gibi radyoaktif elementler kullanılır. En sık kullanılan Tc99m methylene diphosphonate (Tc99m-MDP) ve hydroxyethylene diphosphonate (Tc99m-HMDP)'tir (27). Osteomyeliti kemik iliğini tutan diğer süreçlerden ayırmak her zaman kolay değildir. Osteomyelitte enjeksiyondan sonraki saniyeler içerisinde arteriyel akımın arttığı görülür (1.faz), birkaç dakika sonra kan havuzunda da artma görülür (2.faz), 3 saatten sonra alınan gecikmiş görüntülerde belirgin artmış tutulum izlenir (3.faz). Görüntüde karakteristik sıcak alanlar, yeni kemik oluşumunu ifade eder (25). Dejeneratif hastalıklar, iyileşen kırıklar, enfekte olmayan gevşemiş protezler, iyi tedavi edilmemiş önceki osteomyelit vakaları genellikle erken fazlarda normal görüntü verir. Ancak geç görüntülerde tutulum artmış olarak görülür (24).

Kronik Yarada Ortopedik Cerrahi Yaklaşım

Kronik yaralar aynı zamanda açık yaralardır. Açık yaralarda enfeksiyon, kuruluk, ısı kaybı, alttaki dokuların korumasız kalması, yara yüzeyinden kayıpların olması gibi sorunları vardır. Bu nedenlerden dolayı yara bakımı ve tedavisi önem arz etmektedir.

Yara bakımının amacı;

- Canlı dokuları korumak,
- Travmaya uğrayan bölgede daha fazla doku yıkımını ve enfeksiyon gelişimini önlemek,
- İyileşmeyi hızlandırmak,
- Yaralanmış bölgenin fonksiyonlarını artırmak,
- Cilt bütünlüğünü ve diğer organ ve sistemlerde oluşabilecek komplikasyonları önlemektir.

Ortopedik olarak kronik yaralarda debridman ve amputasyon temel tedavi yaklaşımlarıdır.

Debridman ile akut ve kronik yaralardan nekrotik dokular, yabancı maddeler, enfeksiyona yol açan veya açabilecek

olan bakteri ve ürünleri uzaklaştırılır. Debridmanda renk, kıvam, kapiller kanama ve kontraktilite önemlidir. Debridman esnasında kanama kas dokusu için canlılığın en önemli göstergesidir. Ölü kas dokusu koyu renklidir, yumuşamıştır ve forseps ile tutulunca kontrakte olmaz. Pulsatil lavaj kontamine yaralarda bakterilerin uzaklaştırılması için cerrahi debridman yanında etkilidir (28).

Ampütasyon yaranın bulunduğu uzvun vücuttan ayrılmasıdır. Ampütasyon diz altı, diz üstü, dirsek altı, dirsek üstü vb çeşitli seviyelerde olabilir. Dezartikülasyon ampütasyonun eklem seviyesinden yapılmasıdır. Ampütasyonda amaç fonksiyonel olmayan ekstremitenin vücuda olan zararını veya engelini ortadan kaldırmaktır. Ampütasyon seviyesinin belirlenmesinde yaş, hastanın aktivite durumu, fonksiyonel durumu ve dolaşım durumu göz önüne alınır. Dolaşım doppler ultrasonografi, anjiyografi gibi radyolojik tetkiklerle belirlenebilir.

Ampütasyona karar vermek ve seviyesini belirlemek için belirli yöntemler kullanılır. Gelişen teknoloji ile ilerleyen tıbbi yaklaşımlara bağlı olarak ekstremitte koruyucu cerrahiler ön plana çıkmıştır. Eskiden amputasyon kararı verilebilecek birçok vaka günümüzde öncelikle ekstremitte koruyucu cerrahiler ile tedavi edilebilmektedir. Kronik yaralarda da ampütasyon en son düşünülmesi gereken yaklaşımdır. Bu kararının verilmesi hem doktor hem de hasta için zor bir süreçtir. Seviye belirlenirken, hastanın en fonksiyonel durumu kazanacağı seviye aranmalıdır. Bu amaçla hastanın uyumu, varsa önceki ampütasyon seviyesi, spastisite ve kontraktürler, rehabilitasyon şartları göz önünde bulundurulmalıdır. Ampütasyon kararının verilmesi ve ampütasyon seviyesinin belirlenmesi için yapılması gereken klinik ve radyolojik yaklaşımlar Tablo II'de sunulmuştur (29).

Tablo II: Ampütasyon kararının verilmesi ve ampütasyon seviyesinin belirlenmesi için yapılması gereken klinik ve radyolojik yaklaşımlar

Klinik	Doku hayatietini belirleme
Nabız palpasyonu	İnvazif
Cilt ısısı	• Anjiyografi
His kaybı derecesi	Noninvazif
Kapiller dönüş	• TcPO2 tayini*
Cilt rengi	• Laser doppler
Preoperatif nutrisyonel durum	• Preoperatif kan tablosu
Preoperatif cilt kenarından kanama	• Doppler US
	• Xenon-133 klirensi
	• Termografi

*Transkutanöz oksijen basıncı

Kronik yarada vasküler problemler ve tedavi yaklaşımı

Kronik periferik arter hastalıkları, özellikle yüksek basınca maruz kalan, toleransı bozulmuş yumuşak doku lokalizasyonlarında kronik ayak yaralarına neden olabilir. Tedavi edilmemiş iskemik ekstremitede ampütasyonla sonuçlanabilecek doku nekrozu gelişebilir. Bu hastalarda tedavi yaklaşımları multidisipliner olmalıdır ve vasküler tedavi bu modalitenin en önemli parçalarından biridir.

Diyabetik hastaların %25'inde ekstremitelerde kronik yara komplikasyonları görülebilir. Diyabetik ayak komplikasyonuna eşlik eden en önemli ve en sık (%50) komorbid faktör periferik arter hastalığıdır. Ancak bu hastaların %80'inde hastalık girişimsel tedavi gerektirmeyecek düzeydedir. Sadece %10'unda kritik bacak iskemisi bulunur ve bunlarda ABI<0.5'tir (30).

Periferik arter hastalıklarından kaynaklanan kronik iske mi, alt ekstremitelerde istirahatte dahi devam eden metatars başı ve ayak tabanına yayılan uzun süreli ağrılara, ülser, kuru ve yaş gangrenlere neden olup doku kayıplarına yol açabilir. Rutherford ve Fontaine'nin bu hastalık için yapmış oldukları semptom klasifikasyon sistemi en yaygın kullanılan sınıflamalardır (Tablo III, Tablo IV) (31, 32).

Tablo III: Rutherford Sınıflaması (31)

- Evre 0 – Asemptomatik
- Evre 1 – Hafif kladikasyon
- Evre 2 – Orta kladikasyon
- Evre 3 – Ciddi kladikasyon
- Evre 4 – İstirahat ağrısı
- Evre 5 – Ayak parmakları arasına uzamayan iskemik ülserasyon
- Evre 6 – Ciddi iskemik ülserler veya belirgin gangren

Tablo IV: Fontaine Sınıflaması (32)

- Evre 1 – Semptom yok
- Evre 2 – Aralıklı kladikasyon:
 - o Evre 2a – İstirahatte ağrı yok, fakat 200 metreden daha uzak mesafelerde kladikasyon
 - o Evre 2b – İstirahatte ağrı yok, fakat 200 metreden daha yakın mesafelerde kladikasyon
- Evre 3 – Gece ve/veya istirahatte ağrı
- Evre 4 – Bacakta nekroz ve/veya gangren

Kronik yarası olan diyabetik periferik arter hastaları vasküler sınıflama yönünden çoğunlukla Rutherford 3-4 ya da Fontaine 3-4 grubuna girerler. Bu gruba giren hastalar girişimsel ya da cerrahi tedavi endikasyonu gerektiren hastalardır. Daha hafif formlardaki hastalarda ise tıbbi tedavi planlanır. Risk faktörlerine yönelik mücadele tıbbi tedavinin bir parçasıdır. Bu amaçla, sigarayı bırakma, LDL kolesterolü <100 mg/dL'nin altında tutma, HbA1C <7.0%, kan basıncı <140/90mmHg, ideal kiloya ulaşma gibi hedefler amaçlanır.

Tıbbi tedavide antiagregan, anti koagulan ve vazodilatör tedaviler kullanılır. Antiagregan olarak asetil salisilik asit 75-300 mg/gün ve gastrointestinal intolerans var ise klopido grel 75 mg/gün kullanılabilir. Vazodilatör olarak oral Cilostazol tedavisi 50 mg/gün ile başlanır ve daha sonra 12 saate bir 100 mg olacak şekilde doz ayarlanır.

Kritik bacak iskemisi ve istirahat ağrısı olan hastalarda intravenöz (İV) prostaglandin E₁ uygulanabilir. Bu tedavi 7-14-21 günlük kürler şeklinde ve 20-40 mcg/gün dozunda 2-6 saat süreyle arteriyel kan basıncı takibi yapılarak İV infüzyon şeklinde uygulanır.

Kontrollü ve planlı egzersiz programları tedavinin parçası olmalıdır. En az haftada üç kez, 30-60 dk hızlı yürüme egzersizi yapılması neovaskülarizasyonun uyarılarak kollaterallerin oluşumuna ve kladikasyon mesafesinin artmasına neden olur (33). Aortiliak ve iliofemoral bölge periferik arter hastalığında amputasyondan bağımsız en iyi uzun dönem tedavi sonuçları, otojen veya sentetik greftlerle yapılan bypass cerrahisi ile elde edilir. Cerrahi tedaviye alternatif olarak endovasküler balon anjiyoplasti ve stent işlemi ile de iyi sonuçlar elde edilebilmektedir. İnfrapopliteal arteriyel oklüzyonlarda (tibial, peroneal, pedal) ise balon anjiyoplasti sonuçları cerrahi tedavi sonuçlarından nispeten daha iyidir (34). İnfrapopliteal bölgede endovasküler stent uygulanması yüksek tromboz riski nedeniyle önerilmemektedir.

Endovasküler girişimler kronik yaranın iyileşmesine katkı sağlar. Revaskülarize edilecek ya da endovasküler girişim yapılacak stenotik yada oklüde hedef damar distalindeki damar yatağı (*runoff*) ne kadar iyi ise işlem sonrası damarın açıklık oranı o kadar yüksek olacaktır. Stenotik ya da oklüde segmentin kısa olduğu fokal lezyonlarda stent ya da balon anjiyoplasti başarısı yüksektir ancak uzun segment lezyonlarda endovasküler stent sonuçları iyi olmadığından bypass cerrahisi öncelikli olarak düşünülmelidir (35).

Aorta-ilio-femoro-popliteal bölge arteriyel oklüzyon-stenozlarında altın standart tedavi yöntemi sentetik veya otojen safen ven greftleriyle yapılan bypass cerrahisidir. Aorta-bifemoral, aorta-unifemoral, aorta-iliak, ilio-femoral, aksillo-femoral, femoro-femoral cross-over, femoro-popliteal bypass seçeneklerinden uygun olan cerrahi yöntemi uygulanır. Kronik yarası olan, komorbid faktörleri fazla, agresif cerrahiye tolere edemeyecek, uygun otojen ven grefti olmayan yaşlı ve diyabetik hasta grubunda endovasküler revaskülarizasyon ilk seçenek olabilir.

Kronik Yarada Enfeksiyon ve Antibiyotik Tedavisi

Uzun süre kapanmayan dış etkenlere açık bir yara kolaylıkla enfekte olabilir. Enfeksiyonlar yara iyileşmesini geciktiren temel nedenlerden birisidir.

Kronik yaralarda oluşan biyofilm tabakası verilen antibiyotik tedavisine direnç ve nükslere neden olabilir. Bakteriler biyofilm sayesinde hem bağışık yanıttan korunurlar hem de antibiyotiklerin hedef bölgeye ulaşmalarını kısıtlamış olurlar (36). Bakteri biyofilmin bir parçası haline geldiğinde birbirleri ile "*quorum sensing molekül*"ler vasıtası ile haberleşirler. Bakteri popülasyonu, besin durumu gibi önemli uyarıları biofilm içerisinde birbirlerine aktarabilirler. Bu sayede metabolizmalarını veya çoğalma hızlarını ayarlarlar. Antibiyotiklerin çoğunun etkisi hızlı çoğalan veya yüksek metabolik aktiviteli bakteriler üzerinedir (37). Metabolizması veya üreme hızı azalmış bakterilere antibiyotiklerin etkileri sınırlı kalır. Biyofilmin bir başka komplikasyonu statik olmamasından kaynaklanır. Bir tür bakterinin kolonizasyonu sonrası uygun ortam sağlanınca diğer farklı türler de kolonizasyona katılacaktır. Başlangıçta aerobik bakterilerce kolonize olan yara yatağı hipoksik hale dönüşür ve anaeroplara yerleşimine zemin hazırlar (38). Biyofilmlerin çoklu bakteriyel

kolonizasyonu kombine antibiyoterapiyi gerektirse de bu durum antibiyotik direncini tetikler. Biyofilm üreten bakteriler yara bölgesinde salgıladıkları toksinler ve enzimleri sayesinde çok invazif seyirlidirler. Yara bölgesinde hücre ölümü ve nekroz gerçekleşir yara derinleşir ve genişler. Yara yerinde enflamatuar hücrelerin göçü bunlardan salınan proinflamatuar sitokin sinyalleri enflamasyon bölgesinde daha fazla bağışıklık hücrelerinin birikmesine neden olur. Bu hücreler de yara yerini çevreleyen dokuya zarar veren enzimleri ortama saçarlar ve doku hasarına istemeden katkıda bulunurlar. Güçlü ve uzun süren enflamatuar yanıtın sonucu olarak hücre büyümesi ve yenilenmesi engellenmiş olur (39).

Uygun antibiyoterapinin yanında yara, ölü dokulardan temizlenmeli ve hayatı tehdit eden durumlarda etkilenen organ alınmalıdır. Antibiyotik seçiminde ideal olan kültür ve antibiyotik duyarlılık sonucuna göre tedavi planlamaktır (40).

Antiseptik ürünlerin sitotoksik, iritan ve yara iyileşmesini geciktirici özellikleri vardır. Ancak bazı ürünler ile yapılan çalışmalarda yararlı etkilerinden bahsedilmektedir. Örneğin Cadexomer iodine (Iodosorb) antimikrobiyal özelliği yanı sıra yara ortamını nemli tutarak iyileşmeye katkıda bulunduğu bildirilmiştir (41).

Gümüşün bakteriler için toksik olduğu bilinmesine rağmen gümüş emdirilmiş kapamaların belirgin bir yararı gösterilememiştir (42). Yine de gümüş kapamalar birçok klinisyen tarafından yaradaki bakteri yükünü azaltmak için kullanılmaktadır.

Enfeksiyon bulgusu olmadıkça her kronik yarada antibiyotik tedavisine gerek yoktur. Enfekte olmayan kronik bir yarada profilaksi amacıyla antibiyoterapi verilmesini destekleyen yada enfeksiyon olmadığı halde antibiyotik verilmesinin yara iyileşmesine katkıda bulunacağını gösteren herhangi bir kanıt veya yayın bulunmamaktadır. Enfeksiyonu düşündürecek lokal (sellülit, lenfanjit, pürülan akıntı, kötü koku, ısı artışı ıslak gangren) ve sistemik (ateş, bulantı, hipotansiyon, hiperglisemi, lokositoz, şuur değişiklikleri) bulgular tespit edildiği durumlarda antibiyotik tedavisine başlanmalıdır (43). Kronik yaralar temel olarak üç ana grupta incelenir.

Diyabetik ayak enfeksiyonları (DAE); bu tür yaralar en önemli mortalite ve morbidite nedenidir (44). Nöropati, periferik vasküler hastalık, kötü glisemik kontrol DAE gelişimi için risk faktörleridir. Bu risk faktörlerinin varlığında ağrı ve sıcaklık algısı azalır. Otonomik nöropati gelişmesi ile terlemede azalma, ciltte kuruma ve çatlaklar meydana gelir. Çatlaklardan mikroorganizmaların içeriye girişi kolaylaşır. Periferik arteriyel akım bozuklukları gelişmesi ile de ülser ve enfeksiyonların iyileşmesi için gerekli olan kan akımı yeterince sağlanamaz. Hiperglisemide nötrofil fonksiyonları olumsuz yönde etkilenir ve konak savunması bozulur. Bu risklerin biri veya birkaçına sahip diyabetli bir kişide travma ile oluşan bir yara yavaş iyileşir ve sekonder enfeksiyonlara açık hale gelir. *Infectious Disease Society of America* (IDSA) tarafından 2012 yılında güncellenen rehberde bu konu detaylı olarak ele alınmıştır (43).

Diyabetik ayak enfeksiyonlu bir hastanın değerlendirilmesinde travma öyküsü, mevcut lezyonun ne kadar zamandır var olduğu, sistemik semptomları ve varsa daha önce aldığı antibiyoterapi sorgulanmalıdır.

Klinik muayenede lezyonun lokalizasyonu, enfeksiyonun genişlik ve derinliği, kemiğin dışarıdan görünüp görünmediği veya “prob to bone” testinin pozitif olup olmadığı not alınmalıdır. Kemik dışarıdan görünüyorsa osteomyelit olma olasılığı oldukça yüksektir.

Tedavi yanıtını değerlendirmede eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) takibi yapılmalıdır. Tam kan sayımı, kan glikoz ölçümleri ve renal fonksiyonu gösteren değerlerin de elde bulunması yararlı olacaktır (45). Bazı çalışmalarda prokalsitonin (PCT)’nin de enflamatuvar bir belirteç olarak takipte kullanılmasının yararlı olacağı bildirilmiştir (46).

Diyabetik ayak enfeksiyonlarının çoğu polimikrobiyaldir. Enfeksiyon yüzeysel (sellülit, enfekte ülser) etkenler genelde aerob Gram (+) koklar (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *S.pyogenes*, ve koagülaz negatif *staphylococci*)’dır. Derin, daha önce tedavi görmüş, kronik ülserle lezyonlarda da genelde polimikrobiyal enfeksiyondan söz edilir. Etkenler yukarıda sayılan mikroorganizmalara ek olarak *Enterococci*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve anaerob bakterilerdir. Eğer yara çok geniş ve derinse, nekroz varsa, kötü kokulu akıntı veya sistemik belirti ve bulgular veren gangrenöz görünümde ise diğer etkenlere ilave olarak anaeroplara (anaerob streptokoklar, *Bacteroides* türleri ve *Clostridium* türleri) akla gelmelidir (47, 48). **Resim 1**’de nekroza ilerlemiş DAE görülmektedir.



Resim 1: Gülhane Askeri Tıp Akademisi Hastanesi Kronik Yara Konseyi tarafından takip edilen, nekroza kadar ilerlemiş bir diyabetik ayak olgusu.

Metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA), özellikle daha önce MRSA enfeksiyonu geçirmiş olanlarda veya MRSA ile kolonize olduğu bilinen kişilerde sıklıkla enfeksiyona neden olan bir patojendir. Bunlar dışında uzun süre hastanede veya bakım merkezlerinde kalmak ve antibiyotik kullanmış olmak MRSA için risk faktörleridir. MRSA tedavisi için tekrarlayan ve uzun süre antibiyotik kullanımı, vankomisin-intermediate ve vankomisin dirençli *S.aureus* (VIMRSA, VRSA) için önemli bir risk faktörüdür.

P.aeruginosa ılıman iklime sahip bölgelerde yaşayan DAE hastalarda yaygın olarak bildirilen mikroorganizmalardan biridir (49). Normal klinik pratikte sık rastlanan bir mikroorganizma değildir. Masere ülserler, ayağın ıslak ve nemli kalması bu bakteri ile enfeksiyon riskini artırır. Etken olarak *P.aeruginosa*’nın da ürettiği DAE klinik çalışmalarında bu bakteriyi kapsamayan antibiyotiklerle tedavi verilmesine

rağmen *P.aeruginosa*’nın da yaradan uzaklaştırıldığı bildirilmiştir (50). Bu durum aslında bu bakterinin primer patojen mikroorganizma olmadığını göstermektedir.

Dirençli Gram (-) enterik basillerin nede olduğu enfekte yaraların sıklığı giderek artmaktadır. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten bu bakteri türleri hastane yatış, katater kalış ve antibiyotik kullanım sürelerinin uzamasına neden olmaktadır (51).

Çoğu DAE olan hastada enflamasyonun kardinal bulguları mevcutken bazen bu bulgular (örneğin iskemiden dolayı ısı artışı ve eritem, nöropatiden dolayı hassasiyet) olmayabilir. Bu gibi durumlarda enfeksiyon daha derine kolaylıkla yayılır (52). DAE yaralarında pürülan olmayan akıntı, gevşek granülasyon dokusu, yara kenarlarının altına doğru oyuklar oluşması gibi özgün olmayan bulgular gelişebilir. Nekrotizan enfeksiyon durumunda kutanöz büller, dokuda gaz oluşumu, deride renk değişikliği yada kötü koku gelişebilir. Gangren, ciddi iske mi veya doku nekrozu bulunması uzvu tehdit eden enfeksiyon varlığına işaret eder. Titreme, ateş, taşikardi ve hipotansiyon gibi sistemik bulguların lokal enfeksiyon bulgularına eşlik etmesi enfeksiyonun şiddetli olduğunu akla getirmelidir.

Osteomyelit DAE hastalarda lokal enfeksiyon bulguları olmaksızın da gelişebilir. Yara çevresi ve derinliği >2cm² ise veya kemik dışarıdan gözle görülüyor veya “prob to bone” testi pozitifse osteomyelitlen bahsedilebilir (53). Yine hastada eritemli ve gode bırakmayan ödemli sosis parmak varsa osteomyelit ile ilişkilendirilebilir (54).

Özgün olmayan ama oldukça duyarlı bir test olan ESH osteomyelitlen mevcudiyetini değerlendirmede yararlı olabilir. ESH değerinin >40 mm/saat olması osteomyelit lehine düşündürür (55). Klinik olarak osteomyelitlen destekleyen bulgular Tablo V’de sıralanmıştır.

Osteomyelitte düz radyografide kemikte kortikal erozyon, periost reaksiyonu, kontrastlanma ve skleroz gibi bulgulara rastlayabiliriz (55). Erken dönemde radyografi tamamen normal olabilir veya özgün olmayan bulgular verebilir. Bu durumda MRG ile kemikteki kortikal deşürksiyonu, kemik iliğindeki ödemi ve yumuşak dokudaki enflamasyonu oldukça iyi görebiliriz.

Tablo V: Diyabetik ayak enfeksiyonunda osteomyelitlen destekleyen bulgular

- Dışarıdan bakmakla görülebilen kemik veya “prob to bone” testi pozitifliği
- Ülser boyutunun >2cm² olması
- Ülser süresinin 1-2 haftadan daha uzun olması
- ESH >70 mm/saat olması

Enfeksiyon şiddetinin tespit edilmesi hastanın prognozu ve tedavi kararı için çok önemlidir. Bu amaçla IDSA tarafından 2004 yılında yayınlanan ve 2012 de güncellenen rehberdeki sınıflama klinisyen için pratik ve kullanışlıdır (Tablo VI).

Tablo VI: Diyabetik ayak enfeksiyonunun klinik sınıflandırılması (45)	
Enfeksiyon Yok	Herhangi bir enfeksiyon belirti veya bulgusu olmaması
Hafif	En az 2 ve daha fazla enflamasyon bulgusu (pürülan akıntı, eritem, ağrı, hassasiyet ısı artışı veya kızarıklık $\geq 2\text{cm}$) var fakat ülser çevresindeki eritem/sellülit 2cm veya daha küçük ve enfeksiyon yüzeysel subkutan dokulara yayılamamış, diğer lokal komplikasyonlar veya sistemik hastalık belirtileri yok.
Orta	Yukarıdaki enfeksiyon bulguları yanında hastada sistemik bulgular yok, metabolik bulgular stabil fakat sellülitin genişliği $>2\text{ cm}$, lenfanjite ait hat mevcudiyeti, enflamasyon fasyaya doğru yayılmış, derin dokuda apse ve kas, tendon, eklem veya kemik tutulumu bulgularından biri veya daha fazlasının olması.
Şiddetli	Sistemik toksisite bulguları (Ateş, titreme, taşikardi, hipotansiyon, konfüzyon, kusma, lokositoz, asidoz, ciddi hiperglisemi veya azotemi) veren enfeksiyon varlığının olması

Şiddetli enfeksiyonlarda hospitalizasyon gerekir. Hafif ve orta şiddetli enfeksiyonlarda çoğu zaman yakın takip ile ayakta tedavi mümkündür. Hasta glisemik kontrolü iyi yapamayacaksa, uygun yara bakımı ve basınç azaltma sağlanamayacaksa, parenteral antibiyotik tedavisine ihtiyaç duyuluyorsa, cerrahi işlem gerektirecek bir durum varsa, tanıda problem yaşıyorsa hospitalize edilmelidir (56). Birçok

çalışmada DAE tedavisinde multidisipliner yaklaşımın başarıyı arttırdığı bildirilmiştir (43, 57).

Genel bir kural olarak enfeksiyon genişse deri altına inmişse yada derin dokuları kapsıyorsa cerrahi girişim gereklidir. Nekrotik dokuların ve kallusun debridmanı, yara temizliği ülser bölgeden basıncın kaldırılması enfeksiyonla mücadelede gereklidir (43).

Hafif yaralarda dirençli enfeksiyon şüphesi yoksa veya yarada enfeksiyon olasılığı düşükse kültür almanın bir yararı yoktur. Orta ve şiddetli enfeksiyonlarda kültür antibiyoterapi başlanmadan alınmalı sistemik toksisite durumu varsa ertelenmeden antibiyoterapi başlanmalıdır (43). Kültür için en uygun örnek nekrotik doku debridmanı sonrası ülser dokunun tabanından veya apse aspiratından alınan örnektir. Yüzeysel olarak alınan kültür derin enfeksiyon odağı hakkında bilgi vermeyeceği için değeri yoktur. Alınan örnekler hem aerobik hem de anaerobik bakteriyel kültür yapılmak üzere laboratuvara gönderilmelidir.

Cerrahi debridman; apse varlığında, geniş kemik veya eklem tutulumunda, krepitasyon, nekroz, gangren veya nekrotizan fasiit ile komplike enfeksiyonların tedavisinde gereklidir. Debridman ağır sepsisli hastalarda kaynak kontrolü için önemlidir (43). Cerrahiye ilaveten enfeksiyonun prognozu açısından vasküler durumun değerlendirilmesi de önem taşır.

Empirik antibiyotik tedavisi enfeksiyonun şiddetine ve dirençli mikroorganizma şüphesine göre seçilmelidir. Antibiyotik tedavisinin devamı kültür antibiyogram sonuçlarına göre ayarlanmalıdır. Bu durum seçilen antibiyoterapinin edilen tüm mikroorganizmaları kapsayacağı anlamına gelmez (45).

Enfeksiyon gelişmemiş ülser varlığında antibiyoterapiye gerek yoktur. Lokal yara bakımı ve ülser bölgesinde basınç azaltıcı tedbirler almak yeterli olacaktır. DAE hastalarda antibiyoterapi yaklaşımında IDSA kılavuzu göz önüne alınabilir (Tablo VII).

Tablo VII: Diyabetik ayak enfeksiyonlarında klinik şiddete göre tavsiye edilen empirik antibiyotik tedavi yaklaşımları (43).			
ENFEKSİYONUN ŞİDDETİ	MUHTEMEL PATOJEN	ANTİBİYOTİK	YORUM
Hafif	<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA); <i>Streptococcus spp.</i>	Dikloksasilin	
		Klindamisin ^b	Genellikle Toplum Kökenli MRSA'ya karşı etkili fakat makrolid duyarlılığı bilinmelidir. Başlamadan önce "D-test" yapılmalıdır.
		Sefalekssin ^b	
		Levofloksasin ^b	Günde tek doz avantajı var fakat <i>S. aureus</i> 'a karşı etkisi az
	Metisilin-dirençli <i>S. aureus</i> (MRSA)	Amoksisilin-klavulonik asit	Anaeroplara dahil geniş spektrumlu oral antibiyotik
		Doksisiklin	MRSA'ların çoğuna ve bazı Gram (-)'lere etkili. <i>Streptococcus spp.</i> etkisi belirsiz.

Orta (Oral tedavi edilebilir veya başlangıç tedavi parenteralle başlanıp orale geçilebilir) veya Ciddi (genelde parenteral tedavi) enfeksiyonlar	MSSA; <i>Streptococcus spp</i> ; <i>Enterobacteriaceae</i> ; zorunlu anaeroplara	Trimetoprim/ sulfameteksazol	Çoğu MRSA'ya ve bazı Gram (-)'lere etkili. <i>Streptococcus spp.</i> etkisi belirsiz.
		Levofloksasin ^b	Günde tek doz; <i>S. aureus</i> karşı suboptimaldır.
		Sefoksitin ^b	Anaerobik etkinliğe sahip 2. Kuşak sefalosporin
		Seftriakson	Günde tek doz; 3. Kuşak sefalosporin
		Ampisilin-sulbaktam^b	Eğer <i>P.aeruginosa</i> şüphesi azsa yeterli
		Moksifloksasin ^b	Günde tek doz oral tedavi, çoğu zorunlu anaeroplarda kapsayan geniş spektrum.
		Ertapenem^b	Günde tek doz parenteral tedavi, anaeroplara karşı etkili, geniş spektrumlu fakat <i>P.aeruginosa</i> 'ya karşı etkinliği yok.
		Tigesiklin ^b	MRSA'ya karşı etkili, geniş spektrumlu, lülantı kusma yan etkileri fazla, mortalite ile ilişkilendirilmiş, ertapenem + vankomisin'e eşdeğer değil.
		Levofloksasin ^b veya Siprofloksasin ^b ile Klindamisin ^b	Klindamisin tedavisinin ciddi <i>S.aureus</i> tedavisinde kanıt değeri düşük; her iki ilacında PO & IV formları mevcut.
		Imipenem-silaştatin^b	Çok geniş spektrumlu (Fakat MRSA etkinliği yok), gerektiğinde ve ESBL üreten patojen düşünüldüğünde kullanılabilir
MRSA		<i>Linezolid^b</i>	İki haftadan fazla kullanıldığında artan toksisite riski mevcut.
		Daptomisin ^b	Günde tek doz, CPK takibi yapılmalı
		Vankomisin^b	MRSA için MIC değeri giderek artmakta
		Piperasilin-tazobaktam^b	Günde 3/4 doz, geniş spektrum, <i>P.aeruginosa</i> 'ya etkili
Pseudomonas aeruginosa			
MRSA, Enterobacteriaceae, Pseudomonas, ve zorunlu anaeroplara		Vankomisin ^c , Seftazidim, Sefepim, Piperacilin/ tazobaktam ^b , Aztreonam ^b veya Karbapenem ^b	Ciddi enfeksiyonlarda empirik tedavide kullanılır. Zorunlu anaerop etken düşünülüyorsa

Kalın harflerle yazılan antibiyotikler klinikte en çok tercih edilen ajanlardır.

İtalik harflerle yazılan antibiyotikler FDA tarafından DAE'lerinin tedavisinde onay almış tek ajandır.

Orta ve ciddi şiddette enfeksiyonlarda polimikrobiyal bir enfeksiyon düşünülüyorsa dar spektrumlu ajanlar (vankomisin, linezolid, daptomisin) diğer bir ajanla (florokinolon) kombine edilmelidir.

MRSA'ya yönelik olarak epidemiyolojik bir risk faktörü mevcutsa veya başka bir bölgede kolonize veya enfeksiyon varsa MRSA'yı da kapsayacak bir antibiyotikle tedavi edilmelidir.

Kültür antibiyogram sonuçlarına göre ve empirik tedavi yanıtı göre kesin tedavi rejimine karar verilmelidir.

Kısaltmalar: CPK, kreatin fosfokinaz; ESBL, genişletilmiş spektrumlu β-laktamaz; FDA, Birleşik Devletler gıda ilaç organizasyonu; IV, intravenöz; MIC, minimum

inhibitor konsantrasyon; MRSA, metisilin-dirençli *Staphylococcus aureus*; MSSA, metisilin-duyarlı *Staphylococcus aureus*; PO, oral;

^a Seftarolin, Telavansin gibi DAE'leri hariç tutularak yapılmış ve cilt ve cilt altı enfeksiyonlarında onay almış ajanlar dahil değildir.

^b Klinik çalışmalarda DAE'lu hastalarda etkinliği gösterilmiş ajan,

^c Daptomisin veya linezolid vankomisin'in yerine kullanılabilir.

Alt ekstremitelerde cilt, yumuşak doku ve DAE bulunan hastalarda antibiyotik tedavi rejimlerinin karşılaştırıldığı 12 çalışmanın incelendiği bir derlemede klinik iyileşme oranları %48-90 arasında bildirilmiştir. Bu çalışmaların hiçbirinde bir antibiyotiğin tedavide belirgin bir üstünlüğü gösterilememiştir (58).

Hafif şiddetteki DAE'da empirik tedavide oral antimikrobiyaller kullanılabilir. Kullanılan antibiyotik etkinliği cilt florasında bulunan (*Streptococci*, *S.aureus*) gibi bakterileri de kapsamalıdır. MRSA enfeksiyonu riski varsa buna yönelik ajanlar kullanılabilir. Tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda MRSA, Gram (-) basil ve anaeroplara etkili antibiyotiklerle tedaviye devam edilmelidir.

Orta şiddetteki DAE'da empirik tedavi etken olabilecek patojenleri (*Streptococci*, *S.aureus*, risk varsa MRSA, aerobik Gram (-) basiller ve anaeroplara) kapsamalıdır. Hastanın durumuna göre tedavi oral yoldan da verilebilir. Empirik tedavinin *P.aeruginosa*'yı kapsamaması buna yönelik bir risk yoksa şart değildir.

Şiddetli DAE empirik tedavisinde etken olabilecek mikroorganizmalar (MRSA, aerobik Gram (-) basiller ve anaeroplara) olabileceğinden geniş spektrumlu antibiyotikler tercih edilmelidir. Tedavi parenteral yoldan verilmelidir. Hastaların çoğunda cerrahi debridman gerekebilir.

Tedavide kültür antibiyogram sonuçlarına göre davranmak esastır fakat her zaman uygun örnek alınamayabilir veya primer patojen ürememiş olabilir. Bu nedenle tedavinin olası virulan suşları (*S.aureus*, grup A veya B *Streptococci*) kapsamaması lazımdır. Tedavinin polimikrobiyal üreme olduğu durumlarda daha az virulan suşları kapsamaması şart değildir. Hasta tedaviye iyi yanıt veriyorsa spektrumu genişletmeye gerek yoktur. Eğer yanıt iyi değilse spektrum diğer patojenleri de kapsayacak şekilde genişletilebilir (43, 59).

Tedavi süresi ve parenteral tedaviden oral tedaviye geçiş kararı hastanın klinik durumuna bağlıdır. Orta şiddette enfeksiyonlu hastalarda enfeksiyon bulguları gerilediğinde ve yara iyileşmeye başladığında ki bu genelde 1-2 haftayı alır, oral tedaviye geçilebilir. Antibiyotik tedavisi yara iyileşinceye kadar değil sadece enfeksiyon süresince verilir (43). Osteomyelit yoksa antibiyotik tedavisine uygun yara bakımı ile birlikte genelde 2-4 hafta devam edilir (60). Ampütasyon gerekli olan hastalarda tedavi parenteral olarak başlanmalıdır. Enfekte bölge tamamen rezeke edilmişse operasyon sonrası yaklaşık bir hafta oral antibiyotik tedavisi genellikle yeterlidir (60).

Osteomyelit varlığında antibiyotik rejimi orta ve şiddetli DAE'larında olduğu gibidir. İdeal olan kemik biyopsi sonucuna göre antibiyoterapiyi şekillendirmektir. Cerrahi olmaksızın tek başına uzamış antibiyotik tedavisinin başarı şansı düşüktür. Kısmi amputasyonlarda uzvun biyomekaniği değiştiğinden ülser ve enfeksiyon risk artmaktadır. Bu durumda en uygun; antibiyoterapi ve sınırlı debridmanın birlikte yapılmasıdır. Eğer hastada sepsis varsa ve kaynak olarak bu bölge düşünülüyorsa, antibiyotiği uygun alamıyor veya tolere edemiyorsa, uygun antibiyoterapiye rağmen kemik yapıda ilerleyici bozulma varsa, geniş cerrahi debridman veya rezeksiyon yapılabilir (43). Operasyonla bütün nekrotik kemik alındıysa ve yumuşak doku rezeksiyonu yapıldıysa antibiyoterapi fazla uzatılmadan (bir hafta kadar) kesilebilir. Nekrotik veya enfekte kemik residüsü kaldıysa tedavi 4-6 hafta kadar uzatılabilir (43).

Antibiyoterapi devamında hastanın yakın takibi, iyileşmenin devam edip etmediğini görmek, tedavi modifikasyonu, görüntüleme ve cerrahiye karar verme açısından önemlidir. Tedaviye yanıt alınamaması veya iyileşmenin tahmin edilenden uzun sürmesi durumunda antibiyotiğe direnç gelişmiş olabileceği, tanısı konulamamış derin enfeksiyon veya iskemik odak varlığı değerlendirilmelidir (45).

Basınç Ülserleri: yumuşak dokuda, lokal bir bölgede, daha ziyade kemiğin yüzeye yakın veya kemiğin çıkıntı yaptığı bölgelerde, uzamış basıdan kaynaklanan dokunun beslenme bozukluğu sonucu ortaya çıkan ülserlerdir (61). Enfeksiyon oluşmadan önce o bölgede mikroorganizma kolonizasyonu gerçekleşir. Önce cilt florası ile daha sonrada çevresel etkilere örneğin gastrointestinal, ürogenital floranın etkisi ile hızlıca kolonizasyon gelişir. Sıklıkla da fekal kontaminasyon olur (62). Basınç ülserinin olduğu alanda yüksek miktarda bakteri kolonizasyonunun olması iyileşmeyi geciktirir.

Basınç ülserlerinin mikrobiyolojik karakteri diğer yüzeysel veya derin enfeksiyonlardan farklı değildir. Genelde polimikrobiyaldır. Mikrobiyolojik değerlendirmede önemli olan husus tespit edilen mikroorganizmanın kolonizasyon mu yoksa invazyon mu olduğunun değerlendirilmesine yöneliktir. Basınç ülseri enfeksiyonlarında bazen enfeksiyon tipik bulguları farklı seyredebilir. Enfeksiyonun sistemik bulgularından lökositoz ve ateş genelde görülmeyebilir (63).

Yüzeysel enfeksiyonlar, iyileşemeyen, lokalize, sistemik bulgu vermeyen enfeksiyonlardır. Lokal yara bakımı ve bakteri yükünü hafifletmeye yarayacak topikal antibiyotik uygulanması yapılabilir.

Basınç ülser yarası debride edilip bakteri yükü dokuda gram başına $<10^5$ CFU'nun altına düşürülürse (bu miktarın üzerinde yara iyileşmesi gecikir) ve nekrotik dokular uzaklaştırılırsa iyileşme açısından mikrobiyolojik engeller en aza indirilmiş olur (64).

Yarada bakteri yükünü azaltmak amacıyla çeşitli topikal antimikrobiyaller (%1'lik Gümüş sülfadiazin krem, kombine antibiyotikli merhemler, propilen glikol) kullanılabilir. Povidon-iyodin ve klorheksidin-glukonat gibi insan fibroblast hücrelerine karşı sitotoksik olan ve yara iyileşmesini geciktiren antiseptiklerin kullanımı önerilmemektedir (62). Amerikan Sağlık Araştırma ve Kalite Ajansı (AHRQ) 2-4 haftalık optimal bakıma rağmen iyileşmeyen basınç ülserleri yaralarında iki haftalık topikal antibiyotik denenmesini önermektedir (65). Eğer hala iyileşme olmazsa doku biyopsisi alınmalı ve osteomyelit yönünden değerlendirilmelidir.

Basınç ülser yarasına bağlı derin enfeksiyonlara sellülit, osteomyelit, bakteriyemi ve/veya sepsis eşlik edebilir. Bu durumda sistemik antibiyotik tedavisi gerekir. Duyusal nöropatisi olan hastalar ağrıdan şikayet etmeyeceklerinden enfeksiyon sellülit gibi görünüp derin dokulara kadar ilerleyebilir. Bu hastaların %17-32'sinde osteomyelitin geliştiği bildirilmiştir. İyileşmenin geciktiği, şüpheli hastalarda radyolojik değerlendirme muhakkak yapılmalıdır (66). Yine bu hastalarda sepsise ait klinik bulgularla (açıklanamayan ateş, taşikardi, hipotansiyon, mental durum değişikliği) veya bunlar olmaksızın bakteriyemi gelişebilir. Bu durumda mortalite oranı (%29-50) yüksektir (67, 68). Ayrıca septik artritis, endokardit ve menenjit gibi komplikasyonlar da eşlik edebilir.

Tedavi drenaj, debridman, ölü dokuların uzaklaştırılması, yaranın korunması ve antimikrobiyal tedavi yaklaşımlarını içerir. İmkân varsa fotoğraflanarak yara iyileşmesi gözlenmelidir.

DAE'larında olduğu gibi burada da ideal olanı antibiyoterapinin kültür sonuçlarına göre düzenlenmesidir. Kültür derin doku ve gerekirse kemikten alınan kültür daha duyarlı ve özgündür. Yüzeysel sürüntü kültürlerinin kolonizasyon ile enfeksiyonu ayırt edememesi nedeni ile klinik kullanımı faydalı değildir.

Venöz staz ülserlerinde, kapiller ve lenfatik mikrosirkülasyonda fibrin birikimi, eritrosit ve lokosit sekestrasyonu, trombositosis ve enflamasyon gibi fizyolojik değişikliklerin sonucu meydana gelen önemli yapısal ve histolojik değişikliklerle ilişkili olarak venöz hipertansiyon (VHT) gelişir. Bu durum cilt ve cilt altı dokunun oksijenasyonunu bozar. Ciddi VHT ve doku hipoksisinde ödem, hiperpigmentasyon, cilt altında fibroz doku oluşumu ve ülserasyon gelişir. Obezite, hareketsiz yaşam tarzı, venöz hastalıklar ve konjestif kalp yetmezliği VHT'ye neden olan faktörlerdendir. Sürekli ve inatçı VHT kronik venöz yetmezliğe o da venöz ülser gelişimine yol açar (69).

Bu hastalarda tedavide hedef ödemi azaltmak, lipodermatosklerozi tedavi etmek, semptomları düzeltmek ve ülseri iyileştirmek olmalıdır (11).

Venöz ülser yaralarında debridman, bakımın temel unsurlarından biridir. Debridman yapılmış bir venöz staz ülseri görülmektedir. Ölü doku varlığı enfeksiyona ve sepsise davetiye çıkarır. Ayrıca sistemik antibiyoterapiye yanıtın azalmasına ve yara iyileşmesinin gecikmesine neden olur. Nekrotik dokunun alınmasıyla reepitelizasyon ve granülasyon dokusu oluşumu artar. Venöz bacak ülserleri tedavisinde iyileşmeyi arttırmak amacıyla rutin olarak sistemik antibiyotik kullanımını destekleyen bir kanıt yoktur (70). Sistemik antibiyotik sadece akut sellülit ve klinik olarak enfekte ülseri olan hastalarda kullanılmalıdır. Çoğu venöz ülser yarası Gram (-) ve (+) bakterilerle kontamine edilir. Enfeksiyon bulgusu yoksa bu hastalarda rutin olarak sürüntü kültürü alınması da bir anlamı yoktur.

Lokal ısı artışı, hassasiyet, yara etrafındaki eritemde artış, lenfanjit, ülserin boyutunda hızla artış, ateş gibi belirti ve bulgulardan bir veya birkaçı tespit edilirse sistemik antibiyotik kullanımı düşünülmelidir. Dokuda 100.000 CFU/gr'dan fazla bakteri bulunması yara iyileşmesini geciktirebilir. Eğer klinik olarak enfeksiyon şüphesi varsa kültür alınmalı ve sonuçlar gelinceye kadar Gram (+) ve (-) bakterileri kapsayan empirik tedavi başlanmalıdır.

Kronik Yarada Vakum Yardımlı Kapama

Vakum yardımcı kapama, mikrodeformasyonel yara tedavisi (MDWT) veya negatif basınç yara tedavisi (NPWT), akut ve kronik yaralarda, yaraların üzerine kontrollü lokalize negatif basıncın uygulandığı invaziv olmayan bir pansuman yöntemidir. VAC, pansuman malzemesinde aranan iki temel özellik olan yaranın oklüzyonu ve yaradaki eksudanın absorpsiyonu ihtiyaçlarını fazlasıyla karşılamaktadır (71). İlk kez Fleischmann tarafından tanımlanan negatif basınç yardımcı kapama tedavisi 1995 de FDA onayı almıştır.

Etki mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte VAC'ın mekanoidüksiyon (makro ve mikro deformasyon) ile hücre proliferasyonunu arttırdığı ve fazla sıvının yaradan tahliyesi ile uygun yara ortamını oluşturduğu düşünülmektedir (72). Bu

sayede yarada; kan akımı ve lenfatik akım artar, bakteriyel yük azalır, interstisyel ödem azalır, metalloproteinazlar ortamdaki uzaklaştırılır, angiogenez artarak sağlıklı granülasyon dokusu gelişir, yara kontraksiyonu artar, hücre migrasyon ve proliferasyonu artar. VAC tedavisi uygulanan bir hasta **Resim 2'**de gösterilmiştir.



Resim 2: VAC sistemi. Gülhane Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniğinde ateşli silah yaralanması sonrası sol bacakta geniş cilt defekti nedeniyle 3 seans VAC uygulanan hasta.

Uygulanacak basınç seviyesi yaranın karakterine ve hasta toleransına bağlı olmakla beraber genel olarak 75-125 mmHg'dir (71, 72). Daha düşük basınçlarda etkinlik azalırken, daha yüksek basınçlar kan akımının durmasına neden olabilir. Tedavi devamlı veya aralıklı olarak uygulanabilir. Aralıklı tedavide granülasyon gelişiminin daha iyi olduğu rapor edilmişse de, basıncın uygulanmadığı zamanlarda yarada eksüda birikimi ile yarı geçirgen kapamanın açılmasına ve sızıntıya neden olabilir (73). Yeni, derin, geniş ve bol akıntılı yaralarda yüksek basınç ve devamlı modda kullanmak daha uygunken, yüzeysel, granülasyon dokusunun oluşmaya başladığı, akıntısı azalmış yaralarda ise düşük basınç ve aralıklı modda kullanım daha uygundur.

Pansuman değişimleri 48-72 saat ara ile yapılır. Ağrı tarif eden hastalarda, tüpün proksimali klemlendikten sonra distalinden yaraya lokal anestezi ajan enjekte edilerek pansuman değişimi yapılabilir (74).

Debride edilmemiş yaralara, tedavi edilmemiş osteomyelite, eksoze damar veya sinirlerin üzerine, anastomoz alanlarına, organların üzerlerine, malign kitle üzerine, nonenterik nedeni açıklanamayan fistül üzerlerine VAC kontraendikedir. Ayrıca kollajen doku hastalığı olanlarda, ileri yaşı hastalarda veya kronik steroid kullanan hastalarda kırılabilir hassas cilt nedeniyle daha geniş yaralara neden olabileceğinden dolayı VAC kullanılması önerilmemektedir. Yarada aktif kanama varlığında, antikoagülan kullanan ve yarada hemoştaizin zor sağlandığı hastalarda VAC uygulaması rölaf olarak kontraendikedir (71, 72, 75).

VAC aşağıda sıralandığı gibi diğer bütün kötü iyileşen yaralarda endikedir;

- Venöz ülser: Primer tedavisi için kullanımında yarayı daha da büyütebileceği konusunda ihtilaf olmakla beraber, greft üzerine uygulanmasında sonuçların çok daha başarılı olduğuna dair fikir birliği vardır (76).
- Diyabetik ayak: Daha hızlı epitelizasyon - granülasyon ge-

lişimi ve daha az ampütasyon gereksinimi rapor edilmiştir.

- Alt ekstremitelerde açık kırıklarında ve fasyotomi hatlarının kapatılmasında
- Bası yaraları
- Akut geniş yanıklı hastalar
- Sternotomi sonrası yaralar
- “Open abdomen”: Yara kontakt tabakası ile beraber kullanılmalı aksi halde enterokutenöz fistül gelişebilir.
- Graft üzerine uygulamanın olumlu etkileri gözlemsel ve randomize kontrollü çalışmalarında bildirilmiştir (77-80).
- Flep üzerine: Özellikle kas fleplerinde infilyasyonu azalttığı, iskemi – reperfüzyon hasarı sonucu nekroz veya apopitozu azalttığını savunanlar vardır (81).

VAC uygulamasında sık olmamakla beraber en yaygın komplikasyonlar, enfeksiyon ve kanamadır. Özellikle hidrofobik süngerlerin yaraya yapışması ve pansuman değişiminde küçük parçaların yarada kalması ile enfeksiyona zemin hazırlayabilir. Kanama hayatı tehdit edici olabilir. Amerika Birleşik Devletleri’nde 2007-2012 arasında kanama nedeni 12 ölüm vakası bildirilmiştir (71).

VAC’in klinik kullanıma girmesi ile yara iyileşmesi gecikmiş hastaların hastanede yatış süresi kısalmış ve sistemik antibiyotik kullanım ihtiyacı azalmıştır. Günümüzde VAC sayesinde, komplike yaralar daha az komplike yaraya dönüşmekte ve bu sayede bu tip yaralar için daha az komplike cerrahiler uygulanmaktadır. Böylelikle majör cerrahi sayısı ve amputasyon sayısı büyük oranda azalmaktadır (82). Hasta ve hekime daha az pansuman değişimi sıklığı sayesinde konfor sağlar.

Kronik Yara Tedavisinde Maggot (Larva) Kullanılması (Maggot Tedavi)

Kronik yaraların tedavisi zaman olarak uzun süren ve de sıklıkla anatomik ya da fonksiyonel olarak hasarla sonuçlanan bir süreçtir. Doğada bulunan *Lucilia sericata* sineğinin steril hale getirilmiş larvalarının kronik yaraların tedavisinde kullanılması olayı “Maggot Tedavisi” olarak isimlendirilmektedir. *L.sericata* steril maggotları iyileşmeyen yaraların hızlı ve etkili bir yöntemi olarak artan bir eğilimde kullanılmaktadır (83).

İyileşmeyen yaralarda nekrotik doku varlığı bakteri miktarını arttıran, antibiyotiklerin penetrasyonunu önleyen, granülasyon doku oluşumunu ve re-epitelizasyonunu engelleyen etkileri nedeniyle arzu edilmemektedir (84). Başarılı iyileşme için, yara içindeki nekrotik dokuların uzaklaştırılması zorunludur (85). Bu işlem klasik yöntemler olan cerrahi debridman ya da topikal etkenlerin kullanımı ile olmaktadır, ancak her iki yaklaşımın da etkinliği sınırlıdır (86). Bununla birlikte, yeni ya da yeniden ortaya çıkan etkin stratejiler için acil çözümlere gereksinim bulunmaktadır. Birçok klinik çalışma steril *L.sericata* larvalarının uygulanmasıyla debridman, dezenfeksiyon, enfekte mikroorganizmaların hızlıca eliminasyonu ve iyileşme sürecinin hızlandırılmasına katkıda bulunarak iyi sonuçlar doğurduğunu göstermektedir (87-90). Maggot tedavisinin öne çıkan en önemli özelliği, yaradan nekrotik dokunun ayrılması/çıkarılması işlemidir (91). Diğer klasik debridman uygulamalarıyla karşılaştırıldığında, maggot tedavisinin debrisin çıkarılmasıyla daha hızlı iyileşme oranlarına sahip olduğunu desteklemektedir (92, 93). Yarada larvalar proteolitik enzimler, antimikrobiyal

etmenler ve amonyumdan oluşan bir karışımı salgılayarak nekrotik dokunun sıvı hale geçerek sindirilmesine, yaradan bakterinin irrigasyonuna ve yara pH’nın değişimine neden olmaktadır (94, 95). *L.sericata* larvasının ekskresyon/sekresyon (E/S) ürünlerinde doku tamirinde ilk basamağı oluşturan üç tür proteolitik enzim tanımlanmıştır; serin proteazlar, aspartil proteazlar ve metalloproteazlar ki bu enzimlerin rolü oldukça büyüktür (96). Söz konusu tedavi biçimi ABD’de FDA (Amerikan Gıda İlaç Dairesi) onayı almış, gelişmiş batı ülkelerinde de yaygın biçimde kullanılmaktadır. Ülkemizde ise 2002 yılından beri Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA)’da ilk kez başlayan ve devam eden maggot tedavi yöntemi çok çeşitli kronik yaralarda uygulanmış ve sonuçları itibarıyla yararlı ve etkin bulunmuştur (97). İngiltere’deki bir çalışmada, kronik yarası olan 34 hastanın 29’unda (%85) yara debridmanında tatmin edici bir başarı elde edilmiş, geriye kalan beş hastanın ikisinde yetersiz kapamadan, ikisinde larvaların ölümü ve birinde de tolerans olmaması nedeniyle başarısızlık görülmüştür. Bu sonuçlara göre maggot tedavisi kronik ve tekrarlanması gerekli cerrahi debridman durumlarında sağlıklı dokunun korunmasının güç olduğu zor (kronik ve tekrarlanması gerekli cerrahi debridman durumlarında sağlıklı dokunun korunmasının güç olduğu) yaraların yönetiminde tedavi edici bir seçenek olarak düşünülmeli gerektiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, larva tedavisinde larvalar sadece nekrotik dokuyu yedikleri için sağlıklı dokunun korunmasını sağlamaktadır (98). Başka bir çalışmada, hastalara maggot tedavisi (ortalama 16,2±8,6 gün) steril ikinci dönem larvaları içeren paket ile birlikte HBO tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonucunda 19 hastanın (%76) yarasında tam bir debridman sağlanırken, altı hastada kısmi bir debridman oluşmuştur. Özetle; kronik yarası olan hastaların tedavilerinde steril maggot tedavisinin “paket” olarak uygulanmasının pratik olması yanında tedavide etkin olabildiği gözlenmiştir (99). Bu uygulamalar birçok avantajına rağmen, popülaritesi estetik endişelerle sınırlanabilmektedir. Olası dezavantajları kaşıma, gıdıklanma hissi bazen de ağrı olabilmektedir. Ancak dikkatli biçimde yara yerinin kapatılması ve larvaların kapalı halde (steril paket içinde) uygulanması bu tür komplikasyonları kaldırabilmektedir (98). Genelde, hasta ilk uygulamadan sonra çok daha rahat adapte olabilmekte ve tolere edebilmektedir (98). Ama en önemli yarada steril larva uygulanmasıdır.

Sonuç olarak, maggot tedavisi diyabetik ayak ülseri, venöz bacak ülseri, bası ülserleri ve osteomyelit benzeri kronik yaraların debridmanında kullanılmaktadır.

Kronik Yara Tedavisinde Bal Kullanımı (Apiterapi)

Çoğu geleneksel ve tamamlayıcı tedavilerdeki uygulamalarda olduğu gibi balın yara iyileşmesi üzerine olan etkileri halk arasında yüzyıllardır bilinmesine rağmen, bilimsel dayanakları son yıllarda ortaya konmaya başlanmıştır. Çoğunlukla yanık yaraları başta olmak üzere diyabetik ayak yaraları, bası yaraları, travmatik ülserler gibi çok farklı nedenlerle gelişmiş yaralarla yapılan çalışmalarda klinik gözlemler antimikrobiyal etkileri yanında balın yaraları debride ettiği granülasyon dokusunun oluşumunu kolaylaştırdığı, epitelizasyonu arttırdığı ve inflamasyonu azalttığı yönündedir. Bunun yanında balın yüksek viskozitesi dokularda oluşan ödem sıvısının absorpsiyonunu sağlamakta dolayısıyla dokunun kanlanmasında artış gözlenmektedir. Balın antibakteriyel özelliği bakterilerin yaşamasına imkân vermeyen onun hiperosmolaritesi, asiditesi (pH 3,5-5,0), hidrojen peroksit, flavonoid ve fenolik asit salınımına bağlanmaktadır (100-104). Literatürlere

bakıldığında, balın ve propolisin özellikle *Pseudomonas* ve MRSA'yı da içeren patojen mikroorganizmalara karşı etkinliği yüksektir (105-109). Balın yara iyileştirici etkisi onun epidermal migrasyon, makrofajlarla enflamatuvar sitokinleri (TNF-alfa, IL-6, IL-1beta) uyarması ve iz elementleri sağlanmasında yardım etmesi ile ülser yatağındaki nemi muhafaza etmesine bağlanmaktadır (102, 110).

Bal ile yapılan pansuman sonrası yanıklar, bacak ülserleri, deri grefti sonrası, diyabetik ayak ve basınç ülserlerinde kullanıldığı ve oldukça etkin olduğuna dair bulgular elde edilmiştir (82, 111, 112). Türkiye'de basınç ülserleriyle yapılan bir çalışmada, basınç ülserlerinin tedavisinde bal pansumanı ve rivanol+nitrofurazon pansumanının etkinliği karşılaştırılmıştır. Toplam 50 hafta üzerinde yapılan çalışmada 25 basınç ülseri bal, 25 basınç ülseri ise rivanol+ nitrofurazon pansumanı ile 6 hafta boyunca tedavi edilmiştir. İyileşme düzeyi "Basınç Ülseri İyileşme Ölçeği – BÜİÖ" kullanılarak değerlendirilmiş ve 6. hafta sonunda bal pansumanı ile tedavi edilen ülserlerin BÜİÖ puanı anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (113).

Radyasyon mukozitinden korunmada ve küçük yanıklarda balın kullanımının yararlı olduğu görülmektedir. Bununla birlikte geniş, çok merkezli, randomize kontrollü ve en azından tek kör klinik çalışmalara gereksinim bulunmaktadır. Ayrıca, bu çalışmalar yöntemi yeterince açıklayıcı ve yeterli takibi de gösteren özellikte olmalıdır (104).

Bal tedavisinin özellikle diyabetik ayak ülserleri, bası ülserleri ve greft gibi kronik yaralarda uygulamada yeri vardır (82, 114). Günümüzde ticari olarak bal içeren yara bakım ürünleri de mevcuttur. Yine tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğu bası ülserleri gibi kronik yaralarda endikasyon durumlarında gerek enfeksiyonun önlenmesi (yüksek şeker içeriği nedeniyle mikroorganizmaların yaşamasına izin vermemektedir) gerekse de yara iyileşmesinin hızlandırmasına katkısı önemlidir. Kronik yaralarda kullanılacak balın işlem görmemiş (ham) ve γ (gama)-irradiye olması gerekmektedir.

Sonuç olarak, balın yara iyileşmesini hızlandırdığı ve özellikle kronik bacak ülserli hastalarda ağrıyı azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (115). Enfekte, ağrılı, kronik yaralarda (diyabetik ayak ülseri, bacak ülseri, bası ülseri ve greft uygulamalarından sonra) enfeksiyonun önlenmesi, iyileşme sürecinin hızlandırması, ağrının azaltılması amacıyla, ekonomik ve uygulama kolaylığı olması avantajlarıyla alternatif bir seçenek olarak göz önünde tutulmalıdır.

Kronik Yarada Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Hiperbarik oksijen tedavisi seçilmiş kronik yaraların tedavisinde düşünülmesi gereken destek tedavilerinden birisidir. HBO tedavisi 1 ATA'dan daha yüksek (1 ATA=760 mmHg) basınç altında aralıklı olarak %100 oksijen solutma yolu ile yapılan tedavi olarak tanımlanır (73). Hastalar bu tedavi için özel olarak üretilmiş, tek veya çok kişilik basınç odalarında genellikle 2.0-2.4 ATA basınçta %100 oksijen solurlar. Tedavi derinliğinde solunan oksijenin parsiyel basıncı (pO_2) yaklaşık 2000 mmHg, plazmada çözünen oksijen miktarı ise 6ml/dl'dir. Kanda ve dokularda oluşan hiperoksijenasyon HBO tedavisinin temel etki mekanizmasını oluşturmaktadır.

Kronik yarada normal yara iyileşmesinden farklı olarak iyileşmenin sıralı basamaklarında bozulma vardır. Yeterli perfüzyon ve oksijen sunusu burada kritik rol oynar. Kronik hipoksi yara iyileşmesini bozar ve enfeksiyon olasılığını

artırır (116, 117). Fibroblastların replikasyonu ve kollajen sentezlenmesi (118), angiogenez (119), enfeksiyona karşı mücadele (120) ve lökositler tarafından bakterilerin öldürülmesi de oksijen bağımlı yara iyileşme basamaklarındandır (118-120).

HBO tedavisi yarada oksijen eksikliği ve iyileşmeme ile ilgili patofizyolojiyi akut olarak düzeltir. Sağlıklı dokularda da yara iyileşmesi esnasında oksijen ihtiyacının artması sebebi ile göreceli bir hipoksi oluşur. Buradaki hipoksi yara iyileşmesinin pek çok mekanizmasında tetikleyici rol oynar. Kronik yarada ise hipoksi patolojik hal alır ve oksijen sunusu dokuların oksijen ihtiyacını tam olarak karşılayamaz. Bu yaralarda HBO tedavisinin diğer tedavilere destek tedavi olarak eklenip eklenmemesi değerlendirilmelidir.

HBO tedavisinde temel etki yara çevresindeki vaskülarize bağ doku kompartmanında yeterli oksijen sunusunu sağlayıp hipoksik yara çevresini düzeltmektir (121). Böylece genellikle enflamatuvar fazda durmuş olan yara iyileşmesi süreci tekrar başlatılabilmektedir. HBO tedavisi ile nötrofillerin bakteriyi öldürme kapasitesinin arttığı (122) ve bazı antibiyotiklerin potansiyelize olduğu gösterilmiştir (123). Artan çözünmüş oksijen oranı kapillerden üç kat daha uzağa oksijen difüzyonuna sebep olmaktadır (124). Özellikle vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) miktarını ve *Platelet-derived growth factor receptor* (PDGFR) görülmesini artırarak angiogenezi ve granülasyon doku oluşumunu artırır (125, 126). Hiperoksi vazokonstriksiyon yaparak dokularda antiödem etki yapar. Yirmi seans HBO tedavisine devam sonrasında diyabetik ayaklı hasta yara sıvısında nitrik oksit (NO) miktarının arttığı ve bunun granülasyon dokusunu artırdığı ve yara kapanmasını hızlandırdığı bildirilmiştir (127).

Kronik yaralarda HBO tedavisi kullanımı ile ilgili 2012 yılında yapılan Cochrane derlemede toplam 9 kontrollü randomize çalışmada toplam 471 hasta değerlendirilmiştir. Sonuç olarak yazarlar HBO tedavisinin erken dönemde ülserleri etkin bir şekilde iyileştirdiği fakat uzun dönemde bu düzeyde etkili olmadığı görüşünü bildirmişlerdir (128). Sistematik yara bakımı ile ilgili 2014 yılında yapılan bir Cochrane derlemede ise akut yaralarda HBO tedavisinin yerinin olmadığı, diyabetik yaralarda etkin olabildiği, ezilme yaraları ve cilt greftlerinde de HBO tedavisinin iyileşmede etkili olduğu bildirilmiştir (129).

HBO tedavisi öncesinde yaranın etiyojisi belirlenmeli ve buna yönelik tedavi başlanmalıdır. Eş zamanlı olarak standart yara tedavisi yapılmalı, enfeksiyon var ise uygun antibiyotik tedavisi verilmelidir. Yaraya yük bindirilmemeli ve gerekiyorsa yatarak tedavi edilmelidir. Bu tedbirlere rağmen yara iyileşme problemi varsa destek tedaviler düşünülmelidir. HBO tedavisi bu tedavilerden birisidir. Özellikle enfekte yaralar ve hipoksik/iskemik yaralarda HBO tedavisi başlanabilir. Ülkemizde HBO tedavisi maliyet etkin bir tedavidir. Seanslar halinde yapılır, yaranın durumuna göre ortalama 20-30 seans uygulanabilir. Günde 1, haftada 5 seans uygulanır. En sık görülen yan etkisi orta kulak baro travmasıdır (130).

Kronik Yarada Medikal Ozon Uygulaması

Ozon (O₃) üç oksijen atomundan oluşan bir moleküldür. Medikal ozon uygulaması %0,5-5 ozon içeren ozon/oksijen gaz karışımının topikal veya sistemik olarak uygulanmasıdır. Kronik yaralarda topikal uygulama tercih edilir.

Topikal uygulamalar "torbalama" veya ozonlanmış yağın

yara üzerine uygulanmasıdır. Torbalama yönteminde yaranın bulunduğu uzuv ozona dayanıklı sızdırmaz bir torba içine alınır ve içeriye ozon-oksijen gazı verilir. Tedavi 15-20 dakika sürer.

Sistemik uygulama hastadan alınan venöz kanın ozon-oksijen ile karıştırılarak tekrar venöz yoldan verilmesi veya rektal yoldan ozon-oksijen gazı karışımının verilmesidir. Ozon kararsız bir moleküldür, vücuda verildikten kısa bir süre sonra ozon molekülleri oksijene dönüşür. Ozon uygulamasının yara iyileşmesi üzerine olan etkileri tam olarak bilinmemektedir. Topikal ozon uygulamasının yara dokusunda büyüme faktörlerinin (PDGFR, VEGF, TGF- β) miktarını artırdığı gösterilmiştir (131). Ne topikal ne de sistemik ozon uygulamasının yara dokusunda oksijenlenmeyi artırması beklenmemektedir.

Güçlü bir antiseptik olan ozonun diyabetik ayak yaralarında enfeksiyonla mücadelede faydalı olduğunu ileri süren araştırmacılar da vardır (132). Zhang ve ark. yaptığı randomize kontrollü çalışmada, 20 gün boyunca topikal oksijen tedavisi alan non-iskemik diyabetik ayak yarası olan hastalarda iyileşme hızının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu bildirilmiştir (131). Martinez-Sanchez ve ark. yaptıkları randomize kontrollü çalışmada standart tedavinin (n=52) ve standart tedavi+ozon (topikal ve rektal ozon) uygulamasının (n=49) etkinliğini karşılaştırmışlardır (133). Yirmi gün sonunda ozon uygulaması grubundaki hastalarda yara iyileşmesinin daha hızlı olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte tam iyileşme gerçekleşen hasta sayısı her iki grupta da aynı olarak bildirilmiştir. Diğer bir çalışmada Wainstein ve ark. diyabetik ayak yarası olan 61 hastayı ozon uygulaması (n=32) ve plasebo (n=29) gruplarına ayırmıştır (134). Hastaların sadece 34'ü (%56) çalışmayı bitirmiştir. Wainstein ve ark. 5 cm²'den daha küçük yaralarda standart tedaviye eklenen ozon uygulamasının yara iyileşmesini hızlandırdığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte, çalışmaya başlayan tüm hastaların dâhil edildiği analiz (*intention-to-treat analysis*) neticesinde ozon uygulamasının standart tedaviye bir üstünlüğü olmadığı ortaya çıkmaktadır.

Sonuç olarak ozon uygulaması kronik yara tedavisinde standart bir tedavi olarak önerilemez. Hastaların ozon uygulaması gibi alternatif tedaviler nedeniyle standart tedaviler almasının geciktirilmesinden veya engellenmesinden kaçınılmalıdır. Ayrıca ozon uygulamasına bağlı yara iyileşmesinde gecikme, enfeksiyon, ülser gibi ciddi komplikasyonlar gelişebileceği akıldan çıkarılmamalıdır (135).

Kronik Yarada Topikal Oksijen Tedavisi

Topikal oksijen tedavisinin (TOT) kronik yarada kullanımı, hiperbarik oksijen tedavisine olan ilginin arttığı 1950'li yılların sonlarına denk gelmektedir. Bu tedavi bir oksijen kaynağından çevresi sızdırmaz kapalı bir ortam haline getirilen yara yüzeyine %100 oksijenin 1 atmosferik basıncın çok az üzerinde bir basınç altında doğrudan uygulanması ilkesine dayanmaktadır (136).

TOT ile ilgili öne sürülen etki mekanizmaları temelde yara zemininde süregiden hipoksiyi gidermek ve açığa çıkan reaktif oksijen türleri (ROT) üzerinden iyileşme ile ilgili dinamikleri aktive etmek ile ilgilidir. ROT'ların düşük konsantrasyonlarda çeşitli sinyal mekanizmaları üzerinden kollajen I, III ve IV ile TGF- β 1 mRNA'yı tetiklediği (137), fibroblastların miyofibroblast dönüşümünü hızlandırdığı (138), makrofaj ve keratinositlerden VEGF ekspresyonunu indüklediği ileri sürülmüştür (139).

TOT'un etki mekanizmasını ortaya koymayı amaçlayan deneysel çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Bu çalışmalardan bir tanesinde topikal oksijenin yara derinliğine doğru ancak 50-100 mikron kadar difüze olabileceği gösterilmişken (140) diğer bir deneysel modelde 2 mm'ye kadar difüze olabildiği ortaya konmuştur (141). Benzer şekilde TOT ile oksijenin yara çevresindeki kısmi basınç (pO₂) değerlerinde artış sağlanması konusu da tartışmalıdır (142, 143). Bu çelişkiler klinik çalışmalara da yansımış, tutarsız sonuçlar bildirilmiştir (144-147). Diyabetik ayak ülseri bulunan hastalarda TOT kullanımı ile ilgili bugüne kadar gerçekleştirilen 2 adet randomize kontrollü çalışmadan bir tanesinde yara iyileşme süreleri kıyaslanmış ve daha önceden çeşitli olgu serilerinden bildirilen verilerin aksine, TOT tedavisi alan hastalarda (n=12), almayanlara (n=16) kıyasla iyileşme süresi daha uzun bulunmuştur (148). Daha güncel bir çalışmada ise 4 hafta boyunca TOT gören hastalarda kontrol grubuna kıyasla yara çapının anlamlı düzeyde daha fazla gerilediği gösterilmiştir [%87 (Aralık %55,7-100) vs %46 (Aralık %15 - 99); p< 0.05] (149).

Sonuç olarak, TOT'un yara tedavisinde kullanımı halen tartışmalı bir konudur.

- Topikal oksijenin kemiğe difüze olmadığı kabul edilmektedir, dolayısıyla Wagner grade 3 ve üstü olarak sınıflandırılan diyabetik ayak yaralarında etkili olmayacağı öngörülmektedir,
- Wagner grade 1 ve 2 olarak sınıflandırılan yaralarda ise standart yara bakım ilkeleri ile çoğunlukla tedaviye yanıt alınmakta ve ileri tedavi seçeneklerine gereksinim duyulmamaktadır. Diğer bir kronik yara grubu olan venöz staz ülserleri üzerinde ise yeterli çalışma bulunmamaktadır. Topikal oksijen tedavisinden fayda görebilecek seçilmiş bir hasta grubu ortaya koymayı amaçlayan, randomize kontrollü, geniş katımlı çalışmalardan güvenilir veriler elde edilinceye kadar TOT' un kronik yaralarda rutin kullanımı önerilemez.

Kronik Yarada Ağrı Yönetimi

Ağrı, kronik yarası bulunan hastalarda sıklıkla görülen şikâyetlerden biridir. Ağrı akut veya kronik olabilir. Yaraya her temasta, pansuman değiştirilmesi esnasında, yaranın temizlenmesi veya debride edilmesi gibi manipülasyonlarda akut yara ağrısı meydana gelebilmektedir. Kronik yara ağrısı evveliyatı olan bir semptomdur. İstirahatte olabildiği gibi pansumanın değiştirilmesi ve çevrilmesi gibi yarayla ilgili prosedürler esnasında oluşabilmektedir (150). Kronik ağrı, fiziksel aktivite, uyku ve sosyal hayat gibi günlük yaşam üzerine olan önemli olumsuz etkilerinden dolayı yaşam kalitesini etkilemektedir (151). Kronik yarada ağrı göz ardı edilmemeli ve tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir (152). Yara bölgesinde ağrının artması, tedaviyi gerektirebilecek bir komplikasyon göstergesi olabilir (153). Değerlendirme için çeşitli ağrı ölçüm skalaları kullanılabilir (vizüel analog skala, numerik ağrı skalası, yüz ağrı skalası, vizüel değerlendirme skalası gibi) (154). Bu skalalar arasında vizüel analog skala (VAS) en sık tercih edilenidir, fakat kognitif ve iletişim zorluğu olan hastalarda VAS'ı kullanmak güçtür. Böyle hastalarda yüz ağrı skalası tercih edilebilir. Bazı olgularda ağrıyı değerlendirmenin en kolay yolu hastaya "ağrı daha iyi mi, kötü mü yoksa aynı mı?" diye sormaktır ve değişiklikleri kayıt etmektir (155).

Kronik yarada ağrı yönetiminin etkili olabilmesi için

farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi yöntemlerinin her ikisini de içeren sistemik yaklaşımlar gereklidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) uygun bir ajanın seçiminde ağrının tipi (nöroseptif veya nöropatik) ve şiddeti (hafif, orta veya şiddetli) gibi basamak tedavi önerilerini temel alan yaklaşımı önermektedir (156).

Farmakolojik tedavi yaklaşımları: Farmakoterapi ağrı yönetiminde ana dayanak noktası olmaya devam etmektedir. Bu yöntemde ilaç tedavisi düşük dozdan başlanmalı ve yavaş titre edilmelidir. Nöroseptif ağrıya doku hasarı sonucu ağrı reseptörlerin direk stimülasyonu sebep olmaktadır. Keskin, hafif, sızı, zonklama veya kemirici şeklinde tarif edilir.

DSÖ basamak tedavisinde;

- Hafif (VAS:1-3) / orta (VAS:4-6) şiddetteki ağrılarda non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) veya asetaminofen ile birlikte veya olmadan zayıf opioidlerin (kodein veya tramadol gibi) kullanımını,
- Ciddi (VAS:>6) veya inatçı ağrılarda güçlü opioidlerin (morfin, hidromorfon, oksikodon, fentanil ve buprenorfin) çeşitli yollardan kullanımını (oral, subkutanöz, intravenöz, transdermal ve nöraksiyal) önermektedir.
- İlaç tedavisine cevap vermeyen ağrılarda 4. basamak olarak girişimsel işlemler eklenebilir (157).

GATA Tıp Fakültesi Hastanesi Anestezi kliniğinde girişimsel olarak epidural kateter ve torakal/lumbal sempatik ganglion radyofrekans termokoagülasyon yöntemleri uygulanmaktadır. Bu girişimsel yöntemlerin uygulandığı hastalarda hem ağrı kontrolü sağlanmış olmakta hem de vazodilatasyon sonucu yara bölgesinin kan akımının artmasıyla yaranın iyileşmesine katkı sağlanmış olmaktadır.

Nöropatik ağrı periferik ve santral sinir sisteminin sensitizasyonu ve hasarı sonucu oluşmaktadır. Yanıcı, bıçak tarzında, keskin ve elektrik çarpması ve iğne batması şeklinde tarif edilir. Bu hastalar da hiperaljezi ve alodini bulguları mevcuttur. Nöropatik ağrıya adjuvan ilaçların eklenmesi gerekmektedir. Adjuvan tedavi olarak üç sınıf ilaç önerilmektedir:

- Antidepresanlar (trisiklik antidepresanlar ve serotonin ve norepinefrin reuptake inhibitörleri)
- Kalsiyum kanal α_2 delta ligandları (gabapentin, pregabalin)
- Topikal lidokain (158).

Non-farmakolojik tedavi yaklaşımları: Kronik yarada optimal ağrı tedavisi için non-farmakolojik yaklaşımlar da dikkate alınmalıdır. Bilimsel kanıtlar yetersiz olmasına rağmen non-farmakolojik yaklaşımlar müzik tedavisi, doğal ürünler, fiziksel aktiviteler ve dinlenme, pozisyon verme veya fiziksel modaliteler olarak yerini almaktadır. Topikal ajanlar (topikal morfin, EMLA) ve pansuman kronik yara ağrısını azaltmada önemli rol oynamaktadır (156).

Kronik Yarada Gelecek Hedefler ve Stratejiler

Yara tedavisi ile ilgili çalışmalara bakıldığında gelecekte gen ve kök hücre tedavilerinin ön plana çıkacağı tahmin edilmektedir. Cilt yaraları doğrudan ulaşım kolaylığı nedeniyle gen tedavisi için uygundur. Gen transferi için kullanılan yöntemler arasında çıplak DNA, viral transfeksiyon, yüksek basınçlı enjeksiyon ve lipozomlar sayılabilir.

Gu ve ark. hepatosit büyüme faktörünün iki farklı izoformunu eksprese eden çıplak DNA parçalarını kritik bacak iskemisi olan hastalarda bacak veya baldır kasları içine enjekte etmişlerdir (159). Üç aylık takip sonunda hastaların ağrılarında azalma ve doku parsiyel oksijen basınçlarında artma tespit edildiği ayrıca yarası olan 9 hastanın 6'sının yarasında iyileşme gözlemlendiği tespit etmişlerdir. Diğer bir çalışmada ise fibroblast büyüme faktörü içeren viral vektör aracılığı ile yapılan gen tedavisi sonrası kritik bacak iskemisi olan hastalarda ağrıda azalma ve yürüme mesafesinde artma tespit edildiği bildirilmiştir (160). Diğer taraftan Belch ve arkadaşlarının yaptığı prospektif randomize kontrollü çalışmada kas içi non-viral 1 fibroblast büyüme faktörü enjeksiyonun amputasyonsuz yaşam süresi üzerine bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (161). Özellikle büyüme faktörlerini içeren gen tedavilerinde, immunolojik ve toksik yan etkiler ve tümör büyümesi, gen tedavisine bağlı riskler olarak ortaya çıkmaktadır (162).

Kök hücreler değişime uğramadan bölünme ve özelleşmiş birçok hücre tipine diferansiyasyon olma kapasitesine sahiptir. Kemik iliğinden elde edilen kök hücrelerin anjiyogenezi uyarmak açısından kullanımı ön plana çıkmaktadır (163). Bu konuda yapılan çalışmalarda olumlu neticeler bildirilmiştir (164). Kemik iliği dışında önemli bir kök hücre kaynağı ise yağ dokusudur. Yağ dokusunun temininin kemik iliğinden daha kolay olması nedeniyle son yıllarda yağ dokusu kaynaklı kök hücreleri içeren çok sayı prelinik çalışma yapılmıştır. Prelinik çalışmaların çokluğuna rağmen kök hücrelerin yara tedavisinde kullanımı ile ilgili klinik çalışmaların sayısı çok azdır (165). Özellikle kök hücrelerin yaraya transferi için özel araçların bulunması konusunda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gen ve kök hücre tedavisi çalışmaları henüz erken faz aşamalarında. Bu tedavilerin etkinliklerinin ve güvenliliklerinin araştırılacağı daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak;

Kronik yaralar gerek hastalarda oluşturdukları olumsuz etkiler, gerekse sağlık sistemine getirdiği külfet açısından tüm gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlar için büyük bir sorundur. Tedavileri zor ve zahmetlidir. Ülkelerin sağlık politikası olarak kronik yaralarla ilgili eğitimlerin verilmesi yeni vakaların oluşumunu azaltacaktır. Daha aktif bir yaşam tarzı, sağlıklı beslenme, sigarayı bırakma ve koruyucu hekimlikle insanlar daha kaliteli ve konforlu bir yaşam sürebilir ve bu sayede kronik yara sıklığı önemli oranda azaltılabilir.

Kaynaklar

1. Branski LK, Gauglitz GG, Herndon DN, Jeschke MG. A review of gene and stem cell therapy in cutaneous wound healing. Burns : journal of the International Society for Burn Injuries. 2009;35(2):171-80. Epub 2008/07/08.
2. You HJ, Han SK. Cell therapy for wound healing. Journal of Korean medical science. 2014;29(3):311-9. Epub 2014/03/13.
3. Falanga V. Chronic wounds: pathophysiologic and experimental considerations. The Journal of investigative dermatology. 1993;100(5):721-5. Epub 1993/05/01.
4. Mustoe TA, O'Shaughnessy K, Kloeters O. Chronic

wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006;117(7 Suppl):35S-41S. Epub 2006/06/27.

5. Goldstein LJ. Hyperbaric oxygen for chronic wounds. *Dermatologic therapy*. 2013;26(3):207-14. Epub 2013/06/08.
6. McCarty SM, Percival SL. Proteases and Delayed Wound Healing. *Advances in wound care*. 2013;2(8):438-47. Epub 2014/04/02.
7. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *Jama*. 2005;293(2):217-28. Epub 2005/01/13.
8. Werdin F, Tennenhaus M, Schaller HE, Rennekampff HO. Evidence-based management strategies for treatment of chronic wounds. *Eplasty*. 2009;9:e19. Epub 2009/07/07.
9. Alguire PC, Mathes BM. Chronic venous insufficiency and venous ulceration. *Journal of general internal medicine*. 1997;12(6):374-83. Epub 1997/06/01.
10. White-Chu EF, Conner-Kerr TA. Overview of guidelines for the prevention and treatment of venous leg ulcers: a US perspective. *Journal of multidisciplinary healthcare*. 2014;7:111-7. Epub 2014/03/07.
11. Herschthal J, Kirsner RS. Current management of venous ulcers: an evidence-based review. *Surgical technology international*. 2008;17:77-83. Epub 2008/09/20.
12. Goodfield MJ. A relative thrombocytosis and elevated mean platelet volume are features of gravitational disease. *The British journal of dermatology*. 1986;115(5):521-8. Epub 1986/11/01.
13. Cushing CA, Phillips LG. Evidence-based medicine: pressure sores. *Plastic and reconstructive surgery*. 2013;132(6):1720-32. Epub 2013/11/28.
14. www.npuap.org. National Pressure Ulcer Advisory Panel. Updated staging system. [updated (Accessed on December 02, 2008); cited (Accessed on December 02, 2008)].
15. Donini LM, De Felice MR, Tagliaccola A, De Bernardini L, Cannella C. Nutritional status and evolution of pressure sores in geriatric patients. *The journal of nutrition, health & aging*. 2005;9(6):446-54. Epub 2006/01/06.
16. Frias Soriano L, Lage Vazquez MA, Maristany CP, Xandri Graupera JM, Wouters-Wesseling W, Wagenaar L. The effectiveness of oral nutritional supplementation in the healing of pressure ulcers. *Journal of wound care*. 2004;13(8):319-22. Epub 2004/10/08.
17. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound repair and regeneration* : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society. 2003;11 Suppl 1:S1-28. Epub 2003/03/26.
18. Tsourdi E, Barthel A, Rietzsch H, Reichel A, Bornstein SR. Current aspects in the pathophysiology and treatment of chronic wounds in diabetes mellitus. *BioMed research international*. 2013;2013:385641. Epub 2013/05/09.
19. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes care*. 2008;31(8):1679-85. Epub 2008/07/30.
20. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(1):193-203. Epub 2008/10/24.
21. Maier HM, Ilich JZ, Kim JS, Spicer MT. Nutrition supplementation for diabetic wound healing: a systematic review of current literature. *Skinmed*. 2013;11(4):217-24; quiz 24-5. Epub 2013/09/24.
22. Arnold M, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006;117(7 Suppl):42S-58S. Epub 2006/06/27.
23. Reddy M. Skin and wound care: important considerations in the older adult. *Advances in skin & wound care*. 2008;21(9):424-36; quiz 37-8. Epub 2008/09/05.
24. Pineda C, Espinosa R, Pena A. Radiographic imaging in osteomyelitis: the role of plain radiography, computed tomography, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and scintigraphy. *Seminars in plastic surgery*. 2009;23(2):80-9. Epub 2010/06/23.
25. Tuncel E. In: Tuncel E, editor. *Diagnostik Radyoloji Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi*; 1983 p. 710-3.
26. Bureau NJ, Chhem RK, Cardinal E. Musculoskeletal infections: US manifestations. *Radiographics* : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 1999;19(6):1585-92. Epub 1999/11/11.
27. Schauwecker DS. The scintigraphic diagnosis of osteomyelitis. *AJR American journal of roentgenology*. 1992;158(1):9-18. Epub 1992/01/01.
28. Erdost Ş, Çetinkale O. Yara Bakımı ve Tedavisi. *Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri* 2008.
29. Demiralp BA, Ateşalp S, Bek D, Baykal B. Alt Ekstremitte Kronik Periferik Arter Tıkanıklıklarında Amputasyon Prensipleri. *Journal Of Arthroplasty & Arthroscopic Surgery*. 2003;4(14):241-7.
30. Weck M, Slesacek T, Rietzsch H, Munch D, Nanning T, Paetzold H, et al. Noninvasive management of the diabetic foot with critical limb ischemia: current options and future perspectives. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*. 2011;2(6):247-55. Epub 2012/11/14.
31. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *Journal of vascular surgery*. 1997;26(3):517-38. Epub 2013/05/09.

1997/10/06.

32. Fontaine R, Kim M, Kieny R. [Surgical treatment of peripheral circulation disorders]. *Helvetica chirurgica acta*. 1954;21(5-6):499-533. Epub 1954/12/01. Die chirurgische Behandlung der peripheren Durchblutungsstörungen.
33. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Tedavi Kılavuzu. 2008.
34. Rana MA, Gloviczki P. Endovascular interventions for infrapopliteal arterial disease: an update. *Seminars in vascular surgery*. 2012;25(1):29-34. Epub 2012/05/19.
35. Bae JI, Won JH, Han SH, Lim SH, Hong YS, Kim JY, et al. Endovascular revascularization for patients with critical limb ischemia: impact on wound healing and long term clinical results in 189 limbs. *Korean journal of radiology : official journal of the Korean Radiological Society*. 2013;14(3):430-8. Epub 2013/05/22.
36. Drenkard E. Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Microbes and infection / Institut Pasteur*. 2003;5(13):1213-9. Epub 2003/11/19.
37. Bjarnsholt T, Jensen PO, Burmolle M, Hentzer M, Haagensen JA, Hougen HP, et al. *Pseudomonas aeruginosa* tolerance to tobramycin, hydrogen peroxide and polymorphonuclear leukocytes is quorum-sensing dependent. *Microbiology*. 2005;151(Pt 2):373-83. Epub 2005/02/09.
38. Wall IB, Davies CE, Hill KE, Wilson MJ, Stephens P, Harding KG, et al. Potential role of anaerobic cocci in impaired human wound healing. Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society. 2002;10(6):346-53. Epub 2002/11/28.
39. Rayment EA, Upton Z. Finding the culprit: a review of the influences of proteases on the chronic wound environment. *The international journal of lower extremity wounds*. 2009;8(1):19-27. Epub 2009/01/24.
40. Coskun O, Savasci U, Karakas A, Simsek K, Avci IY, Sari S, et al. Evaluation of Diabetic Foot Infections in Elderly Patients. *Türk J Geriatr*. 2013;16(4):359-64.
41. Lipsky BA, Hoey C. Topical antimicrobial therapy for treating chronic wounds. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;49(10):1541-9. Epub 2009/10/22.
42. Storm-Versloot MN, Vos CG, Ubbink DT, Vermeulen H. Topical silver for preventing wound infection. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(3):CD006478. Epub 2010/03/20.
43. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;54(12):e132-73. Epub 2012/05/24.
44. Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *The New England journal of medicine*. 1994;331(13):854-60. Epub 1994/09/29.
45. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;39(7):885-910. Epub 2004/10/09.
46. Jeandrot A, Richard JL, Combescure C, Jourdan N, Finge S, Rodier M, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations to distinguish mildly infected from non-infected diabetic foot ulcers: a pilot study. *Diabetologia*. 2008;51(2):347-52. Epub 2007/10/16.
47. Joseph WS, Axler DA. Microbiology and antimicrobial therapy of diabetic foot infections. *Clinics in podiatric medicine and surgery*. 1990;7(3):467-81. Epub 1990/07/01.
48. Urbancic-Rovan V, Gubina M. Bacteria in superficial diabetic foot ulcers. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2000;17(11):814-5. Epub 2000/12/29.
49. Ramakant P, Verma AK, Misra R, Prasad KN, Chand G, Mishra A, 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(1):58-64. Epub 2010/09/14.
50. 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(9498):1695-703. Epub 2005/11/18.
51. Shakil S, Khan AU. Infected foot ulcers in male and female diabetic patients: a clinico-bioinformative study. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2010;9:2. Epub 2010/01/15.
52. Karchmer AW, Gibbons GW. Foot infections in diabetes: evaluation and management. *Current clinical topics in infectious diseases*. 1994;14:1-22. Epub 1994/01/01.
53. Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;47(4):519-27. Epub 2008/07/10.
54. Rajbhandari SM, Sutton M, Davies C, Tesfaye S, Ward JD. 'Sausage toe': a reliable sign of underlying osteomyelitis. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2000;17(1):74-7. Epub 2000/02/26.
55. Butalia S, Palda VA, Sargeant RJ, Detsky AS, Mourad O. Does this patient with diabetes have osteomyelitis of the lower extremity? *Jama*. 2008;299(7):806-13. Epub 2008/02/21.
56. Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA, Hanley ME, Ahroni JH. Outpatient management of uncomplicated lower-

- extremity infections in diabetic patients. Archives of internal medicine. 1990;150(4):790-7. Epub 1990/04/01.
57. Trautner C, Haastert B, Mauckner P, Gatzke LM, Giani G. Reduced incidence of lower-limb amputations in the diabetic population of a German city, 1990-2005: results of the Leverkusen Amputation Reduction Study (LARS). Diabetes care. 2007;30(10):2633-7. Epub 2007/07/24.
 58. Peters EJ, Lipsky BA, Berendt AR, Embil JM, Lavery LA, Senneville E, et al. A systematic review of the effectiveness of interventions in the management of infection in the diabetic foot. Diabetes/metabolism research and reviews. 2012;28 Suppl 1:142-62. Epub 2012/02/01.
 59. Lipsky BA, Peters EJ, Senneville E, Berendt AR, Embil JM, Lavery LA, et al. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. Diabetes/metabolism research and reviews. 2012;28 Suppl 1:163-78. Epub 2012/02/01.
 60. Lipsky BA, Baker PD, Landon GC, Fernau R. Antibiotic therapy for diabetic foot infections: comparison of two parenteral-to-oral regimens. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 1997;24(4):643-8. Epub 1997/04/01.
 61. Garibaldi RA, Brodine S, Matsumiya S. Infections among Patients in Nursing-Homes - Policies, Prevalence, and Problems. New Engl J Med. 1981;305(13):731-5.
 62. Thomas DR. Prevention and treatment of pressure ulcers: what works? what doesn't? Cleveland Clinic journal of medicine. 2001;68(8):704-7, 10-14, 17-22. Epub 2001/08/21.
 63. Brown NK, Thompson DJ. Nontreatment of fever in extended-care facilities. The New England journal of medicine. 1979;300(22):1246-50. Epub 1979/05/31.
 64. Robson MC, Mannari RJ, Smith PD, Payne WG. Maintenance of wound bacterial balance. American journal of surgery. 1999;178(5):399-402. Epub 1999/12/28.
 65. Rockville MD. Treatment of pressure ulcers. Clinical Practice Guideline Number 15. Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, ; 1994.
 66. DeHart D. Osteomyelitis associated with pressure sores. Archives of internal medicine. 1994;154(21):2501. Epub 1994/11/14.
 67. Wall BM, Mangold T, Huch KM, Corbett C, Cooke CR. Bacteremia in the chronic spinal cord injury population: risk factors for mortality. The journal of spinal cord medicine. 2003;26(3):248-53. Epub 2004/03/05.
 68. Bryan CS, Dew CE, Reynolds KL. Bacteremia associated with decubitus ulcers. Archives of internal medicine. 1983;143(11):2093-5. Epub 1983/11/01.
 69. Simon DA, Dix FP, McCollum CN. Management of venous leg ulcers. BMJ. 2004;328(7452):1358-62. Epub 2004/06/05.
 70. O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG, Martyn-St James M, Richardson R. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. The Cochrane database of systematic reviews. 2014;1:CD003557. Epub 2014/01/11.
 71. Desai KK, Hahn E, Pulikkottil B, Lee E. Negative pressure wound therapy: an algorithm. Clinics in plastic surgery. 2012;39(3):311-24. Epub 2012/06/27.
 72. Huang C, Leavitt T, Bayer LR, Orgill DP. Effect of negative pressure wound therapy on wound healing. Current problems in surgery. 2014;51(7):301-31. Epub 2014/06/18.
 73. Durham N.C. Hyperbaric oxygen therapy indications. In: LB G, editor. The Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report 12th edition ed: Undersea and Hyperbaric Medical Society.
 74. Demir A, Demirtaş Y, Çifci M, Öztürk N, Karacalar A. Topikal negatif basınç (vakum yardımlı kapama [VAC]) uygulamalarımız. . Türk Plastik Rekonstr Est Cer Derg. 2006;14:171-7.
 75. Orgill DP, Bayer LR. Negative pressure wound therapy: past, present and future. International wound journal. 2013;10 Suppl 1:15-9. Epub 2013/11/21.
 76. Kieser DC, Roake JA, Hammond C, Lewis DR. Negative pressure wound therapy as an adjunct to compression for healing chronic venous ulcers. Journal of wound care. 2011;20(1):35-7. Epub 2011/02/01.
 77. Molnar JA, DeFranzo AJ, Marks MW. Single-stage approach to skin grafting the exposed skull. Plastic and reconstructive surgery. 2000;105(1):174-7. Epub 2000/01/08.
 78. Scherer LA, Shiver S, Chang M, Meredith JW, Owings JT. The vacuum assisted closure device: a method of securing skin grafts and improving graft survival. Arch Surg. 2002;137(8):930-3; discussion 3-4. Epub 2002/07/31.
 79. Llanos S, Danilla S, Barraza C, Armijo E, Pineros JL, Quintas M, et al. Effectiveness of negative pressure closure in the integration of split thickness skin grafts: a randomized, double-masked, controlled trial. Annals of surgery. 2006;244(5):700-5. Epub 2006/10/25.
 80. Moisidis E, Heath T, Boorer C, Ho K, Deva AK. A prospective, blinded, randomized, controlled clinical trial of topical negative pressure use in skin grafting. Plastic and reconstructive surgery. 2004;114(4):917-22. Epub 2004/10/07.
 81. Kanakaris NK, Thanasis C, Keramaris N, Kontakis G, Granick MS, Giannoudis PV. The efficacy of negative pressure wound therapy in the management of lower extremity trauma: review of clinical evidence. Injury. 2007;38 Suppl 5:S9-18. Epub 2007/11/30.
 82. Moghazy AM, Shams ME, Adly OA, Abbas AH, El-Badawy MA, Elsakka DM, et al. The clinical and cost effectiveness of bee honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. Diabetes research and clinical practice. 2010;89(3):276-81. Epub 2010/07/22.

83. Gray M. Is larval (maggot) debridement effective for removal of necrotic tissue from chronic wounds? *Journal of wound, ostomy, and continence nursing : official publication of The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society / WOCN*. 2008;35(4):378-84. Epub 2008/07/19.
84. Ramundo J, Gray M. Enzymatic wound debridement. *Journal of wound, ostomy, and continence nursing: official publication of The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society / WOCN*. 2008;35(3):273-80. Epub 2008/05/23.
85. Steed DL. Debridement. *American journal of surgery*. 2004;187(5A):71S-4S. Epub 2004/05/19.
86. Back DA, Scheuermann-Poley C, Willy C. Recommendations on negative pressure wound therapy with instillation and antimicrobial solutions - when, where and how to use: what does the evidence show? *International wound journal*. 2013;10 Suppl 1:32-42. Epub 2013/11/21.
87. Parnes A, Lagan KM. Larval therapy in wound management: a review. *International journal of clinical practice*. 2007;61(3):488-93. Epub 2007/02/23.
88. Zarchi K, Jemec GB. The efficacy of maggot debridement therapy--a review of comparative clinical trials. *International wound journal*. 2012;9(5):469-77. Epub 2012/01/18.
89. Tian X, Liang XM, Song GM, Zhao Y, Yang XL. Maggot debridement therapy for the treatment of diabetic foot ulcers: a meta-analysis. *Journal of wound care*. 2013;22(9):462-9. Epub 2013/09/06.
90. Wilasrusmee C, Marjareonrungrung M, Eamkong S, Attia J, Poprom N, Jirasisrithum S, et al. Maggot therapy for chronic ulcer: a retrospective cohort and a meta-analysis. *Asian journal of surgery / Asian Surgical Association*. 2014;37(3):138-47. Epub 2014/01/03.
91. Nigam Y, Bexfield A, Thomas S, Ratcliffe NA. Maggot therapy: the science and implication for CAM part II-maggots combat infection. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. 2006;3(3):303-8. Epub 2006/09/05.
92. Sherman RA. Maggot versus conservative debridement therapy for the treatment of pressure ulcers. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2002;10(4):208-14. Epub 2002/08/23.
93. Whitaker IS, Twine C, Whitaker MJ, Welck M, Brown CS, Shandall A. Larval therapy from antiquity to the present day: mechanisms of action, clinical applications and future potential. *Postgraduate medical journal*. 2007;83(980):409-13. Epub 2007/06/07.
94. Cerovsky V, Zdarek J, Fucik V, Monincova L, Voburka Z, Bem R. Lucifensin, the long-sought antimicrobial factor of medicinal maggots of the blowfly *Lucilia sericata*. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2010;67(3):455-66. Epub 2009/11/19.
95. Chan DC, Fong DH, Leung JY, Patil NG, Leung GK. Maggot debridement therapy in chronic wound care. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine*. 2007;13(5):382-6. Epub 2007/10/05.
96. Chambers L, Woodrow S, Brown AP, Harris PD, Phillips D, Hall M, et al. Degradation of extracellular matrix components by defined proteinases from the greenbottle larva *Lucilia sericata* used for the clinical debridement of non-healing wounds. *The British journal of dermatology*. 2003;148(1):14-23. Epub 2003/01/22.
97. Tanyuksel M, Araz E, Dundar K, Uzun G, Gumus T, Altın B, et al. Maggot debridement therapy in the treatment of chronic wounds in a military hospital setup in Turkey. *Dermatology*. 2005;210(2):115-8. Epub 2005/02/23.
98. Turkmen A, Graham K, McGrouther DA. Therapeutic applications of the larvae for wound debridement. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2010;63(1):184-8. Epub 2009/01/10.
99. Tanyüksel M, Koru Ö, Araz E, Kılbaş HZG, Yıldız Ş, Alaca R, et al. Kronik Yaraların Tedavisinde Steril *Lucilia sericata* Larva Uygulamaları. *Gulhane Med J*. 2014;56(4):218-22.
100. Efem SE. Clinical observations on the wound healing properties of honey. *The British journal of surgery*. 1988;75(7):679-81. Epub 1988/07/01.
101. French VM, Cooper RA, Molan PC. The antibacterial activity of honey against coagulase-negative staphylococci. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2005;56(1):228-31. Epub 2005/06/09.
102. Simon A, Traynor K, Santos K, Blaser G, Bode U, Molan P. Medical honey for wound care--still the 'latest resort'? *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. 2009;6(2):165-73. Epub 2008/10/29.
103. Langemo DK, Hanson D, Anderson J, Thompson P, Hunter S. Use of honey for wound healing. *Advances in skin & wound care*. 2009;22(3):113-8. Epub 2009/02/28.
104. Song JJ, Salcido R. Use of honey in wound care: an update. *Advances in skin & wound care*. 2011;24(1):40-4; quiz 5-6. Epub 2010/12/15.
105. Cooper RA, Halas E, Molan PC. The efficacy of honey in inhibiting strains of *Pseudomonas aeruginosa* from infected burns. *The Journal of burn care & rehabilitation*. 2002;23(6):366-70. Epub 2002/11/15.
106. Kılıç A, Baysallar M, Besirbellioglu B.A, Salih B, Sorkun K, Tanyuksel M. In vitro antimicrobial activity of propolis against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Annals Microbiology*. 2005;55:113-7.
107. Kılıç A, Uçar M, Baysallar M, Salih B, Sorkun K, Yıldırım ŞT, et al. Antimicrobial effects of propolis and honey samples collected from some regions of Turkey. *AJCI*. 2007;1(4):213-8.
108. Bonn D. Sweet solution to superbug infections? *The Lancet Infectious diseases*. 2003;3(10):608. Epub 2003/10/16.

109. Kwakman PH, de Boer L, Ruyter-Spira CP, Creemers-Molenaar T, Helsper JP, Vandenbroucke-Grauls CM, et al. Medical-grade honey enriched with antimicrobial peptides has enhanced activity against antibiotic-resistant pathogens. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2011;30(2):251-7. Epub 2010/10/12.
110. Tonks AJ, Dudley E, Porter NG, Parton J, Brazier J, Smith EL, et al. A 5.8-kDa component of manuka honey stimulates immune cells via TLR4. *Journal of leukocyte biology*. 2007;82(5):1147-55. Epub 2007/08/07.
111. Subrahmanyam M. Honey impregnated gauze versus polyurethane film (OpSite) in the treatment of burns--a prospective randomised study. *British journal of plastic surgery*. 1993;46(4):322-3. Epub 1993/06/01.
112. Emsen IM. A different and safe method of split thickness skin graft fixation: medical honey application. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2007;33(6):782-7. Epub 2007/07/03.
113. Yapucu Gunes U, Eser I. Effectiveness of a honey dressing for healing pressure ulcers. *Journal of wound, ostomy, and continence nursing* : official publication of The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society / WOCN. 2007;34(2):184-90. Epub 2007/04/07.
114. Kamaratos AV, Tzirogiannis KN, Irakliou SA, Panoutsopoulos GI, Kanellos IE, Melidonis AI. Manuka honey-impregnated dressings in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. *International wound journal*. 2014;11(3):259-63. Epub 2012/09/19.
115. Mayer A, Slezak V, Takac P, Olejnik J, Majtan J. Treatment of non-healing leg ulcers with honeydew honey. *Journal of tissue viability*. 2014;23(3):94-7. Epub 2014/09/05.
116. Niinikoski J. Effect of oxygen supply on wound healing and formation of experimental granulation tissue. *Acta physiologica Scandinavica Supplementum*. 1969;334:1-72. Epub 1969/01/01.
117. Hopf HW, Hunt TK, West JM, Blomquist P, Goodson WH, 3rd, Jensen JA, et al. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg*. 1997;132(9):997-1004; discussion 5. Epub 1997/09/25.
118. Hunt TK, Pai MP. The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1972;135(4):561-7. Epub 1972/10/01.
119. Hopf HW, Gibson JJ, Angeles AP, Constant JS, Feng JJ, Rollins MD, et al. Hyperoxia and angiogenesis. Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society. 2005;13(6):558-64. Epub 2005/11/15.
120. Greif R, Akca O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. *The New England journal of medicine*. 2000;342(3):161-7. Epub 2000/01/20.
121. Durham NC, Gesell LB. Hyperbaric oxygen therapy indications 12th edition. Undersea and Hyperbaric Medical Society.
122. Mader JT, Brown GL, Guckian JC, Wells CH, Reinartz JA. A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits. *The Journal of infectious diseases*. 1980;142(6):915-22. Epub 1980/12/01.
123. Adams KR, Mader JT. Aminoglycoside potentiation with adjunctive hyperbaric oxygen therapy in experimental ps. *Aeruginosa osteomyelitis Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc.* , 1987.
124. Krogh A. The number and distribution of capillaries in muscles with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. *The Journal of physiology*. 1919;52(6):409-15. Epub 1919/05/20.
125. 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. Epub 2000/11/14.
126. Bonomo SR, Davidson JD, Yu Y, Xia Y, Lin X, Mustoe TA. Hyperbaric oxygen as a signal transducer: upregulation of platelet derived growth factor-beta receptor in the presence of HBO2 and PDGF. *Undersea & hyperbaric medicine : journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc.* 1998;25(4):211-6. Epub 1999/01/12.
127. Boykin JV, Jr., Baylis C. Hyperbaric oxygen therapy mediates increased nitric oxide production associated with wound healing: a preliminary study. *Advances in skin & wound care*. 2007;20(7):382-8. Epub 2007/07/11.
128. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;4:CD004123. Epub 2012/04/20.
129. Ubbink DT, Santema TB, Stoekenbroek RM. Systemic wound care: a meta-review of cochrane systematic reviews. *Surgical technology international*. 2014;24:99-111. Epub 2014/04/05.
130. Davis JS. Hyperbaric oxygen therapy *J Intensive Care Med*. 1989;4:55-7.
131. 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. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2014;2014:273475. Epub 2014/08/05.
132. Fontes B, Cattani Heimbecker AM, de Souza Brito G, Costa SF, van der Heijden IM, Levin AS, et al. Effect of low-dose gaseous ozone on pathogenic bacteria. *BMC infectious diseases*. 2012;12:358. Epub 2012/12/20.
133. Martinez-Sanchez G, Al-Dalain SM, Menendez S, Re L, Giuliani A, Candelario-Jalil E, et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *European*

- journal of pharmacology. 2005;523(1-3):151-61. Epub 2005/10/04.
134. Wainstein J, Feldbrin Z, Boaz M, Harman-Boehm I. Efficacy of ozone-oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes technology & therapeutics*. 2011;13(12):1255-60. Epub 2011/07/15.
 135. Mutluoglu M, Karabacak E, Karagoz H, Uzun G, Ay H. Topical ozone and chronic wounds: improper use of therapeutic tools may delay wound healing. *North American journal of medical sciences*. 2012;4(11):615-6. Epub 2012/11/28.
 136. Piantadosi CA. Topical oxygen is not hyperbaric oxygen (HBO2). *Undersea & hyperbaric medicine : journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc*. 2003;30(4):267-9. Epub 2004/02/06.
 137. 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 international*. 1998;53(2):367-81. Epub 1998/02/14.
 138. Roy S, Khanna S, Bickerstaff AA, Subramanian SV, Atalay M, Bierl M, et al. Oxygen sensing by primary cardiac fibroblasts: a key role of p21(Waf1/Cip1/Sdi1). *Circulation research*. 2003;92(3):264-71. Epub 2003/02/22.
 139. Goldkorn T, Balaban N, Matsukuma K, Chea V, Gould R, Last J, et al. EGF-Receptor phosphorylation and signaling are targeted by H2O2 redox stress. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 1998;19(5):786-98. Epub 1998/11/07.
 140. Piantadosi CA. Physiology of hyperbaric hyperoxia. *Respiratory care clinics of North America*. 1999;5(1):7-19, v. Epub 1999/04/17.
 141. Ahn ST, Mustoe TA. Effects of ischemia on ulcer wound healing: a new model in the rabbit ear. *Annals of plastic surgery*. 1990;24(1):17-23. Epub 1990/01/01.
 142. Cotto-Cumb. Transcutaneous oxygen measurements in normal subjects using topical HBO control module. *Undersea and Hyperbaric Medical Society Annual Scientific Meeting*, 1991
 143. Mostellar JA. A comparison of transcutaneous oxygen pressures between hyperbaric oxygen and topical oxygen *Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc*, 1999.
 144. Fischer BH. Treatment of ulcers on the legs with hyperbaric oxygen. *The Journal of dermatologic surgery*. 1975;1(3):55-8. Epub 1975/10/01.
 145. Diamond E, Forst MB, Hyman SA, Rand SA. The effect of hyperbaric oxygen on lower extremity ulcerations. *Journal of the American Podiatry Association*. 1982;72(4):180-5. Epub 1982/04/01.
 146. Heng MC, Pilgrim JP, Beck FW. A simplified hyperbaric oxygen technique for leg ulcers. *Archives of dermatology*. 1984;120(5):640-5. Epub 1984/05/01.
 147. Gordillo GM, Roy S, Khanna S, Schlanger R, Khandelwal S, Phillips G, et al. Topical oxygen therapy induces vascular endothelial growth factor expression and improves closure of clinically presented chronic wounds. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2008;35(8):957-64. Epub 2008/04/24.
 148. 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. Epub 1988/02/01.
 149. Driver VR, Yao M, Kantarci A, Gu G, Park N, Haşturk 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 management*. 2013;59(11):19-26. Epub 2013/11/10.
 150. Woo K, Sibbald G, Fogh K, Glynn C, Krasner D, Leaper D, et al. Assessment and management of persistent (chronic) and total wound pain. *International wound journal*. 2008;5(2):205-15. Epub 2008/05/23.
 151. Woo KY. Exploring the effects of pain and stress on wound healing. *Advances in skin & wound care*. 2012;25(1):38-44; quiz 5-6. Epub 2012/01/06.
 152. Schofield P. Pain management of older people in care homes: a pilot study. *Br J Nurs*. 2006;15(9):509-14. Epub 2006/05/26.
 153. Price P, Fogh K, Glynn C, Krasner DL, Osterbrink J, Sibbald RG. Managing painful chronic wounds: the Wound Pain Management Model. *International wound journal*. 2007;4 Suppl 1:4-15. Epub 2007/03/31.
 154. Eti Aslan F. Ağrı değerlendirme yöntemleri. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik yüksekokulu dergisi* 2002(6):9-16.
 155. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2005;113(1-2):9-19. Epub 2004/12/29.
 156. Woo KY, Abbott LK, Librach L. Evidence-based approach to manage persistent wound-related pain. *Current opinion in supportive and palliative care*. 2013;7(1):86-94. Epub 2013/01/15.
 157. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *The Lancet Oncology*. 2012;13(2):e58-68. Epub 2012/02/04.
 158. Tan T, Barry P, Reken S, Baker M. Pharmacological management of neuropathic pain in non-specialist settings: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010;340:c1079. Epub 2010/03/26.
 159. Gu Y, Zhang J, Guo L, Cui S, Li X, Ding D, et al. A phase I clinical study of naked DNA expressing two isoforms of hepatocyte growth factor to treat patients with critical limb ischemia. *The journal of gene medicine*. 2011;13(11):602-10. Epub 2011/10/22.
 160. Yonemitsu Y, Matsumoto T, Itoh H, Okazaki J, Uchiyama M, Yoshida K, et al. DVC1-0101 to treat peripheral arterial disease: a Phase I/IIa open-label dose-

escalation clinical trial. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2013;21(3):707-14. Epub 2013/01/16.

161. Belch J, Hiatt WR, Baumgartner I, Driver IV, Nikol S, Norgren L, et al. Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomised placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia. *Lancet*. 2011;377(9781):1929-37. Epub 2011/05/31.
162. Branski LK, Pereira CT, Herndon DN, Jeschke MG. Gene therapy in wound healing: present status and future directions. *Gene therapy*. 2007;14(1):1-10. Epub 2006/08/25.
163. Teng M, Huang Y, Zhang H. Application of stems cells in wound healing-an update. *Wound repair and*

regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society. 2014;22(2):151-60. Epub 2014/03/19.

164. Ruiz-Salmeron R, de la Cuesta-Diaz A, Constantino-Bermejo M, Perez-Camacho I, Marcos-Sanchez F, Hmadcha A, et al. Angiographic demonstration of neoangiogenesis after intra-arterial infusion of autologous bone marrow mononuclear cells in diabetic patients with critical limb ischemia. *Cell transplantation*. 2011;20(10):1629-39. Epub 2012/02/01.
165. Uzun G, Yapici A, Ilgaz Y. Adipose Derived Mesenchymal Stem Cells In Wound Healing: A Clinical Review. *Dis Mol Med*. 2014;2(4):57-64.