

Negatif basınçlı yara tedavisinin diyabetik ayak ülseri iyileşmesi üzerine etkileri: tek merkez deneyimi

The effects of negative pressure wound therapy on diabetic foot ulcer healing: single center experience

Ali Erdal Güneş¹ , Mehmet Ali Eren² , Tevfik Sabuncu² 

¹ Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

² Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Diyabetik hastaların %15'inde hayatının bir döneminde diyabetik ayak ülseri (DAÜ) gelişmekte olup, bunların %3 kadarı alt ekstremité amputasyonu ile sonuçlanmaktadır. Negatif basınçlı yara tedavisi (NBYT) modern, invaziv olmayan bir yardımcı tedavi sistemidir. Bu çalışmanın amacı DAÜ olan hastalarımızda NBYT'nin kullanımı ile ilgili tecrübelerimizi paylaşmak ve iyileşme üzerine olan etkilerini vurgulamaktır.

Materyal ve Metod: DAÜ nedeniyle kliniğe yatan ve tedavisi sırasında NBYT kullanılan hastalar retrospektif olarak incelendi. NBYT öncesi ve sonrası yaranın durumu daha önce çekilen fotoğraflara bakılarak değerlendirildi. Yaraların iyileşme durumu iki farklı doktorun gözlemine dayanarak "tamamen iyileşti", "büyük oranda iyileşti", "kısmen iyileşti", "iyileşme olmadı" ve "kötüleştii" şeklinde sınıflandırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 8'i kadın 5'i erkek olmak üzere 13 hasta dâhil edildi. Tüm hastalarımıza 6 seans NBYT uygulandı. Hastaların yaş ortalaması 61,2±5,3 olup Wagner sınıfı beş hastada 2 iken, yedi hastada 3, bir hastada ise 4 olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %54'ünde kısmen iyileşme, %39'unda büyük oranda iyileşme, %8'inde ise iyileşme olmadı. NBYT ile birlikte C-reaktif protein ($\Delta\%:-88,9\pm70,3$) ($p<0.007$), sedimentasyon hızı ($\Delta\%:-40,7\pm13,4$) ($p<0.005$) ve beyaz kan hücrelerinde ($\Delta\%:-40,6\pm35,3$) ($p<0.007$) anlamlı şekilde azalma olmuştur.

Sonuç: Klinik tecrübelerimize göre seçilmiş hastalarda NBYT etkin kullanımı ile DAÜ ülselerinde kan akımının artışı sağlayarak, proinflatuar belirteçleri ve eksüdayı azaltarak iyileşme oranlarının artırabileceğini ve amputasyon oranlarının azalabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik ayak, Negatif basınçlı yara tedavisi, Yara iyileşmesi

Abstract

Background: Diabetic foot ulcer (DFU) is developing in 15% of diabetic patients and 3% of them have lower extremity amputation. Negative pressure wound treatment (NPWT) is a modern, noninvasive adjunctive therapy system. The aim of this study is to share our experience with the use of NPWT in our patients with DFU and to emphasize its impact on healing.

Methods: Patients who were admitted to the clinic due to DFU and who used NPWT during their treatment were retrospectively reviewed. The status of the injury before and after NPWT was evaluated by looking at the photographs taken before. The recovery status of the wounds was classified as "complete improvement", "large improvement", "partial improvement", "no improvement" and "worsening" based on the observation of two different specialists.

Results: We enrolled 13 patients to our study, whom of 8 were female and 5 were male. All our patients were treated six NBYT sessions. The mean age of the patients was 61.2 ± 5.3 years and the Wagner class was 2 in five patients, 3 in seven patients and 4 in one patient. Fifty four % of the patients had partial improvement, 39% had a significant improvement, and 8% had no improvement. With NBYT, C-reactive protein ($\pm\%:-88,9 \pm 70,3$) ($p < 0.007$), sedimentation rate ($\pm\%:-40,7 \pm 13,4$) ($p < 0.005$) and white blood cells (hücr%: - 40.6 ± 35.3) ($p < 0.007$) levels was significantly reduced.

Conclusions: According to our clinical experience we believe that effective use of NPWT will increase blood flow in DFU ulcers and may improve recovery rates by reducing proinflammatory markers and exudates and reduce amputation rates in selected patients.

Keywords: Diabetic Foot, Negative pressure wound therapy, Wound healing

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Ali Erdal Güneş

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp
Anabilim Dalı

Osmanbey Kampüsü,

63300, Şanlıurfa, Türkiye

Tel: +90 414 344 5715

E-mail: aerdalg@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 20/09/2018

Kabul tarihi / Accepted: 31/01/2019

Giriş

Diyabetik ayak ülserini (DAÜ) diyabetik hastalarda, genelde nöropati ve/veya periferik vasküler hastalığa sekonder olarak gelişen yaralar olarak tanımlanmaktadır (1). Diyabetik hastaların %15'inde hayatının bir döneminde DAÜ gelişmekte olup, bunların %3 kadarı alt ekstremitte amputasyonu ile sonuçlanmaktadır (2). DAÜ oluşumunu önlemek en önemli tedbir olmasına rağmen, DAÜ oluşumundan sonra glisemik kontrolü sağlamak, enfeksiyonu tedavi etmek, iskemisi olanlarda revaskülarizasyonu sağlamak, ayağı yükten kurtarmak ve ileri lokal yara bakımı yapmak gerekmektedir (3). Uygun yara bakımına rağmen DAÜ'lerde 1 yıl sonunda iyileşme oranlarının %60'ın altında kaldığı bildirilmiştir (4).

Negatif basınçlı yara tedavisi (NBYT) modern, invaziv olmayan bir yardımcı tedavi sistemidir(5). Bu kapalı sistem, yara üzerini kaplayan bir yara örtüsüne bağlı spesifik pompa ile yara üzerinde negatif basınç oluşturarak yara akıntısını toplamayı amaçlar(6). İlk olarak Chariker ve ark. tarafından bulunmuş olup kutanöz fistüllerde drenaj sistemi olarak isimlendirilmiştir(7). NBYT'nin etki mekanizması mekanik ve biyolojik olarak ikiye ayrılır. Mekanik yararları arasında yara perfüzyonu artırmak, ödemi azaltmak ve yara yatağından enfekte nekrotik materyali çıkarmak olarak sayılabilir. Biyolojik yararları arasında hücre proliferasyonunu artırmak ve granülasyon dokusunun oluşturmak olarak sıralanabilir (8).NBYT, ülserler için standart tedaviye kıyasla daha düşük maliyet ve üstün sonuçlar elde eder(9).

Bu çalışmanın amacı DAÜ olan hastalarımızda NBYT'nin kullanımı ile ilgili tecrübelerimizi paylaşmak ve iyileşme üzerine olan etkilerini vurgulamaktır.

Materyal ve Metot

DAÜ nedeniyle kliniğe yatan ve tedavisi sırasında NBYT kullanılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik ve laboratuvar verileri kaydedildi. NBYT öncesi ve sonrası yaranın durumu daha önce çekilen fotoğraflara bakılarak değerlendirildi. Wagner sınıflamasına göre yaranın şiddeti saptandı (10)(Tablo 1). Hastaların toplam yatış süreleri ve taburcu olurken yara durumları kaydedildi. Yaraların iyileşme durumu iki farklı doktorun gözlemine dayanarak "tamamen iyileşti", "büyük oranda iyileşti", "kısmen iyileşti", "iyileşme olmadı" ve "kötüleşti" şeklinde sınıflandırıldı. Çalışmaya alınan hastaların tümüne DAÜ tedavisinin genel basamakları olan glikoz regülasyonu, antibiyoterapi ve yara bakımı tedavisi rutin olarak uygulandı. Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik kurulunun 07.06.2018 tarihli ve 18/06/23 sayılı onamı alındı.

Veriler sayı(%) veya ortalama \pm SD şeklinde verildi. $P < 0,05$ anlamlı olarak değerlendirildi. İstatistik testleri

SPSS 20.0 versiyonu (IBM Inc.; SPSS Statisticsfor Windows, Version 20.0. Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Tedavinin enfeksiyon parametreleri üzerine etkisini ölçebilmek için Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmamıza 8'i kadın (%61,5) 5'i (%38,5) erkek olmak üzere 13 hasta dâhil edildi. Tüm hastalarımıza 6 seans NBYT uygulandı. Hastaların yaş ortalaması $61,2 \pm 5,3$ olup Wagner sınıfı beş hastada 2 iken (%39), yedi hastada 3 (%54), bir hastada ise 4 (%7) olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %54'ünde kısmen iyileşme, %39'unda büyük oranda iyileşme, %8'inde ise iyileşme olmadı (Tablo 1). NBYT ile birlikte C-reaktif protein (CRP) ($\Delta\%:-88,9 \pm 70,3$) ($p < 0,007$), sedimentasyon hızı (ESR) ($\Delta\%:-40,7 \pm 13,4$) ($p < 0,005$) ve beyaz kan hücrelerinde (WBC) ($\Delta\%:-40,6 \pm 35,3$) ($p < 0,007$) anlamlı şekilde azalma olmuştur (Tablo 2 ve 3).

Hastaların 10'ünde hipertansiyon, 7'sinde geçirilmiş koroner anjiyoplasti veya by-pass, 1 hastada ise meme kanseri hikâyesi vardı. Çalışmaya alınan hastalardan tamamına cerrahi debidman, 2'sine minör ampütasyon, 8'ine NBYT sonrası devam tedavisi olarak intralezyonel epidermal growth factor uygulanmıştı.

Tablo 1. Diyabetik ayak Wagner sınıflaması (10).

Evre	Lezyon
Evre 0	Açık lezyon yok, deformite ve selülit olabilir
Evre 1	Yüzeysel ülser
Evre 2	Tendon ve eklem kapsülüne ulaşan ülser
Evre 3	Osteomyelit ve apsenin eşlik ettiği derin ülser
Evre 4	Parmaklar veya ön ayağın gangreni
Evre 5	Tüm ayağı tutan yaygın gangren

Tablo 2. Çalışmaya dâhil edilen hastaların demografik özellikleri

Hasta no	Cinsiyet	Yaş	Wagner	NBYT seans sayısı	Sonuç
1	Erkek	66	3	6	Kısmen iyileşme
2	Erkek	66	3	6	İyileşme olmadı
3	Kadın	58	3	6	Kısmen iyileşme
4	Erkek	57	2	6	Büyük oranda iyileşme
5	Kadın	55	2	6	Kısmen iyileşme
6	Kadın	64	3	6	Büyük oranda iyileşme
7	Kadın	71	2	6	Büyük oranda iyileşme
8	Erkek	59	3	6	Kısmen iyileşme
9	Kadın	69	2	6	Büyük oranda iyileşme
10	Kadın	54	2	6	Kısmen iyileşme
11	Kadın	56	4	6	Büyük oranda iyileşme
12	Kadın	60	3	6	Kısmen iyileşme
13	Erkek	61	3	6	Kısmen iyileşme

Tablo 3. NBYT sonrası hastaların CRP, WBC ve sedimantasyon değerlerindeki değişikliklerin analizi

Hasta no	WBC (tedavi öncesi)	WBC (tedavi sonrası)	Δ (%)	CRP (tedavi öncesi)	CRP (tedavi sonrası)	Δ (%)	ESR (tedavi öncesi)	ESR (tedavi sonrası)	Δ (%)
1	12,52	5,36		16,47	0,61		84	41	
2	8,14	14,2		2,68	14,4		57	63	
3	26,66	8,82		41,90	1,02		58	24	
4	14,97	12,05		6,15	0,84		53	38	
5	14,00	3,78		31,90	0,9		111	56	
6	13,37	10,97		9,01	1,47		67	72	
7	12,48	6,44		19,81	0,39		89	85	
8	18,09	11,45		10,96	2,12		70	42	
9	14,00	7,00		24,70	0,14		128	58	
10	9,11	8,43		7,10	0,04		91	27	
11	10,29	5,25		31,71	1,44		104	60	
12	12,70	4,49		8,35	0,28		86	108	
13	6,23	4,84		1,23	0,43		88	20	

- WBC: Beyaz kan hücresi sayısı
- CRP: C reaktif protein
- ESR: Eritrosit sedimantasyon hızı

Tablo 4. NBYT sonrası hastaların CRP, WBC ve sedimantasyon değerlerindeki istatistiksel analizi

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Δ (%)	p
WBC	13,3±5,1	7,9±3,3	-%40.6±35,3	0.007
CRP	16,3±12,8	1,8±3,8	-%88.9±70,3	0.007
ESR	83,5±22,4	49,5±19,4	-%40.7±13,4	0.005

- P<0,05 anlamlı olarak değerlendirilmiştir
- WBC: Beyaz kan hücresi sayısı
- CRP: C reaktif protein
- ESR: Eritrosit sedimantasyon hızı

Tartışma

DAÜ, diyabetin ciddi komplikasyonlarından biridir. DAÜ tedavisinin temel bileşenleri kan şekeri kontrolü, antibiyoterapi, yara pansumanı ve gerekli hastalarda debridman ve damar patolojilerini düzeltmeye yönelik işlemlerdir(11). Hiperbarik oksijen tedavisi, NBYT, aselüler biyolojik ürünler ve büyüme faktörleri gibi gelişmiş yardımcı yöntemler iyileşmeyen diyabetik yaralarda hastanın mobil olmasını sağlayıp yaşam kalitesini artırmaktadır (12).

NBYT kullanımı sırasında dikkat edilmesi gereken en önemli kriter seçilmiş hasta ve uygun yara bakımı prensipleridir. Osteomyelit varlığını ortaya çıkarmak için klinik ve radyolojik tetkikler yapmak gerekir (13). Öncelikle hastanın DAÜ olan ekstremitesinde beslenme durumunu değerlendirmek amacıyla renkli doppler ultrasonografi görüntüleme yapılması gerekir. Sonrasında gerekli cerrahi debridman yapılarak yara NBYT tedavisi için uygun hale getirilmelidir. Uygulama yapılırken yara çevresindeki epitelize doku, yara çevresindeki damarsal yapılar ve

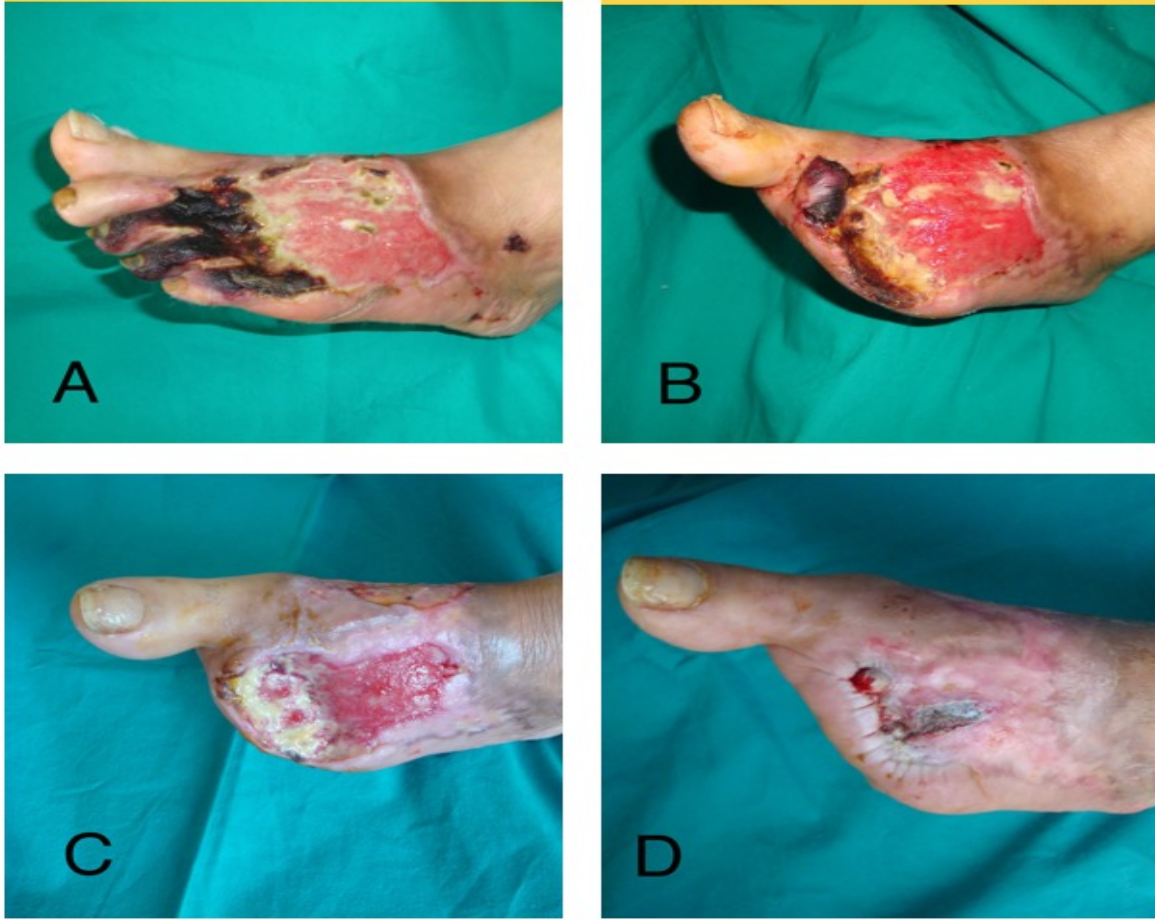
organların sünger ile teması kesinlikle engellenmelidir. Steril kapatılan sistem için basınç seçilirken akıntılı ve enfekte yaralarda devamlı vakum yöntemi seçilirken, kuru gangren olan yaralarda aralıklı vakum yöntemi seçilir. Vakum negatif basıncı seçilirken yarayı düşük basınçta test ettikten sonra eksi 100-120 mmHg basınç ile başlanıp diğer seanslarda yara değerlendirilmelidir. Farklı basınçlar uzman doktor tarafından denenebilir. En önemli tecrübelerimizden biri ise her NBYT seansı arasında debridman yapılarak tedavinin etkinliği artırılması gerektiğidir. Çünkü her NBYT sonrası nekrotik doku granüle dokudan ayrılarak debrimana uygun hale gelir. Granülasyon dokusu sünger ile teması artırılarak hızlı bir şekilde artması sağlanır. Hemoraji oluşmaması için debridman sonrası ertesi gün NBYT uygulanır. Tedavi planı sonrasında uygun yaralar flep veya greft cerrahisi yöntemleriyle hızla kapatılarak tekrar enfekte ve nekroze olması önlenir(14).



Şekil 1. 8 numaralı hastanın NBYT öncesi ve sonrası fotoğrafları



Şekil 2. 11 numaralı hastanın NBYT öncesi ve sonrası fotoğrafları



Şekil 3. 13 numaralı hastanın NBYT öncesi ve sonrası fotoğrafları

Yara iyileşmesi, hemostaz, inflamasyon, proliferasyon granülasyon ve yeniden şekillenme aşamalarından oluşur (15). Bu adımlardan birinin eksik olması granülasyon dokusu oluşumunu engeller ve diyabetik ayak ülserleri olan hastalarda iyileşme sürecinin yavaşlaması veya durmasına sebep olur. NBYT bu noktada etki ederek yara çevresindeki ödemi azaltır, yara iyileşmesini azaltan metalloproteinazları ortamdan uzaklaştırarak anjiogenezin oluşumunu hızlandırır (16). NBYT'nin DAÜ'lerde granülasyon gelişim süresini kısalttığını, yara epitelizasyonunu hızlandırdığını ve amputasyonu sayısını azalttığını literatürde gösteren bir çok çalışma mevcuttur (17,18).

Lu ve ark. tarafından yapılmış çalışmada NBYT yarada fibroblast proliferasyonun artırarak TGF- β gen ekspresyonunu aktifleştirdiğini göstermiştir (19). Zhou ve ark. yaptığı çalışmada ise vasküler endotelial büyüme faktörü seviyelerini artırdığı ve bu etkisini ERK 1/2 geni up regülasyonu aracılığıyla gerçekleştirdiğini ifade etmiştir (20). Liu ve ark. yaptığı deneysel çalışmada NBYT ile yara bölgesinde TNF- α seviyelerini azalttığı ve 4 günden kısa sürede tam kat deri oluşumunu desteklediğini göstermiştir (21). Çalışmamıza alınan hastaların %92'sinde NBYT sonrası iyileşme görülürken %8'inde iyileşme görülmemiştir. İyileşme

görülenlerin %58'i kısmen iyileşme olarak sınıflandırılırken, %42'si büyük oranda iyileşme olarak sınıflandırılmıştır.

NBYT yara iyileşmesinde etkin bir tedavisi olması yanında maliyet etkin bir tedavi yöntemidir. Philbeck ve ark. yaptığı çalışmada NBYT tedavisini konvansiyonel tedavi yöntemleri ile karşılaştırmıştır. Konvansiyonel tedavi ile takip edilen yaralar 247 günde iyileşirken maliyeti 23465 Amerikan doları olmuştur. NBYT tedavisi ile takip edilen yaralar 97 günde iyileşirken maliyeti 14546 Amerikan doları olmuştur (22). NBYT tedavisinde her bir yara örtüsü tek başına maliyetli görünebilir. Fakat her bir örtü 3 gün kullanılabilir ve iyileşme hızını artırdığı için konvansiyonel tedavilere göre daha ekonomiktir. NBYT tedavisi ile hasta şikâyetleri azaldığından daha az analjezik ve antibiyotik kullanımını sağlar ve böylece yaşam kalitesine pozitif etki etmektedir. Hastane yatış süresini azalttığı gibi insan gücünden de tasarruf sağlar (23). Çalışmamızda olgu sayımız az olduğundan dolayı maliyet ve süre hesabı yapılamamıştır.

Sunduğumuz çalışmada NBYT'ye akut cevabın değerlendirilmesinde CRP, ESR ve WBC parametrelerine bakılmıştır. Diyabetik ayak değerlendirme basamaklarından labo-

Güneş ve ark.

ratuvar prosedürlerinde, tam kan sayımı, CRP ve ESR değerlerine ihtiyaç vardır (24). WBC akut kemik infeksiyonlarında yükselirken CRP ve ESR non-spesifik akut infeksiyonu göstermektedir(25,26).

Sonuç

Klinik tecrübelerimize göre seçilmiş hastalarda NBYT etkin kullanımı ile DAÜ olgularında kan akımının artışı sağlayarak, proinflatuar markerleri ve eksüdayı azaltarak iyileşme oranlarının artırabileceğini düşünüyoruz. DAÜ iyileşmesinde NBYT etkisini anlamak ve yeni stratejilerin geliştirilebilmesi için daha büyük hasta popülasyonu üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Kaynakça

- Lavery LA, Davis KE, Berriman SJ, Braun L, Nichols A, Kim PJ, et al. WHS guidelines update: Diabetic foot ulcer treatment guidelines. *Wound Repair Regen.* 2016 Jan;24(1):112-26.
- Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet.* 2005 Nov 12;366(9498):1719-24.
- Hutchinson A, McIntosh A, Feder G, Home PD, Young R. Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes: Prevention and Management of Foot Problems. London, England: Royal College of General Practitioners; 2000.
- R.J. Hinchliffe, G. Andros, J. Apelqvist, K. Bakker, S. Friederichs, J. Lammer, et al. A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012 Feb;28 Suppl 1:179-217.
- Söylemez MS, Özkan K, Kılıç B, Erinc S. Intermittent negative pressure wound therapy with instillation for the treatment of persistent periprosthetic hip infections: a report of two cases. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:161-6.
- Mouës CM, van den Bemd GJCM, Heule F, Hovius SER. Comparing conventional gauze therapy to vacuum-assisted closure wound therapy: A prospective randomised trial. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2007 Jun 1;60(6):672-81.
- Chariker ME, Jeter KF, Tintle TE BJ. Effective management of incisional and cutaneous fistulae with closed suction wound drainage. Vol. 34, *Contemporary Surgery.* 1989.
- Gupta S. The impact of evolving V.A.C® Therapy technology on outcomes in wound care. *Prologue. Int Wound J.* 2012 Aug;9:iii-vii.
- Soares MO, Dumville JC, Ashby RL, Iglesias CP, Bojke L, Adderley U, et al. Methods to assess cost-effectiveness and value of further research when data are sparse: negative-pressure wound therapy for severe pressure ulcers. *Med Decis Making.* 2013 Apr 27;33(3):415-36.
- Wagner FW Jr. Ankle fusion for degenerative arthritis secondary to the collagen diseases. *Foot Ankle.* 1982 Jul-Aug;3(1):24-31.
- Karam RA, Rezk NA, Abdel Rahman TM, Al Saeed M. Effect of negative pressure wound therapy on molecular markers in diabetic foot ulcers. *Gene.* 2018 Aug 15;667:56-61.
- Yazdanpanah L, Nasiri M, Adarvishi S. Literature review on the management of diabetic foot ulcer. *World J Diabetes.* 2015;6(1):37-53.
- Apelqvist J. Diagnostics and treatment of the diabetic foot. *Endocrine.* 2012 Jun;41(3):384-97.
- Özkayın N, Erdem M, Tiftikcioğlu YÖ. Negatif basınçlı yaratedavisi ve ortopedi pratiğinde kullanımı. *TOTBID Derg.* 2017;16(3):203-8.
- Janis JE, Harrison B. Wound healing: part I. Basic science. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133(2):199e-207e.
- DeFranzo AJ, Argenta LC, Marks MW, Molnar JA, David LR, Webb LX et al. The use of the vacuum-assisted closure therapy fortreatment of lower-extremity wound with exposed bone. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:1184-1191.
- Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuumassisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2008; 31(4): 631-636.
- Frykberg RG, Williams DV. Negativepressure wound therapy and diabetic foot amputations. *J Am Podiatr Assoc* 2007; 97(5): 351-359.
- Lu F, Ogawa R, Nguyen DT, Chen B, Guo D, Helm DL, et al. Micro deformation of three-dimensional cultured fibroblasts induces gene expression and morphological changes. *Ann Plast Surg* 2011; 66: 296-300.
- Zhou M, Yu A, Wu G, Xia C, Hu X, Qi B. Role of different negative pressure values in the process of infected wounds healing treated by vacuum-assisted closure: an experimental study. *Int Wound J* 2012; 29: 1742-8.
- Liu, D; Zhang, L; Li, T; Wang, G; Du, H; Hou, H; Han, L; Tang, P, Negative-Pressure Wound Therapy Enhances Local Inflammatory Responses in Acute Infected Soft-Tissue Wound. *Cell Biochemistry & Biophysics* . Sep2014, Vol. 70 Issue 1, p539-547. 9p.
- Philbeck TE Jr, Whittington KT, Millsap MH, Briones RB, Wight DG. The clinical and cost effectiveness of externally applied negative pressure wound therapy in the treatment of wounds in home healthcare Medicare patients. *Ostomy Wound Manage.* 1999 Nov;45(11):41-50.
- Vaidhya N, Panchal A, Anchal MM. A New Cost-effective Method of NPWT in Diabetic Foot Wound. *Indian J Surg.* 2015 Dec;77(Suppl 2):525-9.
- Armstrong DG, Lipsky BA. Diabetic foot infections: stepwise medical and surgical management. *Int Wound J.* 2004 Jun;1(2):123-32. Review
- Armstrong DG, Lavery LA, Sariaya M, Ashry H. Leukocytosis is a poor indicator of acute osteomyelitis of the foot in diabetes mellitus. *J Foot Ankle Surg.* 1996 Jul-Aug;35(4):280-3.
- Eichenholz SN. In *Charcot Joints*, pp 1-20, Charles C. Thomas, Springfield, 1966.