

## ● مقاله مروری که مقاله: ۰۳۹

بعد از مطالعه این مقاله خوانندگان محترم قادر خواهند بود:

- به علل و علائم زخم‌های پای دیابتی آشنا شوند
- به روش درمان‌های جدید در زخم پای دیابتی آگاهی یابند
- اندیکاسیون درمان‌های نوین را دریابند



## درمان‌های نوین در زخم پای دیابتی

### چکیده

یکی از مهم‌ترین عوارض مزمن دیابت، پای دیابتی است که چون منجر به بستری‌های طولانی مدت و در نهایت قطع عضو می‌شود بار سنگین روانی و اقتصادی به فرد و خانواده و سیستم بهداشتی وارد می‌کند. ایسکمی، نورپاتی و عفونت سه فاکتور پاتولوژیک مهم منجر به عوارض پای دیابتی است. اگر چه تمام زخم‌ها قابل پیشگیری نیستند ولی می‌توان از میزان آنها کاست. آگاهی پزشکان از مشکلات پا و معاینات بالینی و درمان به موقع و مناسب ضایعات کوچک و آموزش نکات بهداشتی ساده و نحوه پوشش پا به بیماران از بروز بسیاری از این زخم‌ها می‌کاهد.

اصول پایه‌ای در درمان زخم پای دیابتی شامل: کنترل عفونت، برقراری جریان خون شریانی مناسب و برداشت فشار از پا می‌باشد.

در کنار درمان‌های استاندارد، درمان‌های جانبی دیگری برای تسریع روند بهبود زخم به کار رفته است، از جمله پانسمان‌های نوین با هیدروژل، پلاسمای غنی از پلاکت، فاکتورهای رشد، سلول‌های بنیادی، (Hyperbaric oxygen therapy (HBOT), vacuum-assisted closure (VAC), درمان‌های گیاهی از جمله (Semelil Angipars™).

**روش کار:** این مطالعه به بررسی مطالعات انجام شده در زمینه زخم پای دیابتی و درمان‌های آن پرداخته است. که برای جمع‌آوری اطلاعات مورد نیاز از بانک‌های الکترونیک (Cohrane Library, Pubmed, Elsevier, Up To Date, Google scholar) و مجلات استفاده شده است.

**نتیجه‌گیری:** اگر چه پیشرفت‌های گوناگونی در زمینه درمان زخم پا حاصل شده است اما بیشتر این درمان‌ها اثرات نسبی داشته و مکمل یکدیگر بوده‌اند و جهت درمان این عارضه نیاز به درمان‌های مؤثرتری می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** زخم پای دیابتی، آنژی پارس، پانسمان‌های نوین، ترمیم زخم، درمان.

دکتر اعظم کشاورزی ۱

دکتر باقر لاریجانی ۲

دکتر محمدرضا مهاجری تهرانی

\*\*\*

- ۱- پزشک عمومی، پژوهشگر
- ۲- استاد گروه بیماری‌های غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۳- دانشیار، گروه بیماری‌های غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\* نشانی نویسنده مسؤول: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم

تلفن: ۰۲۱-۸۸۲۲۰۰۳۷-۳۸

فاکس: ۰۲۱-۸۸۲۲۰۰۵۲

نشانی الکترونیکی:

mrmohajeri@tums.ac.ir

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۰/۷/۱۱

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۰/۹/۱۰

تاریخ دریافت مقاله: ۹۰/۱/۱۷

بیماران، عموم جامعه و کلیه ارائه‌دهندگان خدمات درمانی بوده است [۸].

با توجه به هزینه بالای درمان و بستری طولانی مدت و همچنین درصد بالای قطع عضو، شیوه‌های مختلفی تاکنون برای درمان زخم پای دیابتی در سراسر دنیا به کار رفته است و درمان‌های جدیدی نیز در دست تحقیق است، در این مقاله به مروری بر انواع درمان‌های به کار رفته پرداخته‌ایم.

پاتونز: ایسکمی، نورپاتی و عفونت سه فاکتور پاتولوژیک مهم منجر به عوارض پای دیابتی است که معمولاً همراه با یکدیگر رخ می‌دهند [۲].

نورپاتی محیطی که در ۵۰-۳۰٪ بیماران دیابتی ایجاد می‌شود نقش کلیدی در گسترش زخم و عفونت پا دارد. به طور کلی ۴۰٪ این زخم‌ها نوروپاتیک، ۲۵٪ ایسکمیک و ۳۵٪ نوروایسکمیک می‌باشند و ۱/۳ این زخم‌ها عمیق شده و ۵٪ منجر به استئومیلیت می‌شوند [۹]. پاتونز نوروپاتی دیابت به خوبی شناخته شده نیست، اما تئوری‌های مختلف از جمله ایسکمی در اعصاب و تجمع سوربیتول در دیواره رگ مطرح است که مواد توکسیک تولید شده منجر به demyelination می‌شود [۲]. نوروپاتی حسی منجر به کاهش حس درد و حرارت شده و فرد متوجه ضایعات وارد به پا نمی‌شود [۲].

نوروپاتی اتونوم منجر به کاهش حس تعریق و حرارت شده که خشکی و ترک خوردگی‌های پوستی ایجاد شده راه ورود میکروارگانیزم‌ها را هموار می‌کنند. نوروپاتی حرکتی نیز موجب دفورمیتی پا شده، میزان فشار وارد به برخی قسمت‌های پا را زیادتر می‌کند [۱۰].

ایسکمی به علت بیماری آترواسکلروتیک عروق بزرگ تیبا و پروتال می‌باشد که منجر به اختلال گردش خون عروق ریز نیز می‌گردد. این مسأله ترمیم زخم را به تعویق می‌اندازد. در عروق کوچک پا نیز اگر چه به طور ثابت ضایعات انسدادی وجود ندارد اما این به معنای عدم اختلال در این عروق نمی‌باشد. نوروپاتی منجر به انحراف جریان خون از طریق اتصالات شریانی-وریدی در سیستم عروق کوچک شده که نتیجه آن کاهش خونرسانی بافتی حتی در حضور ذخیره نرمال شریانی است [۲].

هیپرگلیسمی نیز منجر به نقص عملکرد نوتروفیل‌ها شده و دفاع میزبان در مقابل میکروارگانیزم‌ها را کم می‌کند [۱۰].

درمان زخم: اصول پایه‌ای و استاندارد در درمان زخم پای دیابتی شامل: اصلاح وضعیت تغذیه و کنترل قندخون، کنترل عفونت، دبریدمان مناسب، برقراری جریان خون شریانی کافی، پانسمان و حفظ رطوبت زخم و برداشت فشار از پا می‌باشند [۱۱ و ۱۲].

دیابت و عوارض ناشی از آن جمعیت زیادی را در سراسر دنیا مبتلا کرده است به طوری که تخمین زده می‌شود شیوع آن در تمامی گروه‌های سنی در سراسر دنیا از ۲/۸٪ در سال ۲۰۰۰ به ۴/۴٪ در سال ۲۰۳۰ برسد [۱].

علی‌رغم پیشرفت‌های طبی و جراحی در دهه اخیر مشکلات مربوط به پای دیابتی که از مهم‌ترین عوارض مزمن دیابت است، همچنان به عنوان یک مشکل بهداشتی باقی‌مانده و به تنهایی بزرگ‌ترین ریسک فاکتور آمپوتاسیون‌های غیر تروماتیک پا را شامل می‌شود [۲].

احتمال ابتلای یک بیمار دیابتی به ضایعات پا (اولسر/گانگرن) در تمام طول عمرش ۲۵-۱۵٪ با احتمال بروز سالیانه ۴/۱-۱٪ تخمین زده می‌شود که بیش از ۱۵٪ این زخم‌ها در نهایت منجر به آمپوتاسیون عضو خواهند شد. ریسک اولین نوبت ابتلا به زخم پای دیابتی در بیماران با سابقه بیش از ۱۰ ساله دیابت، مردان، افراد با کنترل ضعیف قند خون و ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی، کلیوی و چشمی افزایش می‌یابد [۲].

در ایران نیز بر طبق مطالعات انجام شده شیوع دیابت در افراد بالغ ۶۴-۲۵ ساله ایرانی حدود ۷/۷٪ می‌باشد و میزان آن نیز در حال افزایش است [۳].

و در یک مطالعه که به صورت systematic review (مرور نظام‌مند) انجام شده در مورد شیوع عوارض عروق کوچک و بزرگ در بیماران دیابتی ایرانی، شیوع زخم پای دیابتی ۴-۲٪ و تنها در یک مطالعه شیوع آمپوتاسیون اندام تحتانی ۰/۷٪ گزارش شده است [۴].

طبق مطالعه دیگری ۲۰٪ موارد بستری در بیماران دیابتی ایرانی، ناشی از مشکلات پا است [۵].

در مطالعه‌ای در سال ۱۳۸۰ بار دیابت بدون در نظر گرفتن عوارض آن برابر ۲۲۴۶۷۰ سال برای جمعیت ۶۴۵۷۸۹۵۴ نفری ایران بدست آمده و با احتساب عوارض آن ۳۰۶۴۴۰ سال، که قسمت اعظم آن (۱۵۴۸۶۳ سال) مربوط به سال‌های از دست رفته به علت مرگ زودرس ناشی از دیابت است، برآورد شده است [۶].

در کشورهای پیشرفته ۲۵-۱۵٪ منابع بهداشتی به درمان زخم پای دیابتی اختصاص می‌یابد [۷].

به علت شایع بودن زخم پا در بیماران دیابتی ایرانی، نیازمند برنامه‌های حمایتی برای پیشگیری و کنترل این عارضه می‌باشیم، در همین راستا شبکه تحقیقاتی پای دیابتی در سال ۲۰۰۵ راه‌اندازی شد که اهداف اولیه آن ارتقا دانش و بازنگری در تمام جنبه‌های مراقبت از زخم پا و تسهیل انتقال دانش مبتنی بر شواهد به عملکرد کلیه اعضا و در نهایت سازماندهی برنامه‌های مراقبت از زخم پا برای

دبریدمان بیولوژیک: لاروها با تولید آنزیم‌هایی بافت مرده را تخریب کرده ولی به بافت سالم آسیبی نمی‌زنند [۱۵]. در مرور نظام‌مند انجام شده در ۶ کار آزمایشی تصادفی هیدروژل در مقایسه با پانسمان با گاز یا مراقبت استاندارد زخم مؤثرتر بوده و ترمیم زخم را تسریع کرده است ولی شواهد کافی در مورد سودمندی درمان با لار و وجود نداشته است [۱۷ و ۱۳].

دبریدمان آنزیماتیک: آنزیم‌های پروتئولیتیک (کلاژناز، فیبرینولیزین و داکسی ریونوکلئاز) به طور سینرژیک با آنزیم‌های درونی بدن جهت دبرید بافت‌های نکروزه عمل می‌کنند اما این محصولات آگزودای زیاد و التهاب اطراف زخم ایجاد می‌کنند [۱۵]. در مرور نظام‌مند انجام شده، دبریدمان با کلاژناز نسبت به پلاسبو در برداشت اسکار و slough چسبیده به زخم در زخم‌های فشاری، زخم پا و سوختگی مؤثر بوده است [۱۴].

پانسمان زخم: پس از دبریدمان، زخم باید تمیز و مرطوب نگه داشته شود. پانسمان زخم را از تروما و عفونت حفظ کرده و ترمیم آنرا با جذب آگزودا تسهیل می‌کند. مایعات زیاد سبب ماسراسیون زخم شده ولی خشکی زیاد مهاجرت اپیتلیال سل‌ها را به تأخیر می‌اندازد، تاکنون هیچ پانسمانی نسبت به بقیه ارجح شناخته نشده است [۱۳].

در زخم‌های با ترشحات زیاد پانسمان جاذب لازم است تا مایع اضافی جذب شده ولی رطوبت زخم هم حفظ شود. این مواد شامل foams, alginate و هیدروفیبرها می‌باشند [۱۵].

Ca-alginate: از خزه دریایی به دست می‌آید و کلسیم موجود در آن سبب فعال شدن آبشار انعقادی و تشکیل لخته می‌شود و زمانی که کلسیم با سدیم موجود در زخم مخلوط شود، این ماده خاصیت جذب بالایی داشته و متعاقب جذب رطوبت به حالت ژلاتینی درمی‌آید [۱۸].

Foam: عایق حرارتی ایجاد کرده و قابل برش به اشکال مختلف بوده و برای زخم‌های sloughy و آگزوداتیو مناسب است. در ضمن در زخم‌های مقعر و عمیق برای پرکردن حفرات استفاده می‌شوند [۱۸].

هیدروفیبر: برای زخم‌های sloughy و آگزوداتیو مناسب است. در زخم‌های خشک، گاز مرطوب با سالیان، فیلم‌های شفاف، هیدروکلونید و هیدروژل‌ها مناسب می‌باشند.

هیدروژل: این محصول از ترکیبات پلیمری نشاسته تولید شده و در زخم‌های با ترشح کم مناسب است و چون سبب اتولیز بافت‌های نکروتیک و slough می‌شود به عنوان درمان کمکی در دبریدمان جراحی مناسب است [۱۸].

هیدروکلونیدها: محافظ رطوبت بوده و دبریدمان اتولیتیک می‌کنند [۱۵].

پیشگیری: اگر چه تمام زخم‌ها قابل پیشگیری نیستند ولی می‌توان میزان آنها را کاهش داد. آگاهی پزشکان از مشکلات پا و معاینات بالینی و درمان به موقع و مناسب ضایعات کوچک و آموزش نکات بهداشتی ساده و نحوه پوشش پا به بیماران از بروز بسیاری از این زخم‌ها می‌کاهد [۱۱] به طوری که تا ۸۵٪ موارد قطع عضو با رویکرد تیم چند تخصصی قابل پیشگیری است [۸].

کنترل عفونت: در زخم‌های حاوی چرک واضح، قرمزی، گرمی و تورم عفونت وجود دارد که کشت باید از پایه زخم و قبل از درمان تجربی گرفته شود، معمولاً ارگانیسیم‌های گرم مثبت هوازی و بعد باسیل‌های گرم منفی هوازی و بی‌هوازیها موجودند و هیچ درمان ارجحی وجود ندارد و لزومی هم به پوشش تمامی ارگانیسیم‌های کشت داده شده از زخم نیست ولی درمان تجربی باید کوکسی گرم مثبت را پوشش دهد [۱۳].

دبریدمان: دبریدمان بافت نکروزه برای ترمیم زخم مهم است زیرا بافت نکروزه سبب رشد باکتریال و نقص روند ترمیم می‌شود. انواع روش‌های دبریدمان شامل (روش جراحی، آنزیماتیک، اتولیتیک، مکانیکال، اولتراسوند و بیولوژیکال) می‌باشند [۱۳].

شیوه‌های دبریدمان:

دبریدمان: sharp روشی پر کاربرد در حضور سلولیت یا سپسیس یا اسکارهای ضخیم است. اما در زخم‌های عروقی و یا وقتی اختلال عروقی وجود دارد که بیمار توانایی ترمیم زخم جدید ایجاد شده توسط دبریدمان را ندارد به کار نمی‌رود [۱۳] در این شرایط دبریدمان آنزیمی با کاربرد موضعی آنزیم‌های پروتئولیتیک مانند کلاژناز ممکن است ترجیح داده شود [۱۴ و ۱۳]، ضمناً در زخم پاشنه پوشیده با اسکار ضخیم و نزدیک به استخوان هم به کار نمی‌رود [۱۵]. در مطالعه‌ای گذشته‌نگر بر نتایج حاصل از دو کار آزمایشی بالینی تصادفی در زخم‌های مزمن وریدی و ۳۱۰ بیمار با زخم پای دیابتی، دبریدمان سریال جراحی با تسریع بهبود و بسته شدن زخم در طی ۱۲ هفته همراه بوده است، اگر چه شواهد کافی در مورد سودمندی قطعی این روش به دست نیامده است [۱۶].

دبریدمان مکانیکال: با گاز مرطوب انجام می‌شود و برای زخم‌های با آگزودای حجیم حاوی بافت نکروزه یا slough مناسب است، البته در این شیوه امکان آسیب به بافت سالم نیز وجود دارد [۱۵].

دبریدمان اتولیتیک: با استفاده از پانسمان بسته (هیدروژل و هیدروکلونید) یا نیمه بسته (فیلم‌های شفاف) زخم پوشانده شده و بافت‌های نکروزه با آنزیم‌های نرمالی که در زخم موجودند هضم می‌شوند این روش در بیماران مبتلا به زخم دردناک و آگزودای اندک مفید است و در حضور عفونت فعال نباید به کار رود [۱۵].

در مواردی نیز از سلول‌های بنیادی گردش خون محیطی، استفاده شده است که در یک مطالعه به مدت ۴ روز  $4 \mu\text{g/kg/day G-CSF}$  زیر جلدی تزریق شده و زمانی که شمارش WBCها به  $4000-20000$  رسید سلول‌های بنیادی خون محیطی (CD34) جداسازی شده و در عضله ساق پای ایسکمیک تزریق شدند، از بین ۳۰ بیمار با ایسکمیک اندام که ۲۴ نفر دیابتیک بوده‌اند، در مجموع ۲۲ نفر عضو ایسکمیک آنها از آمپوتاسیون نجات پیدا کرد [۲۲]. در مطالعه مشابه دیگری نیز تزریق سلول‌های بنیادی منوکلتر خون محیطی در ۷ بیمار، موجب برقراری مجدد نبض با  $(P=0/01)$  نسبت به ۱۴ بیمار گروه کنترل شد و در پیگیری ۳ ماهه نیز آمپوتاسیون مازور با  $(P=0/04)$  و کاهش درد ناشی از ایسکمیک اندام با  $(P=0/01)$  تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل داشت [۲۳].

در مطالعه دیگری پس از و در مطالعه دیگری هم روی ۲۸ بیمار دیابتی با ایسکمیک تهدیدکننده حیات عضو، به طور راندوم به دو گروه تقسیم شدند که گروه کنترل  $\text{PGE1}$  وریدی و گروه پیوند هم برای ۵ روز  $600 \mu\text{g/day G-CSF}$  زیر جلدی گرفتند و سپس سلول‌های بنیادی خون محیطی جدا شده و به عضله ساق پای درگیر تزریق شدند، در گروه پیوند با  $(P=0/016)$  در طی پیگیری ۳ ماهه بهبود کامل زخم بیشتر بود و در آنژیوگرافی ۳ ماه بعد نیز عروق جدید کولترال نسبت به کنترل  $(P=0/003)$  دیده شد [۲۴].

در مطالعه دیگری از سلول‌های بنیادی مزانشیمال مشتق از مغز استخوان (CD34, CD15, CD90) استفاده شد. ۲۴ بیمار با زخم پای مزمن به علت دیابت و یا بیماری بورگر به طور راندوم به دو گروه دریافت پیوند و گروه کنترل (درمان استاندارد زخم) تقسیم شدند. گروه پیوند بهبود بیشتری در افزایش فاصله راه رفتن بدون بروز درد و کاهش سایز زخم  $(P < 0/001)$  نسبت به کنترل داشتند [۲۵].

روش‌های کاهش فشار از زخم: (Off loading)

نوروپاتی حرکتی منجر به آنروفی عضلات، تغییر در تعادل عضلات و به دنبال آن دفورمیتی‌هایی نظیر پای پنجه‌ای و افزایش فشار بر سر استخوان‌های متاتارس و نواحی زیر انگشتان پا خواهد شد [۱۸]. کاهش حس لمس عمقی و درک موقعیت (properioception) سبب می‌شود که فرد متوجه تروماهای مکرر نشده و در نهایت دژنراسیون و تخریب مفصلی رخ می‌دهد در ضمن ترومای مکرر ایجاد پر خونی موضعی کرده که و ازودیلاتاسیون مواد معدنی استخوان را شسته و به دلیل عدم تطابق تخریب و سنتز استخوان

برخی پانسمان‌ها حاوی مواد ضد میکروبی هستند که جلوی عفونت را می‌گیرند و ترمیم زخم را تسریع می‌کنند با این وجود کار آزمایی بالینی انجام نشده که سودمندی آنها را تأیید کند [۱۳].

بازسازی عروقی: وجود علائم لنگش عروقی و یافته‌هایی همچون ریزش موها و سردی عضو شک به مشکل عروقی را برانگیخته که باید با ارزیابی نبض‌ها و زمان پر شدگی وریدی بررسی شود. در مطالعه‌ای بر روی ۵۶۴ بیمار دیابتی با زخم پای دیابتی و ایسکمیک تهدیدکننده حیات عضو، PTA یا BPG۲، با کاهش آمپوتاسیون عضو همراه بوده است [۱۳].

در مطالعه‌ای بر روی ۱۰۱ بیمار دیابتی با ایسکمیک بحرانی اندام که تنها ضایعات انسدادی در عروق زیر زانو داشتند (درگیری پروتال، تیبالیس قدامی و خلفی) انجام PTA تنها در عروق زیر زانو در ۹۳٪ با حفظ اندام همراه بوده و در پیگیری یک سال بعد هم تنگی مجدد تنها در ۴۲٪ موارد رخ داده بود [۱۹]. تاکنون اطلاعات کافی مبنی بر استفاده روتین از درمان دارویی که به طور اولیه در ایسکمیک بحرانی اندام مؤثر باشد بدست نیامده و بهترین روش بازسازی عروقی با جراحی است. با این وجود در بیماران با بیماری‌های متعدد و ناتوان کننده یا آناتومی نامناسب که کاندید جراحی نیستند از پروستاگلاندین (Alprostadil or Prostavasin) E1 که گشاد کننده عروقی و ضد تجمع پلاکتی است، استفاده شده است. دارو باید به مقدار زیاد به طور داخل عضلانی یا وریدی به کار رود چون به سرعت در ریه غیر فعال می‌شود. در مطالعه‌ای با ۱۵۶۰ بیمار با ایسکمیک بحرانی اندام که به طور راندوم گروهی  $\text{PGE1}$  دریافت کرده بودند میزان آمپوتاسیون هنگام ترخیص از بیمارستان کمتر از گروه کنترل بوده ولی در طولانی مدت (پس از ۶ ماه) تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت [۲۰].

تحریک آنژیوژنیز: پیوند سلول‌های بنیادی مغز استخوان توانایی تحریک آنژیوژنیز و بهبود ایسکمیک شریانی را دارا است.

در مطالعه‌ای روی ۵۱ بیمار با زخم پای دیابتی و ایسکمیک تهدیدکننده حیات عضو که آنژیوپلاستی و یا جراحی باز عروقی در آنها غیر موفق یا غیر ممکن بوده با تزریق عضلانی سلول‌های بنیادی مغز استخوان در عضلات ایسکمیک ساق پا با کاهش آمپوتاسیون مازور و افزایش  $\text{ABI}^3$  و  $\text{tcpO}_2$  همراه بوده است [۲۱].

1- Percutaneous Transluminal Angioplasty

2- Bypass Grafting

3- Ankle-Brachial-Index

4- Transcutaneous oxygen tension

5- Granulocyte Colony Stimulating Factor

1 PDGF: Regranex, Becaplermin توسط FDA به عنوان درمان کمکی در زخم پای دیابتی تأیید شده است. سبب تسریع پرولیفراسیون سلول‌ها و آنژیوژنز شده و ترمیم زخم‌های غیر عفونی نوروپاتی را تسریع می‌کند، با این وجود استفاده از آن به دلیل قیمت بالا و گزارش افزایش مرگ‌ومیر ثانویه به بدخیمی در بیماران درمان شده با ۳ تیوب یا بیشتر از آن محدود شده است [۱۳].

PRP Platelet rich plasma): پلاسمای جدا شده از خون محیطی خود بیمار است که حاوی پلاکت، فاکتورهای رشد و انعقادی می‌باشد و به طور موضعی در ترمیم زخم‌های پای دیابتی به کار می‌رود [۲۹].

در مرور نظام‌مند انجام شده بر RCT ۵ با اتیلوژی زخم پای دیابتی دیده شد که شواهد علمی مطلوب در مورد نتایج درمان با PRP وجود دارد [۳۰]. استفاده از کنستانت پلاکت در بیماران دیابتی با آنمی و یا وضعیت بالینی بد به جای استفاده از پلاکت اتولوگ که نیاز به گرفتن حجم زیادی از خون می‌باشد در ۵۲ بیمار با زخم پای دیابتی، به طور موضعی استفاده شده که در مقایسه با ۴۸ نفر گروه کنترل که فیبرینوژن و ترومبین موضعی دریافت کرده بودند مدت زمان بسته شدن زخم کوتاه‌تر بوده است [۳۱].

G-CSF: سبب آزاد شدن نوتروفیل اندوتلیال پروژنتیورسل از مغز استخوان شده و عملکرد PMN‌ها را در افراد با نقص عملکرد آن از جمله دیابتی‌ها بهبود می‌بخشد. در مرور نظام‌مند انجام شده بر ۵ کار آزمایشی بالینی تصادفی و در مجموع ۱۶۷ بیمار که با دوزها و طول مدت متفاوت دریافت دارو، بررسی شدند، دیده شد GCSF به طور شاخصی سبب ترمیم زخم یا جلوگیری از عفونت نمی‌شود ولی به طور شاخص با کاهش مداخلات جراحی از جمله آمپوتاسیون همراه بوده و طول مدت بستری در بیمارستان را کم کرده ولی بر روی طول دوره درمان آنتی‌بیوتیکی بی‌اثر بوده است [۳۲].

Hyperbaric oxygen therapy (HBOT): درمان با اکسیژن پر فشار با تسریع ترمیم زخم همراه بوده ولی کار آزمایشی تصادفی بالینی اندکی انجام شده است. در RCT بر روی ۷۰ بیمار با ایسکمی شدید (واگنر ۳ و ۴) میزان آمپوتاسیون با دریافت اکسیژن پر فشار نسبت به گروه کنترل کمتر بوده است [۱۳]. در RCT دو سوکور بر روی ۹۴ بیمار با حداقل سابقه ۳ ماهه زخم در حد واگنر ۲ و ۳ و ۴ که گروهی اکسیژن پر فشار و گروه کنترل هوای پر فشار دریافت کردند ترمیم زخم با درمان با اکسیژن پر فشار سریع‌تر (P=۰/۰۰۹) بوده است [۳۳]. در مرور نظام‌مند انجام شده با ۴ کار آزمایشی و ۱۴۷ بیمار نشان داده شد که استفاده از اکسیژن پر فشار به

استثوپی ایجاد می‌شود و این استخوان تضعیف شده خود مستعد آسیب بیشتر است و منجر به شارکوت آرتروپاتی می‌گردد [۹].

Foot Scan که سیستم سنجش فشار پا در کفش است پارامترهایی چون فشار کل کف پا، پیک فشارها، کل سطح تماس و ... را می‌سنجد [۲۶]. در مطالعه‌ای روی ۵۰ بیمار دیابتی و ۴۴ فرد غیر دیابتی حرکت مفاصل با گونیومتر و فشار کف پا با پدوگرافی حین حرکت سنجیده شد که در بیماران دیابتی کاهش دامنه حرکت در مفاصل تالوکرورال (تالوس و ساق پا) و مفصل متاتارسوفالانژیال اول نسبت به گروه کنترل دیده شد [۲۷].

در ۷۵ کودک دیابتی تیپ ۱ بدون زخم پا نیز ارتباط قوی بین پیک فشار در سر متاتارس ۱ و ۳ و ۵ و نوروپاتی (P < ۰/۰۵) و نیز با HbA1C بالا با (P < ۰/۰۰۱) دیده شد [۲۸].

برای کاهش فشار وسایل متعددی به کار رفته از جمله removable cast walkers, half shoes, total contact cast.

total contact cast: پوششی از فایبرگلاس بوده که به فرم و شکل پا درآمده و با برداشت فشار از زخم، ترمیم را تسهیل می‌کند. در RCT انجام شده روی ۶۳ بیمار با زخم پای دیابتی غیر عفونی غیر ایسکمیک کف پا، میزان بهبودی با total contact cast نسبت به removable cast walkers, half shoes بهتر بوده است. از معایب آن عدم مشاهده روزانه زخم، اختلال در فعالیت‌های روزمره و ریسک ایجاد زخم جدید خصوصاً در افراد نوروپاتی است. در زخم‌های عفونی و استئومیلیت [۱۳] و انسداد شریانی و تورم پوست و در بیماران با همکاری ضعیف نیز نباید به کار رود [۹].

Air cast diabetic walker boot: نیز شیوه دیگری است که کیسه هوا داخل چکمه باد شده تا از استرس فشاری به پوست بکاهد. پوشش بیرونی سخت و پاشنه عمیق داشته که از شدت فشار کم می‌کند [۹].

کفش‌های طبی: دارای عمق و عرض زیاد جهت پیشگیری از زخم مجدد می‌باشند ولی در RCT انجام شده بر ۴۰۰ بیمار با سابقه زخم پای دیابتی پوشیدن کفش طبی در مقایسه با گروه کنترل که از کفش‌های معمولی خود استفاده کرده بودند ریسک ایجاد زخم مجدد بعد از یکسال، یکسان بوده است [۱۳]. در مرور نظام‌مند انجام شده بر ۴ کار آزمایشی بالینی تصادفی شواهد محدودی در مورد سودمندی مداخلات ارتوتیک نسبت به برداشت کالوس‌ها وجود داشته، همچنین شواهد محدودی هم در رابطه با کفش‌های طبی و total contact cast وجود داشته است [۱۵].

درمان‌های موضعی:

1- Platelet-derived growth factor

۸۰٪ به مدت ۱/۲ دقیقه برای هر سانتی‌متر مربع زخم در هر جلسه به همراه مراقبت‌های استاندارد از زخم و ۲۰ بیمار نیز فقط مراقبت‌های استاندارد را دریافت کردند و برای ۶ ماه یا تا زمان بهبودی هر هفته پیگیری شدند، در مقایسه دو گروه، میانگین درصد کاهش سایز زخم فقط در ماه‌های دوم و سوم درمان به طور معنی‌داری ( $P=0/01$ ) و ( $P=0/02$ ) نسبت به گروه کنترل بالاتر بود. ولی پس از اتمام دوره ۶ ماهه با در نظر گرفتن زمان و سایز اولیه زخم تفاوت معنی‌داری از نظر میزان بهبودی و کاهش سایز زخم بین دو گروه مشاهده نشد [۴۰].

ESWT (External Shock Wave Therapy): اخیراً توسط FDA برای درمان زخم پای دیابتی مقاوم تأیید شده، که یک تئوری وارد شدن میکروتروما توسط امواج بوده که منجر به نئوواسکولاریزاسیون می‌شود. در مطالعه مورد-شاهد بر روی ۳۰ بیمار دیابتی با زخم نوروپاتیک سرعت بهبود در گروه درمانی پس از ۲۰ هفته ( $P < 0/001$ ) بیشتر بوده است [۴۱].

در مطالعه دیگری ESWT را با HBOT مقایسه کرده‌اند که ۷۲ بیمار با زخم پای دیابتی مزمن به طور تصادفی به ۲ گروه تقسیم شده که با درمان ESWT نتایج کلینیکی (۳۱٪ در مقابل ۲۲٪ در ترمیم کامل زخم) و افزایش جریان خون به طور شاخص بیش از HBOT بوده است ضمناً میزان بیشتری از سنتز NO (نیتریک اکساید) و VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) را هم نشان داده است [۴۲].

Silver: در مرور نظام‌مند انجام شده، علی‌رغم استفاده وسیع از پانسمان‌های حاوی نقره جهت درمان زخم پای دیابتی کارآزمایی بالینی تصادفی یا کنترل شده وجود نداشته که اثرات این روش را ارزیابی کند [۴۳].

عسل: در کار آزمایی‌های انجام شده استفاده از آن به طور شاخص کاهش عفونت همراه نبوده و در ضمن اثرات نامشخصی در زخم‌های مخلوط حاد و مزمن از جمله زخم پای دیابتی داشته است [۴۴].

فنی توئین: در مرور نظام‌مند انجام شده اثرات فنی توئین در انواع زخم در ۱۴ مطالعه بررسی شده که اثرات مفیدی در ترمیم زخم از جمله زخم پای دیابتی به واسطه کاهش آگزودا و کاهش بار میکروبی در زخم داشته است [۴۵].

ترتینوئین: در یک کار آزمایی بالینی محلول ترتینوئین ۰/۵٪ برای ۱۰ دقیقه روزانه و به دنبال ژل ید برای ۴ هفته در بهبود زخم نسبت به گروه کنترل موثر بوده است [۱۳].

Dermacyn: محلول سوپراکسید جدید که آنتی‌سپتیک بوده و در یک کار آزمایی بالینی بر روی ۴۰ بیمار دیابتی که زخم پس از جراحی باز داشته‌اند، گروهی ید و گروهی Dermacin دریافت

طور شاخصی ریسک آمپوتاسیون مازور را کاهش داده و شانس بهبودی در طی یک سال را افزایش داده است، البته باید امکانات موجود و ارزیابی اقتصادی لحاظ شود [۳۴].

Negative Pressure Wound Therapy که (VAC) Vacuum-Assisted Closure نیز نامیده می‌شود ترمیم زخم را با کاهش ادم اطراف زخم، تحریک گردش خون و افزایش تشکیل بافت گرانولاسیون تسریع می‌کند. در RCT انجام شده در ۳۴۱ بیمار با زخم در حد واگنر ۲ و ۳ و ۴ و خونرسانی خوب درمان با VAC در مقایسه با پانسمان با هیدروژل و آلژینات در تعداد بیشتری از بیماران با ترمیم کامل زخم (۴۳٪ در مقابل ۲۹٪) همراه بوده است [۱۳].

اگر چه در مرور نظام‌مند انجام شده به دلیل ضعف روش انجام کار آزمایی‌های بالینی تصادفی مقایسه‌کننده VAC با درمان‌های دیگر زخم، ذکر شده تحقیقات بیشتری برای ارزیابی آن لازم است [۳۵]. تحریکات الکتریکی نزدیک زخم نیز توانسته تا حدی در زخم‌های با ترمیم آهسته مؤثر باشد [۱۳].

لیزر کم توان: در مطالعه‌ای بر روی ۷ بیمار دیابتی تیپ ۲ با زخم مزمن واگنر ۲ و ۳ دیده شد که تابش نور قرمز ۶۶۰nm به پایه زخم و مادون قرمز ۹۸۰nm به اطراف زخم و نور قرمز داخل وریدی به همراه لیزر مادون قرمز به برخی از نقاط طب سوزنی برای ۵ تا ۱۰ روز و سپس ۲ بار در هفته تا بهبود کامل زخم‌ها سبب ترمیم این زخم‌ها شده که پس از گذشت ۶ ماه نیز عود نکرده‌اند [۳۶]. استفاده از فتوترابی موضعی نیز در ۲ بیمار با زخم مزمن دیابتی سبب بهبود شده است [۳۷].

درمان با اولتراسوند: در مطالعه دو سوکور تصادفی در بیماران مبتلا به زخم پای دیابتی مقاوم، بیماران به طور راندوم به دو گروه دریافت‌کننده درمان اولتراسوند همراه با پخش سالیین و گروه کنترل که دستگاه تنها سالیین بر روی زخم می‌پاشید مقایسه شدند، که ترمیم زخم با اولتراسوند ( $p=0/0366$ ) بهتر بوده است. از نظر عوارض نیز دو گروه مشابه بوده‌اند [۳۸].

در مطالعه دیگری که به طور گذشته‌نگر روی ۴۸ بیمار به صورت قبل و بعد از درمان انجام شد، با استفاده از اولتراسوند غیر حرارتی بافت‌های نکروزه دبرید شده و سطح زخم با ( $p < 0/0001$ ) کاهش یافت و بافت گرانولاسیون افزایش پیدا کرد و میزان بهبود زخم بدون ایجاد اسکار و Slough نیز بیشتر بوده است [۳۹].

در کار آزمایی بالینی تصادفی که بر روی ۴۰ بیمار (با زخم پای دیابتی واگنر ۳ و استئومیلیت و با  $0/6 \leq ABI \leq 1/2$ ) مراجعه‌کننده به کلینیک زخم پای دیابتی وابسته به مرکز تحقیقات غدد بیمارستان شریعتی انجام شد، ۲۰ بیمار اولتراسوند درمانی با قدرت ۱۰۰٪ —

در مطالعه‌ای هم روی ۶۱ بیمار دیابتی که به طور تصادفی به دو گروه دریافت کپسول ۱۰۰ میلی گرمی دو بار در روز آنژی پارس و دارو نما به مدت ۶ هفته قرار گرفتند کاهش سطح دئوکسی گوانوزین (پارامتر مربوط به آسیب DNA و استرس اکسیداتیو) در گروه مصرف کننده دارو دیده شد ( $P=0/05$ )، اما در سایر پارامترهای التهابی (CRP و TNF $\alpha$ ) و استرس اکسیداتیو و نیز تست‌های کبدی و قند خون بیماران تغییری دیده نشد و شاید اثرات دیگر دارو موجب بهبود بالینی بیماران می‌شود [۶۱].

ترکیب آنژی پارس خوراکی با کرم ۳٪ آن در ۱۵۰ بیمار دیابتی در مقایسه با ۱۵۰ بیمار گروه کنترل که دارونما گرفتند در مطالعه دو سو کوک تصادفی با تسریع بهبود زخم همراه بوده است [۶۲]. همچنین در ۲۱ بیمار با زخم پای دیابتی که به طور راندوم به ۳ گروه پلاسبو و گروه دریافت کننده کپسول خوراکی و گروه کپسول به همراه ژل موضعی ۳٪ تقسیم شدند در دو گروه دریافت کننده دارو میزان بسته شدن کامل زخم پس از ۶ هفته با ( $P=0/042$ ) در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی دار داشت [۵۳]. در مطالعه‌ای هم که بر روی ۷۵ بیمار دیابتی انجام شد، با مصرف ۱۰۰ میلی گرم کپسول خوراکی ۲ بار در روز و ژل موضعی ۳٪، ۶ هفته و ۶ ماه بعد از مصرف سطح پایه زخم، ABI، TBI $\downarrow$  و دمای زخم و آزمایشات روتین هماتولوژیک و بیوشیمی سنجیده شدند. پس از ۶ هفته ۶۸/۷٪ با ( $P=0/000$ ) و پس از ۶ ماه ۸۲/۳٪ با ( $P=0/000$ ) کاهش در سطح زخم نسبت به قبل از درمان دیده شد. متوسط ABI نیز پس از ۶ هفته ( $P=0/000$ ) و پس از ۶ ماه ( $P=0/000$ ) افزایش معنی داری را نشان داد. در مورد TBI نیز پس از ۶ هفته با ( $P=0/039$ ) افزایش معنی داری دیده شد ولی تغییرات پس از ۶ ماه معنی دار نبود. ESR نیز پس از ۶ هفته و ۶ ماه کاهش معنی داری نسبت به قبل داشت ( $P=0/000$ ) ولی در دیگر تست‌های آزمایشگاهی از جمله تست‌های کبدی تغییری دیده نشد [۶۳].

به طور کلی تاکنون عوارض جانبی در اشکال مختلف مصرف دارو دیده نشده است.

جایگزین‌های پوست: معادل‌های پوست انسانی در افراد دیابتی با زخم مزمن غیر عفونی غیر ایسکمیک به کار رفته است. در مطالعه‌ای با ۲۰۸ بیمار دریافت Graftskin (معادل پوست کشت داده شده) برای ۴ هفته سبب سرعت ترمیم زخم در مقایسه با درمان‌های معمول شده است [۱۳].

جایگزین‌های پوست با مهندسی بافت نیز در دسترسند:

کردند با ( $P < 0/01$ ) نشان داده شد که سرعت بهبودی زخم بیشتر و زمان لازم برای منفی شدن کشت زخم و طول دریافت آنتی‌بیوتیک با این محلول کمتر بوده است [۴۶].

در تحقیقاتی بر روی موش‌های دیابتی که زخم پا در آنها ایجاد کردند، استفاده از پروپرانولول خوراکی پس از ۲ هفته با ترمیم بهتر زخم، کاهش پاسخ التهابی موضعی، افزایش سطح No و افزایش رسوب کلاژن همراه بوده است [۴۷] و در مطالعه دیگری هم درمان با اتورواستاتین موضعی ۵٪ و ۱٪ موفق‌تر از گروهی بوده که با روغن بادام یا وازلین موضعی درمان شده بودند [۴۸].

هورمون‌های تیروئیدی: اگر چه نقش فیزیولوژیک آنها در پوست به خوبی شناخته نشده است ولی استفاده موضعی از T3 (tri-iodothyroacetic acid) در موش‌ها موجب افزایش تکثیر سلول‌های اپیدرمی و ضخامت درم، افزایش رشد مو و تسریع ترمیم زخم شده است [۵۰ و ۴۹]. در تحقیقی بر روی موش‌ها استفاده موضعی از کرم T3 با ( $P < 0/001$ ) موجب بسته شدن زخم در مقابل گروه پلاسبو شده است [۴۹].

در تحقیقی هم بر روی بیمارانی که به علت آتروفی پوست دست ناشی از مصرف طولانی مدت گلوکوکورتیکوئید موضعی انجام شد استفاده از کرم موضعی ۰/۱٪ T3 در ۱۳ بیمار موجب افزایش ضخامت اپیدرم با ( $P=0/063$ ) و افزایش ضخامت درم با ( $P=0/042$ ) در بررسی با سونوگرافی پس از ۸ هفته درمان در مقایسه با ۱۷ بیمار گروه کنترل شده است. که این تغییرات در بیوپسی پوست ( $P=0/041$ ) نیز تأیید شده است [۵۱].

آنژی پارس (Semelil): داروی گیاهی از عصاره گیاه *Melilotus officinalis* دارای اثرات پیشگیری از پیری پوست، بهبود خون‌رسانی عروق کوچک (احتمالاً با تحریک آنژیوژنز) و اثرات ضد التهابی است [۵۲]. به صورت خوراکی، داخل وریدی و موضعی قابل مصرف بوده، البته در زخم‌های عفونی، درجه ۳ و بالاتر و آگنروایسکمیک مزمن بدون لمس نبض نباید استفاده شود [۵۳]. در حال حاضر دارو در فاز Post marketing مطالعه بوده و در مطالعات مختلفی اثرات سمی حاد و تحت حاد و ژنوتوکسیسیتی و آلرژیک و تراژوژنسیته آن ارزیابی شده است [۵۴ و ۵۵]. در مطالعات مختلفی مصرف خوراکی (کپسول ۱۰۰ میلی گرمی دوبار در روز برای ۶ هفته)، داخل وریدی (۵۸ و ۵۷ و ۵۶) و ژل موضعی ۳٪ [۵۹] آن ارزیابی شده است. دوز پیشنهادی برای تزریق وریدی ۴ cc/day می‌باشد ولی اثرات سمی و عوارض جانبی مهم و نیز تغییر در تست‌های آزمایشگاهی از جمله تست‌های کبدی و نیز ECG تا دوز ۱۰ cc/day مشاهده نشده است [۶۰].

محیطی و زخم، سبک بودن و آسانی انتقال، غیر عروقی بودن و ماندگاری طولانی محصول می‌باشد [۶۷و۶۸]. در حال حاضر پروژه‌ای با این محصول در درمان زخم پای دیابتی در کلینیک دیابت بیمارستان شریعتی در حال اجرا می‌باشد.

## نتیجه‌گیری

شیوه‌های متعددی برای درمان زخم پای دیابتی به کار رفته که هدف آنها حفظ اندام و جلوگیری از قطع عضو بوده است که جهت بررسی اثربخشی برخی از این درمان‌ها نیز نیاز به انجام کار آزمایشی‌های بالینی بیشتری می‌باشد و ضمن آنکه مزیت هر روش درمانی باید با توجه به شرایط هر بیمار و شرایط اقتصادی سنجیده شود.

**Dermagraft**: فیبر و بلاست مشتق از پوست انسانی که تنها برای زخم‌های تمام ضخامت دیابتی به کار می‌رود. ولی در اولسره‌های عفونی و وجود سینوس تراکت و زمانی که درگیری مفصلی، تاندونی، عضلانی، کپسول مفصلی و استخوان داشته باشیم نباید بکار رود.

**Apligraf**: جایگزین پوست انسانی دو لایه که برای درمان زخم وریدی پا و زخم پای دیابتی به کار می‌رود [۶۴].

در مرور نظام‌مند انجام شده در ۱۱ مطالعه که ۳ محصول بیوتکنولوژی را از نظر به صرفه بودن اقتصادی بررسی کرده: (**Regranex, Apligraf, Dermagraft**) ذکر شده باید بر حسب شرایط هر بیمار جدا گانه تصمیم گرفت که شاید در برخی از لحاظ اقتصادی به صرفه باشد [۶۵].

**LAHAM**: غشای آمیوتیک کلاژن فاقد سلول انسانی غنی شده، می‌تواند برای انتقال سلول‌های اتولوگ یا آلوژنیک و در درمان برخی اختلالات از جمله زخم پای دیابتی به کار رود [۶۶]. **AHAM** شامل فاکتور رشد فیبر و بلاست (FGF)، فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) و نیز آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد، از یک لایه سلول‌های اپیتلیال، لایه بازال و یک ماتریکس هم‌بندی و اسکولر تشکیل شده است. این غشا، همانند یک پوشش یا پانسمان طبیعی دارای ماتریکس کلاژن خارج سلولی عمل می‌کند و باعث تسهیل مهاجرت سلولی می‌گردد. پروسه پیچیده تولید این محصول، باعث از بین رفتن ویروانس می‌گردد و بخش‌های سلولی غیر زنده غشاهای و ماتریکس هم‌بندی متراکم آنها حفظ می‌شود. کاربردهای زیادی در چشم پزشکی، سوختگی‌ها، تروماهای پوستی، جراحی عمومی، زخم بستر، گوش و حلق و بینی، جراحی پلاستیک، زخم‌های جراحی، زخم‌های فشاری، جراحی اعصاب و نیز زخم‌های پای دیابتی پیشنهاد شده است. برخی مزایایی این محصول شامل: ایمونونویسیته و آنتی‌ژنیسیته پایین، پیشگیری از تشکیل کلویید و بافت اسکار، اتصال سریع به سطح زخم و تسهیل تمایز و اتصال سلولی، القا و تسهیل مهاجرت سلولی، قابلیت استفاده در تمام سطوح بدن، کاستن از التهاب و درد در ناحیه، ایجاد شکل همگن در رشد مجدد بافت، کاستن از احتمال رشد مجدد تومور، نداشتن ریسک پس زدن پیوند و قابلیت آزادسازی آنتی‌بیوتیک برای ۲-۱ هفته، امکان مشاهده پروسه ترمیم به دلیل شفاف بودن، جلوگیری از تبخیر آب بافتی، تسریع روند ترمیم زخم به دلیل تطابق پذیر بودن با بافت، جلوگیری از چسبندگی بافتی، نداشتن مسمومیت موضعی و سیستمیک، پیشگیری از تکثیر باکتریال روی سطح زخم، برقراری مانعی بین باکتری‌های



## مراجع

- 1- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care* 2004; 1047- 1053.
- 2- Kalish J, Hamdan A. Management of diabetic foot problems. *J Vasc surg* 2010; 51(2):476-486
- 3- Alireza Esteghamati, Mohammad M Gouya, Mehrshad Abbasi, Alireza Delavari, Simak Alikhani. Prevalence of Diabetes and Impaired Fasting Glucose in the Adult Population of Iran. *Diabetes Care* 2008; 96-98.
- 4- Masoud Amini, Ehsan Parvaresh. Prevalence of macro and microvascular complications among patients with type 2 diabetes in Iran: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83(1): 18-25.
- 5- Shojaie Fard A, Esmaelzadeh M, Larijani B. Assessment and treatment of diabetic foot ulcer. *Int J Clin Pract* 2007; 61(11): 1931-1938.
- 6- Abolhasani Farid, mohajeri Tehrani Mohammad Reza, Tabatabaei Ozra, Bagher Larijani. Burden of diabetes and its complications in IRAN In year 2000. *Iranian journal of diabetes and lipid disorders* 2005; 5(1): 35-48. (Persian)
- 7- World Diabetes Day: too many people are losing lower limbs unnecessarily to diabetes.  
<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr61/en/index.html> (11 NOVEMBER 2005)
- 8- Tabatabaei-Malazy O, Mohajeri-Tehrani MR, Pajouhi M, Shojaie Fard A, Amini M R, Larijani B. Iranian Diabetic Foot Research Network. *Adv Skin Wound Care* 2010; 23(10): 450-454.
- 9- James C. Stanley and Andrew M. Collier. The diabetic foot and ankle. *Orthopaedics and Trauma*, 2009; 23 (1): 61-68.
- 10- Weintrob A, Sexton D. Overview of diabetic infections of the lower extremities. *Up To Date Ver 18.1* (updated Jan 2010).
- 11- Larijani B, Hasani Ranjbar S. Overview of diabetic foot; novel treatments in diabetic foot ulcer. *DARU* 2008; 16(1): 1-6.
- 12- Jayesh Shah. Hyperbaric Oxygen Therapy. *J Am Col Certif Wound Spec* 2010; 2(1): 9-13.
- 13- McCulloch D, Asla R. Management of diabetic foot lesions. *Up To Date Ver 18.1* (updated 31 Jan 2010).
- 14- Ramundo J, Gray M. Enzymatic wound debridement. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2008; 35(3): 273-80.
- 15- Berlowitz D. Treatment of pressure ulcers. *Up To Date Ver 18.1* (updated 14 April 2010).
- 16- Cardinal M, Eisenbud DE, Armstrong DG, Zelen C, Driver V, Attinger C, Phillips T, Harding K. Serial surgical debridement: a retrospective study on clinical outcomes in chronic lower extremity wounds. *Wound Repair Regen* 2009; 17(3): 306-11.
- 17- Edwards J, Stapley S. Debridement of diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Sys Rev* 2010, Issue 1. Art. No.: CD003556.
- 18- Endocrinology and Metabolism Research Center Tehran University of Medical Sciences. National-Regional Diabetes Guideline/Diabetic Foot. First published. Tehran: Vista. 1388: 26-28. (Persian).
- 19- Ferraresi R, Centola M, Ferlini M, Da Ros R, Caravaggi C, Assaloni R, et al. Long-term Outcomes after Angioplasty of Isolated, Below-the-knee Arteries in Diabetic Patients with Critical Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37(3): 336-342.
- 20- Neschis DG, Golden MA. Treatment of chronic critical limb ischemia. *Up To Date Ver 18.1* (updated Jan 2010).
- 21- Amann B, Luedemann C, Ratei R, Schmidt-Lucke JA. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation

for induction of arteriogenesis for limb salvage in critical limb ischaemia. *Zentralbl Chir.* 2009 Aug; 134(4): 298-304.

22- Kawamura A, Horie T, Tsuda I, Ikeda A, Egawa H, Imamura E, et al. Prevention of Limb Amputation in Patients with Limbs Ulcers by Autologous Peripheral Blood Mononuclear Cell Implantation. *Ther Apher Dial* 2005 Feb; 9(1): Pages 59-63.

23- Evaluation of peripheral blood Mononuclear autologous stemcell transplantation in Diabetic Foot Ulcer healing and prevention of lower limb amputation. *Iranian Diabetes and Lipid Journal.* 2011; 10 (30): 273-281 (Persian).

24- Huang P, Li S, Han M, Xiao Z, Yang R, Han ZC. Autologous transplantation of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cells improves critical limb ischemia in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(9): 2155-60.

25- Dash NR, Dash SN, Routray P, Mohapatra S, Mohapatra PC. Targeting nonhealing ulcers of lower extremity in human through autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Rejuvenation Res* 2009; 12(5): 359-66.

26- Rahman MA, Aziz Z, Acharya UR, Peck Ha N, Kannathal N, Ng E. Y. K, Law C, et al. Analysis of plantar pressure in diabetic type 2 subjects with and without neuropathy. *ITBM-RBM* 2006; 27(2): 46-55.

27- Sauseng S, Kästenbauer T. Effect of limited joint mobility on plantar pressure in patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta Med Austriaca* 1999; 26(5): 178-81.

28- Doll S.E, Gourieva I.V, Kasatkina E.P, Bardin V.V, Spivak B.G. Predisposed factors to diabetic foot in children and adolescents with diabetes mellitus. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7(2): 292-292.

29- Kathleen M. Lacci, Alan Dardik. Platelet-Rich Plasma: Support for Its Use in Wound Healing. *Yale J Biol Med.* 2010 March; 83(1): 1-9.

30- Diana L V, Vera LÚCIA C. G. Santos. Evidence on the use of platelet-rich plasma for diabetic ulcer: A systematic review. *BMA informa healthcare*, April 2010; 28(2): 111-116.

31- Jeong SH, Han SK, Kim WK. Treatment of diabetic foot ulcers using a blood bank platelet concentrate. *Plast Reconstr Surg.* 2010 Mar; 125(3): 944-52.

32- Cruciani M, Lipsky BA, Mengoli C, de Lalla F. Granulocyte-colony stimulating factors as adjunctive therapy for diabetic foot infections. *Cochrane Database of Sys Rev* 2009, Issue 3. Art. No.: CD006810. New, published in Issue 3, 2009.

33- Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2010 May; 33(5): 998-1003.

34- Kranke P, Bennett MH, Debus SE, Roeckl-Wiedmann I, Schnabel A. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database of Sys Rev* 2009, Issue 3.

35- Ubbink DT, Westerbos SJ, Evans D, Land L, Vermeulen H. Topical negative pressure for treating chronic wounds. *Cochrane Database of Sys Rev* 2009, Issue 4.

36- N. Kazemi-Khoo. Successful treatment of diabetic foot ulcers with low-level laser therapy. *The foot*, December 2006; 16(4): 184-187.

37- Minatel DG, Enwemeka CS, França SC, Frade MA. Phototherapy (LEDs 660/890nm) in the treatment of leg ulcers in diabetic patients: case study. *An Bras Dermatol* 2009; 84(3): 279-83.

38- Ennis WJ, Foremann P, Mozen N, Massey J, Conner-Kerr T, Meneses P. Ultrasound therapy for recalcitrant diabetic foot ulcers: results of a

- randomized, double-blind, controlled, multicenter study. *Ostomy Wound Manage* 2005; 51(8): 24-39.
- 39- Jaimee Haan PT, Sharon Lucich PT. A Retrospective Analysis of Acoustic Pressure Wound Therapy: Effects on the Healing Progression of Chronic Wounds. *J Am Col Certif Wound Spec* 2009; 1(1): 28-34.
- 40- Amini S, Rezaei Homami M, Anabestani Z, Larijani B, Mohajeri Tehrani MR. Low-Frequency Ultrasound Debridement in Diabetic Foot Ulcers with Osteomilitist. *Diabetic foot Global Confrence*, 24-28 March 2011, Los Angeles.
- 41- Moretti B, Notarnicola A, Maggio G, Moretti L, Pascone M, Tafuri S, Patella V. The management of neuropathic ulcers of the foot in diabetes by shock wave therapy. *BMC Musculoskelet Disord* 2009; 27(10): 54.
- 42- Wang CJ, Kuo YR, Wu RW, Liu RT, Hsu CS, Wang FS, Yang KD. Extracorporeal shockwave treatment for chronic diabetic foot ulcers. *J Surg Res* 2009; 152(1): 96-103.
- 43- Bergin S, Wraight P. Silver based wound dressings and topical agents for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Sys Rev* 2010, Issue 6. Art. No.
- 44- Jull AB, Rodgers A, Walker N. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database of Syst Rev* 2009, Issue 4.
- 45- Shaw J, Hughes C. M, Lagan K. M, Bell P. M. The clinical effect of topical phenytoin on wound healing: a systematic review *Br J Dermatol* 2007; 157: 997-1004.
- 46- Piaggese A, Goretti C, Mazzurco S, Tascini C, Leonildi A, Rizzo L, et al. A randomized controlled trial to examine the efficacy and safety of a new super-oxidized solution for the management of wide postsurgical lesions of the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds* 2010; 9(1): 10-5.
- 47- Romana-Souza B, Nascimento AP, Monte-Alto-Costa A. Propranolol improves cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2009 2; 611(1-3): 77-84.
- 48- Toker S, Gulcan E, Cayc MK, Olgun EG, Erbilien E, Ozay Y. Topical atorvastatin in the treatment of diabetic wounds. *Am J Med Sci* 2009; 338(3): 201-4.
- 49- Safer JD, Crawford TM, Holick MF. Topical Thyroid Hormone Accelerates Wound Healing in Mice: *Endocrinology*. First published June 23, 2005 as doi: 10.1210/en.2005-0192.
- 50- Safer JD, Crawford T M, Fraser LM, Hoa M, Ray S, Chen TC, Persons K, et al. Thyroid Hormone Action on Skin: Diverging Effects of Topical versus Intraperitoneal Administration. *THYROID* 2003; 13(2).
- 51- Yazdanparast P, Carlsson B, Oikarinen A, Risteli J, Lavin T, Faergemann J. Action of Topical Thyroid Hormone Analogue, Triiodothyroacetic Acid in Reversing Glucocorticoid-Induced Skin Atrophy in Humans. *THYROID* 2006; 16(11).
- 52- Bahrami A, Asgarzadeh AA, Sarabchian MA, Mobseri M, Heshmat R. Efficacy of oral ANGIPARS in chronic diabetic foot ulcer: A double blind placebo controlled study. *IJEM* 2010; 11(6): 647-655. (Persian).
- 53- Bahrami A, Kamali K, Ali-Asgharzadeh A, Hosseini P, Heshmat R, Khorram Khorshid HR et al. Clinical application of oral form of ANGIPARS™ and in combination with topical form as a new treatment for diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. *DARU* 2008; 16(1): 41-48.
- 54- Abdollahi M, Farzamfar far B, Salari P, Khorram Khorshid HR, Larijani B, Farhadi M. Evaluation of acute and sub-chronic toxicity of Semelil (ANGIPARS™), a new phytotherapeutic drug for wound healing in rodents. *DARU* 2008 16(1): 7-14.
- 55- Khorram Khorshid HR, Sadeghi B, Heshmat R, Abdollahi Abdollahi M, Salari P, Farzamfar, Madani

SH. In vivo and in vitro genotoxicity studies of Semelil (ANGIPARSTM). DARU 2008; 16(1): 20-24.

56- Masoompour SM, Bagheri MH, Borhani Haghghi A, Novitsky YA, Sadeghi B, Gharibdoust F et al. Effect of ANGIPARSTM, a new herbal drug on diabetic foot ulcer: A phase 2 clinical study. DARU 2008; 16(1): 31-34.

57- Larijani B, Heshmat R, Bahrami A, Delshad H, Ranjbar Omrani G, Mohammad K, et al. Effects of intravenous Semelil (ANGIPARSTM) on diabetic foot ulcers healing: A multicenter clinical trial. DARU 2008; 16(1): 35-40.

58- Shamimi Nouri K, Heshmat R, Karimian R, Nasli E, Larijani B, Novitsky YA et al.

Intravenous Semelil (ANGIPARSTM) as a novel therapy for pressure Ulcers: A randomized clinical trial. DARU 2008; 16(1): 49-53.

59- Shamimi Nouri K, Karimian R, Nasli E, Kamali K, Chaman R, Farhadi M et al. Topical application of Semelil (ANGIPARSTM) in treatment of pressure ulcers: A randomized clinical trial. DARU 2008; 16(1): 54-57.

60- Heshmat R, Mohammad K, Mohajeri Tehrani MR, Tabatabaie Malazy O, Keshtkar AA, Gharibdoust F. Assessment of maximum tolerated dose of a new herbal drug, Semelil (ANGIPARSTM) in patients with diabetic foot ulcer: A Phase I clinical trial. DARU 2008; 16(1): 25-30.

61- Hemmatabadi M., Abdollahi M., Bakhshayeshi S., Heshmat R., Baeeri M., Azimaraghi O. Benefits of Semelil (ANGIPARSTM) on oxidant-antioxidant balance in diabetic patients; A randomized, double-blind placebo controlled clinical trial. DARU 2009; 17(1): 50-55.

62- Zanboori V, Mashayekh Bakhshi F, Ostovar A, Heshmat R, Larijani B. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of AngiparsTM in Diabetic Foot Ulcer, Study Protocol. Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders 2010; 9: 1- 10.

63- Ebrahimi M, Bakhshayeshi S, Heshmat R, Khushechin G, Mohajeri Tehrani M.R, Shojaeefard A. Shahbazi S, et al. Post marketing surveillance on safety and effectiveness of ANGIPARS in treatment of diabetic foot ulcers. DARU 2009; 17(1): 45-49.

64- RonaldsWarren.

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm085085.htm>

65- Langer A, Rogowski W. Systematic review of economic evaluations of human cell-derived wound care products for the treatment of venous leg and diabetic foot ulcers. BMC Health Serv Res 2009; 9: 115.

66- Wilshaw S.P, Kearney J, Fisher J, Ingham E. Biocompatibility and potential of acellular human amniotic membrane to support the attachment and proliferation of allogenic cells. Tissue Engineering. (2008). Part A., 14(4), 463-472.

67- [www.Pharmteb.com/en/ProductPrint.aspx?ProdCode=2969](http://www.Pharmteb.com/en/ProductPrint.aspx?ProdCode=2969)

68- Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L., Silver L.C, Jarvis W.R. Guidelien for prevention of surgical site infection. Hospital Infection Control Practice Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20(4): 250-278.

آزمون

۳- بیماری با تشخیص زخم نورپاتیک و البته غیر عفونی کاندید استفاده از یکی از درمان‌های موضعی است. کدام یک از درمان‌های نوین توصیه می‌شود:

الف) Platelet – Derived- Growth Factor: PDGF

ب) G-CSF

ج) Platelet Rich Plasma: PRP

د) Hyperbaric Oxygen Therapy: HBOT

۴- خانم ۶۶ ساله با سابقه دیابت از ۱۰ سال قبل با زخم پای دیابتی به کلینیک مراجعه کرده است. برای استفاده از جایگزین‌های پوست، زخم وی بایستی چه ویژگی داشته باشد:

الف) زخم حاد ایسکمیک

ب) زخم مزمن ایسکمیک

ج) زخم حاد عفونی

د) زخم مزمن غیر عفونی

۵- همه پانسمان‌های زیر برای زخم‌های با ترشحات زیاد توصیه می‌شود به جز:

الف) foam

ب) alginate

ج) هیدروفیبر

د) هیدروژل

۱- بیمار آقای ۶۵ ساله با سابقه دیابت از ۲۰ سال قبل و فشارخون بالا به علت زخم نوروپاتیک پای چپ مراجعه کرده در معاینه زخم در سر متاتارس اول وجود داشته و در گرافی ساده استئومیلیت استخوان‌های متاتارس مشهود است تمام موارد زیر از اصول اولیه درمان در این بیمار محسوب می‌شود بجز:

الف) استفاده از آنتی‌بیوتیک مناسب

ب) استفاده از offloading مناسب

ج) دبریدمان مناسب جراحی

د) استفاده از اکسیژن پر فشار

۲- بیماری ۵۴ ساله با سابقه دیابت از ۱۵ سال قبل دچار زخم پای دیابتی شده است که تشخیص استئومیلیت برای او مطرح و قطعی شده است. متخصص طب فیزیکی استفاده از یکی از روش‌های کاهش فشار را پیشنهاد می‌کند. همه موارد زیر برای استفاده بیمار توصیه می‌شود بجز:

الف) Remoral cast walker

ب) total contact cast

ج) کفش‌های طبی

د) Air cast diabetic walker boot

### قابل توجه شرکت‌کنندگان در برنامه خودآموزی

شرکت‌کنندگان در برنامه خودآموزی لازم است فرم ثبت‌نام را به‌طور کامل تکمیل و به مهر نظام پزشکی خود ممهور نمایند و پس از مطالعه مقاله خودآموزی بعد از پاسخگویی به سؤالات پرسشنامه و اعلام نظر خود در خصوص مقاله مطالعه شده در فرم‌نظرخواهی، نسبت به ارسال اصل هر سه فرم تکمیل شده حداکثر تا تاریخ ۱۳۹۱/۹/۹ به آدرس: تهران، خیابان کارگر شمالی، خیابان فرشی مقدم (شانزدهم)، روبروی دانشکده کارآفرینی، پلاک ۱۱۹ صندوق پستی ۳۷۵۹-۱۱۳۶۵، تلفن ۸۴۱۳۰ اقدام نمایند تا در صورت پاسخگویی صحیح به حداقل ۷۰٪ از سؤالات مقاله، گواهینامه شرکت در برنامه خودآموزی صادر و به آدرس مندرج در فرم ثبت‌نام ارسال گردد.

### وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی معاونت آموزشی - اداره کل آموزش مداوم جامعه پزشکی

#### فرم ثبت نام در برنامه خودآموزی

عنوان مقاله: درمان‌های نوین در زخم پای دیابتی	نام نشریه: مجله علمی سازمان نظام پزشکی
نام خانوادگی: .....	نام: .....
شماره شناسنامه: .....	صادر از: .....
محل فعالیت: استان: .....	شهرستان: .....
بخش: .....	روستا: .....
نوع فعالیت: <input type="checkbox"/> هیأت علمی	<input type="checkbox"/> آزاد
<input type="checkbox"/> رسمی	<input type="checkbox"/> پیمانی
<input type="checkbox"/> قراردادی	<input type="checkbox"/> طرح
<input type="checkbox"/> سایر	
مقطع آخرین مدرک تحصیلی و سال اخذ مدرک: .....	
رشته تحصیلی در مقاطع: لیسانس: .....	فوق لیسانس: .....
دکتر: .....	
تخصص: .....	فوق تخصص: .....
آدرس دقیق پستی: .....	کدپستی: .....
شماره تلفن: .....	شماره نظام پزشکی: .....
امضاء و مهر متقاضی:	تاریخ تکمیل و ارسال فرم:
<div style="border: 1px solid black; width: 200px; height: 100px; margin: 0 auto;"></div>	
امضاء و مهر مسئول ثبت نام	

شماره: ۵۰۴/۱۰۶۸

باسمه تعالی

تاریخ: ۹۰/۱۰/۱۴

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت آموزشی - اداره کل آموزش مداوم جامعه پزشکی

مجوز تخصیص امتیاز آموزش مداوم به شرکت‌کنندگان در برنامه‌های خودآموزی

سلام علیکم

احتراماً، بازگشت به نامه شماره ۷/۵۳۸۰۰ مورخ ۱۳۹۰/۸/۲ در مورد تخصیص امتیاز به مقاله «درمان‌های نوین در زخم پای دیابتی» به استحضار

می‌رساند که اعطای ۱ امتیاز آموزش مداوم به پزشکان عمومی و متخصصین داخلی و کودکان و بیماری‌های عفونی و گرمسیری و جراحی عمومی به عنوان

شرکت در برنامه خودآموزی (موضوع نوع پنجم بند ۵ ماده ۳ ضوابط نحوه اجرای برنامه‌ها) مورد تأیید می‌باشد.

این مجوز از زمان صدور به مدت یک سال اعتبار دارد

کد برنامه: ۵۶۲۰۹۰۰۵

کد سازمان برگزار کننده: ۱۱۶۲۰

خواهشمند است نظر خود را با گذاردن علامت (x) در زیر گزینه مربوطه اعلام نمایید.

نظری ندارم	کاملاً مخالفم	تا حدی مخالفم	تا حدی موافقم	کاملاً موافقم

لطفاً با گذاردن علامت (x) در زیر گزینه صحیح به سؤالات پرسشنامه مقاله خودآموزی پاسخ دهید:

الف	ب	ج	د	الف	ب	ج	د
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۱۶	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۱۷	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۱۸	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۱۹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۲۰	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۲۱	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۲۲	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۲۳	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۲۴	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۲۵	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۲۶	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۲۷	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۲۸	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۲۹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	۳۰	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

سه عنوان پیشنهادی خود را برای ارائه مقالات خودآموزی ذکر نمایید.

۱.

۲.

۳.

همکار گرامی لطفاً با ارائه نظرات و پیشنهادات خود در جهت توسعه کیفی مقالات خودآموزی، برنامه‌ریزان و مجریان برنامه‌های آموزش مداوم را یاری فرمایید.