

تشخیص و درمان عفونت‌های زخم پای دیابتی: راهنمای عملی بومی IWGDF

چکیده

دریافت: ۱۳۹۹/۰۹/۰۲ ویرایش: ۱۳۹۹/۰۹/۰۹ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۱/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۰/۰۲/۰۱

زمینه و هدف: عفونت پا شایع‌ترین عارضه دیابت است که می‌تواند باعث آمپوتاسیون اندام تحتانی شود. درمان عفونت نیازمند توجه ویژه به شرایط بیماری، گرفتن نمونه مناسب برای کشت، انتخاب دقیق آنتی‌بیوتیک، تعیین نیاز بیمار به مداخله جراحی و ارائه انواع مراقبت زخم می‌باشد. یک رویکرد نظام‌مند و مبتنی بر شواهد به عفونت پای دیابتی، منجر به پیامد بهتر می‌شود. از این رو این مقاله با هدف بومی‌سازی راهنمای بالینی IWGDF در حیطه عفونت زخم پای دیابتی انجام شده است.

روش بررسی: در این مطالعه، بومی‌سازی راهنمای بالینی بین‌المللی مبتنی بر شواهد عفونت زخم پای دیابتی با استفاده از متدولوژی ADAPTE و طی سه مرحله آماده‌سازی، پذیرش یا اقتباس و نهایی‌سازی انجام شد. به‌منظور ارزیابی کیفیت راهنمای بالینی منتخب از ابزار AGREEII استفاده شد.

یافته‌ها: راهنمای بالینی IWGDF2015 به‌عنوان راهنمای بالینی منتخب انتخاب گردید. راهنمای بالینی بومی شده با توجه به امکانات و دسترسی به تجهیزات و داروها در ایران به‌صورت ۲۶ توصیه با ذکر دلایل در تشخیص و درمان عفونت‌های زخم پای دیابتی بیان شده است.

نتیجه‌گیری: توصیه‌های ذکر شده با توجه به محدودیت‌ها و تجهیزات داخل کشور ارائه شده ولی در مجموع چالش‌هایی همچون پایش درمان عفونت، مدت زمان مطلوب درمان آنتی‌بیوتیکی، دیدگاه‌های بهینه درمان مطلوب عفونت در کشورهای کم درآمد، زمان و نوع مطالعات تصویربرداری، انتخاب درمان‌های طبی یا جراحی، شرایط بستری بیماران و تفسیر مناسب تست‌های مولکولار میکروبیولوژیکی در عفونت‌های پای دیابتی مطرح می‌باشد.

کلمات کلیدی: پای دیابتی، عفونت‌ها، راهنمای بالینی.

محمد رضا امینی^۱، محمدرضا مهاجری
تهرانی^۲، ندا مهرداد^۳، مهناز سنجری^۴،
مریم اعلاء^۵، ندا علیجانی^{۶*}

۱- مرکز تحقیقات دیابت، پژوهشکده علوم
بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی
تهران، تهران، ایران.

۲- مرکز تحقیقات غدد، پژوهشکده علوم بالینی غدد
و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران،
ایران.

۳- مرکز تحقیقات سلامت سالمندان، پژوهشکده
علوم جمعیتی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم
پزشکی تهران، تهران، ایران.

۴- مرکز تحقیقات دیابت، پژوهشکده علوم
بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی
تهران، تهران، ایران.

۵- مرکز تحقیقات پزشکی مبتنی بر شواهد،
پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم
پزشکی تهران، تهران، ایران.

۶- گروه بیماری‌های عفونی، بیمارستان شریعی،
دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه جلال آل احمد،
خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعی.

تلفن: ۰۲۱-۸۴۹۰۱۰۰۰

E-mail: Emir-df@tums.ac.ir

مقدمه

غیرتروماتیک اندام تحتانی می‌گردد. گسترش عفونت پا با افزایش ناتوانی و احساس ناراحتی، کاهش کیفیت زندگی روانی و جسمی همراه بوده است.^۱ افزون‌برآن، عفونت پا شایع‌ترین عارضه دیابت است که منجر به بستری شدن بیمار می‌گردد و همچنین شایع‌ترین عامل که باعث آمپوتاسیون اندام تحتانی می‌شود. درحالی‌که بیشتر

در دهه‌های اخیر شیوع دیابت و به‌دنبال آن عوارض مزمن دیابت از جمله زخم و عفونت‌های اندام تحتانی افزایش یافته است.^۱ همچنین دیابت شایع‌ترین عاملی است که منجر به آمپوتاسیون

ارزیابی بالینی استئومیلیت پای دیابتی: پزشکان باید زمانی که زخم بر روی یک برجستگی استخوانی قرار دارد و به درمان‌های اولیه به‌ویژه کاهش فشار کافی پاسخ نمی‌دهد، یا زمانی که شست پا متورم و سفت و اریتماتوز است (که "شست سوسیسی" نامیده می‌شود) به استئومیلیت مشکوک شوند. هرچند، استئومیلیت می‌تواند بدون وجود علائم موضعی التهاب وجود داشته باشد.^{۱۳}

تست پروب به استخوان زمانی که این تست به درستی انجام و تفسیر شود، یک ابزار تشخیصی بالینی مفید برای تشخیص استئومیلیت پای دیابتی است. اگر یک پروب فلزی استریل با لبه کند و ضخیم را درون یک زخم به آهستگی فرو ببریم و پروب به استخوان بخورد (که با سفتی و احساس سختی مشخص می‌شود)، احتمال ابتلا به عفونت استخوانی افزایش می‌یابد. در صورتی که شیوع عفونت استخوانی در جمعیت تحت بررسی، بالا (درحدود ۶۰٪) باشد احتمال ابتلا به عفونت استخوانی افزایش می‌یابد. بالعکس، یک تست پروب به استخوان منفی در بیمار با خطر کم (عفونت مساوی یا کمتر از ۲۰٪) احتمال استئومیلیت را رد می‌کند. به‌طورکلی، ترکیب نتایج تست پروب به استخوان و رادیوگرافی ساده، دقت تشخیص استئومیلیت را افزایش می‌دهد.^{۱۲}

آزمایشات خون از جمله سرعت سدیمنتاسیون گلوبولی (Erythrocyte sedimentation rate, ESR) در تشخیص استئومیلیت پای دیابتی مفید می‌باشد. سرعت سدیمنتاسیون افزایش یافته (به‌طور معمول بیش از ۷۰ mm در ساعت) احتمال وجود استئومیلیت متعاقب زخم را افزایش و با سرعت سدیمنتاسیون کمتر، این احتمال کاهش می‌یابد.^{۱۴} افزایش شدید در پروتئین واکنشی C، پروکلسیتونین یا تعداد لکوسیت خون احتمال استئومیلیت را مطرح می‌سازد. این تست‌ها معمولاً پس از گذشت یک هفته از درمان به میزان طبیعی برمی‌گردند، درحالی‌که کاهش ESR با سرعت کمتری اتفاق می‌افتد و بنابراین تست مناسبی برای پیگیری درمان است. برای استفاده از نشانگرهای زیستی دیگر جهت تشخیص استئومیلیت در بیماران مبتلا به دیابت هنوز شواهد کافی وجود ندارد.^{۱۶}

اغلب انجام رادیوگرافی ساده در بیماران مشکوک به استئومیلیت پای دیابتی کفایت می‌کند. مشخصه‌های تشخیصی استئومیلیت در رادیوگرافی ساده پا در جدول ۱ خلاصه شده است. از مزیت‌های این روش تصویربرداری، در دسترس بودن، کم هزینه بودن نسبی و

عفونت‌های پای دیابتی در ابتدا سطحی می‌باشند، میکروارگانیسم‌ها می‌توانند به بافت‌های مجاور زیرپوستی شامل فاشیا، تاندون‌ها، ماهیچه‌ها، مفاصل و استخوان گسترش یابند. گونه‌های *استافیلوکوک اورئوس* که از زخم‌های غیرعفونی جدا شده‌اند، پتانسیل تهاجمی کمتری نسبت به استافیلوکوک‌های جدا شده از زخم‌های عفونی دارند.^{۳،۵} علائم سیستمیک (مانند تب و لرز)، لکوسیتوز قابل توجه یا اختلالات شدید متابولیک در بیماران مبتلا به عفونت پای دیابتی شایع نیستند ولی وجود آنها نشانگر یک عفونت شدید و تهدیدکننده پا (یا حتی زندگی) می‌باشد.^۴ در صورتی‌که عفونت پای دیابتی به خوبی تشخیص و یا درمان نشود ممکن است به سرعت گسترش یابد.^۶ بنابراین بیمار مبتلا به عفونت پای دیابتی شدید باید طی ۲۴ ساعت توسط فرد (یا تیم) مجرب ویزیت شود.^۲ از آنجایی که تمامی زخم‌های پوستی حاوی میکروارگانیسم‌ها هستند، تنها حضور آنها (حتی اگر آنها گونه‌های بیماری‌زا باشند) را نمی‌توان به‌عنوان شواهدی از عفونت در نظر گرفت. بنابراین، بعضی متخصصین حضور تعداد زیادی باکتری (مساوی یا بیشتر از ۱۰۵ کلنی در هر گرم بافت) را پایه‌ای برای تشخیص عفونت می‌دانند.^۷ عفونت پای دیابتی باید به‌صورت بالینی، با کشت ترشحات زخم برای تشخیص ارگانیسم‌های مسئول و حساسیت‌های آنتی‌بیوتیکی تشخیص داده شوند. پزشکان بایستی بیمار مبتلا به دیابت دارای زخم پا را در سه سطح مورد بررسی قرار دهند. اول بررسی خود بیمار به‌صورت کلی مانند وضعیت شناختی، متابولیک، مایعات، دوم پا یا اندام تحت تأثیر بیماری (مانند وجود نوروپاتی، نارسایی عروقی و زخم عفونی) و سوم زخم.^۸ تشخیص بالینی با تکیه بر وجود حداقل دو یافته موضعی التهاب می‌باشد که شامل قرمزی، گرمی، درد یا تدرنس، سفتی یا ترشحات چرکی می‌باشد.^{۹،۸} دیگر مشخصه‌های نشانگر عفونت شامل نکروز، شکنندگی یا بافت گرانوله تغییر رنگ داده شده، ترشحات غیر چرکی، بوی بد یا عدم بهبود زخم علیرغم درمان می‌باشد.^{۱۰} این یافته‌ها ممکن است زمانی که علائم موضعی و سیستمیک التهاب به دلیل نوروپاتی محیطی یا ایسکمی کاهش یافته‌اند، کمک‌کننده باشند.^{۱۱} تمام زخم‌ها هم در ویزیت اولیه و هم در ویزیت‌های بعدی باید با دقت معاینه، لمس و پروب شوند. تصویربرداری‌ها و آزمایشات متفاوت ممکن است در بعضی موارد در تعیین شدت عفونت بافت نرم و درگیری استخوان مفید باشند.^{۱۲،۱۱}

جدول ۱: مشخصات کلی استئومیلیت پای دیابتی در عکس ساده رادیوگرافی

واکنش یا بلندشدگی پروستتال
از دست دادن کورتکس استخوان با اروزیون استخوانی
از دست دادن موضعی الگوی تراپکولار کورتکس یا رادیولوسنسی مغز استخوان
اسکلروز استخوان، با یا بدون اروزیون
وجود سکستروم، استخوان مرده با ظاهر رادیودنس که از استخوان نرمال جدا شده است

(neuropathic osteoarthropathy اختصاصی تر می‌باشد.^{۲۰} در میان تمامی روش‌های رادیونوکلویید، استفاده از گلبول‌های سفید نشان‌دار بهترین انتخاب برای بررسی استئومیلیت پای دیابتی است.^{۱۸} اما MRI هنوز بر این اسکن برتری دارد.^{۲۱}

شواهد موجود ارزیابی نمونه استخوان را بهترین تکنیک تشخیصی برای استئومیلیت و همچنین شناسایی ارگانسیم‌های مسئول و حساسیت‌های آنتی‌بیوتیکی معرفی کرده‌اند.^{۱۷} هر پزشک آموزش دیده‌ای معمولاً به راحتی می‌تواند در کنار بالین بیمار یا در بخش رادیولوژی (وقتی تصویربرداری برای تعیین موضع استخوان درگیر نیاز باشد) بیوپسی را انجام دهد. معمولاً به دلیل اینکه بیشتر بیماران نوروپاتی دارند، نیازی به استفاده از بی‌حسی موضعی نیست. عوارضی مانند خونریزی مختصر، وارد کردن باکتری به استخوان، شکستگی استخوان، تحریک شکستگی و یا آرتروپاتی شارکو حاد به شدت نادر هستند.^{۲۲}

نتایج کشت زخم، انتخاب آنتی‌بیوتیک‌ها و طول مدت درمان از عوامل مهم درمان عفونت‌های زخم پا می‌باشد. پزشکان باید جزییات بالینی مانند محل و نوع عفونت، نوع نمونه تهیه شده، دریافت یا عدم دریافت آنتی‌بیوتیک توسط بیمار را به همراه نمونه تهیه شده به آزمایشگاه ارسال کنند. این عوامل بر پردازش و گزارش نمونه تأثیر می‌گذارند. گونه‌های غالب باکتریایی که بر روی کشت با کیفیت خوب رشد می‌کنند به احتمال زیاد پاتوژن‌های واقعی هستند. اما اگر چند ارگانسیم با هم در محیط کشت رشد کنند، به‌ویژه اگر از زخم سطحی به دست آمده باشند، معمولاً شناسایی عامل پاتوژن اصلی آسان نیست. در بیشتر مراکز آزمایشگاهی *استافیلوکوک اورئوس* شایعترین عامل جداشده و شاید خطرناکترین آنها، چه به تنهایی و چه در ترکیب با عوامل دیگر می‌باشد. *استرپتوکوک‌ها* هم از پاتوژن‌های مهم می‌باشند. *انتروکوک‌ها* هم عامل جداشده نسبتاً شایعی هستند اما معمولاً از نظر اهمیت بالینی، در رده دوم قرار دارند. عفونت‌هایی که منجر به بستری بیماران می‌گردند معمولاً پلی‌میکروبیال و شامل مخلوطی از انواع هوازی‌ها و بی‌هوازی‌ها می‌باشند. باسیل‌های گرم منفی (انتروباکتریاسه‌ها و گاهی *سودومونا آئروژینوزا* یا دیگر گونه‌های گرم منفی) همراه با کوکسی‌های گرم مثبت در بیمارانی که زخم‌های مزمن یا پیش‌تر درمان شده دارند، جدا می‌شوند.^{۱۷} معمولاً انتخاب رژیم آنتی‌بیوتیکی اولیه به صورت تجربی می‌باشد. هر

قابلیت تفسیر و گزارش توسط اغلب پزشکان می‌باشد و همچنین در طول زمان می‌توان عکس‌های متوالی گرفته شده را با هم مقایسه نمود. علاوه بر تغییرات استخوانی، وجود گاز در بافت‌های نرم یا اجسام خارجی رادیوپاک به وسیله رادیوگرافی ساده قابل تشخیص می‌باشند. معمولاً یافته‌های غیرطبیعی در رادیوگرافی ساده پس از گذشت دو تا سه هفته از شروع بیماری ظاهر می‌شوند. تصویربرداری‌های پیشرفته علاوه بر گران بودن در همه جا در دسترس نبوده و تفسیر آنها نیازمند وجود افراد ماهر می‌باشد.

تصویربرداری رزونانس مغناطیسی یک وسیله ارزشمند برای تشخیص استئومیلیت و تعیین وجود و آناتومی عفونت‌های عمیق بافت نرم می‌باشد.^{۱۹-۱۷} نتایج چندین متآنالیز نشان داده شده که حساسیت و ویژگی MRI برای تشخیص استئومیلیت پای دیابتی به ترتیب ۹۰٪ و ۸۵٪، با نسبت شانس ۲۴ بود.^{۱۸}

اسکن استخوان به‌طور معمول با 99mTc متیلن دیفسفونات در فازهای زمانی متوالی، انجام می‌شود و مدت زمان زیادی برای تشخیص استئومیلیت مورد استفاده قرار گرفته است. در صورتی که افزایش شدت جذب ساده رادیونوکلئوئید در استخوان مشاهده گردد احتمال استئومیلیت مطرح می‌شود.^{۱۸} اسکن تری فازیک استخوان حساسیت قابل قبول (در حدود ۹۰٪-۸۰) و ویژگی پایینی دارد (در حدود ۴۵٪-۳۰).^{۲۰} نتایج یک متآنالیز نشان داد که اسکن تری فازیک استخوان نسبت به MRI کارایی کمتری دارد.^{۱۹} گلبول‌های سفید نشان‌دار (معمولاً با استفاده از تکنسیم ۹۹ یا ایندیوم ۱۱۱) معمولاً توسط سلول‌های سالم استخوانی برداشت نمی‌شوند. از این رو یک اسکن مثبت با این مواد نسبت به اسکن تری‌فازیک برای تشخیص استئومیلیت (و رد نورواستئو آرتروپاتی شارکو Charcot)

ایمنی همچنین در زخم‌های با پرفیوژن ضعیف، عمیق، بزرگ یا نکروزه، یا استئومیلیت ممکن است نیاز به درمان طولانی‌تری باشد، اما این تصمیم باید به همراه ارزیابی مجدد بالینی برای پشتیبانی از استراتژی درمان باشد. در بعضی موارد که نیاز به آنتی‌بیوتیک وریدی طولانی‌مدت می‌باشد، درمان سرپایی باید در نظر گرفته شود.^{۲۸} مدت درمان آنتی‌بیوتیکی را می‌توان با دبرید مناسب، برداشت یا آمپوتاسیون بافت عفونی، کوتاه‌تر کرد.

روش بررسی

با توجه به اهمیت موضوع داشتن راهنمای بالینی یکسان و جامع مدیریت عفونت‌های زخم، مطالعه حاضر در خصوص تعیین راهنمای بالینی و عملی بومی شده مدنظر قرار گرفت. در این مطالعه، از فرآیند متدولوژی The ADAPTE methodology for adaptation of high-quality clinical practice guidelines (ADAPTE) استفاده شده است. این روش برای سه مرحله آماده‌سازی، پذیرش یا اقتباس نهایی و نهایی‌سازی برای بومی‌سازی راهنمای بالینی بین‌المللی مبتنی بر شواهد در حیطه مشکلات پا در افراد مبتلا به دیابت استفاده شد.^{۲۹-۳۱} مرحله آماده‌سازی: تشکیل کارگروه ADAPTE با رویکرد چند رشته‌ای، این گروه متشکل از افراد دارای مهارت‌های دانش بالینی مرتبط با مشکلات پا شامل متخصصین غدد، ارتوپدی، پوست، عفونی، توانبخشی، جراحان عروق، پزشکان عمومی و پرستاران بودند. براساس اهداف پژوهش پانل‌های تخصصی و متناسب اعضای اولیه پانل‌ها مشخص و تعیین گردید.

مرحله پذیرش یا اقتباس: ابتدا دستورالعمل‌ها و راهنماهای بالینی مرتبط با مراقبت پای دیابتی با استفاده از واژه‌های کلیدی مبتنی بر عناوین موضوعی پزشکی (MeSH) در پایگاه‌های داده‌ای و وب سایت‌های معتبر دستورالعمل‌های بالینی منتشر شده، در بازه زمانی ژانویه ۲۰۰۰ تا ابتدای نوامبر ۲۰۱۶ جستجو شدند. در مجموع ۲۳۰۲ رکورد بازایی شد و پس از حذف موارد تکراری، ۱۷۶۰ مدرک باقی ماند. غربالگری موارد به‌دست آمده از لحاظ عنوان و چکیده و نوع مدرک توسط دو پژوهشگر به‌طور مجزا صورت گرفت که در نهایت ۴۱ دستورالعمل بالینی در ظاهر امر مناسب و مرتبط تشخیص داده

چند که این رژیم باید براساس شدت عفونت و اطلاعات بالینی و میکروبیولوژی در دسترس، تعدیل شود. برای عفونت‌های خفیف بهتر است از آنتی‌بیوتیک‌هایی با طیف باریک استفاده شود و در صورت عدم پاسخ بالینی کافی، به‌ویژه اگر کشت‌ها پاتوژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک را گزارش کنند، تنظیم شود. برای بسیاری از عفونت‌های متوسط و شدید باید آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف انتخاب شده و درمان سریعاً شروع شود. رژیم تجربی باید عوامل مربوط به عفونت کنونی، پاتوژن احتمالی، عوارض همراه در بیمار و مسائل بالقوه مرتبط به دارو را در نظر بگیرد. درمان ترکیبی ممکن است برای عفونت‌هایی که بیشتر از یک ارگانسیم فرض شده (یا ثابت شده) دارند، وقتی که پاتوژن پتانسیل بالایی برای ایجاد مقاومت دارد (مانند پseudomonas)، یا وقتی که استفاده از یک آنتی‌بیوتیک در صورتی که تنها استفاده شوند ممکن است سریعاً به مقاومت منجر شود، مناسب باشد. وقتی نتایج کشت و حساسیت دارویی در دسترس باشد، باید رژیم اولیه را به رژیم اختصاصی‌تر تغییر داده و متوجه پاتوژن‌های جدا شده بود. برای کاهش احتمال مقاومت، آنتی‌بیوتیک‌هایی با طیف باریک ترجیح داده می‌شود. اما مهم است که چگونگی پاسخ رژیم تجربی ارزیابی شود. در بعضی موارد که بیمار رو به بهبودی می‌باشد و به‌خوبی دارو را تحمل کرده نیازی به تغییر رژیم اولیه نمی‌باشد، حتی اگر یک یا همه پاتوژن‌های جدا شده به رژیم درمانی مقاوم باشند.^{۲۵،۲۴} عامل دیگری که در پاسخ درمانی به آنتی‌بیوتیک در عفونت پای دیابتی اختلال ایجاد می‌کند، حضور بیوفیلم است. این تجمع لعابی باکتری‌های بی‌پایه و چسبنده در سطوح بسیاری از عفونت‌های مزمن و اکثر عفونت‌های پای دیابتی وجود دارند که باعث مقاومت به داروهای آنتی‌بیوتیکی و اختلال در عملکرد دفاعی میزبان می‌شوند.^{۲۶،۲۷}

مدت آنتی‌بیوتیک درمانی برای عفونت‌های پای دیابتی همراه با درگیری پوست و بافت نرم یا استخوان نامشخص است. براساس داده‌های حاصل از مطالعات در دسترس، درمان برای عفونت‌های خفیف تا متوسط پوست و بافت نرم به مدت یک تا دو هفته معمولاً اثربخش است درحالی‌که برای عفونت‌های شدید پوست و بافت نرم معمولاً سه هفته درمان کافی است.^{۱۷} به‌طورکلی زمانی که علائم و نشانه‌های عفونت بهبود می‌یابد، حتی اگر زخم بهبود نیافته باشد آنتی‌بیوتیک درمانی می‌تواند قطع شود. زیرا آنتی‌بیوتیک‌ها برای درمان عفونت هستند و نه برای بهبود زخم. برای بیماران مبتلا به نقص

کتبی از تدوین‌کننده راهنمای بالینی IWGDF2015، به‌طور رسمی به وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به‌منظور تایید و استفاده در بالین ارسال گردید. در نهایت به‌صورت کتابی با عنوان "راهنمای عملی بومی پای دیابتی در پیشگیری و درمان مشکلات پای دیابتی در ایران" به‌منظور استفاده در محیط‌های بالینی کشور منتشر گردید.

یافته‌ها

نتایج این مطالعه به‌صورت یک راهنمای بالینی بومی شده با توجه به امکانات و در دسترس بودن تجهیزات و داروهای موجود در فارماکوپه ایران در قالب ۲۶ نکته اساسی با ذکر دلایل آنها در دو حوزه تشخیص و درمان عفونت‌های زخم پای دیابتی تهیه و تنظیم شده است. این نکات اساسی عبارتند از:

تشخیص عفونت پای دیابتی باید به‌صورت بالینی و براساس وجود نشانه‌ها و علائم موضعی یا سیستمیک یا علائم التهاب صورت پذیرد. شدت هر عفونت پای دیابتی را با استفاده از اصول طبقه‌بندی انجمن بیماری‌های عفونی آمریکا و یا کار گروه بین‌المللی پای دیابتی ارزیابی کنید. برای یک زخم باز عفونی، تست پروب به استخوان [Probe-to-bone] انجام دهید. در یک بیمار با خطر پایین استئومیلیت، تست منفی پروب، تشخیص استئومیلیت را به شدت رد می‌کند، درحالی‌که در یک بیمار با خطر بالا یک تست مثبت به شدت مطرح کننده استئومیلیت است و از اهمیت بالایی برخوردار است. افزایش قابل توجه نشانگرهای التهابی سرم، به خصوص سرعت سدیماتاسیون اریتروست‌ها (ESR) مطرح‌کننده استئومیلیت در افراد مشکوک می‌باشند.

تشخیص قطعی عفونت استخوان معمولاً نیازمند نتایج مثبت میکروبیولوژی (به‌صورت ایده آل هیستولوژیک) و آزمایشات بر روی یک نمونه استخوان که به‌صورت استریل گرفته شده، می‌باشد. اما زمانی نیاز به انجام این روشها است که در تشخیص شک وجود دارد یا تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی عامل ایجاد کننده دارای اهمیت است. تشخیص احتمالی عفونت استخوان در صورت وجود مجموع نتایج مثبت مانند تست پروب به استخوان، نشانگرهای التهابی سرم، عکس ساده رادیوگرافی، MRI یا اسکن هسته‌ای، منطقی به نظر می‌رسد. از نتایج به‌دست آمده از نمونه‌های بافت نرم یا مجرای

شد. با بررسی محتوا و متن کامل آنها در نهایت ۲۰ دستورالعمل مرتبط در بازه زمانی ۲۰۰۳ تا ۲۰۱۶ مورد بررسی قرار گرفت. از میان آنها تنها یک مورد یعنی راهنمای بالینی (IWGDF 2015) تمامی معیارهای موردنظر را دارا بود. شایعترین دلایل خروج مدارک باقی مانده شامل محدود بودن توصیه‌ها به یک حوزه مراقبت پا، مورد استفاده برای یک منطقه‌ی خاص، تهیه شده برای گروه خاصی از متخصصین درگیر در مراقبت پای دیابتی مانند پرستاران یا جراحان عروق، فاقد سیستم ارزیابی درجه‌بندی توصیه‌ها بودند. ارزیابی کیفیت راهنمای بالینی انتخاب شده با استفاده از ابزار (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) II McMaster University, Ontario, Canada) توسط دو نفر از محققین به‌طور مجزا انجام شد. ارزیابی کیفیت متدولوژیکی راهنما در خصوص تشخیص و پیش‌آگهی بیماری‌های عروق محیطی به‌ترتیب با استفاده از ابزار ارزیابی کیفیت مطالعات تشخیصی (Quality assessment of studies of diagnostic study, Cambridge university, UK) بر مبنای سیستم توسعه و ارزشیابی ارزیابی درجه‌بندی توصیه‌ها تهیه شده است. بنابراین کار گروه ADAPTE راهنمای (International Working Group on the Diabetic Foot) 2015 توصیه‌های موجود در آن را به‌منظور بومی‌سازی (Adoption) انتخاب نمودند و از میان دستورالعمل‌های مختلف مراقبت پای دیابتی منتشر شده در مجلات مختلف، اسناد راهنمای IWGDF (۲۰۱۵) در پیشگیری و مدیریت مشکلات پا در بیماران مبتلا به دیابت جهت Adoption مورد استفاده قرار گرفت. در نهایت، به‌منظور به اجماع رسیدن توصیه‌های راهنمای بالینی IWGDF2015 ۳ راند به روش دلفی (Delphi method) با بحث‌های گروهی کوچک متمرکز طی جلسات حضوری برگزار گردید.

مرحله نهایی‌سازی: پیش‌نویس نهایی راهنمای بالینی برای استفاده‌کنندگان راهنمای بالینی ارسال گردید و از آنها در مورد نقاط قوت و ضعف راهنمای بالینی، اصلاحات لازم و نحوه استفاده در مراقبت‌های بالینی سؤال شد. پیش‌نویس نهایی راهنمای بالینی با تاکید بر توصیه‌هایی که تغییر داده شده‌اند برای تدوین‌کننده راهنمای بالینی بین‌المللی IWGDF 2015 ارسال گردید. پس از دریافت مجوز

استخوان که در گرافی ساده مشخص است یا بیرون زدگی استخوان از زخم مشاهده شود، مداخله جراحی را در نظر بگیرید.

زمانی که به‌طور واقعی تمام زخم‌های عفونی پای دیابتی نیاز به درمان آنتی‌بیوتیکی دارند، نباید در زخم‌های غیرعفونی از لحاظ بالینی، درمان آنتی‌بیوتیکی انجام داد.

آنتی‌بیوتیک اختصاصی را براساس پاتوژن ثابت شده یا احتمالی، حساسیت آنتی‌بیوتیکی، شدت بالینی عفونت، شواهد تأثیرگذاری دارو روی عفونت‌های پای دیابتی، هزینه دارو و شرایط بیمار مانند حساسیت و تداخلات دارویی انتخاب کنید.

برای درمان اغلب عفونت‌های خفیف تا متوسط یک دوره درمانی ۱-۲ هفته‌ای آنتی‌بیوتیک کافی است.

برای موارد شدید عفونت‌ها و در برخی از موارد عفونت‌های متوسط، ابتدا درمان وریدی را شروع کنید و پس از یک پاسخ درمانی آن را به درمان خوراکی تبدیل کنید.

نوع خاصی از پانسمان را برای عفونت پای دیابتی با هدف پیشگیری از عفونت یا بهبود نتیجه درمان انتخاب نکنید.

یک دوره درمان شش هفته‌ای آنتی‌بیوتیک را برای استئومیلیت پای دیابتی که استخوان عفونی برداشته نشده، پیشنهاد می‌شود. اما در صورت برداشته شدن کامل استخوان عفونی بیش از یک هفته درمان لازم نیست.

استفاده از هرگونه درمان‌های دیگر همراه با آنتی‌بیوتیک پیشنهاد نمی‌شود.

هنگام درمان عفونت پای دیابتی، سابقه استفاده از درمان‌های سنتی، مصرف پیشین آنتی‌بیوتیک، پاتوژن‌های موضعی و سابقه حساسیتی آنها را بررسی کنید.

بحث

پزشکانی که بیمار مبتلا به زخم پای دیابتی را ویزیت می‌کنند، باید در ابتدا وجود عفونت را ارزیابی و در صورت وجود عفونت، شدت آن را تعیین کنند. طبقه‌بندی‌های بسیاری را برای زخم پای دیابتی طراحی شده است. بیشتر آنها اندازه و عمق زخم، وجود یا عدم وجود گانگرن، نوروپاتی یا نارسایی شریانی را مدنظر داشته‌اند. چندین طبقه بندی تنها وجود یا عدم وجود "عفونت" را در نظر

سینوسی برای انتخاب آنتی‌بیوتیک جهت درمان استئومیلیت پرهیز کنید، زیرا این نتایج دقیقاً منعکس‌کننده نتایج به‌دست آمده از کشت استخوان نمی‌باشند.

از تمامی بیماران مبتلا به دیابت که دچار عفونت‌های غیرسطحی پا می‌باشند یک عکس ساده رادیوگرافی بگیرید. در صورتی که نیاز به استفاده از یک روش تصویربرداری پیشرفته برای تشخیص استئومیلیت باشد، از MRI استفاده کنید.

در صورتی که دسترسی به MRI وجود ندارد یا کنترا اندیکاسیون دارد، استفاده از اسکن رادیونوکلئیدی با گلیکول‌های سفید نشان‌دار، یا در صورت امکان SPECT/CT یا اسکن‌های 18F-FDG PET/CT را در نظر بگیرید.

در بررسی اولیه هر مورد عفونت پا، ابتدا علائم حیاتی و تست‌های آزمایشگاهی خونی مناسب را بگیرید، زخم را دبرید و پروب کنید و سپس عمق و وسعت عفونت جهت تعیین شدت آن بررسی کنید.

در همان بررسی اولیه میزان فشار پرفیوژن شریانی را بررسی کرده و درمورد لزوم و زمان بررسی‌های بیشتر عروقی یا ریواسکولاریزاسیون (ترمیم خون‌رسانی) تصمیم بگیرید.

برای تعیین نوع میکروارگانیزم دخیل و تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی، کشت‌ها ترجیحاً از یک نمونه بافتی گرفته شود، البته باید از کشت نمونه‌هایی که به شکل سطحی و توسط سوآپ تهیه شده‌اند، اجتناب شود.

کشت مجدداً تکرار نگردد، مگر این که از نظر بالینی پاسخی مشاهده نشود، یا نیاز به بررسی پاتوژن‌های مقاوم برای بررسی‌های کنترل عفونت باشد.

نمونه‌های گردآوری شده سریعاً در یک محفظه انتقال استریل که حاوی اطلاعاتی نظیر نوع نمونه و محل زخم باشد، به آزمایشگاه منتقل شوند.

در بعضی از موارد عفونت متوسط و در همه موارد عفونت‌های شدید با پزشک متخصص جراحی عروق و یا ارتوپدی مشورت کنید. در صورت وجود آبسه‌های عمیق (فاشیت نکروزان)، سندرم کمپارتمان و وجود عفونت‌های بافت‌های نرم نکروزه، مداخلات جراحی فوری صورت پذیرد. زمانی که استئومیلیت همراه با توسعه عفونت به بافت نرم، تخریب پوشش بافت نرم، تخریب پیش‌رونده

از آنجایی که عفونت به صورت بالینی تشخیص داده می‌شود، هدف نمونه‌گیری‌های میکروبیولوژیکی، شناخت عامل پاتوژن و حساسیت آنتی‌بیوتیکی است که پزشکان را قادر به انتخاب مناسب‌ترین درمان آنتی‌بیوتیکی می‌سازد. عفونت حاد در بیماری که پیش‌تر درمان نشده است، معمولاً توسط کوکسی گرم مثبت هوازی (اغلب به‌عنوان عفونت مونومیکروبیال) ایجاد می‌شود، اما عامل عفونت‌های عمیق و مزمن معمولاً پلی‌میکروبیال هستند که شامل باکتری‌های منفی هوازی و باکتری‌های بی‌هوازی است.^{۳۸،۳۹} کشت‌های خون تنها در موارد عفونت‌های شدید جایی که تظاهرات سیستمیک سپسیس وجود دارد اندیکاسیون دارد.^{۳۷،۴۰} زمانی که شک به استئومیلیت وجود دارد نکته کلیدی، زمان گرفتن نمونه از استخوان برای کشت و هیستوپاتولوژی است. بهتر است نمونه برای کشت در اسرع وقت گرفته شود، اما در بیمارانی که درمان آنتی‌بیوتیکی دریافت می‌کنند (در صورت پایدار بودن وضعیت بیمار)، می‌توان برای خودداری از کشت‌های منفی کاذب، داروها را چند روز قطع نمود و سپس اقدام به گرفتن نمونه از استخوان کرد. تکرار کردن کشت معمولاً لازم نیست مگر اینکه بیمار به درمان بالینی پاسخ ندهد، یا زمانی که نمونه اولیه آلوده باشد:

نتایج کشت زخم فقط زمانی که فرآیند انجام آن به درستی صورت گرفته باشد ارزش دارند. اگرچه گرفتن نمونه از زخم باز با سوآب بسیار آسان است ولی در مطالعات مختلف نشان داده شده است که نسبت به نمونه‌های بافتی، حساسیت و ویژگی کمتری دارند. کشت از نمونه‌های استریل تهیه شده از بافت عمقی معمولاً فقط پاتوژن‌ها را نشان می‌دهد. درحالی‌که کشت از زخم‌های سطحی، مخلوطی از پاتوژن‌ها، ارگانیسیم‌های در حال کلونیزاسیون، عوامل گوناگون آلوده کننده و ارگانیسیم‌های بی‌هوازی است.^{۳۸،۴۰} کورتاژ با کورت پوستی یا اسکالپل از زمینه زخم دربرید شده، پانچ بیوپسی یا اسپراسیون سوزنی ترشحات، معمولاً ارزش بیشتری نسبت به روش سوآب دارند.^{۴۱} اگر تنها روش در دسترس استفاده از سوآب است، بهتر است پس از دربریدمان و شستشوی زخم انجام شود. نمونه‌های تهیه شده از بافت نرم یا استخوان باید به سرعت با محفظه انتقال استریل مناسب به آزمایشگاه انتقال داده شود و تمامی ارگانیسیم‌های جدا شده باید شناسایی شوند. جراحی اساس درمان بسیاری از عفونت‌های عمیق بافت نرم است و انجام سریع‌تر آن ممکن است با

داشته‌اند. تنها دو مدل، که مشابه نیز می‌باشند، یکی مدل انجمن بیماری‌های عفونی آمریکا (Infectious disease society of America, IDSA) و دیگری طبقه‌بندی (Perfusion, Extent, Depth, Infection, Sensation, PEDIS) شامل طبقه‌بندی دیگر توصیف‌های زخم، مثل بیماری شریانی، نوروپاتی و اندازه زخم چگونگی وجود و شدت عفونت را توصیف می‌کنند.^{۳۳،۳۴،۳۷،۳۹}

تشخیص استئومیلیت پای دیابتی می‌تواند چالش‌های تشخیصی و درمانی دشواری را برای پزشکان به وجود آورد.^{۴۲} استئومیلیت در حدود ۶۰٪-۵۰٪ از بیماران بستری برای عفونت پای دیابتی و در حدود ۲۰٪-۱۰٪ از بیماران سرپایی دیده می‌شود. عفونت استخوانی معمولاً قسمت جلویی پا (و با احتمال کمتری قسمت عقبی) را درگیر می‌کند و معمولاً به‌علت گسترش عفونت از بافت نرم اطراف ایجاد شده و از قسمت سطح استخوان به قسمت میانی استخوان نفوذ می‌کند. در بسیاری از موارد استئومیلیت پای دیابتی مونومیکروبیال است، هر چند در اکثر موارد پلی‌میکروبیال هستند. *استافیلوکوک اورئوس* عمده‌ترین پاتوژن مسئول می‌باشد (در حدود ۵۰٪ موارد). درحالی‌که *استافیلوکوک‌های کوآگولاز منفی* (در حدود ۲۵٪ موارد)، *استرپتوکوک‌های هوازی* (حدود ۳۰٪) و *انتروباکتریاسه‌ها* (در حدود ۴۰٪) پاتوژن‌های جدا شونده شایع دیگر هستند.^{۳۵}

جهت بررسی دقیق زخم پای دیابتی باید ابتدا هر گونه بافت نکروزه و کالوس (پینه) برداشته و دربرید شود تا زخم تا بتوان به‌طور کامل مشاهده نمود. نکات کلیدی برای طبقه‌بندی عفونت پای دیابتی، ارزیابی اولیه عمق و وسعت بافت درگیر، تعیین کفایت پرفیوژن شریانی و احتمال نیاز برای ریواسکولاریزاسیون (ترمیم خون‌رسانی) و بررسی توکسیسمیتی سیستمیک است.^{۳۶،۳۷،۴۳} درحالی‌که عفونت‌های خفیف نسبتاً به‌راحتی درمان می‌شوند، عفونت‌های متوسط ممکن است تهدیدکننده پا و عفونت‌های شدید تهدیدکننده زندگی باشند. شدت عفونت ابتدا با طرح طبقه‌بندی بالینی تعیین می‌گردد. دیگر مشخصات بالینی سپسیس شامل الیگوری حاد یا ایلئوس میباشند. یافته‌های آزمایشگاهی که وجود عفونت جدی را مطرح می‌سازند، شامل پروتئین واکنشی C پلاسما یا سطح پروکلستینین بیشتر از دو انحراف معیار بالاتر از حد بالای طبیعی، هیپرگلیسمی کنترل نشده، هیپرلاکتاتمی ($>1 \text{ mmol/l}$) افزایش کراتینین سرم بیشتر از 0.5 mg/dl ($44 \mu\text{mol/l}$) اختلالات انعقادی، یا هیپوکسمی شریانی می‌باشد.^{۳۷}

سرعت می‌بخشد هم احتمال گسترش عفونت بالینی را کاهش می‌دهد، وجود ندارد.

برای اینکه یک آنتی‌بیوتیک به غلظت درمانی در محل عفونت برسد، ابتدا باید یک سطح سرمی کافی داشته باشد.^{۵۰} از آنجایی که آنتی‌بیوتیک وریدی، سریع‌تر و مطمئن‌تر، سطح سرمی مطلوب را ایجاد می‌کند، در عفونت‌های سیستمیک و شدید، همچنین در کسانی که قادر به تحمل نوع خوراکی دارو نمی‌باشند و یا انواع خوراکی مؤثر بر روی پاتوژن وجود ندارد توصیه می‌شود. پس از پایدار شدن وضعیت بالینی بیمار و پاسخ عفونت به آنتی‌بیوتیک، نوع وریدی قابل تغییر به نوع خوراکی می‌باشد. در بیمارانی که نیازمند درمان طولانی‌مدت وریدی می‌باشند مانند بیماران مبتلا به استئومیلیت یا عفونت‌های مقاوم به عوامل خوراکی موجود، در صورت امکان می‌توان درمان وریدی را به صورت سرپایی انجام داد. در مقایسه با درمان وریدی، درمان‌های خوراکی راحت‌تر، کم‌عارضه‌تر و در مجموع کم هزینه‌تر می‌باشند. هرچند اغلب آنتی‌بیوتیک‌های رایج خوراکی استفاده شده می‌توانند به سطوح کافی سرمی و بافتی برسند.^{۵۱،۵۲} در حالت مطلوب، آنتی‌بیوتیک‌ها نقش مهمی در درمان و پیشگیری از گسترش عفونت بازی می‌کنند. در صورت وجود ایسکمی اندام تحتانی و نارسایی شدید عروق، ابتدا باید ترمیم خون‌رسانی انجام شود تا نفوذ آنتی‌بیوتیک به بافت‌ها بیشتر شود. آنتی‌بیوتیک‌های موضعی ممکن است همراه با آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک نیز استفاده شوند. در حال حاضر شواهد برای توصیه آنتی‌بیوتیک‌های موضعی محدود بوده اما تحقیقات بعدی در این زمینه لازم است.^{۵۳-۵۵}

برای درمان عفونت‌های پای دیابتی مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها (و اغلب جراحی) الزامی است، هر چند که برای غلبه بر خون‌رسانی ناکافی، کنترل ضعیف قندخون، ترومای مزمن زخم یا مراقبت نامناسب از زخم کافی نمی‌باشد.^{۵۶،۵۷} بیشتر زخم‌های پای دیابتی نیاز به تمیز کردن و دبرید بافت‌های نکروزه دارند که ممکن است مانع بهبود زخم و تسریع عفونت باشند. در هیچیک از مطالعات آینده‌نگر تعداد مطلوب دبرید یا نوع دبرید برای زخم‌های پای دیابتی را ارزیابی نکرده‌اند. اما ارزیابی‌های مطالعات بالینی در زخم‌های پای دیابتی غیرعفونی، دبریدهای مکرر را با میزان بالاتری از بهبود مرتبط دانسته‌اند.^{۵۸} انواع مطالعات مرور سیستماتیک انواع پانسمان و

نتایج بهتری همراه باشد.^{۵۹،۶۰} اگرچه فقط در موارد خاص مانند وجود گانگرن یا فاشییت نکروزان، سندرم کمپارتمان یا سپسیس سیستمیک به جراحی فوری نیاز است، اما پزشکان در هر عفونت باید نیاز به جراحی را در نظر بگیرند که ممکن است از دبرید یا تخلیه ساده تا برداشتن وسیع، ترمیم خون‌رسانی تا آمپوتاسیون را در بر گیرد. زمانی که زخم، یک اسکار خشک به‌ویژه در یک بیمار با پای ایسکمیک دارد، بهتر است از هر گونه دبرید بافت‌های نکروزه خودداری شود، با آمپوتاسیون بهبود می‌یابند. آمپوتاسیون وسیع بهتر است زمانی انجام شود که پا قابل نگهداری نبوده و یا عفونت‌های تهدیدکننده حیات (مانند گانگرن یا فاشییت نکروزان) وجود داشته و یا فاقد عملکرد باشد. در پای عفونی ایسکمیک ممکن است نیاز به عمل ریواسکولاریزاسیون (ترمیم خون‌رسانی) (چه به صورت اندوواسکولار، چه به صورت عمل بای‌پس) باشد. هدف از درمان جراحی، تخلیه هرگونه چرک و به حداقل رساندن بافت نکروزه با کاهش فشار بر روی قسمت‌های پا و برداشت بافت‌های نکروزه و عفونی می‌باشد.

ارتباطی بین نقطه ورودی عفونت و گسترش آن در قسمت‌های پا وجود دارد: عفونت‌هایی که از انگشت بزرگ پا و سر اولین متاتارس شروع می‌شوند معمولاً به قسمت‌های داخلی میانی گسترش می‌یابند و آنهایی که انگشت دوم، سوم و چهارم و سر متاتارس‌های مربوط را درگیر می‌کنند به قسمت مرکزی گسترش پیدا می‌کنند و عفونت‌های انگشت پنجم و سر متاتارس آن به قسمت جنبی گسترش می‌یابند.^{۶۱،۶۲} قسمت‌های روی پا ممکن است از طریق عفونت‌های لای انگشتان پا یا زخم‌های شدید سطح پلانتار یا با درگیری سرمتاتارس‌ها یا قسمت بین استخوانی درگیر شوند.

عدم پاسخ به درمان آنتی‌بیوتیکی زخم‌های عفونی پا در بیماران مبتلا به دیابت معمولاً با تخریب پیشرونده بافتی و بهبود ضعیف زخم همراه است. هر چند آنتی‌بیوتیک درمانی نیز با عوارض ناخواسته مکرر، هزینه‌های اقتصادی و خطر افزایش مقاومت دارویی همراه است.^{۶۳} بنابراین، باید فقط برای درمان زخم‌های عفونی استفاده شوند. درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها، فایده‌ای برای درمان زخم‌های پوستی غیرعفونی ندارد. گرچه از نظر تئوری "بار بیولوژیکی باکتریال" (Bioburden) در زخم‌های عفونی مزمن نقش دارند.^{۶۴،۶۵} هیچ شواهد منتشر شده‌ای دال بر اینکه درمان آنتی‌بیوتیکی هم درمان زخم را

(HBOT)، درمان با عوامل تحریک‌کننده کولونی گرانولوسیت (G-CSF) و لارو درمانی (Maggot) می‌باشد.^{۶۴،۶۵} دبریدمان با Maggot، یا درمان زیستی با لارو، اثرات آنتی‌باکتریال دارد.^{۶۵} یک مطالعه مرور سیستماتیک جدید در مورد ارزش این روش در زخم‌های مزمن از جمله زخم پای دیابتی گزارش کرده است که در گروهی که لارو درمانی شده‌اند، مدت زمان عدم نیاز به آنتی‌بیوتیک به‌طور واضح طولانی‌تر از گروهی بوده که این درمان را دریافت نکرده‌اند. اما در دو مطالعه دیگر سهم استفاده از آنتی‌بیوتیک در افراد درمان شده با Maggot و عدم استفاده از آن مشابه بوده است.^{۶۷،۶۸}

ممکن است بسیاری از جنبه‌های درمان عفونت‌های پای دیابتی در کشورهای در حال توسعه (یا درآمد کم)، در مقایسه با کشورهای پیشرفته (یا درآمد بالا) متفاوت باشد. در مناطق با منابع محدود، عفونت در نتیجه زخم‌هایی است که در اثر پوشیدن کفش‌های با محافظت ناکافی (مانند صندل‌ها) یا نامناسب، یا حتی پوشیدن کفش ایجاد شوند. ممکن است بهداشت ضعیف یا با خطر گاز گرفتگی موش و افزایش عفونت زخم و یا استقرار لارو (میازیس) در ارتباط باشد.^{۶۹،۷۰} افراد مبتلا به زخم یا ممکن است با تاخیر به ارائه‌دهندگان مراقبت بهداشتی-درمانی مراجعه کنند که این به دلیل عدم آموزش‌های لازم و عدم دسترسی به خدمات سریع و نزدیک یا محدودیت‌های مالی می‌باشد.^{۷۰} در طول این دوره، افراد ممکن است برای درمان عفونت با انواع درمان‌های سنتی شامل گیاهان یا درمان‌های پذیرفته شده محلی تلاش کنند یا روش‌های درمانی سنتی یا بهبود دهنده‌های گیاهی را جستجو کنند، یا مجبور شوند از ابتدا به مراکز بهداشت منطقه‌ای حوزه خودشان مراجعه کنند.^{۷۱} از طرف دیگر، مردم کشورهای در حال توسعه می‌توانند بدون نسخه آنتی‌بیوتیک بخرند. بنابراین، آنها ممکن است بعضی اوقات با توصیه داروساز محلی یا دیگر افراد قابل اعتمادشان و نه افراد کارشناس، پیش از حضور در مطب پزشک عمومی، خودشان را درمان کنند. این درمان‌های بدون نظارت بعضی اوقات با داروهای ژنریک با کیفیت سؤال‌برانگیز و داروهای تاریخ مصرف گذشته یا دوز نامناسب، احتمالاً منجر به عفونت با ارگانیسم‌های مقاوم‌تر به آنتی‌بیوتیک می‌شود.^{۷۲،۷۳} توصیه‌های بیان شده در بخش تشخیص و درمان عفونت‌های زخم پای دیابتی استخراج شده براساس متدولوژی مطالعات مرور سیستماتیک و همچنین نظر متخصصین تهیه و تنظیم

آنتی‌بیوتیک‌های موضعی شواهدی دال بر برتری نوع خاصی از درمان نسبت به سایر روش‌ها نشان نداده‌اند.^{۶۹،۷۰} به‌عنوان مثال، پانسمان‌های ساده با گاز به اندازه پانسمان‌های نقره، هیدروژل، آلژینات‌ها و فوم‌ها، کارایی دارند. پانسمان‌ها به‌طور ایده‌آل باید روزانه تعویض شوند تا هم پوشش زخم تمیز باشد و هم اجازه معاینه دقیق برای زخم را بدهد. استفاده از قالب تمام تماسی مشاهده زخم را برای ارزیابی پاسخ به درمان برای پزشکان و بیمار مشکل می‌سازد و به‌طور کلی برای زخم‌های عفونی مناسب نیست.

درحالی‌که در بسیاری از موارد بیماران مبتلا به استئومیلیت پای دیابتی نیازمند دبرید جراحی یا برداشت استخوان هستند، اما بعضی موارد با درمان طبی به تنهایی قابل درمان هستند. در بعضی از موارد، جراحی‌های کوچک (برداشتن استخوان عفونی یا نکروتیک بدون آمپوتاسیون) همراه با درمان آنتی‌بیوتیکی بسیار مناسب‌تر است.^{۶۲،۶۳،۶۴،۶۵} عوامل مهمی که باید هنگام درمان استئومیلیت در نظر گرفته شود. آناتومی محل عفونت، وضعیت خون‌رسانی موضعی، وسعت تخریب بافت نرم و استخوان، وجود علائم سیستمیک عفونت و ترجیح بیمار برای درمان می‌باشد. انتخاب درمان آنتی‌بیوتیکی برای درمان استئومیلیت باید به‌صورت بهینه براساس نتایج کشت استخوان باشد، مخصوصاً چون نیاز به درمان طولانی‌مدت دارد.^{۳۳،۳۵} اگرچه درمان استئومیلیت از دیرباز به صورت وریدی (حداقل در ابتدا) و طولانی‌مدت (حداقل چهار هفته) پیشنهاد شده، ولی این توصیه‌ها براساس داده‌های محکمی نیست. در بسیاری از بیماران پس از یک هفته می‌توان درمان وریدی را به خوراکی جهت تکمیل دوره درمان تغییر داد. هر آنتی‌بیوتیک خوراکی انتخاب شده باید (Bioavailability) خوبی داشته باشد. اگر همه استخوان‌های عفونی شده با جراحی خارج شود ممکن است مدت آنتی‌بیوتیک درمانی را بر اساس وضعیت بافت نرم کوتاه‌تر نمود (مثلاً ۲ تا ۱۴ روز).^{۷۷} افزایش مدت آنتی‌بیوتیک درمانی متعاقب دبریدمان بیش از شش هفته یا درمان وریدی طولانی‌تر از یک هفته باعث افزایش میزان بهبودی نمی‌شود.

در چندین مطالعه گزارش شده است که نتایج درمان‌های همراه می‌تواند در بهبود عفونت و ترمیم زخم کمک کننده باشد، بهبود زخم را سرعت بخشد یا پاسخ میزبان را بهتر کند. این اقدامات شامل درمان زخم با فشار منفی (NPWT)، درمان با اکسیژن هیپرباریک سیستمیک

در عفونت‌های پای دیابتی.

سیاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از طرح تحقیقاتی با عنوان "بومی‌سازی راهنمای بالینی IWGDF" مصوب پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران در سال ۱۳۹۵ به ۲۰۶۲-۱۰۸-۰۲-۱۳۹۵ می‌باشد که با حمایت مالی موسسه ملی تحقیقات سلامت وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی و شرکت نوونوردیسک پارس اجرا شده است.

شده است و همچنین در مرحله بومی‌سازی آن به محدودیت‌ها و تجهیزات و امکانات داخل کشور توجه شده است ولی در مجموع چالش‌هایی نیز همچنان برقرار است که می‌بایست به آنها توجه کرد از جمله پایش درمان عفونت، مدت زمان مطلوب درمان آنتی‌بیوتیکی، دیدگاه‌های بهینه برای درمان مطلوب عفونت در کشورهای کم درآمد، زمان و نوع مطالعات تصویربرداری، انتخاب درمان‌های طبی و جراحی و تفسیر مناسب تست‌های مولکولار (ژنوتیپی) میکروبیولوژیکی

References

- Aalaa M, Sanjari M, Mohajeri-Tehrani MR, Mehrdad N, Amini MR. A multidisciplinary team approach in Iranian diabetic foot research group. *J Diabetes Metab Disord* 2019;18(2):721-3.
- Raspovic KM, Wukich DK. Self-reported quality of life and diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg* 2014;53(6):716-9.
- Apelqvist J, Bakker K, Van Houtum W, Nabuurs-Franssen M, Schaper N. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16(S1):S84-S92.
- Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clin Infect Dis* 2007;44(4):562-5.
- Sotto A, Lina G, Richard J-L, Combesure C, Bourg G, Vidal L, et al. Virulence potential of Staphylococcus aureus strains isolated from diabetic foot ulcers: a new paradigm. *Diabetes Care* 2008;31(12):2318-24.
- Tobalem M, Uçkay I. Evolution of a diabetic foot infection. *New Engl J Med* 2013;369:2252.
- Gardner SE, Hillis SL, Frantz RA. Clinical signs of infection in diabetic foot ulcers with high microbial load. *Biol Res Nurs* 2009;11(2):119-28.
- Lipsky B, Peters E, Senneville E, Berendt A, Embil J, Lavery L, et al. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:163-78.
- Schaper N. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20(S1):S90-S5.
- Cutting KF, White R. Defined and refined: criteria for identifying wound infection revisited. *Br J Community Nurs* 2004;9(Sup1):S6-S15.
- Edelson GW, Armstrong DG, Lavery LA, Caicco G. The acutely infected diabetic foot is not adequately evaluated in an inpatient setting. *J Am Podiatr Med Assoc* 1997;87(6):260-5.
- Aragón-Sánchez J. Seminar review: a review of the basis of surgical treatment of diabetic foot infections. *Int J Low Extrem Wounds* 2011;10(1):33-65.
- Newman LG, Waller J, Palestro CJ, Schwartz M, Klein MJ, Hermann G, et al. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers: diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium in 111 oxoquinoline. *Jama* 1991;266(9):1246-51.
- Kaleta JL, Fleischli JW, Reilly CH. The Diagnosis of Osteomyelitis in Diabetes Using Erythrocyte Sedimentation Rate Pilot Study. *J Am Podiatr Med Assoc* 2001;91(9):445-50.
- Ertugrul M, Baktiroglu S, Salman S, Unal S, Aksoy M, Berberoglu K, et al. The diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes: microbiological examination vs. magnetic resonance imaging and labelled leucocyte scanning. *Diabet Med* 2006;23(6):649-53.
- Fleischer AE, Wrobel JS, Leonards A, Berg S, Evans DP, Baron RL, et al. Post-treatment leukocytosis predicts an unfavorable clinical response in patients with moderate to severe diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg* 2011;50(5):541-6.
- Peters E, Lipsky B, Berendt A, Embil J, Lavery L, Senneville E, et al. A systematic review of the effectiveness of interventions in the management of infection in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:142-62.
- Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2008;47(4):519-27.
- Kapoor A, Page S, LaValley M, Gale DR, Felson DT. Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167(2):125-32.
- Capriotti G, Chianelli M, Signore A. Nuclear medicine imaging of diabetic foot infection: results of meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2006;27(10):757-64.
- Croll SD, Nicholas GG, Osborne MA, Wasser TE, Jones S. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of osteomyelitis in diabetic foot infections. *J Vasc Surg* 1996;24(2):266-70.
- Duda S, Johst U, Krahmer K, Pereira P, König C, Schäfer J, et al. Technique and results of CT-guided percutaneous bone biopsy. *Der Orthopade* 2001;30(8):545-50.
- Citron DM, Goldstein EJ, Merriam CV, Lipsky BA, Abramson MA. Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents. *J Clin Microbiol* 2007;45(9):2819-28.
- 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.
- Lipsky BA. Treating diabetic foot osteomyelitis primarily with surgery or antibiotics: have we answered the question? *Diabetes Care* 2014;37(3):593-5.
- Malik A, Mohammad Z, Ahmad J. The diabetic foot infections: biofilms and antimicrobial resistance. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2013;7(2):101-7.
- Percival SL, McCarty SM, Lipsky B. Biofilms and wounds: an overview of the evidence. *Adv wound care* 2015;4(7):373-81.
- Mackintosh C, White H, Seaton R. Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) for bone and joint infections: experience from a UK teaching hospital-based service. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(2):408-15.
- Collaboration A. Guideline adaptation: a resource toolkit (Version 2.0). Perthshire, Scot: Guidelines International Network; 2011.
- Amini MR, Mehrdad N, Sanjari M, Aalaa M, Mohajeri-Tehrani MR, Molavi B. Diagnosis, Prognosis and Treatment of Peripheral Vascular Disease in Patients with Diabetic Foot Ulcer: Adopted IWGDF Guidance. *Iran J Endocrinol Metab* 2019;21(4):239-52.
- Sanjari M, Aalaa M, Amini M, Mehrdad N, Mohajeri M. Prevention and Management of foot problems in diabetes: a

- summary guidance for daily practice based on the Iwdf guidance documents. *Iran J Diabetes Metab* 2020;19(3):123-33.
32. Lipsky B, Peters E, Berendt A, Senneville E, Bakker K, Embil J, et al. Specific guidelines for the treatment of diabetic foot infections 2011. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(Suppl 1):234-5.
 33. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004;885-910.
 34. Lipsky BA. Bone of contention: diagnosing diabetic foot osteomyelitis. The University of Chicago Press; 2008.
 35. Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1997;25(6):1318-26.
 36. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system: the contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes care* 1998;21(5):855-9.
 37. Luther MK, Arvanitis M, Mylonakis E, LaPlante KL. Activity of daptomycin or linezolid in combination with rifampin or gentamicin against biofilm-forming *Enterococcus faecalis* or *E. faecium* in an in vitro pharmacodynamic model using simulated endocardial vegetations and an in vivo survival assay using *Galleria mellonella* larvae. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(8):4612-20.
 38. Wheat LJ, Allen SD, Henry M, Kernek CB, Siders JA, Kuebler T, et al. Diabetic foot infections: bacteriologic analysis. *Arch Intern Med* 1986;146(10):1935-40.
 39. Lipsky BA, Pecoraro RE, Wheat LJ. The diabetic foot: soft tissue and bone infection. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4(3):409-32.
 40. Pellizzer G, Strazzabosco M, Presi S, Furlan F, Lora L, Benedetti P, et al. Deep tissue biopsy vs. superficial swab culture monitoring in the microbiological assessment of limb-threatening diabetic foot infection. *Diabet Med* 2001;18(10):822-7.
 41. Nelson EA, Backhouse MR, Bhogal MS, Wright-Hughes A, Lipsky BA, Nixon J, et al. Concordance in diabetic foot ulcer infection. *BMJ Open* 2013;3(1).
 42. Ger R. Newer concepts in the surgical management of lesions of the foot in the patient with diabetes. *Surg Gynecol Obstet* 1984;158(3):213-5.
 43. Tan JS, Friedman NM, Hazelton-Miller C, Flanagan JP, File Jr TM. Can aggressive treatment of diabetic foot infections reduce the need for above-ankle amputation? *Clin Infect Dis* 1996;23(2):286-91.
 44. Faglia E, Clerici G, Caminiti M, Quarantiello A, Gino M, Morabito A. The role of early surgical debridement and revascularization in patients with diabetes and deep foot space abscess: retrospective review of 106 patients with diabetes. *J Foot Ankle Surg* 2006;45(4):220-6.
 45. Aragón-Sánchez J. Treatment of diabetic foot osteomyelitis: a surgical critique. *Int J Low Extrem Wounds* 2010;9(1):37-59.
 46. La Fontaine J, Bhavan K, Talal TK, Lavery LA. Current concepts in the surgical management of acute diabetic foot infections. *Foot* 2014;24(3):123-7.
 47. Tentolouris N, Jude E, Smirnof I, Knowles E, Boulton A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an increasing problem in a diabetic foot clinic. *Diabet Med* 1999;16(9):767-71.
 48. Foster A, McColgan M, Edmonds M. Should oral antibiotics be given to "clean" foot ulcers with no cellulitis. *Diabet Med* 1998;15(suppl 2):S10.
 49. O'meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T. Systematic review of antimicrobial agents used for chronic wounds. *Br J Surg* 2001;88(1):4-21.
 50. Majcher-Peszynska J, Sass M, Schipper S, Czaika V, Gussmann A, Lobmann R, et al. Pharmacokinetics and penetration of moxifloxacin into infected diabetic foot tissue in a large diabetic patient cohort. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67(2):135-42.
 51. Grayson ML, Crowe SM, McCarthy JS, Mills J, Mouton JW, Norrby SR, et al. Kucers' The Use of Antibiotics Sixth Edition: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drugs: CRC Press; 2010.
 52. Senneville E, Melliez H, Bertrand E, Legout L, Valette M, Cazaubie M, et al. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis* 2006;42(1):57-62.
 53. Gottrup F, Apelqvist J, Bjarnsholt T, Cooper R, Moore Z, Peters E, et al. EWMA document: antimicrobials and non-healing wounds: evidence, controversies and suggestions. *J Wound Care* 2013;22(Sup5):S1-S89.
 54. Vermeulen H, van Hattem JM, Storm-Versloot MN, Ubbink DT, Westerbos SJ. Topical silver for treating infected wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1).
 55. Roeder B, Van Gils CC, Maling S. Antibiotic beads in the treatment of diabetic pedal osteomyelitis. *J Foot Ankle Surg* 2000;39(2):124-30.
 56. Jones V. Debridement of diabetic foot lesions. *Diabet Foot* 1998;1:88-94.
 57. Gershtater M, Löndahl M, Nyberg P, Larsson J, Thöme J, Eneroth M, et al. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia* 2009;52(3):398-407.
 58. Saap LJ, Falanga V. Debridement performance index and its correlation with complete closure of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 2002;10(6):354-9.
 59. Gottrup F, Apelqvist J. Present and new techniques and devices in the treatment of DFU: a critical review of evidence. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:64-71.
 60. Gottrup F, Apelqvist J, Bjarnsholt T, Cooper R, Moore Z, Peters EJ, et al. Antimicrobials and Non-Healing Wounds. Evidence, controversies and suggestions-key messages. *J wound care* 2014;23(10):477-82.
 61. Shaikh N, Vaughan P, Varty K, Coll A, Robinson A. Outcome of limited forefoot amputation with primary closure in patients with diabetes. *Bone Joint J* 2013;95(8):1083-7.
 62. Beielor AM, Jenkins TC, Price CS, Saveli CC, Bruntz M, Belknap RW. Successful limb-sparing treatment strategy for diabetic foot osteomyelitis. *J Am Podiatr Med Assoc* 2012;102(4):273-7.
 63. Senneville E, Lombart A, Bertrand E, Valette M, Legout L, Cazaubie M, et al. Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2008;31(4):637-42.
 64. Dumville JC, Hinchliffe RJ, Cullum N, Game F, Stubbs N, Sweeting M, et al. Negative pressure wound therapy for diabetic foot wounds in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(10).
 65. Margolin L, Gialanella P. Assessment of the antimicrobial properties of maggots. *Int wound J* 2010;7(3):202-4.
 66. Sun X, Jiang K, Chen J, Wu L, Lu H, Wang A, et al. A systematic review of maggot debridement therapy for chronically infected wounds and ulcers. *Int J Infect Dis* 2014;25:32-7.
 67. Edwards J, Stapley S. Debridement of diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(1).
 68. Abbas Z, Lutale J, Archibald L. Rodent bites on the feet of diabetes patients in Tanzania. *Diabet Med* 2005;22(5):631-3.
 69. Olea MS, Centeno N, Aybar CAV, Ortega ES, Galante GB, Olea L, et al. First report of myiasis caused by *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae) in a diabetic foot ulcer patient in Argentina. *Korean J Parasitol* 2014;52(1):89.
 70. Lamchahab F, El Kihal N, Khoudri I, Chraïbi A, Hassam B, Ourhroui MA. Factors influencing the awareness of diabetic foot risks. *Ann Phys Rehabil Med* 2011;54(6):359-65.
 71. Abbas ZG, Lutale JK, Bakker K, Baker N, Archibald LK. The 'Step by Step' Diabetic Foot Project in Tanzania: a model for improving patient outcomes in less-developed countries. *Int Wound J* 2011;8(2):169-75.
 72. Biswas M, Roy MN, Manik MIN, Hossain MS, Tapu STA, Moniruzzaman M, et al. Self medicated antibiotics in Bangladesh: a cross-sectional health survey conducted in the Rajshahi City. *BMC Public Health* 2014;14(1):1-7.
 73. Eardon S. Antibiotic resistance sweeping developing world. *Nature News* 2014;509(7499):141.

Diagnosis and treatment of diabetic foot infections: adopted IWGDF guideline

Abstract

Received: 22 Nov. 2020 Revised: 29 Nov. 2020 Accepted: 12 Apr. 2021 Available online: 21 Apr. 2021

Mohammad Reza Amini M.D.,
Ph.D.¹
Mohammad Reza Mohajeri-
Tehrani M.D.²
Neda Mehrdad Ph.D.³
Mahnaz Sanjari Ph.D.⁴
Maryam Aalaa Ph.D.⁵
Neda Alijani M.D.^{6*}

1- Diabetes Research Center,
Endocrinology and Metabolism
Clinical Sciences Institute, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

2- Endocrinology and Metabolism
Research Center, Endocrinology
and Metabolism Clinical Sciences
Institute, Tehran University of
Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Elderly Health Research Center,
Endocrinology and Metabolism
Population Sciences Institute,
Tehran University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.

4- Osteoporosis Research Center,
Endocrinology and Metabolism
Clinical Sciences Institute, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

5- Evidence Based Medicine
Research Center, Endocrinology
and Metabolism Clinical Sciences
Institute, Tehran University of
Medical Sciences, Tehran, Iran.

6- Department of Infectious
Diseases, Shariati Hospital, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

* Corresponding author: Shariati
Hospital, North Kargar Ave., Jalal-e-Al-
e-Ahmad Hwy., Tehran, Iran.
Tel: +98-21-84901000
E-mail: Emir-df@tums.ac.ir

Background: Diabetic foot infection is the most common complication of diabetic foot ulcer (DFU) leading to amputation. The treatment requires special attention to disease conditions, proper diagnosis, appropriate sampling for cultures, careful selection of antibiotics, rapid determination of the patient's need for surgical intervention, and wound care. Clearly a systematic approach or, if possible, an evidence-based approach by using clinical guidelines about diabetic foot infections will lead to better outcomes. In this regard, this article aims to adopt the IWGDF clinical practice guideline on DFU infection.

Methods: In this study, the adoption of the international evidence-based clinical guidelines on the DFU infection was carried out using the ADAPTE methodology, which involved three stages of setup, adoption, and finalization. AGREE II tool was used to evaluate the quality of the selected clinical guideline.

Results: The results of this adopted clinical guideline according to the national facilities and access to equipment are described with 26 recommendations along with related reasons for the diagnosis and treatment of diabetic foot ulcer infections. The recommendation categorized into six different categories including Classification/Diagnosis, Osteomyelitis, Assessing severity, Microbiological considerations, Surgical treatment, Antimicrobial therapy.

Conclusion: The mentioned recommendations in the diagnosis and treatment of diabetic foot ulcer infections extracted based on the methodology of systematic review studies. Actually the opinion of experts have been prepared and adjusted according to the limitations, equipment and facilities in the country. But in general, there are some challenges in diabetic foot infections should be considered as well. So monitoring the treatment of infection, optimal duration of antibiotic treatment, optimal treatment of infection in low-income countries, time and type of imaging studies, selection of medical or surgical treatments and hospitalization conditions are some of these challenges. However the definition and practical clinical application for the concept of bacterial bioburden of the wound for wound healing, evaluating the cost-effectiveness of new technologies in improving treatment and appropriate interpretation of microbiological (genotypic) microbiological tests are important too.

Keywords: diabetic foot, infections, clinical guidelines.