



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK ÜLSERE YARALARA İNTRALEZYONER
KONSANTRE BÜYÜME FAKTÖRÜ (CGF) UYGULAMA İLE
KONVANSİYONEL PANSUMAN YÖNTEMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mert BEKTAŞ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Alp AKMAN

DENİZLİ – 2023



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK ÜLSERE YARALARA İNTRALEZYONER
KONSANTRE BÜYÜME FAKTÖRÜ (CGF) UYGULAMA İLE
KONVANSİYONEL PANSUMAN YÖNTEMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mert BEKTAŞ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Alp AKMAN

DENİZLİ – 2023

ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Alp AKMAN danışmanlığında Dr. Mert BEKTAŞ tarafından yapılan ‘Kronik Ülsere Yaralara İntralezyoner Konsantre Büyüme Faktörü(CGF) Uygulama İle Konvansiyonel Pansuman Yöntemlerinin Karşılaştırılması’ başlıklı tez çalışması 19/07/2023 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof.Dr. Ahmet Fahir DEMİRKAN

ÜYE

Doç.Dr. Alp AKMAN

ÜYE

Doç.Dr. Mehmet YÜCENS

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../.....

Prof.Dr. Osman İsmail ÖZDEN

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Ortopedi ve Travmatoloji ihtisasına başladığım günden itibaren uzmanlık eğitimim süresince her türlü akademik, tıbbi ve cerrahi süreçlerde benden desteklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof Dr Ahmet Fahir Demirkan'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim sırasında olduğu gibi tez çalışmamda da her türlü desteği gösteren ve her daim güler yüzüyle yanımda olan tez danışmanım Doç Dr Alp Akman'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu zorlu eğitim sürecinde bana mesleki bilgi ve deneyimlerini aktarıp, nasıl bir uzman olmam gerektiği konusunda yol gösteren hocalarım Prof Dr Murat Oto'ya, Prof Dr Harun Reşit Güngör'e, Doç Dr Nusret Ök'e, Doç Dr Ali Çağdaş Yörükoğlu'na, Doç Dr Ahmet Nadir Aydemir'e ve ayrıca tez çalışmamın oluşum sürecinde ve devamında her zaman desteğini hissettiren, Kronik Yara Bakım Ünitesi sorumlusuyken hastaları üzerinde çalışma yaparak bu tezi yürütmeme imkan veren hocam Doç Dr Mehmet Yücens'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Aynı fakülteden mezun olduğum, Ortopedi ve Travmatoloji tutkusunu bana kazandıran ve aynı klinikte eğitim alma şansını bulduğum hem kıdemli abim hem de kardeşim Op Dr Mehmet Yalçın'a ayrıca teşekkür ederim.

5 yıl boyunca ailemden daha çok vakit geçirdiğim, birlikte birçok zorluğun üstesinden geldiğimiz eş kıdemli, kardeşim Dr Mehmet Eren Sözen ve hem kıdemli hem eş kıdemli gibi olduğumuz Dr Muhammed Erdi Gürbüz'e; değerli asistan arkadaşlarım Dr Seyit Algan'a, Dr Fatih Gündoğdu'ya, Dr Murat İbrahim Kırbaş'a, Dr Barış Kocabay'a, Dr Oğuz Şahin'e, Dr Ozan İnal'a, Dr Yusuf Ökten'e, Dr Mehmet Emre Könür'e, Dr Celal Altın'a, Dr Savaş Tutaloğlu'na, Dr Hamdi Sercan Gürses'e, Dr Orhun Celil Balta'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman yanımda olan sevgili servis, poliklinik ve ameliyathane hemşire, sekreter, personel ekibimize çok teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde sonsuz emeği olan, haklarını asla ödeyemeyeğim, her zaman sevgilerini ve desteklerini hissettiğim canım annem Hakimiye Bektaş'a, canım babam Burhanettin Bektaş'a, canım abim Mehmet Bektaş'a, canım ablam Tülay Gezici Bektaş'a, biricik yeğenlerim Dilay ve Deniz Bektaş'a sonsuz teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunarım.

Tanıştığımız günden itibaren en büyük destekçim olan, bu zorlu süreçte yanında huzur bulduğum, aramızda mesafeler olsa da her zaman yanımda olduğunu hissettiren canım eşim Dr Buse Gündaş Bektaş'a ve sevgili annem Tülay Gündaş, babam Remzi Gündaş, kardeşim Yiđit Gündaş'a tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Dr Mert Bektaş

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO:

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	v
SEMBOLLER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
Diyabetes Mellitus.....	3
Diyabetes Mellitus Tanımı	3
Diyabetes Mellitus Epidemiyoloji	3
Diyabetes Mellitus Komplikasyonları	4
Diyabetes Mellitus Etiyopatogenezi	5
Diyabetik Ayak Ülseri.....	7
Diyabetik Ayak Ülserine Neden Olan Faktörler	7
Diyabetik Ayak Ülserinin Fizyopatolojisi	9
Diyabetik Ayak Ülserinde Sınıflandırma	11
Diyabetik Ayak Ülserinde Tedavi	14
GEREÇ YÖNTEM	23
BULGULAR	29
TARTIŞMA	42
SONUÇ.....	56
KAYNAKÇA	57

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

CA	: Kanser
CGF	: Konsantre büyüme faktörü (Concantrated Growth Factor)
DAE	: Diyabetik Ayak Enfeksiyonları
DAÜ	: Diyabetik Ayak Ülseri
DM	: Diyabetes Mellitus
DN	: Diyabetik nefropati
DRP	: Diyabetik Retinopati
EGF	: Epidermal Growth Factor (Epidermal Büyüme Faktörü)
EPO	: Eritropoietin
FGF	: Fibroblast Growth Factor (Fibroblast Büyüme Faktörü)
GF	: Growth Factors (Büyüme Faktörleri)
GSBL	: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz
HT	: Hipertansiyon
IDF	: International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KGF	: Keratinocyte Growth Factor (Keratinosit Büyüme Faktörü)
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MDR	: Multiple Drug Resistance (Çoklu İlaç Direnci)
MRSA	: Methicillin Resistant(Metisilin Dirençli) Staphylococcus aureus
PDGF	:Platelet-Derived Growth Factor (Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü)
PEDIS	: Perfüzyon, Yaygınlık, Derinlik, Enfeksiyon, Duyu
PLA	: Processed Lipoaspirate (İşlenmiş Lipoaspirat)
ROS	: Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Türleri)
TGF	: Transforming Growth Factor (Dönüştürücü Büyüme Faktörü)
TIME	: Tissue debridement, Inflammation and infection control, Moisture balance (optimal dressing selection), Epithelial edge advancement
TNF	: Tumor Necrosis Factor (Tümör Nekroz Faktörü)
TURDEP	: Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu
VEGF	: Vascular Epithelial Growth Factor (Vasküler Epitelyal Büyüme Faktörü)
WBC	: White Blood Cell (lökosit)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Diyabetik Ayak Etiyolojisi (39)	8
Şekil 2.	Diyabetes Mellitus Fizyopatolojisi (54)	10
Şekil 3.	Santrifüj Cihazı (Elektromag M815A).....	24
Şekil 4.	CGF jeli elde edilmesi ve uygulaması.....	25
Şekil 5.	Kontrol grubu Islak pansuman uygulaması.....	26
Şekil 6.	Bilgisayar üzerinde uygulama aracılığı ile yara yeri ölçümleri	27
Şekil 7.	Yara yeri alanı değerlerinin zamana bağlı değişimi.....	35
Şekil 8.	Yara yeri alanı yüzdelerinin zamana bağlı değişimi	35
Şekil 9.	Yara yeri çevresi değerlerinin zamana bağlı değişimi	37
Şekil 10.	Yara yeri çevresi yüzdelerinin zamana bağlı değişimi.....	37
Şekil 11.	Yara yeri uzunluğunun değerlerinin zamana bağlı değişimi.....	38
Şekil 12.	Yara yeri uzunluğunun yüzdelerinin zamana bağlı değişimi	39
Şekil 13.	CGF grubu Hasta A.S. Tedavi Prosedürü	40
Şekil 14.	CGF Grubu Hasta F.K. Tedavi Prosedürü	40
Şekil 15.	CGF Grubu Topuk tutulumu-Hasta M. Y.	40
Şekil 16.	Islak Pansuman Grubu Hasta Y. A.....	41

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No:
Tablo 1. Hastaların Demografik Bulguları	29
Tablo 2. Hastaların Klinik Bulguları	30
Tablo 3. Enfektif Parametreler	31
Tablo 4. Diğer Labratuvar Bulguları	32
Tablo 5. Hastalara yapılan işlem sayısı	32
Tablo 6. Hastalara yapılan işlemler	33
Tablo 7. Yara yeri alanı değeri tüm işlemler	34
Tablo 8. Yara yeri çevresi değeri tüm işlemler	36
Tablo 9. Yara yeri uzunluğu değeri tüm işlemler	38
Tablo 10. Hastalarda üreyen Mikroorganizmalar	39

ÖZET

KRONİK ÜLSERE YARALARA İNTRALEZYONER KONSANTRE BÜYÜME FAKTÖRÜ (CGF) UYGULAMA İLE KONVANSİYONEL PANSUMAN YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Çalışmamızda diyabetik ülser tedavisinde konsantre büyüme faktörü (CGF) uygulamasının konvansiyonel pansuman tedavisine etkisini ve tedavi seyrini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Pamukkale Üniversitesi Hastaneleri, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Kronik Yara Bakım Ünitesinde takip edilen kronik ülsere yarası olan hastalar CGF (n=24) ve ıslak pansuman (n=23) gruplarına ayrılarak yara yeri tedavisi planlanmıştır. CGF uygulamasında hastalardan alınan İV kan örnekleri antikoagülansız tüplerde santrifüj (Elektromag M815A) edilerek elde edilen konsantre jel hastalara uygulanmıştır. Islak pansuman grubunda yara yeri debride edilerek ıslak gazlı bezle kapatılmış herhangi bir ekstra işlem uygulanmamıştır. Çalışmadaki hastalara 12 işlem uygulanarak sonuçları kaydedilmiş ve analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 16'sı (%34) kadın ve 31'i (%66) erkekti. Çalışmaya dahil edilen hastalar 27 – 85 yaş aralığında ve 63,23 yaş ortalamasındaydı. Grup 1'de 32,78 gün ortalama tedavi görürken Grup 2'de 35,13 gün tedavi devam etti (p=0,218). Hastalara Grup 1'de ortalama 10,22 işlem yapılırken Grup 2'de ortalama 11,04 işlem uygulandı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,566). Yara yeri çevresi değeri son işlem sonucunda Grup 1'de 364,28 ortalamayken Grup 2'de 755,66 ortalamaydı (p=0,033). Yara yeri alanı, yara yeri çevresi ve yara yeri uzunluğu skorlarında işlem ortalamaları ile ilk işlemde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,050). Ancak yara yeri alanı ve yara yeri çevresi skorlarında son işlemde gruplar arasında anlamlı farklılık vardı(p=0,031/p=0,033). Yara yeri alanı skoru, yara yeri çevresi skoru ve yara yeri uzunluğu skorunda Grup 1 için işlem başlangıç skoru ile son işlem skorları arasında grup içi anlamlı bir farklılık vardı (p=0,0001). Yara yeri alanı skoru, yara yeri çevresi skoru ve yara yeri uzunluğu skorlarında benzer şekilde 4-10. işlemler arasında

duraklama dönemi olduğu görüldü. Grup 1’de Enterobacter Cloacae 8 hasta ile en sık görülen mikroorganizmayken Grup 2’de Enterococcus Faecalis ve Metisilin Duyarlı Staphylococcus Aureus 6’şar hasta ile en sık görülen mikroorganizmalardı.

Sonuç: Hastaların yara yeri alanı, çevresi ve uzunluğunda konsantre büyüme faktörü (CGF) ile tedavide 4. işleme kadar belirgin iyileşme görülürken 4-10. işlemler arasında iyileşmenin duraksadığını gördük. 10. işlemde itibaren iyileşmenin tekrardan hızlandığını izledik. CGF’nin diyabetik ayak ülserinde kullanımının yara yeri iyileşmesini hızlandığını ve tedavi yöntemi olarak güvenle kullanılabilir maliyeti düşük bir tedavi seçeneği olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Konsantre Büyüme Faktörü, Diyabetik Ayak Ülseri, Amputasyon, DM

ABSTRACT

COMPARISON OF INTRALESIONARY CONCENTRATED GROWTH FACTOR (CGF) APPLICATION TO CHRONIC ULCER WOUNDS AND CONVENTIONAL DRESSING METHODS

Purpose: In our study, we aimed to investigate the effect of concentrated growth factor (CGF) application on conventional dressing therapy and treatment course in the treatment of diabetic ulcers.

Method: Patients with chronic ulcerated wounds who were followed up in the Chronic Wound Care Unit of the Department of Orthopedics and Traumatology of Pamukkale University Hospitals were divided into CGF (n=24) and wet dressing (n=23) groups and wound site treatment was planned. In the CGF application, IV blood samples taken from patients were applied to patients with a concentrated gel obtained by centrifuging (Elektromag M815A) in non-anticoagulant tubes. In the wet dressing group, the wound site was debrided and covered with wet gauze and no additional procedures were applied. The patients in the study underwent 12 procedures and their results were recorded and analyzed.

Results: 16 patients (34%) were women and 31 patients (66%) were men in the study. The patients included in the study were between 27 and 85 years old and had an average age of 63.23 years. While Group 1 received treatment for an average of 32.78 days, treatment continued for 35.13 days in Group 2 (p=0.218). While an average of 10.22 procedures were performed in Group 1, an average of 11.04 procedures were performed in Group 2, and there was no statistically significant difference (p=0.566). The wound perimeter value was 364.28 average in Group 1 as a result of the last procedure, while it was 755.66 average in Group 2 (p=0.033). There was no statistically significant difference between the mean of the procedure and the first procedure in the wound area, wound perimeter and wound length scores between the groups (p>0.050). However, there was a significant difference between the groups in the last procedure wound area and wound perimeter scores (p=0,031/p=0,033). There was a significant in-group difference between the first procedure score and the last procedure score for Group 1 in the wound area score, the wound perimeter score, and

the wound length score ($p=0.0001$). The wound area score, the wound perimeter score, and the wound length score were similarly 4-10th procedures. It was observed that there was a pause period between procedures. Enterobacter Cloacae was the most common microorganism with 8 patients in Group 1, Enterococcus Faecalis and Methicillin Susceptible Staphylococcus Aureus were the most common microorganisms in Group 2 with 6 patients each.

Conclusions: Wound area, perimeter and length of patients significant improvement was observed in the treatment with concentrated growth factor (CGF) until the 4th procedure. We saw that the recovery paused between 4-10 treatments. We observed that the recovery accelerated again from the 10th procedure. We think that the use of CGF in diabetic foot ulcer accelerates wound healing and is a cost-effective treatment option that can be used safely as a treatment method.

Keywords: Concentrated Growth Factor, Diabetic Foot Ulcer, Amputation, DM

GİRİŞ

Kronik ülserle yaralar önemli bir sağlık sorunudur. Ülserlerin komplikasyonları, özellikle diyabetik hastalarda hastaneye yatış ve amputasyonun önde gelen nedenidir. Diabetes mellitus, yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden kronik sistemik bir hastalıktır. Dünyada olduğu gibi ülkemizde de diabetes mellitus prevalansı her geçen gün artmaktadır. Diyabetik hastalarda rastlanan en önemli ve en sık komplikasyon, yüksek oranda amputasyon ile sonuçlanan ve uzun süre hastaneye yatışa neden olan ayak ülserleridir (1-3). Diabetes mellitus tanısı alan hastaların tanı sonrası hayatları boyunca %12-15 oranında ayak ülseri ile karşılaşma riski vardır (3).

Diyabetik ayak ülserleri morbiditede artışa, hayat kalitesinde bozulmaya, tedavi maliyetlerinde yükselmeye ve alt ekstremite amputasyonlarında artışa neden olmaktadır. Travmatik olmayan amputasyonların %40-60'ı diyabetik hastalara yapılmaktadır.

2030 yılında diabetes mellitus prevalansının 366 milyona çıkması beklenmektedir. Diabetes mellitus prevalansının gittikçe arttığı günümüzde komplikasyonlarının artış göstermesi beklenmektedir. Bu nedenle günümüzde diyabetik ayak ülserleriyle mücadele için çeşitli tedavi modaliteleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Metabolik kontrol, yara bakımı, basınç azaltımı, debridman, nemli pansumanlar ve antibiyotikler diyabetik ayak ülserlerinin yönetimi için temel müdahalelerdir. Bunların yanı sıra epidermal büyüme faktörü (EGF), CGF gibi uygulamalar popülarite kazanmaya başlamıştır.

İyileşme yanıtı, cilt bariyeri bozulduğunda hücrelerin alarm sinyallerine maruz kalmasıyla ortaya çıkar. Bu yanıt, nihayetinde, farklı hücre popülasyonları ve hücre dışı matriks ile bir iletişim ağı kuran, çözünür haberciler olarak hareket eden büyüme faktörleri (GF) tarafından komuta edilir. Büyüme faktörleri (GF) içeren kaynaklar arasında trombositler, immün inflamatuvar hücreler, fibroblastlar, endotelial hücreler ve keratinositler bulunur (4).

Tarihsel çalışmalar, başarısız diyabetik yara iyileşmesinden büyüme faktörlerinin ve reseptörlerinin yetersiz üretiminin ve aktivitesinin sorumlu olduğunu

ortaya koymaktadır (5–7). Sonuç olarak, neredeyse 40 yıl öncesine dayanan rekombinant insan büyüme faktörlerinin topikal uygulaması, yetersiz iyileşme süreçlerine karşı cesaret verici bir alternatif olarak ortaya çıkmaktadır.

Büyüme faktörü konsantreleri, hastanın kendi kanından elde edilen, biyolojik olarak uyumlu, ucuz ve elde edilmesi görece kolay fibrin materyallerdir. Bu fibrin materyaller, yara kenarının etrafında bir iskelet oluşturarak epitelyal hücre ve fibroblast metabolizmasının uyarılmasına rehberlik eder. CGF, Sacco ve arkadaşları (8) tarafından 2006 yılında, sitokin ve büyüme faktörlerinden zengin ve daha yoğun bir fibrin yapı içeriği ile diğer trombosit konsantrelerine alternatif olarak tanıtılmıştır. Bu yapısı nedeniyle, tek başına bir membran veya dolgu materyali olarak veya kemik greft materyalleri ile birlikte bir iskelet oluşturacak şekilde kullanılabileceği belirtilmiştir (9-10).

Literatürde epidermal büyüme faktörü (EGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi trombosit konsantrelerini kullanılarak yara iyileşmesi üzerine birçok çalışma mevcuttur (11-13). Konsantre büyüme faktörünün (CGF) doku tamiri üzerine etkisine kısmen değinmiş az sayıda klinik çalışma mevcuttur. Çalışmamızın amacı diyabetik ülser tedavisinde konsantre büyüme faktörü (CGF) uygulamasının konvansiyonel pansuman tedavisine üstünlüğünü ortaya koymak ve bu konuda literatüre katkıda bulunmaktır.

GENEL BİLGİLER

Diyabetes Mellitus

Diyabetes Mellitus Tanımı

Diyabetes mellitus; insülin hormonunun mutlak veya göreceli eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluk ile karakterize, hiperglisemi ile seyreden, sürekli tıbbi bakım gerektiren, immünolojik ve genetik farklı mekanizmalara sahip, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur (14).

Diyabetes Mellitus Epidemiyoloji

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre Aralık 2015 tarihi itibariyle DM tanısına sahip 415 milyon erişkin bulunmaktadır. Bu sayının 2040 yılında 642 milyona ulaşması öngörülmektedir. Ayrıca verilere göre dünya üzerinde her 6 saniyede 1 kişi DM nedeniyle ölmektedir (15).

Diyabet, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaygın görülmekle birlikte az gelişmiş ülkelerde yaygın değildir (16, 17). En çok DM hastasına sahip olan ülkeler; Çin, Hindistan, ABD, Brezilya ve Rusya'dır (18).

Diabetes Mellitus batı toplumlarının yaklaşık % 3-5'ini ilgilendiren bir metabolik bozukluktur. Önemli olan bir nokta da hastalığın görülme sıklığının yaşlanma ile birlikte hızla artmasıdır. Bir yetişkin hastalığı olarak görülen Tip 2 DM, obezite oranlarının artışına paralel olarak çocuklarda da artış göstermiştir (16).

Türkiye'de popülasyona dayalı ilk diyabet taraması 1997- 1998 yıllarında yapılmıştır. Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından 24.788 kişinin katılımıyla yapılan TURDEP- I çalışmasında erişkin yaş nüfusta (≥ 19 yıl) Tip2 diyabetin prevalansının % 7.2 ve bozulmuş glukoz toleransının prevalansı % 6.7 olarak bildirilmiştir (19). 2010 yılında yapılan TURDEP- II çalışmasında ise 20 yaş üzerinde 26.499 kişi incelenmiş ve tip 2 diyabet sıklığı %13.7 saptanmıştır. Geçen yıllarda

önemli derecede artış olduğu görülmüştür. Yine bozulmuş glukoz toleransının ise artarak % 7.9'a ulaştığı görülmüştür. Sonuç olarak 1998'de yapılan TURDEP- I'e göre, yeni tamamlanan TURDEP- II çalışmasında Türkiye'de diyabet sıklığı 12 yılda % 90 artmıştır (20, 21).

Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

DM'un komplikasyonları akut ve kronik olmak üzere başlıca ikiye ayrılmaktadır.

1. Akut Komplikasyonlar

- a. Düşük kan şekeri
- b. Bakteriyel / fungal (mantar) enfeksiyonlar

2. Kronik komplikasyonlar

- a. Retinopati
- b. Nefropati
- c. Nöropati
 - i. Sensöriyel ve motor (mono/polinöropati)
 - ii. Otonom (22).

Diyabetik Retinopati: Diyabetik Retinopati (DRP) temelinde mikroküzyon, damar geçirgenliğinde bozulma ve tıkanma sonucu retinal hipoksi vardır. Diyabet süresi arttıkça retinopati sıklığı ve derecesi de artmaktadır. DRP esas olarak proliferatif olmayan ve proliferatif olarak ayrılır. Neovaskülarizasyonun geliştiği proliferatif evrede makula ödemi, vitröz hemoraji ve retina dekolmanı görülebilir (23). DRP, dünyadaki görme kaybının en önemli nedenlerinden biridir (24).

Bazı çalışmalarda Tip II diabetes mellitus ve diyabet süresi 5 yıldan az olan hastalarda nadiren diyabetik retinopati saptanırken, diyabetik retinopati 5-10 yıl arasında %27, 10 yıldan fazla diyabetiklerde ise %71-90 oranında görülmüştür (25-27). Retinopatinin seyri yavaş olabileceğinden hastalarda bulanık görme veya görme kaybı gibi belirtiler geç fark edilebilir. Bu nedenle diyabetik hastalarda retinopati taraması çok önemlidir. DRP gelişimini azaltmak ve diğer komplikasyonların gelişimini yavaşlatmak için hastalar kan şekeri regülasyonu, kan basıncı ve hiperlipidemi açısından yakından kontrol edilmelidir (23).

Diyabetik nefropati (DN): Diyabetin en sık görülen ve ciddi komplikasyonlarından biridir. Mikrovasküler bir komplikasyon olup hem Tip 1 DM hem de Tip 2 DM' de görülebilir. Bozukluk, kalıcı albüminüri ve glomerüler filtrasyon hızında ilerleyici bir düşüş ile kendini gösterir(28). DN, DM tanılı hastalarda artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. DM hastalarında DN'yi gösteren karakteristik özellik DRP ile birlikte mikro veya makroalbüminüri olmasıdır (29). Tip 2 DM'lu tüm hastaların tanı anında ve sonrasında yıllık olarak böbrek fonksiyonu ve idrarda albümin atılımı ölçülerek DN taramaları yapılmalıdır. Tip 1 DM'de ise DN taraması tanıdan 5 yıl sonra başlamaktadır. Tip 2 DM'lu hastalarda, DM tanısı konulduğunda hastaların %7'sinde mikroalbüminüri bulunmaktadır. Tarama testi mikroalbüminüriyi ortaya çıkarmazsa, hem Tip 1 hem de Tip 2 DM hastaları için tarama yıllık olarak tekrarlanmalıdır (30).

Diyabetik Nöropati: Diyabetik nöropati, diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonudur. Önemli morbidite, artmış mortalite ve bozulmuş yaşam kalitesinden sorumludur. Diyabetik nöropatinin patogenezi karmaşıktır ve sinir sisteminin hem otonomik hem de somatik her iki komponentini de etkiler. Kronik hiperglisemi, ozmotik strese neden olan ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu artıran polioll yolunu uyarır. Endotel hasarı ve mikrovasküler bozuklukların metabolik sonuçları nedeniyle aksonal hasar ile sinir iskemisine neden olur (31, 32).

Hiperglisemi başlangıcında motor ve duyuşal sinir iletim hızında azalma, ağrıya karşı duyarlılıkta artış ve normal uyaranlara ağırlı tepki gibi fonksiyonel bozukluklar görölse de hastalık ilerledikçe aksonopati, demiyelinizasyon, sinir hasarı ve ağrıya duyarlılığın azaldığı bildirilmiştir (33). Kan şekerinin düzenlenmesi, lipid düzeylerinin kontrolü, sigaranın bırakılması ve alkol tüketiminin azaltılması, obeziteden kaçınılması, düzenli ayak bakımı nöropatinin ilerlemesini geciktirir.

Diyabetes Mellitus Etiyopatogenezi

Tüm komplikasyonlarda rol oynayan hiperglisemi 4 yolla hücre hasarına neden olur.

1) Glikozun aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole indirgenmesi ve sorbitolün hücre içinde birikmesiyle osmotik yükü arttırmasıdır. Hem glikoz metabolizmasının sorbitol

yolunun artan aktivitesinin hem de artan oksidatif stresin, diyabetik komplikasyonların patogenezinde önde gelen faktörler olduğunu göstermektedir. İki mekanizma arasındaki ilişki tartışma alanı olmaya devam etmektedir. Artan sorbitol yolağı aktivitesinin, yol toksik lipid peroksidasyon ürünlerini detoksifiye ettiği için, komplikasyon eğilimli dokularda zararlı olmaktan çok koruyucu bir role sahip olduğunu bildirmiştir. Diğerleri sözde bir "birleştirici hipotez" öne sürdüler (sorbitol yolu), mitokondride süperoksit anyon radikallerinin üretiminin artması ve sonuçta poli (ADP-riboz) polimeraz aktivasyonu nedeniyle oluşur. Bu gözden geçirme (a) sorbitol yolunun oksidatif stres ve oksidatif stresle başlatılan diyabetik komplikasyonların aşağı yönlü mekanizmalarında kilit bir rol oynadığını destekleyen bulguları sunar ve (b) sorbitol yolunun detoksifiye edici rolü olduğu ileri sürülür (34).

2) Protein kinaz c aktivasyonu ile çeşitli yerlerde hücre çoğalması, kontraksiyonu ve hücre içine kalsiyum girişi artması. Bu hücre sel yanıt lar ile damar yapısında yapısal de ğişiklikler,

3) Aşırı glikolizasyon sonucunda vasküler komplikasyonlar,

4) Açlık hiperglisemisinde protein katabolizmasında artış olması, negatif protein dengesi ile yara iyileşmesi gecikmesi.

Aynı zamanda kontrolsüz kan şekeri regülasyonunda hiperglisemi; nötrofillerin fagositik fonksiyonlarında bozulma ve inflamatuvar sitokinlerde artış yaparak bakteriyel defansın bozulmasına ve endotel disfonksiyonuna neden olur (31, 35, 36). Diyabetik ayak ülseri (DAÜ) etiyopatogenezinde nöropati ve periferik vasküler hastalık faktörleri mevcuttur. Enfeksiyon eklendiğinde buna diyabetik ayak enfeksiyonları (DAE) denir. Enfeksiyon burada ülser için bir neden de ğil bir sonuçtur.

Nöropati 3 etkisi ile yara oluşumuna zemin hazırlar;

1) Otonom,

2) Duysal,

3) Motor nöropati olarak.

Otonom lifler ilk etkilenenlerdir. Küçük arter ve venlerde dilatasyon ile nöropatik ödem ve ısı artışı olur. Aynı zamanda ter ve yağ bezlerinin tutulumuyla deri

kurur ve elastikiyetini kaybeder. Duysal nöropati en belirleyici risk faktörüdür. Koruyucu duyunun kaybı ayağı mekanik ve termal travmalara açık hale getirir. Motor nöropatide ise ayağın intrinsik kaslarında dengesizlik, eklem dinamiğinde değişiklik ve aşıl refleksinin kaybolması meydana gelir. Bu defomitelere ayakta bası noktalarında değişiklik yaratır. Sonuçta pençe ayak, çekiç parmak gibi defomitelere, aşıl refleksi azalması, eklem hareketlerinde kısıtlanma ve nasırlar meydana gelir. Ağrı duyusu azalmış ayakta bu değişikliklerle birlikte ufak travmalar dahi yara oluşmasına neden olur (37, 38).

DAÜ'de periferik arter hastalığı ateroskleroz olarak kendini gösterir. Tipik olarak diffüz multisegmenter yayılım ile infrapopliteal damarlar tutulur (38). Periferik arter hastalığı tek başına yara gelişimine neden olmaz. Başka risk faktörleriyle birlikte travma sonucu ülser gelişir. Çoğu zaman ülserler nöropatik veya nöro-iskemik zeminde gelişir (38). DAÜ'ye enfeksiyon eklenmesiyle DAE gelişir. Bu yaranın sebebi olarak değil, sonucu olarak karşımıza çıkar. Yeni gelişmiş ülserlerde tek tip etken beklenirken, kronik nüks eden ülserlerde dirençli polimikrobial etkenler beklenmektedir (37).

Diyabetik Ayak Ülseri

Diyabetin kronik komplikasyonları arasında nöropati ve vasküler hastalıklar yer almaktadır. Periferde vasküler bozukluğun ve nöropatinin olduğu hastada enfeksiyon eklenmesiyle diyabetik ayak ülseri gelişme riski artmıştır. Diyabetik ayak ülseri doku/organ kaybına neden olan, uzun, pahalı ve zor bir süreçtir (Şekil 1) (39).

Diyabetik Ayak Ülserine Neden Olan Faktörler

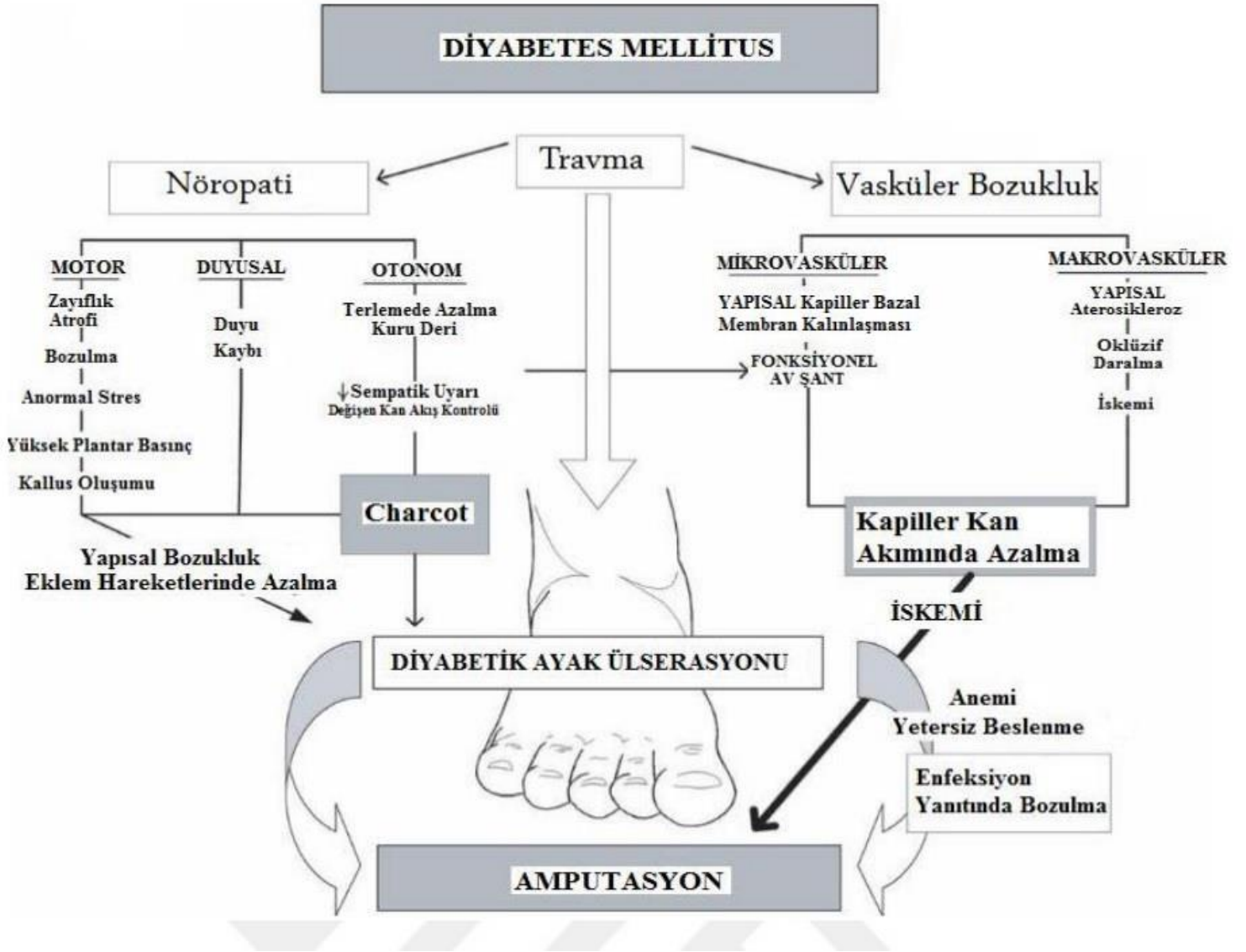
Nöropati

Diyabetin uzun dönem komplikasyonlarından biri olan nöropati birçok organla birlikte alt ekstremiteleri de etkilemektedir. Ayak ülserli hastaların %80'inden fazlasında periferik nöropati bulunur. Nöropatinin üç tipi vardır (40).

a) Motor Nöropati: Ayakta intrensek kaslarda zayıflık, fleksör ve ekstansör kaslarda uyumsuzluk oluşur. Sonuçta ayak kaslarında zayıflama, ayak kemik ve eklemlerinde ağır deformasyonlar oluşur (41).

b) Duyusal Nöropati: Ayakta uyuşukluk, yanma, karıncalanma, sızlama, diken batmaları, üşüme, ağrı ve ileri dönemde his kaybı oluşur. Yanıcı ve batıcı tarzda ağrı geceleri şiddetlenir buna iskemik ağrı da eklenebilir (42). Nöropatide hastalar travmaları hissetmezler ve ayağa daha fazla zarar verirler (43).

c) Otonom Nöropati: Diyabette sempatik tonüsün kaybolması sonucunda periferik kan akımı artar ve arteriovenöz şantlar meydana gelir. Bu durum deriye olan kan akımının düzensizleşmesine neden olarak, ayak dokularının beslenmesinde bozulmaya yol açar. Otonom nöropatide terleme azalır, cilt kurur, deri incilir, ısı regülasyonu bozulur, ayaklarda çatlak ve yarıklar oluşur (44, 45).



Şekil 1. Diyabetik Ayak Etiyolojisi (39)

Periferik Vasküler Hastalık

Diyabette alt ekstremitte damarlarının yapı ve özellikleri bozulmaktadır. Alt ekstremitteye olan kan akımının azalmasına bağlı olarak hastaların ayak nabızlarında ve kapiller dolgunluklarında azalma, ayaklarda soğukluk ve solukluk, bacak kaslarında atrofi, bacak kıllarında dökülme ve istirahat ağrısı görülmektedir. Hastanın yürümesi kesik kesik topallama şeklindedir (40, 44).

İmmünopati

Diyabetli bireylerde uzun süreli hiperglisemi ve metabolik asidoz sonucunda lökosit fonksiyonlarında bozulma meydana gelmektedir (43, 46, 47).

Savunma mekanizmalarında bu bozulmalar enfeksiyonlara yatkınlığı artırmaktadır (46, 48).

Ayak Bakım Yetersizliği

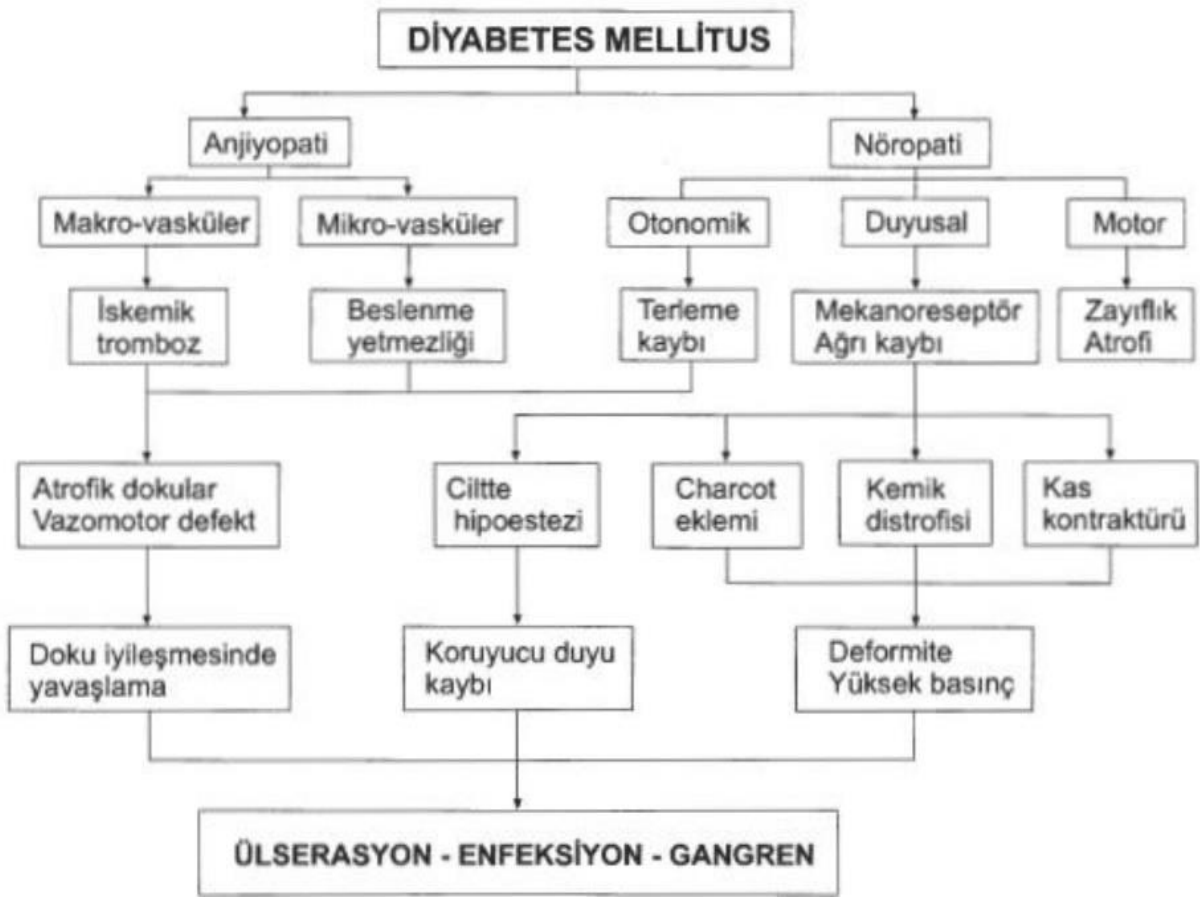
Nöropati, dolaşım bozukluğu ve immünopatiye ek olarak ayak bakımı eksikliği ayakta enfeksiyon gelişmesine neden olmaktadır. Diyabet nedeniyle oluşan patolojik süreçlere karşın uygun ayak bakımı ile diyabetik ayak gelişiminin önlenebileceği vurgulanmaktadır (49-51).

Bireyin yaşı, diyabet süresinin fazla olması ve uygunsuz sıkı ayakkabı, kötü glisemik kontrol, önceki amputasyon ve ülser öyküsü, DAÜ ile karşılaşma riskini daha da artırmaktadır (44, 47, 50).

Diyabetik Ayak Ülserinin Fizyopatolojisi

Diyabetli bir hastada tüm hayatı boyunca ayak yarası gelişme riski % 25 olup, dünyada her 30 saniyede bir diyabete bağlı organ kaybı (alt ekstremitte) yaşanmaktadır (46). Daha önceleri vasküler yetmezliğin en önemli etken olduğu düşünülürken, günümüzde diyabetik ayak ülserlerinin en önemli nedeninin diyabetik nöropati olduğu kabul edilmektedir (52).

Diyabetik hastalarda ağrı duyusunun alt ekstremitedeki kaybı birçok komplikasyonu da beraberinde getirmektedir. Diyabetik nöropatiye bağlı olan bu durum diyabetik ayak yarasının açılmasında tetikleyici rol oynamaktadır (Şekil 2). Ayağın intrinsek kaslarını etkileyen motor nöropati, pençe ayak ve çekiç parmak gibi deformitelere yol açar. Bu deformiteler ayak üzerindeki ağırlığın yanlış dağılımı sonucu, ayakkabı ile temas eden ayak bölgelerinde artmış basınç ve travmaya neden olur (53).



Şekil 2. Diyabetes Mellitus Fizyopatolojisi (54)

Retrospektif verilere dayanılarak, günümüzde diyabetiklerin %20 sinde diyabetik ayak yarası ortaya çıkmaktadır ve Reiber'e (1999) göre nöropatik zeminde ortaya çıkan ülserlerde enfeksiyon sıklığı da fazladır. Diyabetik yaranın ortaya çıkmasında neden olarak gösterilmiş faktörler tek başlarına ele alındıklarında ülser oluşturmamaktadırlar, ancak hepsi bir arada olduğunda perfore yaralar ortaya

çıkılmaktadır. Bu faktörlerde en önemlisi her beş hastanın dördünde mevcut olan nöropatidir. Diğer faktörler ise iskemi ve enfeksiyondur. Sonuçta nöropati, iskemi ve enfeksiyon üçlüsünü her zaman birlikte engellemek gerekmektedir. Şu ana kadar yapılan klinik çalışmalarda diyabetik ayak yaralarının %80'inin önlenebileceği öne sürülmüştür (53).

Diyabetik Ayak Ülserinde Sınıflandırma

Diyabetik ayak lezyonları, basit bir yüzeysel hiperemiden; ülserasyon, osteomyelit ve gangrene kadar giden, farklı klinik durumlara yol açabilir. Ayağın her yerinde ülser oluşabilir, fakat en sık ön ayak plantar yüzde, ikinci sıklıkta topuk bölgesinde görülür. Diyabetik alt ekstremitte enfeksiyonları çoğunlukla; bacağı tehdit etmeyen, bacağı tehdit edici ve yaşamı tehdit edici ülserler olarak 3 başlık altında sınıflandırılır (39).

Bacağı tehdit etmeyen ülserler; oral antibiyotik ve lokal yara bakımı ile ayaktan takip edilebilen, yüzeysel ve minimal (< 2 cm) selülit görülen lezyonlardır. Etken sıklıkla Staphylococcus Aureus'tur ve eklem veya kemik tutulumu yoktur. İskemi bulgusuna rastlanmaz. Ateş, lökositoz ve yüksek kan şekerleri gibi sistemik toksik etkilere rastlanılmaz (55).

Bacağı tehdit edici ülserlerde selülit daha yaygındır (> 2 cm), ülserasyon kemik ve eklem gibi derin yapılara invaze olmuştur. Sistemik toksisite bulguları ve iskemi görülebilir. Sıklıkla polimikrobiyaldir ve mutlak şekilde hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi gerekir. Aerobik gram pozitif koklar, gram negatif bakteriler (Eschericia coli, Klebsiella, Proteus) ve anareob bakteriler (Bacteroides, Peptostreptokoklar) nedeniyle gelişebilir (39).

Yaşamı tehdit edici enfeksiyonlarda; yaygın selülit, derin dokulara invaze olan ülser, pürülan drenaj, septik şoka varan sistemik toksisite bulguları, osteomyelit ve yaygın nekroz görülür. İlk görüldüğünde yüzeysel enfeksiyon olarak değerlendirilerek bu yönde tedavi başlanan yaralarda artan pürülan drenaj, bilek ve diz ağrıları ve krepitasyon ortaya çıkması, bacağı tehdit edici ve hatta yaşamı tehdit eden enfeksiyon

gelişimi yönünde uyarıcı olmalı ve böyle durumlarda tedavi yöntemi değiştirilmelidir (55).

Diyabetik ayak için en sık; Wagner, PEDIS (perfüzyon, yaygınlık, derinlik, enfeksiyon, duyu) Texas ve Brodsky sınıflandırma sistemleri kullanılmaktadır.

PEDIS sınıflandırma sistemi araştırma amaçlı oluşturulmuştur. Ucuz ve diabet ilişkili ayak komplikasyonlarını öngörme değeri yüksektir. Ancak alt başlıklarının olması, çok ayrıntılı ve zaman alıcı olduğundan rutin uygulamada tercih edilmemektedir.

Wagner ve Texas sınıflandırma sistemlerinin ikisi de amputasyon öngörme açısından başarılıdır. Texas sınıflandırma sistemi iyileşme zamanını tahmin etmede daha başarılı olup, kriterlerinde enfeksiyon ve iskemi yer alması avantajıdır. Ancak nöropati değerlendirmesinin olmaması dezavantajıdır.

Brodsky sınıflandırma sisteminde ise sadece iskemi değerlendirilmekte, enfeksiyon kriteri bulunmamaktadır.

Ülkemizde, tedaviye yön verdiği için Wagner Ülser Sınıflandırma Sistemi'nin kullanılması tercih edilmektedir. Bu sınıflama, ülserin derinliği ve doku hasarını içermektedir (56). Bu sınıflama yara penetrasyonunu, osteomyeliti ve gangreni esas alır, iskemi ve enfeksiyon varlığını göstermemektedir (57, 58). Bu nedenle; bu sınıflamada her bir gruba iskemi varlığında (A), enfeksiyon varlığında (B) subgrupları eklenerek Modifiye Wagner Ülserasyon Sınıflaması geliştirilmiştir (1, 59).

Wagner Sınıflandırması şu şekildedir:

Evre 0; Sağlam deri ile birlikte kemik çıkıntısı ve/ veya kallus oluşumu (ülserasyon için risk)

Evre 1; Derinin veya subkutan dokunun yüzeysel ülseri

Evre 2; Tendon, kemik veya eklem kapsülüne ulaşan derin ülser

Evre 3; Osteomyelit veya apsenin eşlik ettiği derin ülser

Evre 4; Parmaklar veya ön ayağın gangreni

Evre 5; Kurtarılamayacak düzeyde ve amputasyon gerektiren topuk ve / veya ayağın bütününün gangreni.

Evre 0: Bu grupta diyabetik ayak ülseri yoktur. Fakat ayak ülseri yönünde büyük risk altındadır. Bu tip diyabetik ayakların düzenli aralıklarla izlenmesi ve titiz bir şekilde ayak bakımı gerekir. Bunu sağlayabilmek içinde hastanın eğitimi çok önemlidir. Bu şekilde ülseler önlenir.

Evre 1: Bu tip diyabetik ayakta yüzeysel bir ülser vardır. Enfeksiyonun klinik özellikleri yoktur. Bu tip ülselerin etiopatogenezinde nöropati ön plandadır. Ülseler, sıklıkla ayağın plantar yüzünde ve yüksek basınç bölgelerinde (topuk, metatars başları ve parmak uçları) oluşur. Genel olarak bu bölgelerde önce nasır gelişir. Nasır kalın ise altındaki ülseri gizleyebilir.

Evre 2: Burada derin ve penetre bir ülser vardır. Bunun yanında sıklıkla yumuşak doku enfeksiyonu vardır. Fakat derin apse oluşumu veya osteomyelit yoktur. Lokal ısı artışı, kızarıklık ve ödem bulunur. Enfeksiyona bağlı gelişen septik trombüsler ve doku ödemi parmak uçlarında lokalize nekrozlara yol açar.

Evre 3: Ayakta derin ülselerle birlikte yumuşak dokuda apse oluşumu ve osteomyelit vardır.

Evre 4: İskemik lezyon ön plandadır. Ayağın bir bölümünde gangren vardır. Gangrene rağmen ağrının eşlik etmemesi, nöropatik komponentin de etiolojide katkısı olduğunu gösterir, iskemi nedeniyle oluşan ölü dokular üzerinde enfeksiyon gelişir.

Evre 5: Ayağın büyük bir bölümünde gangren vardır. Patogenezinde arteriyel tıkanıklık başrolü oynar. Ama nöropati ve enfeksiyon da patogenezde rol alabilir (46, 60).

Diyabetik Ayak Ülserinde Tedavi

Tarihçe

19. yüzyılın ortalarında diyabetik ayak ülseri sorunu ilk kez tanımlandı. 1852'de Marchal de Calvi ve 1854'te Thomas Hodgkin, diyabet ile ayak gangreni arasında bir ilişki olduğunu fark etti (61, 62). Bu noktada, ülserleri uzun yatak istirahati ile tedavi etmek yaygındı, ancak hasta tekrar harekete geçmeye başladığında yaraların geri döneceği fark edildi. Frederick Treves (1853–1923), kallusu yumuşatmak için keten tohumu uygulanmasından sonra keskin nasır debritmanı yaparak ülser tedavisinde farklı bir yaklaşım önerdi. Bununla birlikte tariflediği, hasta tekrar harekete geçmeye başladığında, hastaya, basıncı azaltmak ve yaranın nüksetmesini önlemek için iyileşmiş ülserin üzerine kalın bir keçeden yapılmış alçı pedi takmasını önerdi (63). Treves, 19. yüzyılın sonunda ayak ülserasyonunun tedavisinde keskin debritman, yük boşaltma basıncı ve ayak bakım ve eğitimi olarak üç önemli prensip oluşturmuştur (64).

20. yüzyılın dönüm noktası niteliğindeki tıbbi keşiflerinden biri olan pankreasın salgısı olan insülinin keşfi ile tedavi olarak başlanması sonrası diyabetli hastalar daha uzun süre yaşamaya başladı; ancak daha önce görülmemiş komplikasyonlar yaşadılar (65).

Amerikalı ünlü diyabetolog Elliot Joslin (1869–1962) 1928'de New England Deaconess Hastanesi'nde (Boston, MA) ilk diyabetik ayak kliniğini kurdu (66). Elliot Joslin, diyabetik ayak ülserlerinin tedavisinde multidisipliner ekip yaklaşımının da kurucusuydu.

İskoç bilim adamı Alexander Fleming cerrahide primer sütürü daha güvenli bir seçenek haline getirip, iyileşmek için gereken süreyi kısaltmasıyla birlikte, daha iyi bir iyileşme süreci oluşturmuştur. Böylece, major bir ameliyat ihtiyacı duyan hastalarda, ölüm oranının neredeyse yarı yarıya azalmasına katkıda bulunmuştur (64).

20. yüzyılın bir diğer önemli başarısı, revaskülarizasyon ve uzuv kurtarma yeteneğiydi. Frank Wheelock (1919–2006), uçtan uca femoral popliteal baypass grefti yapan cerrahı (67). Ayağın korunmasına yapılan vurgu giderek daha önemli hale geldi

ve ayak perfüzyonunu yeniden sağlamak için distal revaskülarizasyonun gelişmesiyle sonuçlandı (68). Anjiyoplasti ilk olarak 1964 yılında girişimsel bir radyolog Charles Dotter tarafından tanımlandı. O yılın ocak ayında 82 yaşındaki bir hastada yüzeysel bir femoral arteri başarıyla genişletti. 20. yüzyılın sonlarına doğru anjiyoplasti tekniği daha da geliştirildi ve distal arterlerin ayak arterlerine kadar revaskülarize edilmesi mümkün hale geldi. Diyabetli hastalarda uzuv kurtarma için güvenli ve etkili bir yöntem olduğu bulunmuştur (69).

Diyabet hastalarının hayatları boyunca %12-15 oranında diyabetik ayak ülseri geliştirme riski bulunmaktadır. Diyabetik ayaklıların %85'inden fazlasında derin enfeksiyon ve hatta gangrenöz durum bulunmaktadır. Ayak enfeksiyonları kontrolsüz kan şekeri düzeyi nedeniyle hızlı bir şekilde sepsise ilerlemektedir. Sepsise bağlı pek çok organın işleyişi bozulmakta ve bu durum kan tablosuna yansımaktadır (70).

İlerleyen yıllarda, yüksek standartta bakım kılavuzu olarak yayınlanan, diyabetik ayak enfeksiyonlarının tanı ve tedavisi için klinik uygulama kılavuzu (Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği), diyabetik ayak ülserlerinin cerrahi debritlemeyle tedavisini, yara üzerindeki basıncın yeniden dağıtılmasını ve nemli bir yara ortamına izin veren ve fazla eksüdasyonu kontrol eden bir dizi pansuman önermekte idi (69).

Diyabetik ayak ülserleri, morbidite, mortalite ve yaşam kalitesi üzerinde uzun vadeli büyük bir etkisi olan karmaşık, kronik yaralardır (71, 72). Diğer kronik yaralardan farklı olarak, bir DAÜ' nin gelişimi ve ilerlemesi genellikle nöropati ve vasküler hastalık gibi geniş çaplı diyabetik değişikliklerle komplike hale gelir. Bunlar, sıklıkla diyabete eşlik eden; değişen nötrofil işlevi, azalmış doku perfüzyonu ve kusurlu protein sentezi ile birlikte, pratikte özel ve benzersiz yönetim zorlukları sunar (71). Diyabet komplikasyonları nedeniyle her 20 saniyede bir alt ekstremitenin kesildiği tahmin edilmektedir (73).

Etkili bir bakım planı yapıldığında, büyük oranda amputasyonun önüne geçilebileceği öngörülmüştür (74). Ne yazık ki, yetersiz eğitim, yetersiz değerlendirme ve uygun olmayan tedavi yöntemleri, hastaların uygun şekilde sevk edilememesi ve profesyonel ayak bakımı ekiplerine yetersiz erişim, optimum başarı şansını azaltmaktadır (75, 76).

DAÜ hastalarının, başarılı teşhisi ve tedavisi, optimal diabet kontrolü, efektif lokal yara bakımı, enfeksiyon kontrolü, basıncı azaltma stratejileri, pulsatil kan akışını sağlama gibi bütünsel bir yaklaşımı içerir.

DAÜ hastalığı yönetiminin temel amacı yara kapatmadır (77). Daha spesifik olarak, amaç, hızlı iyileşmeye izin vermek için DAÜ 'ni erken bir aşamada tedavi etmek olmalıdır (78).

DAÜ tedavisinin yönetiminin temel bileşenleri şunlardır:

- ✓ Alta yatan hastalık süreçlerinin tedavi edilmesi
- ✓ Yeterli kan akışının sağlanması
- ✓ Enfeksiyon kontrolü
- ✓ Basıncın azaltılması (offloading)

Alta Yatan Hastalık Süreçlerinin Tedavi Edilmesi

Profesyonel sağlık uzmanları, hasta değerlendirmesi sırasında DAÜ'lerinin altında yatan nedeni belirlemeli ve mümkünse düzeltmeli veya ortadan kaldırmalıdır (77). Şiddetli bir iskemiye tedavi etmek, diğer müdahalelerden bağımsız olarak yara iyileşmesi için kritik öneme sahiptir. Dinlenme ağrısı, ülserasyon ve doku kaybı dahil olmak üzere kritik uzuv iskemisi olan tüm hastaların arteriyel rekonstrüksiyonun değerlendirilmesinin yapılması önerilir (79).

Optimal diyabetik kontrolün sağlanması açısından; hiperglisemi, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara gibi risk faktörleri de yönetilmelidir (80). Aynı zamanda, beslenme eksiklikleri de yönetilmelidir (81). Öte yandan travmaya sebep olan fiziksel sebebin ortadan kaldırılması gerekmektedir. Muayenede, inspeksiyon sırasında ayağı incelemenin yanı sıra, hastanın ayakkabısının uygun şekilde oturması, yıpranması ve ayağı travmatize edebilecek herhangi bir yabancı cisim (küçük taşlar, cam parçaları, çekme iğneleri, evcil hayvan kılları gibi) olup olmadığını da incelemelidir.

Yeterli kan akımının sağlanması adına, akut ekstremitte iskemisi olan bir hasta klinik olarak acil durum olarak değerlendirilir. Hasta, zamanında ve etkili bir şekilde

tedavi edilmezse büyük risk altında olabilir. Kritik doku iskemisinin yanı sıra, azalmış perfüzyon veya bozulmuş dolaşımın, iyileşmeyi sağlamak, sürdürmek ve gelecekteki bir amputasyonu önlemek ve/veya geciktirmek için revaskülarizasyon için bir gösterge olabileceğini öngörebilmek önemlidir (82).

Lokal Yara Bakımı

Avrupa Yara Yönetimi Derneği, DAÜ'lerinin bakımında radikal-tekrarlı debritleme, sık muayene ve bakteri kontrolü ve maserasyonu önlemek için dikkatli nem dengesi olması gerektiğini vurgulamaktadır (83). DAÜ'lerinin yara yatağının hazırlanmasına yönelik olarak TIME (Tissue debridement, Inflammation and infection control, Moisture balance (optimal dressing selection), Epithelial edge advancement) baş harfleri ile kısaltılan; doku debritleme, iltihap ve enfeksiyon kontrolü, nem dengesi (optimum pansuman seçimi), epitel kenar ilerlemesi şeklinde çerçeveyi önermektedir.

DAÜ'nün hemşire tarafından fiziksel muayenesi yapılmalıdır. DAÜ'nün değerlendirilmesinde lokalizasyonu, etiyojisi, başlangıcı, doku kaybı ve sınıflandırılması yapılmalıdır (84). Hemşire hastanın durumuna göre bireyselleştirilmiş bakım sunarak, hastanın bilinçlenmesine, öz bakım davranışının gelişimine ve bağımsızlığına katkı sağlamalıdır. Diyabetik hastalar ayakkabı seçimi, ayak hijyeni, ayak kontrolü, düzenli fiziksel aktivite konularında eğitilmeli ve kendi öz bakım sorumluluğunu alması için teşvik edilmelidir. Bu evrede hemşire diyabetli hastaların ayak problemlerinin “alarm” belirtilerini tanımalarına yardım etmeli ve bilgi vermelidir (85).

Enfeksiyon için koruyucu önlemlerin alınması ve enfeksiyon bulgularının yakın izlenmesi hemşirelik bakımı açısından önemlidir. Hemşire DAÜ bakımında aseptik teknikler kullanmalı, ateş bulgusunu değerlendirmeli, DAÜ bölgesini eksuda değişimi, koku, nekroz varlığı yönünden gözlemelidir. Enfeksiyon şüphesinde DAÜ dokusundan kültür alınmalıdır. Antibiyotikler kültür sonucuna göre kullanılmalıdır (48, 86, 87). DAÜ tedavi sürecinde hemşirelerin, doktorların ve diğer sağlık çalışanlarının sağlam bir iletişim ağı ile ekip çalışması yürütmesi tedavi sürecini olumlu yönde etkileyecektir.

Her yara için farklı pansuman yöntemi gerekli olduğu kadar yaranın farklı dönemleri için farklı yöntemler gereklidir. Geliştirilmiş yara örtüleri; yara ortamını

nemli ve sıcak tutarak, fazla eksudayı uzaklaştırarak ve fiziksel bariyer oluşturarak etkilerini gösterirler. Bir yara örtüsünden beklenen özellikler aşağıda sıralanmıştır (88, 89).

- ✓ Uygun nemli ortam sağlaması
- ✓ Uygun sıcaklık sağlaması
- ✓ Fiziksel bariyer oluşturması
- ✓ Kolay değiştirilebilir ve ağrısız olması
- ✓ Gaz geçişini sağlaması
- ✓ Kokuyu hapsetmesi
- ✓ Anti-toksik ve anti-alerjik olması
- ✓ Ucuz ve estetik olması

Piyasada birçok geliştirilmiş yara bakım ürünü mevcuttur. Bu yara bakım ürünlerini ana başlıklarıyla inceleyecek olursak;

- ✓ Film örtüler
- ✓ Hidrokolloidler
- ✓ Hidrofiberler
- ✓ Aljinatlar
- ✓ Köpük örtüler
- ✓ Hidrojeller
- ✓ Kollojen yapılı örtüler
- ✓ Anti-mikrobiale yara örtüleri
- ✓ Diğer yara örtüleri
- ✓ Deri eşdeğerleri şeklinde sıralanabilir (88).

Gram (+) koklar dominant patojenlerdir ve ampirik tedavi bunları kapsamalıdır. Hafif ve orta şiddetli enfeksiyonlarda gram (+)'leri kapsayan tedavi yeterli iken ekstremitte kaybı riski bulunan orta ve ağır şiddetli enfeksiyonlarda tedavi gram (+) kokuları, aerob gram (-) basilleri ve anaeroblara kapsamalıdır. Kesin tedavi kültür sonucu ile belirlenir. Kültür incelemesi derin dokudan veya kemikten alınan materyal ile olmalıdır. Sürüntü örneğinden kontaminasyon riski olması açısından kaçınılmalıdır. Antibiyoterapi süresi enfeksiyonun şiddetine, yumuşak doku ve kemik doku tutulumuna göre belirlenir. Sadece yumuşak dokunun tutulduğu hafif

enfeksiyonlarda 1-2 hafta, orta şiddetli enfeksiyonlarda 1-3 hafta, ağır enfeksiyonlarda ise 2-4 hafta tedavi gereklidir. Kemik tutulumu olanlarda; enfekte kemik cerrahi olarak eksize edilmiş ise 2-5 günlük tedaviye, eksize edilmemiş ise 3 ay veya daha fazla tedaviye ihtiyaç vardır. Derin dokuda gaz veya abse gibi enfeksiyon bulguları var ise acil cerrahi girişime ihtiyaç vardır (86).

Ayak birçok mekanizma ile kuvvetleri soğurur. Bu mekanizmalardan en önemlileri; yürüyüşte ayağın pozisyonları ve esnekliğinin değişimidir. Mekanik nedenlerle yaranın ortaya çıkması için dokunun taşıyabileceği yük limitinin geçilmesi gereklidir. Bu genellikle iki şekilde olur. İlki ayak ve ayak bileğindeki hareket açıklığının azalması ile ayağın tabanındaki yük dağılımının bozulmasıdır. İkincisi ise doğumsal veya edinsel deformiteler nedenli yük dağılımının değişmesidir. Doğumsal deformitelere örnek olarak diyabet hastalarında sık görülen, metatars boyları oranının bozulmasıdır. Diyabetik hastalarda görülen edinsel deformitelere örnek olarak; charcot eklemi (nöropatik eklem) verebiliriz. Sıklıkla orta ayağı tutan, kalıcı deformitelere sebep olan ilerleyici bir hastalıktır (90).

DAÜ tedavisinde cerrahi yaklaşım 3 başlık altında toplanabilir.

- 1) Enfeksiyona yönelik yapılan cerrahi tedavi,
- 2) İleri aşamalarda yapılan amputasyonlar,
- 3) Revaskülarizasyon girişimleri.

Cerrahi tedavide önemli nokta ilk aşamada majör amputasyon yapılması değil, debridman ve minör amputasyonlar ile yaranın enfeksiyon yükü olan nekrotik dokulardan arındırılmasıdır. Çalışmalarda ayak bileği seviyesinin proksimalindeki amputasyonlar majör amputasyon olarak kabul edilmektedir (91). DAÜ tedavisinin en önemli aşaması nekrotik dokuların uzaklaştırılmasıdır. Tedaviye debridman eklenmesi yara iyileşmesi süresini ve hastanede yatış süresini azaltmaktadır. İlerleyen aşamalarda iskemi veya enfeksiyon nedeniyle majör amputasyon yapılması gerekebilir. DAÜ'de amputasyon seviyesi yükseldikçe hastanın yürürken harcadığı enerji artar. Sonuç olarak distal seviyedeki amputasyonlar hastalara daha fazla fonksiyonel bağımsızlık ve daha aktif bir yaşam sağlar (92, 93).

Yük dağılımındaki farklılık nedeniyle ortaya çıkan yaralardaki tedavide ana hedef yara üzerine gelen yükü azaltmaktır, buna 'yükten kurtarma' denir. Cerrahi ve cerrahi olmayan seçenekleri vardır. Cerrahi yükten kurtarma yöntemleri; eklem

hareket açıklığını arttıran ve deformiteleri düzeltecek olan girişimlerdir. Cerrahi olmayan yükten kurtarma yöntemlerinde ise ilk akla gelen çift taraflı koltuk değneğidir. Ayrıca tabanlık, özel yapım botlar, özel yapım ayakkabılar, topuklu kısa bacak alçısı, tam temas alçı da bu başlık altında sıralanabilir. Cerrahi olmayan yöntemlerde faydanın cihazın veya ayakkabının kullanıldığı süreye bağlı olduğu unutulmamalıdır (90). Tedavide seçilecek yöntem; hastanın ayağında yara olmasına, yaranın büyüklüğüne, yarada enfeksiyon olmasına, hastanın ek hastalıklarına, tedaviye uyumuna ve maddi durumuna göre değişebilir (94).

Büyüme Faktörleri (GF)

Yara iyileşmesi, birbiriyle ilişkili ve örtüşen dört aşamaya ayrılan karmaşık ve dinamik bir fizyolojik süreçtir (95). Akut yaralanmadan sonra, üst düzeyde koordine edilmiş bir dizi olay, yara iyileşmesinin yukarıda bahsedilen örtüşen ancak farklı iyileşme aşamaları yoluyla ilerlemesini koordine eden yara iyileşme sürecini başlatır (96). Çeşitli büyüme faktörlerinin (GF'ler) ve sitokinlerin hücre salınımını, kemotaksisi, fagositozu, neo kollajen sentezi ile kollajenin yeniden şekillenmesini ve kollajen degradasyonunu içeren bir dizi sıkı düzenlenmiş olay, farklı yara iyileşme fazlarında meydana gelir (97). Yetişkinlerde iyileşme süreci, bebeklere göre nispeten daha yavaştır ve genellikle rejenerasyondan ziyade yara izi (fibrozis iyileşmesi) ile sonuçlanır, bu ayrıca yara izi bırakmadan kaliteli yara iyileşmesi için yenilikçi stratejilere olan ihtiyacı gerektirir. İyileşme süreci genellikle durur ve kronik veya iyileşmeyen yaralarda, büyük yara boyutu veya yaraların derinliği nedeniyle cilt dokusunu doğru bir şekilde onaramaz, bu da istenmeyen izlerle birlikte keloid oluşumuna yol açar (98). Yaralanmadan hemen sonra yara iyileşmesinin ilk aşaması, vücudun vasküler daralma ve trombosit agregasyonunu içeren kabuk oluşumu yoluyla kanamayı durdurmaya çalıştığı hemostazdır (99). Trombositler yara bölgesine ulaşır ve normal kan akışını bozmadan kanın pıhtılaşmasını destekler. Bu kan pıhtılaşması yaranın geçici olarak kapanmasını sağlar ve böylece gereksiz kan kaybını önler. Bu süreç aynı zamanda yaralanma sonrası mikroorganizmaların yayılmasını da sınırlar (100, 101). Hasarlı epitel ve endotel hücreleri ve kan pıhtılaşması, iyileşmenin bir sonraki aşamasını başlatmak için enflamatuvar hücreleri çeken çeşitli kemotaktik faktörleri serbest bırakır. Hemostazı, nötrofiller, monositler ve lenfositler gibi bağışıklık hücrelerinin mikrobiyal enfeksiyonu önlemek için hasar sinyal faktörlerine

yanıt olarak yara bölgesine göç ettiği inflamasyon fazı takip eder. Bu aşamada, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) gibi çeşitli büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin salınması; interlökin (IL)-1, IL-6 ve IL-17; tümör nekroz faktörü (TNF); reaktif oksijen türleri (ROS) ile birlikte, farklı bağışıklık hücrelerinin toplanmasına ek olarak belirgindir (102). İnflamasyon fazı sırasında, farklı beyaz kan hücrelerinin migrasyonu, mikrobiyal kontaminantların daha fazla yutulması ve sindirilmesi için yara bölgesine ulaşmak üzere kan dolaşımı yoluyla gerçekleşir (103). Kılcal damarların artan geçirgenliği ve genişlemesi, beyaz kan hücrelerinin yara bölgesine doğru göçüne aracılık eder. Antimikrobiyal rol oynayan nötrofiller yara bölgesine önce gelirler ve yara iyileşme sürecini tetikledikten sonra 24 saat orada kalırlar. Bunu, bakterilerin sürekli sindirimi için salgılanan büyüme faktörlerinin (vasküler endotelial büyüme faktörü) ve nötrofillerin sitokinlerinin (interlökinler-17) aracılık ettiği makrofajlar ve lenfositler gibi diğer bağışıklık hücrelerinin ve cilt rekonstrüksiyonu için kalan kalıntıların dahil edilmesi takip eder (102). Yara iyileşmesindeki inflamasyon fazının süresi genellikle yaralanmadan sonraki 1-4 gündür, bu da yarayı esansiyel fagositoz ve enkaz giderme süreci yoluyla rejenerasyona hazırlar (99). İnflamasyon fazı sırasında bağışıklık hücreleri tarafından üretilen büyüme faktörleri ve sitokinler, proliferasyon fazını başlatmak için kök/progenitör hücreler, fibroblastlar, keratinositler ve endotel hücreleri gibi çeşitli hücreleri toplar (104). Bu faz sırasında cilt dokusu rekonstrüksiyonu, fibroblastlar (granülasyon dokusu oluşturmak için ECM üretimi), endotel hücrelerinin proliferasyonu ve göçü (vaskülarizasyon) ve yaranın yeniden epitelizasyonu yoluyla bir epidermal bariyerin restorasyonu yoluyla başlar (101).

Trombosit açısından zengin plazma (PRP) otolog trombosit jeli veya plazma açısından zengin büyüme faktörleri olarak da adlandırılır ve trombositlerin hemostatik işlevi olduğu ve cilt hücresi çoğalmasını ve doku genişlemesini desteklediği için yara iyileşmesinde çok önemli bir rol oynar (105). Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), dönüştürücü büyüme faktörü beta 1 (TGF- β 1), insülin büyüme faktörü-1 (IGF-1), yara iyileşmesinin başlatılması için hücre göçünü, proliferasyonunu ve farklılaşmasını destekleyen keratinosit büyüme faktörü (KGF), vasküler epitelial büyüme faktörü

(VEGF), vb. büyüme faktörleri, hücrel metabolizmayı etkileyen sinyal molekülleri olarak hareket ettikleri için karmaşık yara iyileşme süreçlerinde ve cilt dokusu rejenerasyonunda çok önemli roller oynar (106). Deride bulunan hemen hemen tüm hücre tipleri, büyüme faktörlerinin üretilmesinde yer alır ve farklı hücreler, yara iyileşme fazları sırasında farklı tipte büyüme faktörleri üretir. Her büyüme faktörü birden fazla etki gösterir ve ideal bir ortam sağlayan ve yara iyileşme sürecini destekleyen hücre göçü ve proliferasyonu, anjiyogenez gibi hücrel süreçleri kontrol eder. Büyüme faktörlerinin yara iyileşmesindeki en büyük önemi, iyileşmesi zor kronik yaraların, özellikle diyabetik ayak ülserlerinin tedavisi için tek bir büyüme faktörünün yeterli olmaması gerçeğinde yatmaktadır (107). CGF teknolojisini yara iyileşmesinde kullanmanın avantajları arasında kolay metodoloji, güvenlik ve maliyet etkinliği yer alır (108). CGF, hastalardan alınan kan belirli modlarda santrifüj edildikten sonra elde edilir. Bu nedenle santrifüj parametreleri ve aktivasyon için kullanılan protokol kontrol edilerek CGF'nin sağladığı büyüme faktörlerinin dozu kontrol edilebilir. CGF klasik tedavilere göre daha kısa süreli etkilere sahiptir ve aynı hastadan (otolog) elde edildiği için kullanımı daha güvenlidir (109). Ek olarak, standart tedavi rejimleri için ekonomik maliyetlerin azaltılmasındaki potansiyel etkisinin yanı sıra potansiyel antibakteriyel aktiviteye de sahiptir.

GEREÇ YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Hastaneleri, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Kronik Yara Bakım Ünitesinde takip edilen kronik ülsere yarası olan hastalardan; diabetes mellitus nedeniyle ülsere yarası olanlar, akli dengesi ve karar verebilme yetisi yerinde olanlar gibi dahil edilme şartlarını taşıyan ve kalp veya böbrek yetmezliği olan hastalar ile kemik veya tendon maruziyeti olan ülsere sahip olan hastalar, lezyon ve çevre dokularda yaygın enfeksiyon bulguları olan hastalar dışlanarak en az 22 hasta araştırmanın örneklemini oluşturmuştur. Araştırmacı tarafından araştırmanın amacı hastalara açıklanmış ve yapılması planlanan çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Tedavi protokolü, konvansiyonel ıslak yara pansumanına ek olarak, haftada iki kez, 12 haftalık bir süre boyunca (veya ülser iyileşmesi durumunda daha az) CGF uygulamasından ve ardından toplamda 6 aylık bir takipten oluşmaktadır.

Lezyonun doğru yönetimi için pansuman sırasında ülserin nekrotik materyalden tam olarak temizlenmesi steril bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan tüm hastalar çalışmanın amaçları hakkında bilgilendirilerek ve bilgilendirilmiş onamları alınarak kayıtlar saklanmıştır.

Lezyonun özelliklerini ve iyileşme dokusunun varlığını tanımlamak için, lezyonların karşılaştırılabilir ve ölçülebilir fotoğraflık görüntüleri elde edilmiştir.

Tam ülser iyileşmesi, tam cilt epitelizasyonunun hem klinik hem de fotoğraflık dokümantasyonu ile tanımlanmıştır.

Referans çalışmadan elde edilen bilgiler doğrultusunda; 12. hafta yara iyileşme oranları %100 ve %71 olabileceği düşünüldüğünde, çalışmaya en az 44 kişi (her grup için en az 22 kişi) alındığında %95 güven düzeyinde %80 güç elde edilebileceği hesaplanmıştır.

Yapılan Klinik ve Laboratuvar Tetkikleri ve Müdahaleler:

Hastaların her pansuman işleminde lezyon bölgesi 1000 cc serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra steril şartlarda yara bölgesindeki nekrotik ve kirli dokular

uzaklaştırıldı. Ardından 1000 cc serum fizyolojik ile tekrar yıkama sonrası konvansiyonel pansuman grubuna standart ıslak pansuman işlemi yapıldı. CGF uygulanan gruba ise aseptik koşullar altında bir kol damarından 10 ml kan alındıktan sonra, kan santrifüj / ayırma işlemi trombosit degranülasyonunu önleyen alternatif hızlarda otomatik bir program ile yapıldı.



Şekil 3. Santrifüj Cihazı (Elektromag M815A)

Standart, tek kullanımlık, 10 ml'lik antikoagülan içermeyen BD Vacutainer 367896 markalı bir tüp ve uygun bir santrifüj cihazı (Elektromag M815A) kullanıldı. Hastalardan alınan İV kan örnekleri santrifüj tüplerine yerleştirildi ve 30 saniyede hızlandırıldı, 2700 rpm'de 2 dakika, 2400 rpm'de 4 dakika, 2700 rpm'de 4 dakika, 3000 rpm'de 3 dakika santrifüj edildi ve 30 saniye yavaşlatılarak durduruldu. Tüm bu hızlanma ve yavaşlama işlemleri santrifüj cihazının özelliği sayesinde otomatik olarak ayarlanmıştır. Tüpte üç katman gözlemlendi: altta kırmızı kan hücresi katmanı, üstte trombositten yoksun plazma katmanı (hücresiz) ve ortada konsantrasyon büyüme faktörü içeren fibrin jel. İlk olarak, en üstteki trombositten yoksun bırakılan fraksiyon steril bir enjektör ile çıkarıldı. Santrifüj işlemi sonrası kan tüpünün orta kısmında oluşan CGF jeli steril şartlarda gazlı beze alındı ve kan tüpünün en üst katmanında kalan

plazmadan fakir sıvı gazlı beze emdirildikten sonra önceden hazırlanan yara yerine uygulandı. Ardından konvansiyonel grupta uygulanacağı gibi steril ped ve bandaj uygulamasıyla pansuman işlemine son verildi.

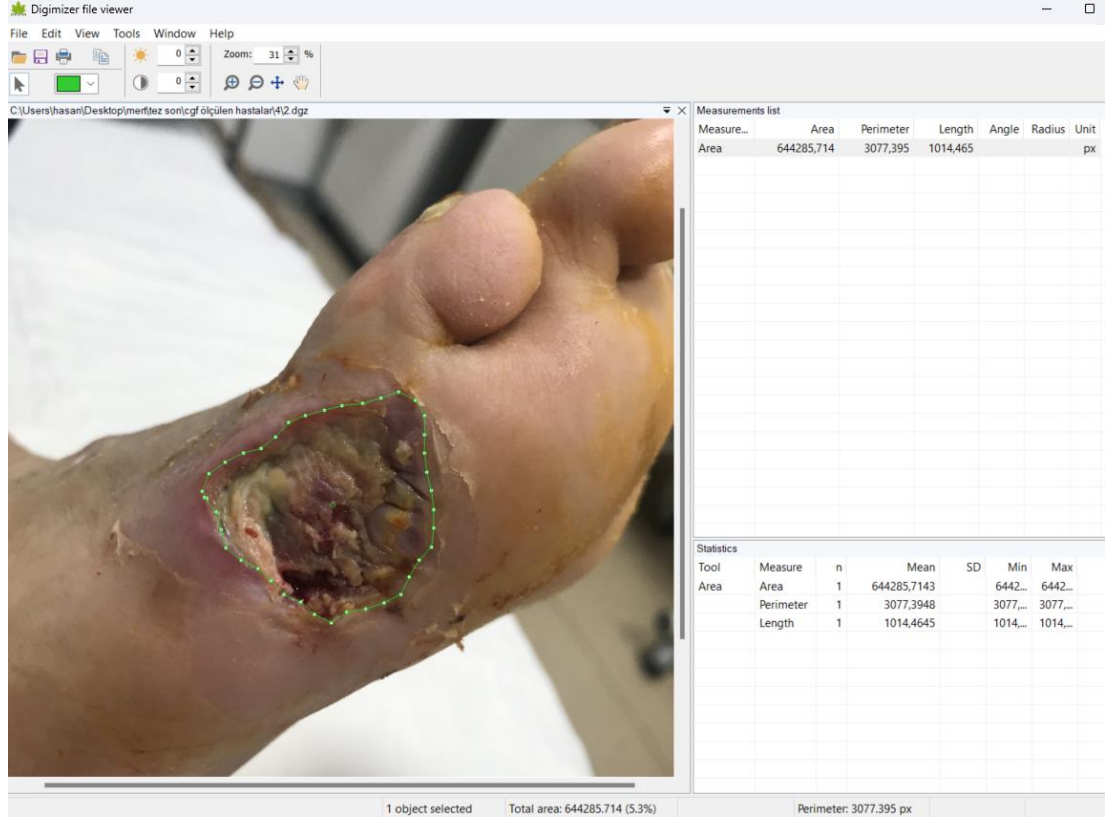


Şekil 4. CGF jeli elde edilmesi ve uygulaması



Şekil 5. Kontrol grubu Islak pansuman uygulaması

Hastaların yara yeri ölçümleri Digimizer File Viewer versiyon 5.9.2. medCalc Software Ltd ücretsiz sürümü kullanılarak ölçüldü. Ölçüm sonuçlarından elde edilen Yaranın Alanı, Çevresi, Uzunluğu piksel boyutunda kaydedilerek istatistiğe geçildi.



Şekil 6. Bilgisayar üzerinde uygulama aracılığı ile yara yeri ölçümleri

Gönüllüler İçin Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri:

1. Kronik ülsere yarası olanlar
2. Akli dengesi ve karar verebilme yetisi yerinde olanlar
3. Verilen sözel ve yazılı bilgileri anlayabiliyor olanlar
4. Türkçe konuşabilme ve anlama yetisi olanlar

Gönüllüler için Dışlama Kriterleri:

1. Kemik veya tendon maruziyeti olan ülsere sahip olan hastalar
2. Lezyon ve çevre dokularda yaygın enfeksiyon bulguları olan hastalar
3. Kaşektik hastalar

Gönüllüler için Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri:

1. Herhangi bir nedenle bir günden fazla süreyle planlanan pansuman tarihine uymayan hastalar
2. Çalışmadan ayrılmak isteyen hastalar

3. Gelişen ek rahatsızlığı nedeniyle çalışmaya devam edemeyen hastalar
4. Kontrol edilemeyen enfeksiyon veya dolaşım problemi nedeniyle amputasyon kararı verilen hastalar

Araştırmaya son verme kriterleri:

Öngörülen hasta gruplarında pansuman takipleri sonucunda yeterli yara yeri iyileşmesinin sağlanmasıyla birlikte araştırmaya son verilmesi planlanmaktadır.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 (Armonk, NY: IBM Corp.) yazılımı ile analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlanmadığı görüldü. Sürekli değişkenlerin gruplar arası farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Grup içi zamana bağlı değişim için Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ile gruplar arası karşılaştırmada Spearmen ki-kare testi kullanılmıştır. Tüm incelemelerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hastaların demografik verileri tabloda gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 16'sı (%34) kadın ve 31'i (%66) erkekti. Yapılan işlem şekli incelendiğinde 23 hasta (%48,9) CGF grubundayken 24 hasta (%51,1) ıslak pansuman ile tedavi edildi. Hastaların çalışma durumu incelendiğinde 27 hasta (%57,4) emekli, 11 hasta (%23,4) ev hanımı ve 9 hasta (%19,1) faal çalışandı (1 memur, 2 şoför, 1 çiftçi, 1 muhtar, 1 esnaf ve 3 işçi). Çalışmaya dahil edilen hastalar 27 – 85 yaş aralığında ve 63,23 yaş ortalamasındaydı.

Tablo 1. Hastaların Demografik Bulguları

		N	%
Cinsiyet	Kadın	16	34
	Erkek	31	66
Pansuman çeşidi	CGF (Grup I)	23	48,9
	Islak pansuman (Grup II)	24	51,1
Çalışma durumu	Ev Hanımı	11	23,4
	Emekli	27	57,4
	Faal	9	19,1
		Ort±S.S.	Medyan (Min-Max)
Yaş		63,23±11,96	64 (27-85)

Grup I: CGF (konsantre growth factor) Grubu

Grup II: Islak pansuman grubu

Hastaların klinik bulguları tabloda verilmiştir. Hastalar tanı sonrası pansuman işlemine başladığı günden itibaren Grup 1’de 32,78 gün ortalama tedavi görürken Grup 2’de 35,13 ortalama tedavi gördü ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,218$). DM tanısı tüm hastalarda varken hastalarda kanser (CA) ve tiroid tanısı varlığına rastlanmadı. Hipertansiyon (HT), kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) ve koroner arter hastalığı (KAH) ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,050$).

Tablo 2. Hastaların Klinik Bulguları

		Grup 1	Grup 2	
		Ort±s.s.	Ort±s.s.	p
Yapılan işlem gün sayısı		32,78±11,89	35,13±8,23	0,218
		n (%)	n (%)	p
HT	Yok	9 (%39,1)	13 (%54,2)	0,230
	Var	14 (%60,9)	11 (%45,8)	
KOAH	Yok	21 (%91,3)	24 (%100)	0,234
	Var	2 (%8,7)	0	
KAH	Yok	15 (%65,2)	16 (%66,7)	0,580
	Var	8 (%34,8)	8 (%33,3)	
CA	Yok	23 (%100)	24 (%100)	-
	Var	0	0	
Tiroid	Yok	23 (%100)	24 (%100)	-
	Var	0	0	

P değeri Gün sayısı için Kruskal Wallis H testinden elde edilmiştir.

P değeri ki kare testi ile elde edilmiştir.

WBC, CRP, Nötrofil, Lenfosit ve Sedim sonuçlarında işlem öncesi ve işlem sonrası ile gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,050$). Grup 1’de WBC sonuçları ilk işlemde 9,39 ortalama iken işlem sonrası 7,45 ortalama iken ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,0001$). Grup 1’de Nötrofil sonuçları ilk işlemde 6,33 ortalama iken işlem sonrası 4,72 ortalama iken ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,001$). Grup 1’de lenfosit sonuçları ilk işlemde 2,14 ortalama iken işlem sonrası 1,93 ortalama iken ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,034$). Grup 2’de lenfosit sonuçları ilk işlemde 2,24 ortalama iken işlem sonrası 1,98 ortalama iken ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,015$). Grup 1’de CRP sonuçları ilk işlemde 29,41 ortalama iken işlem sonrası 7,85 ortalama iken ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,034$). Grup 1’de

Sedimentasyon sonuçları ilk işlemde 53,26 ortalamadayken işlem sonrası 31,96 ortalamadaydı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0,034).

Tablo 3. Enfektif Parametreler

		Grup 1	Grup 2	p
WBC	İÖ	9,39±1,98	8,38±1,92	0,095
	İS	7,45±2,18	8,00±2,61	0,640
	p*	0,0001	0,753	
Nötrofil	İÖ	6,33±2,08	5,25±1,83	0,085
	İS	4,72±1,84	5,23±2,56	0,624
	p*	0,001	0,954	
Lenfosit	İÖ	2,14±0,83	2,24±0,80	0,992
	İS	1,93±0,61	1,98±0,72	0,941
	p*	0,034	0,015	
CRP	İÖ	29,41±46,80	20,74±21,32	0,782
	İS	7,85±10,42	16,12±22,59	0,134
	p*	0,0001	0,130	
Sedim	İÖ	53,26±28,0	46,0±25,22	0,431
	İS	31,96±17,92	39,50±23,31	0,217
	p*	0,0001	0,153	

İÖ: İşlem Öncesi, İS: İşlem Sonrası

Grup 1’de Hemogloblin (Hgb) sonuçları ilk işlemde 12,19 ortalamadayken işlem sonrası 11,48 ortalamadaydı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0,012). Grup 1’de Sodyum (Na) sonuçları ilk işlemde 137,22 ortalamadayken işlem sonrası 139,39 ortalamadaydı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0,038). Diğer biyokimyasal taramalarında işlem öncesiyle işlem sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,050).

Tablo 4. Diğer Labratuvar Bulguları

		Grup 1	Grup 2	p
Hgb	İÖ	12,19±1,50	12,33±1,40	0,670
	İS	11,48±1,05	12,17±1,51	0,371
	p*	0,012	0,529	
Na	İÖ	137,22±3,88	138,54±3,08	0,162
	İS	139,39±3,67	139,13±3,66	0,889
	p*	0,038	0,384	
K	İÖ	4,75±0,54	4,61±0,48	0,437
	İS	4,61±0,55	4,54±0,54	0,609
	p*	0,274	0,988	
Cl	İÖ	99,09±4,27	100,63±4,29	0,253
	İS	102,61±4,02	101,0±3,80	0,168
	p*	0,061	0,709	
Üre	İÖ	49,39±31,36	34,33±15,99	0,163
	İS	38,52±19,40	33,42±15,99	0,456
	p*	0,094	0,484	
Kreatin	İÖ	1,17±0,91	0,92±0,65	0,060
	İS	1,00±0,58	0,97±0,63	0,617
	p*	0,615	0,353	
AST	İÖ	15,57±5,81	18,17±11,35	0,685
	İS	15,30±5,81	18,38±8,61	0,237
	p*	0,407	0,533	
ALT	İÖ	14,87±6,98	15,88±9,18	0,823
	İS	14,00±5,38	16,17±10,59	0,550
	p*	0,297	0,681	

P değeri Kruskal Wallis H testinden elde edilmiştir.

P* değeri Zamana bağlı Wilcoxon testi ile elde edilmiştir.

Hastaların yapılan işlem sayıları tabloda verilmiştir. Hastaların tanı sonrası pansuman işlemi başlangıcından itibaren Grup 1’de ortalamada 10,22 işlem yapılırken Grup 2’de ortalama 11,04 işlem uygulandı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,050$).

Tablo 5. Hastalara yapılan işlem sayısı

	Grup 1	Grup 2	p
Yapılan işlem sayısı	10,22±3,37	11,04±2,74	0,566

P değeri Kruskal Wallis H testinden elde edilmiştir.

Hastalara yapılan işlemler tabloda verilmiştir. Yara yeri çevresi değeri son işlem sonucunda Grup 1’de 364,28 ortalamayken Grup 2’de 755,66 ortalamaydı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı (p=0,033).

Yara yeri alanı, yara yeri çevresi ve yara yeri uzunluğu skorlarında işlem ortalamaları ile ilk işlemde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,050). Ancak yara yeri alanı ve yara yeri çevresi skorlarında son işlemde gruplar arasında anlamlı farklılık vardı(p=0,031/p=0,033). Grup 2’de ilk işlemle son işlem arasında zamana bağlı grup içi istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,050).

Yara yeri alanı skorunda Grup 1 için işlem başlangıç skoru 113545,49 ortalamayken, son işlemde 6574,70 ortalamaya düştü ve grup içi istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı (p=0,0001).

Yara yeri çevresi skorunda Grup 1 için işlem başlangıç skoru 1111,97 ortalamayken son işlemde 364,28 ortalamaya düştü ve grup içi istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı (p=0,0001).

Yara yeri uzunluğu skorunda Grup 1 için işlem başlangıç skoru 419,78 ortalamayken son işlemde 148,73 ortalamaya düştü ve grup içi istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı (p=0,0001).

Tablo 6. Hastalara yapılan işlemler

		Grup 1	Grup 2	p
Yara yeri alanı	Ortalama	31969,98±43962,96	63952,56±97025,60	0,395
	1. işlem	113545,49±235837,60	48954,17±95306,62	0,349
	Son işlem	6574,70±7476,80	57710,78±1000145,10	0,031
	p*	0,0001	0,755	
Yara yeri çevresi	Ortalama	620,62±376,99	802,98±607,99	0,496
	1. işlem	1111,97±1147,05	694,52±558,29	0,173
	Son işlem	364,28±222,72	755,66±649,17	0,033
	p*	0,0001	0,775	
Yara yeri uzunluğu	Ortalama	238,29±147,87	292,11±207,10	0,523
	1. işlem	419,78±449,47	254,58±193,25	0,180
	Son işlem	148,73±90,26	274,37±239,39	0,067
	p*	0,0001	0,732	

P değeri Kruskal Wallis H testinden elde edilmiştir.

P* değeri Zamana bağlı son işlem-ilk işlem Wilcoxon testi ile elde edilmiştir.

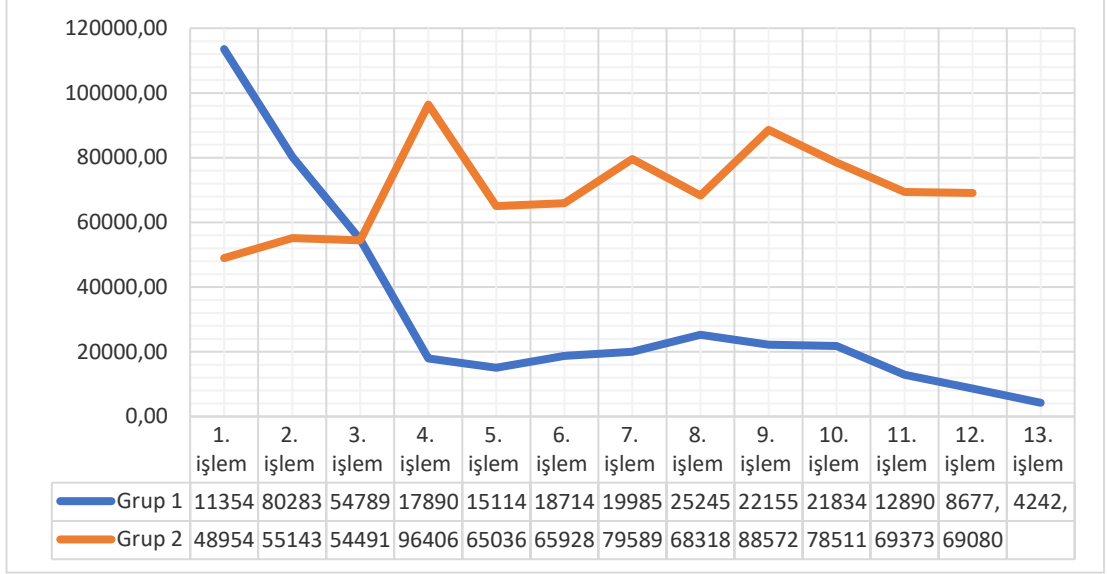
Yara yeri alanı skorunda Grup 1’de 13 işlem ve Grup 2’de 12 işlem sonuçları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Gruplar arası 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7. ve 9. işlem ile yara yeri alanı skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,050$). 8.,10., 11. ve 12. işlemde yara yeri alanı skoru ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p<0,050$).

Tablo 7. Yara yeri alanı değeri tüm işlemler

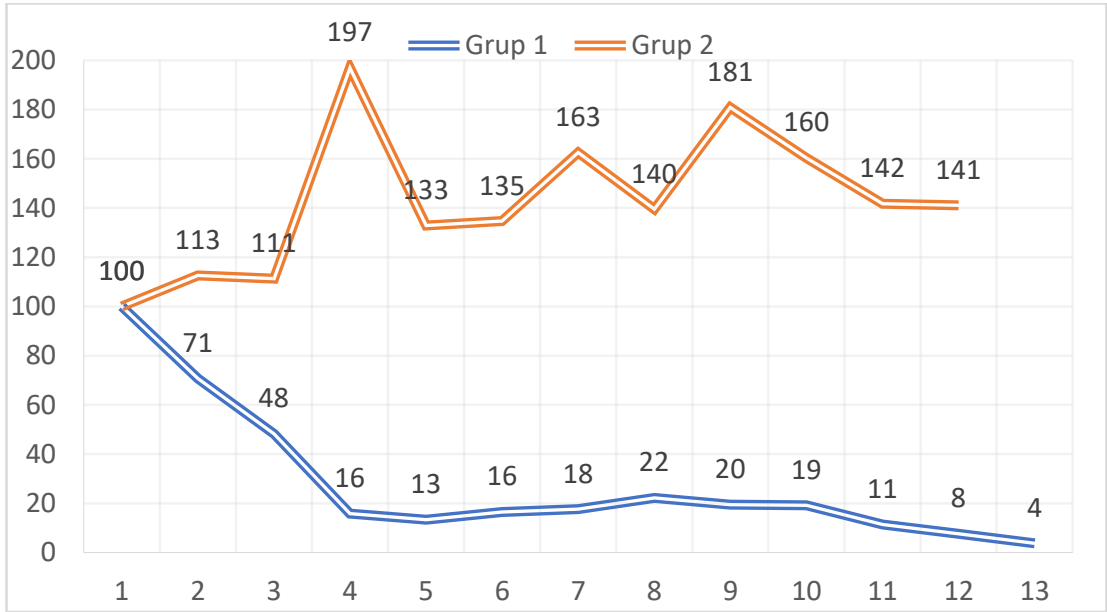
	Grup 1		Grup 2		p
	Ort±s.s.	Alan değişimi (%)*	Ort±s.s.	Alan değişimi (%)*	
1. işlem	113545,49±235837,60	0	48954,17±95306,62	0	0,349
2. işlem	80283,13±165912,32	(-)29	55143,19±118767,02	(+)13	0,982
3. işlem	54789,15±111554,93	(-)52	54491,28±84917,91	(+)11	0,633
4. işlem	17890,70±13691,40	(-)84	96406,48±223091,61	(+)97	0,481
5. işlem	15114,24±12249,87	(-)87	65036,20±95604,30	(+)33	0,165
6. işlem	18714,83±15656,71	(-)84	65928,54±122702,04	(+)35	0,592
7. işlem	19985,02±30904,64	(-)82	79589,13±122099,43	(+)63	0,320
8. işlem	25245,27±42438,01	(-)78	68318,76±77523,93	(+)40	0,049
9. işlem	22155,51±28456,77	(-)80	88572,54±132271,41	(+)81	0,065
10. işlem	21834,71±28644,93	(-)81	78511,09±108839,91	(+)60	0,030
11. işlem	12890,16±9330,20	(-)89	69373,59±83644,96	(+)42	0,002
12. işlem	8677,40±8069,22	(-)92	69080,19±106299,21	(+)41	0,010
13. işlem	4242,15±-	(-)96			

P değeri Kruskal Wallis H testinden elde edilmiştir.

*İlk ölçüm değerine göre



Şekil 7. Yara yeri alanı değerlerinin zamana bağlı değişimi



Şekil 8. Yara yeri alanı yüzdelерinin zamana bağlı değişimi

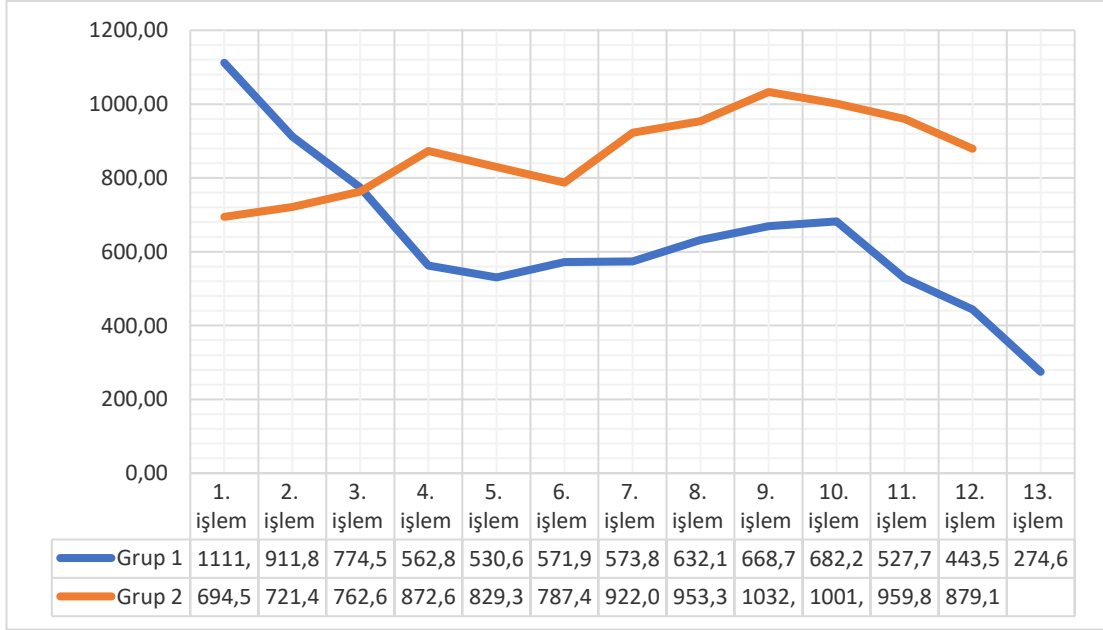
Yara yeri çevresi skorunda Grup 1’de 13 işlem ve Grup 2’de 12 işlem sonuçları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Gruplar arası 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9. ve 10. işlem ile yara yeri çevresi skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,050$). 11. ve 12. İşlemden yara yeri çevresi skoru ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p<0,050$).

Tablo 8. Yara yeri çevresi değeri tüm işlemler

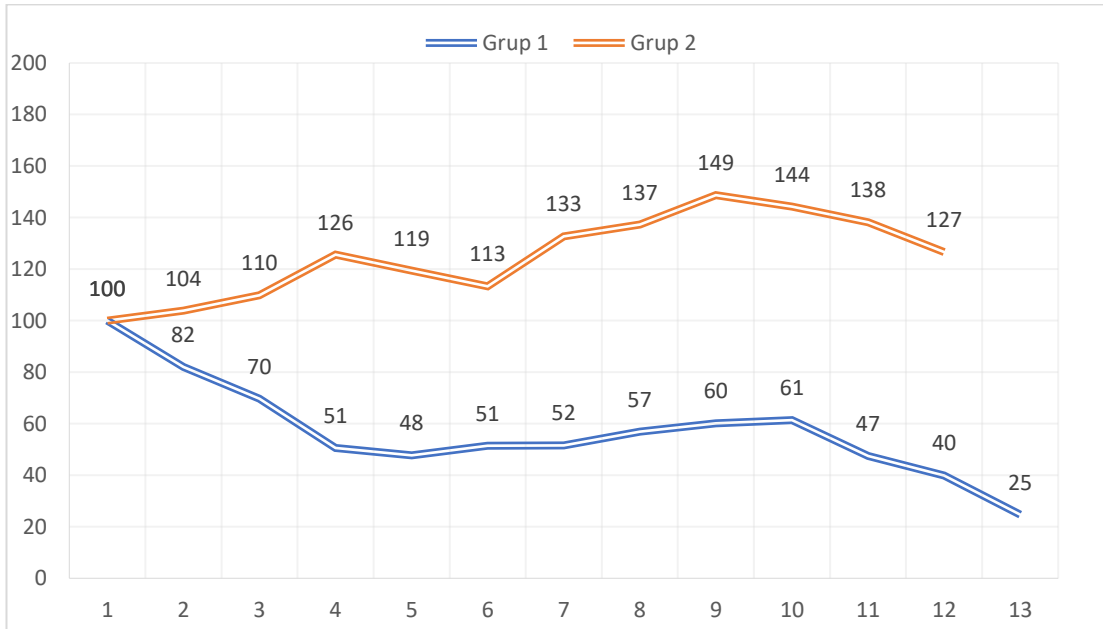
	Grup 1		Grup 2		p
	Ort±s.s.	Çevre değişimi (%)*	Ort±s.s.	Çevre değişimi (%)*	
1. işlem	1111,97±1147,05	0	694,52±558,29	0	0,173
2. işlem	911,87±1017,86	(-)18	721,43±645,94	(+)4	0,860
3. işlem	774,50±815,98	(-)30	762,69±639,88	(+)10	0,856
4. işlem	562,88±285,99	(-)49	872,63±896,09	(+)26	0,585
5. işlem	530,60±247,40	(-)52	829,31±647,01	(+)19	0,284
6. işlem	571,98±323,97	(-)49	787,47±735,41	(+)13	0,661
7. işlem	573,86±383,22	(-)48	922,03±829,03	(+)33	0,360
8. işlem	632,14±408,48	(-)43	953,33±602,02	(+)37	0,078
9. işlem	668,76±430,67	(-)40	1032,82±814,50	(+)49	0,117
10. işlem	682,26±446,16	(-)39	1001,73±671,45	(+)44	0,177
11. işlem	527,78±227,72	(-)53	959,85±581,51	(+)38	0,012
12. işlem	443,56±214,51	(-)60	879,18±640,83	(+)27	0,028
13. işlem	274,68±-	(-)75			

P değeri Kruskal Wallis H testinden elde edilmiştir.

*İlk ölçüm değerine göre



Şekil 9. Yara yeri çevresi değerlerinin zamana bağlı değişimi



Şekil 10. Yara yeri çevresi yüzdelерinin zamana bağlı değişimi

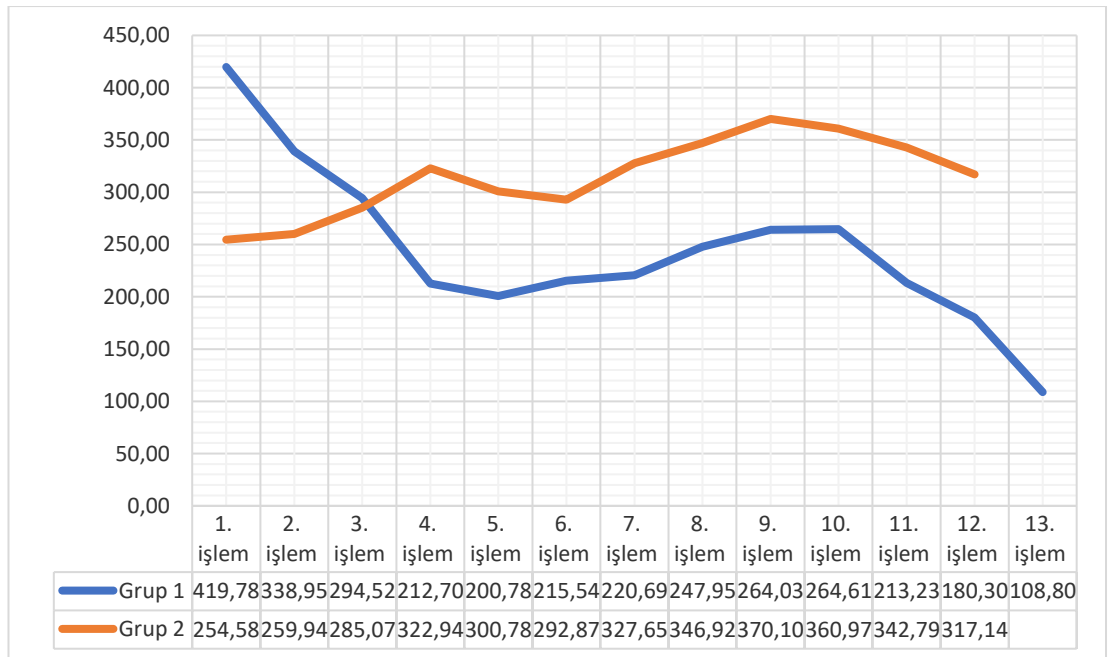
Yara yeri uzunluğu skorunda Grup 1’de 13 işlem ve Grup 2’de 12 işlem sonuçları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Yara yeri uzunluğu skoru ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,050$).

Tablo 9. Yara yeri uzunluğu değeri tüm işlemler

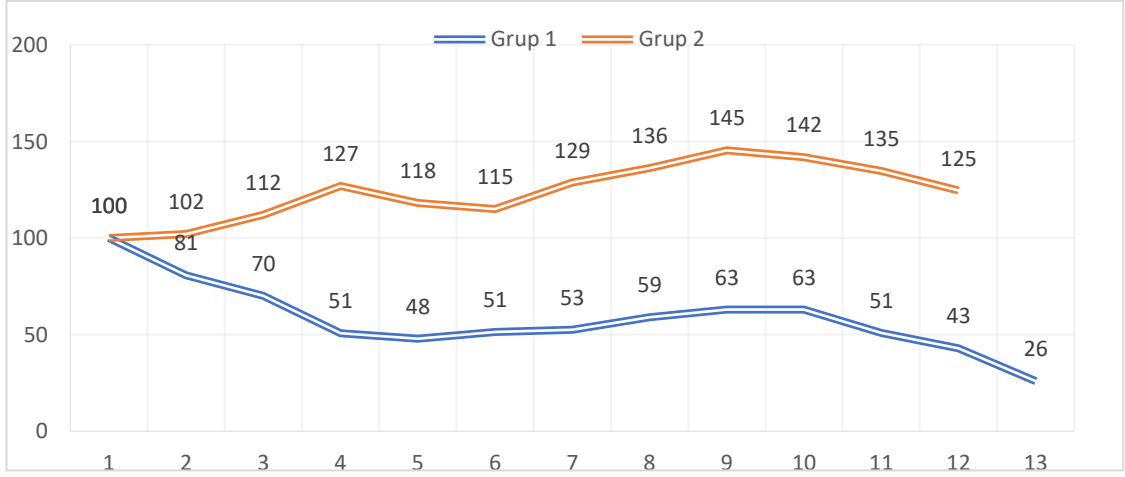
	Grup 1		Grup 2		p
	Ort±s.s.	Uzunluk değişimi (%)*	Ort±s.s.	Uzunluk değişimi (%)*	
1. işlem	419,78±449,47	0	254,58±193,25	0	0,180
2. işlem	338,95±378,15	(-)19	259,94±219,42	(+)2	0,860
3. işlem	294,52±328,60	(-)30	285,07±229,70	(+)12	0,838
4. işlem	212,70±109,13	(-)49	322,94±313,80	(+)27	0,509
5. işlem	200,78±96,65	(-)52	300,78±230,99	(+)18	0,318
6. işlem	215,54±114,17	(-)49	292,87±257,85	(+)15	0,733
7. işlem	220,69±148,96	(-)47	327,65±267,76	(+)29	0,388
8. işlem	247,95±169,31	(-)41	346,92±195,64	(+)36	0,133
9. işlem	264,03±164,27	(-)37	370,10±259,36	(+)45	0,232
10. işlem	264,61±167,42	(-)37	360,97±230,68	(+)42	0,283
11. işlem	213,23±91,11	(-)49	342,79±184,69	(+)35	0,052
12. işlem	180,30±85,36	(-)57	317,14±239,00	(+)25	0,080
13. işlem	108,80±-	(-)74			

P değeri Kruskal Wallis H testinden elde edilmiştir.

*İlk ölçüm değerine göre



Şekil 11. Yara yeri uzunluğunun değerlerinin zamana bağlı değişimi



Şekil 12. Yara yeri uzunluğunun yüzdelерinin zamana bağılı değişimi

Tablo 10. Hastalarda üreyen Mikroorganizmalar

n (%)	Grup I (n=24)	Grup II (n=23)	Tüm hastalar
Enterococcus Faecalis	7 (%29,1)	6 (%26,1)	13 (%27,7)
Enterobacter Cloacae	8 (%33,3)	3 (%13,0)	11 (%23,4)
Metisilin Duyarlı Staphylococcus Aureus	3 (%12,5)	6 (%26,1)	9 (%19,2)
Pseudomonas Aeruginosa	4 (%16,6)	4 (%17,4)	8 (%17,0)
Escherichia Coli	4 (%16,6)	2 (%8,7)	6 (%12,8)
Proteus Mirabilis	4 (%16,6)	2 (%8,7)	6 (%12,8)
Bacillus Subtilis	2 (%8,3)	3 (%13,0)	5 (%10,7)
Acinetobacter Baumannii	4 (%16,6)	1 (%4,4)	5 (%10,7)
Stenotrophomonas Maltophilia	2 (%8,3)	1 (%4,4)	3 (%6,4)
Providencia Stuartii	1 (%4,2)	1 (%4,4)	2 (%4,3)
Klebsiella Oxytoca	1 (%4,2)	-	1 (%2,1)



Şekil 13. CGF grubu Hasta A.S. Tedavi Prosedürü

A: 1. İşlem Wagner Evre 4

B: 12. İşlem Wagner evre 1

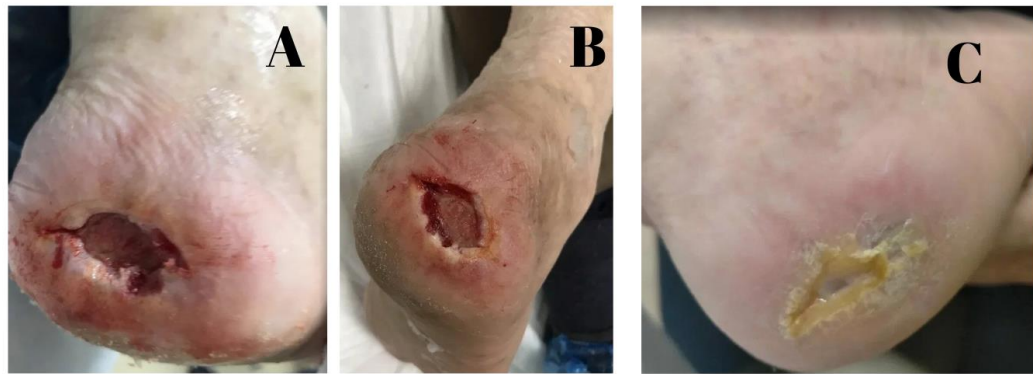


Şekil 14. CGF Grubu Hasta F.K. Tedavi Prosedürü

A: 1. İşlem Nüks sonrası Ampüte Bölge Wagner Evre 4

B: 10 İşlem sonrası Wagner Evre 1 Tedavi sonlandırma

C: 1. ay Kontrol Wagner Evre 0



Şekil 15. CGF Grubu Topuk tutulumu-Hasta M. Y.

A: 1. İşlem Wagner Evre 3

B: 4. İşlem Wagner Evre 2 Duraksama dönemi

C: 12. İşlem Wagner Evre 0 Tam kapanma



Şekil 16. Islak Pansuman Grubu Hasta Y. A.

A: 1. İşlem Wagner İşlem 3

B: 6. İşlem Wagner Evre 3

C: 12. İşlem Wagner Evre 2

TARTIŞMA

Diyabetik ayak ülseri (DAÜ), diyabetin en ciddi ve maliyetli komplikasyonlarından biridir ve küresel prevalansı %6,3'tür (5,4-7,3) (110). Diyabetik hastaların %25 kadarının yaşamları boyunca ayak ülseri ile karşılaşacağı tahmin edilmektedir (70). DAÜ ciddi morbidite, amputasyon ve mortaliteye yol açabilir. Orta veya şiddetli diyabetik ayak enfeksiyonlarının yaklaşık %20'si küçük veya büyük amputasyonla sonuçlanır (86, 111). Ayrıca, DAÜ'nün yönetimi sosyoekonomik olarak halk sağlığı üzerinde büyük bir yük oluşturmaktadır.

Hay ve ark. 2014 yılında cilt hastalıklarının küresel yükü üzerine yaptıkları çalışmada, 187 ülkeden verileri dahil etmiş ve "deri ve deri altı hastalıklarının" dünya çapında en yaygın beşinci hastalık olduğunu göstermişlerdir. Bu gruptaki deri hastalıklarının nihai prevalans hesaplamasında diyabetik ayak ülserlerine ilişkin veriler, Orta Amerika kadınlarında 1000 kişi başına 0.168 vakadan, Kuzey Afrika ve Orta Doğulu kadınlarda 1000 kişi başına 2.324 vakaya dalgalanarak, bölgeler arasında oldukça değişken prevalans oranları göstermiştir (112, 113).

Diyabetle ilgili tüm harcamaların %33'ünün diyabetik ayak hastalığından kaynaklandığı tahmin edilmektedir (114). Maliyetler, yatış, pansuman, antibiyotik ve ameliyat gibi doğrudan maliyetleri ve diyabetik ayak ülserinin sosyal ve psikolojik etkisiyle bağlantılı dolaylı maliyetleri kapsar. Ayak bakımı doktorlar, cerrahlar, podiatristler ve diğer sağlık profesyonelleri tarafından yürütülür. Hasta ve bakıcı da DAÜ'nün önlenmesi ve yönetiminde önemli bir role sahiptir (115). En büyük doğrudan harcama sağlık giderleriyle ilgiliyken, yaşam kalitesi ve üretkenlik kaybı gibi diğer bazı faktörler ek önemli harcamaları daha da açıklamaktadır. Barshes ve ark. diyabetik ayak bakımından elde edilen maliyetleri kolorektal kanserle ilgili maliyetlerle karşılaştırdılar ve DAÜ'nün kolorektal kanserden 3 kat daha fazla harcamaya neden olduğu sonucuna vardılar (116). Ayakta ve yatan hasta maliyetleri, görüntüleme ve ek testler ile tedavi ile ilgili maliyetler dahil olmak üzere Türkiye'de DAÜ yönetiminin maliyetinin 14.288 ABD Doları olduğu tahmin edilmektedir (117). Bu, yıllık sağlık harcamalarının %3'ünü oluşturmaktadır. Türkiye'de ortalama olarak yılda 400000 DAÜ vakası ve 7700 amputasyon olduğu bildirilmiştir (118).

Diyabetik ülsere yaraların tedavisinde günümüzde birçok modülite bulunmaktadır. Yara bakımı hem zaman hem de maliyet açısından büyük götürüleri olan uzun bir süreçtir. Çalışmamız ekstra medikasyona gerek kalmadan kendi bünyemizdeki çeşitli faktörleri zenginleştirerek yara bakımıyla mücadele etmenin hem zaman hem de maliyeti azaltmada faydalı olacağını göstermeyi amaçlamaktadır. Aynı zamanda literatürde diyabetik ülsere yaralara CGF uygulanmasının sonuçlarının gösterildiği çalışma kısıtlılığının önüne geçmesi amaçlanmaktadır.

Amerika'da yapılan 208 hastalık bir çalışma, DAÜ tanısı bulunan Tip1-2 DM hastalarının 57 yaş ortalamasında olduğunu bildirmiştir (119). Diyabetik ayak ülseri tanılı hastaların tedavisinde iyileşme bildiren bir çalışmada hastaların yaş aralığı 53-72 olarak ve ortalaması 61 olarak bildirilmiştir (120). Avrupa ve Kuzey Amerika'da yapılan çok merkezli bir çalışmada 1666 hasta değerlendirilmiş ve erkeklerin %50,3 oranında olduğu ve 69,1 yaş ortalamasına sahip DAÜ tanılı hastaların yaş veya cinsiyet ile ilişkili ülser öyküsü olmadığı bildirilmiştir (111). Yaptığımız literatür taramasında DAÜ tedavisi uygulanan hastaların incelendiği çalışmalarda 55-71 yaş ortalamasındaki çalışma gruplarının sonuçları değerlendirilmiştir (121-124). Bizim çalışmamızdaki yaş ortalaması 63,23 ile literatürdeki gibi geriatrik hasta popülasyonuna yakın seyretmiştir. En genç hastamız 27 yaşındayken en yaşlı hasta 85 yaşındaydı. Çalışmamızda faal çalışan 9 kişi daha genç hastalarımızı oluşturmuştur. Hastalarımızı gruplandırırken kapalı zarf usulü bir atama yaptığımız için hastaların yaş ile ilgili bir gruba yığılması olmamıştır.

Veves ve ark. hastalarının %78'inin erkek ve %22'sinin kadın olduğunu bildirmiştir (119). İngilterede yapılan bir çalışmada DAÜ tanılı hastaların %83,3'ü erkek ve %16,7'si kadındı. Tedavi sona erdiğinde %100 başarı sağlanamayan 2 hastada erkek olsa da zaten çalışmaya katılanlarda erkekler büyük çoğunluğu oluşturuyordu (32). Başka bir çalışmada erkeklerin oranının %72 kadınların ise %28 olduğu ve 64-76 yaş aralığındaki hastaların tamamının erkek olduğu bildirilmiştir (125). Yaptığımız literatür taramasında DAÜ tedavisi uygulanan hastaların incelendiği çalışmalarda genellikle erkekler çoğunlukta idi (122, 123, 126). Kadınlar ile erkeklerin eşit alındığı bir çalışma dahil olmak üzere ülser gelişimi veya tedavinin seyrinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bildiren çalışmaya rastlamadık (127). Bizim

çalışmamızda erkekler %66 ile literatürdeki gibi çoğunlukta idi. Erkeklerde diyabetik ayak ülserinin daha sık görülmesinin nedenini daha fazla güç isteyen işlerde çalışmaları, daha kontrolsüz hayat sürmeleri ve sigara kullanım oranlarındaki fazlalık olduğunu düşünüyoruz.

DAÜ tanılı hastalarda alt ekstremitte konumlu ülser gelişimi bilinen bir komplikasyondur. Ön ayak ve ayak parmağı diyabetik ayaklarda en sık tutulan bölgelerdir (121). DiDomenico ve ark. (2018) ön ayak ve ayak parmaklarındaki tutulumun %65 ile en yoğun bölge olduğunu ve %20 orta ayak bölgesinin takip ettiğini bildirmiştir (121). Tettelbach ve ark. ön ayaktaki tutulumun en yüksek lokasyon olmasına rağmen orta ayak ve topuk bölgelerindeki ülser gelişiminin yakın hatta benzer oranlarda (%13) olduğunu bildirmiştir (128). Zelen ve ark. (2016) çalışmalarında ülser gelişen bölgenin ayak parmaklarında bulunmasının amputasyon riskini arttırdığını bildirmiştir (124).

Veves ve ark. (2001) DAÜ tanılı hastalarda 90 günlük takipte yara yerine deri grefti ile cerrahi uygulamasıyla (%56 yara yeri kapanması) ıslak pansuman uygulamasını (%38 yara yeri kapanması) karşılaştırmıştır ve deri greftinin ıslak pansumanı destekleyici bir uygulama olduğunu bildirmiştir (119).

Diyabetik ayaklarda hidrojel yara örtülerinin üretimi ve kullanımı son yıllarda artmıştır. Bunlar doğal veya sentetik olabilen, suda genişleyebilen ve yüksek konsantrasyonda su içeren çapraz bağlı polimerlerdir. Genel olarak, hidrojel biyolojik olarak parçalanabilir, biyolojik olarak uyumludur ve yerinde toksik değildir. Yara bölgesine su sağlayarak ortamın nemli kalmasına yardımcı olur ve yaranın daha hızlı iyileşmesini destekler. Ayrıca yara iyileşmesini ve doku rejenerasyon süreçlerini hızlandıran faktörlerin ekspresyonunu indükleyebilirler (129, 130) Oliviera ve ark. (2022) venöz ülserle diyabetik ülserli hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada DAÜ'lü hastalarda hidrojel kullanımının tedaviyi destekleyici bir argüman olabileceğini bildirmiştir (120).

Trombosit açısından zenginleştirilmiş fibrin konsantrasyonunun üst abdominal bölgede iyileştirici etkisinin bulunduğunu bildiren bir çalışmada yara yeri kapanmasını hızlandırdığı ve biyomateryallerin hızlandırıcı etkisi olduğunu bildirmiştir (131).

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada güçlendirilmiş ince bağırsak submukozası bulunan yamalarla tedavi denenmiştir.Çalışmada hücre sel bazda iyi sonuçlar raporlansa da yüksek maliyetli olduğu bildirilmiştir (132). İngiltere’de yapılan bir çalışmada DAÜ tanılı hastaların yaşam kalitesi incelenmiştir. 57,6 yaş ortalamasındaki hastaların çalışma hayatına etkisi ve tedavinin zorluğu en önemli endişe kaynağı olarak bildirilmiştir (32).

Reyzelman ve ark., kronik diyabetik yaralarda GraftJacket yamasını değerlendirmek için prospektif, randomize kontrollü çok merkezli bir çalışma gerçekleştirmiştir. 1 ile 25 cm² arasında ülserli aktif enfeksiyon belirtisi olmayan ve yeterli kan akımı olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Toplamda 86 hastaya debridman uygulanan çalışmada; 47 hasta, hücre siz matriks ve destek pansumanlarını almak üzere randomize edilmiş ve 39’u aljinat/hidrojel tedavisi almıştır. Demografik verilerde ülser yerleşimi veya tedavi öncesi ülser özelliklerine dayalı olarak tedavi kollarında hiçbir farklılık saptanmayan çalışmada yama uygulanan hasta grubunda 41 hastanın 32’si (%69,6) ortalama 5,7 ± 3,5 haftada tam iyileşme göstermiştir. Kontrol grubundaki 37 hastanın 18’i (%46,2) ortalama 6,8 ± 3,3 haftada tam iyileşme göstermiştir (133).

Masuki ve ark. trombositten zengin plazma (PRP), büyüme faktörlerinden zengin plazma (PRGF), gelişmiş trombositten zengin fibrin (A-PRF) ve konsantre büyüme faktörlerinde (CGF) büyüme faktörü ve proinflamatuvar sitokin içeriklerini yumurta gelişimi için karşılaştırmıştır. CGF preparasyonlarının önemli miktarlarda büyüme faktörü içerdiğini açıkça göstermiştir. CGF preparasyonlarının sadece bir yapı iskelesi malzemesi olarak değil, aynı zamanda belirli büyüme faktörlerini iletmek için bir rezervuar olarak da işlev göreceğine ve A-PRF ile CGF’nin yara iyileşmesini/doku rejenerasyonunu indüklemeye en güvenilir büyüme faktör preparasyonları olduğunu bildirmiştir (134). Literatürde diyabetik ayaklı hastaların tedavisinde CGF kullanımının daha az olduğu görülmüştür. Çalışmamızda CGF’nin diğer büyüme faktörlerine göre daha kullanılabilir olduğunu göstermek için kontrol grubunda işlemsiz hastalar ile CGF uygulanan gruptaki hastaların tedavi seyrine göre yara yeri iyileşme hızı kıyaslanmıştır.

DAÜ tanılı hastalarda ıslak pansuman ile PRP tedavilerinin karşılaştırıldığı çalışmada periferik damar hastalığı öyküsünün (%33) tedaviye bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (32).

Apoptotik hücrelerde yaygın bir sindirici görevi olan fosfatidilserin, nötrofil hücre zarı fosfolipidine bağlanabilir ve bunu makrofajlardaki integrinlere sunarak nötrofillerin eferositozunu aktive eder. Bu, nötrofillerin yara bölgesinden temizlenmesine yol açar ve yara iyileşme sürecine daha fazla katkıda bulunur (135). Birlikte ele alındığında, nötrofiller cilt hasarına yanıtta çok önemli bir rol oynarlar, proinflamatuvar ve anti-patojenik faktörleri serbest bırakarak koruyucu fonksiyonlarını başlatırlar ve ardından anti-inflamatuvar sitokinler üretirler ve makrofajlar tarafından temizlenirler, böylece uygun yara iyileşmesine yol açarlar (136). Nötrofillerin DAÜ tanılı hastalarda yeni oluşan yara yerinde enfektif mikroorganizmaları öldürmeye çalışırken yara yeri iyileşme gelişimini yavaşlatabileceği bildirilmiştir (137). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada kandaki nötrofil yoğunluğunun GF içeren kollojenleri nötrlemediği bildirilmiştir (138). Akut gelişen diyabetik ayaklı hastaların (yara oluşumundan itibaren 7 günden kısa sürede tedavi başlangıcı) kandaki nötrofil sayısının yüksekliğinin tedavide aktif bir başarı sağladığı buna karşın kronik ayak ülseri olan hastalarda nötrofil seviyesinin normale dönme eğiliminde olduğu ve tedavinin akut gelişen diyabetik ayaklı hastaların tedavisine göre daha yavaş seyrettiği bildirilmiştir (136).

Diyabetik hastalarda sıklıkla, biyofilm oluşturabilen bakterilerin, özellikle Staphylococcus Aureus ve Pseudomonas Aeruginosa'nın kolonize edebildiği yaralar gelişir. Staphylococcus Aureus ve Pseudomonas Aeruginosa'nın kolonizasyonunun ilk belirtisi CRP yüksekliğidir (125). 12 cm² üstü diyabetik ayak yarası bulunan hastalarda CRP değerleri incelendiğinde antibiyotik kullanımı destekli ıslak pansuman yapılan grupta 12. Hafta sonunda hala kolonizasyon varlığı izlenmiştir. Pseudomonas Aeruginosa kolonizasyonunda antibiyotik direnci olduğu ve bundan dolayı bakteriyel izolasyon sağlanamadığı rapor edilmiştir (125). Retrospektif çalışmalar, Staphylococcus Aureus'un DAÜ'lerde daha yaygın mikroorganizma olduğunu göstermiştir (86, 139, 140). DAÜ'lerinde, çapraz kontaminasyonu önlemek ve enfekte ülserlerin yara iyileşme sürecini hızlandırmak için antibiyotik tedavileri

uygulanmalıdır. Ampirik antibiyotik seçimi, patojenik organizmalara ve antimikrobiyal duyarlılığa bağlıdır.

Bununla birlikte, derin ve kronik yaralar sıklıkla aerobik gram negatif veya zorunlu anaerobik bakteriler üretmiştir (141). Hafif bakteriyel enfeksiyonlar çoğunlukla monobakteriyel enfeksiyonlara, şiddetli enfeksiyonlar ise polimikrobiyal enfeksiyonlara atfedilir (142). Enfekte bölgede iskemi ve nöropati, alt ekstremitenin debridmanı ve/veya amputasyonu dahil ciddi önlemler gerektiren nekroz gelişimine yol açar (143). Antibiyotik direnci, özellikle çoklu ilaç direnci, genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz üreten bakteriler ve metisiline dirençli *Staphylococcus Aureus* olmak üzere diyabetik ayak ülserlerinin tedavisinde ciddi bir zorluktur (142). MDR bakterileri, GSBL üreten suşlar ve MRSA, diyabetik ayak ülserlerinden izole edilmiştir (144, 145). Gram negatif bakteriler ağırlıklı olarak izole edilmiş olsa da çeşitli çalışmalarda izole edilen baskın bakteri *Staphylococcus Aureus* (%38,2) şeklinde görülmektedir (146-148). Mevcut çalışmada, gram negatif bakteriler arasında, *Escherichia Coli* (%28,1) izole edilen baskın bakteri idi ve bu, Xie ve arkadaşları tarafından rapor edilene benzer şekildedir (147). Diğer çalışmalar *Proteus* türleri ve/veya *Pseudomonas Aeruginosa*'yı *Staphylococcus Aureus*'tan sonra baskın izolatlar olarak bildirmiştir (146, 149). Bizim çalışmamızda, gram pozitif bakteriler arasında izole edilen en baskın organizmalar *Enterococcus* türleri, ikinci organizma *Staphylococcus* türü idi. Anvarinejad ve arkadaşlarının çalışması sonucunda da *Staphylococcus* türleri (*Staphylococcus Aureus* ve *Staphylococcus Epidermidis*) en sık izole edilen organizmalardı ve bunu *Enterococcus* türleri izledi (145). Diyabet ve ayak ülseri gibi risk altındaki hastalarda *Enterococcus* türlerinin sıklıkla saptanması ciddi bir sağlık sorununu gündeme getirmektedir. Bununla birlikte, enfeksiyondaki rolü belirlenmemiştir. Mevcut çalışmada, hasta numunelerinin %41,6'sında polimikrobiyal enfeksiyon ortaya çıkarken (150), Xie ve arkadaşları numunelerinin %59,8'inde polimikrobiyal enfeksiyon tespit edildiğini bildirmiştir (147). Bizim çalışmada da her iki grupta üçer hasta dışındaki tüm hastalarda birden fazla mikroorganizma tespit ettik.

Hipertansiyon (HT), Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) ve kardiyovasküler hastalıkların diyabetik ayak ülseri üzerine etkisi bilinmektedir. Çin'de

yapılan bir çalışmada (N=1099), şiddetli DAÜ olan 173 hastanın %23,7'sinde hipertansiyon ve %16,2'sinde koroner arter hastalığı (KAH) vardı (151). Amputasyon sıklığı ile koroner arter hastalığı varlığı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda elde edilen bulgular genel olarak koroner arter hastalığı varlığının amputasyon progresyonunu arttırdığına işaret etmektedir (152-154). Hipertansiyon arter duvarının kalınlaşmasına ve dolayısıyla arteriyel sertliğe neden olur. Hipertansiyon, diyabet gibi ciddi hastalık yapıcı nedenlerden biridir. Jean ve ark. hipertansiyon süresini değerlendirdi ve diyabetik alt ekstremitte amputasyonu ile uzun süreli hipertansiyon varlığı arasındaki ilişkiyi belirledi (154). Diyabetik ayak amputasyonu ile hipertansiyon arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (155-157) Biz de çalışmamızda DAÜ'li hastalarda literatürdeki gibi HT, KAH varlığına rastladık. Hastalığın seyrine baktığımızda HT, KOAH ve KAH varlığının GF ile etkileşimi veya hastalığın seyrini etkilediğine dair bir veri elde edemedik. Diyabetik ayak tedavisi sonrasında hastanın ek hastalıklarının DAÜ nüksüne etkisi ile literatürde bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda nüks ile DAÜ tedavisi uyguladığımız hastalarda HT ve KAH varlığının bulunduğunu gördük. İleride yapılacak çalışmalarda nüks ile HT ve KAH ilişkisi ve tedavi seyrine etkisinin incelenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Dünya sağlık örgütüne göre Hemogloblin yetişkin erkeklerde 13,5 gr/dl ve kadınlarda 12,5 gr/dl üstünde olması gerektiği bildirilmiştir (158). Veves ve ark. DAÜ tanılı hastaların Hgb ölçümünde normal bireyden daha düşük seviyede (8,6gr/dl) olduğunu bildirmiştir (119). DiDomenico ve ark. 7,5 gr/dl başlangıç Hgb değerlerinin 12 hafta sonunda 10,2gr/dl'ye yükseldiğini bildirmiştir (121). DAÜ tanılı hastalarda en düşük Hgb seviyesi Zelen ve ark (2016) tarafından 7,5 gr/dl şeklinde bildirilmiştir (124).Literatür taramasında en yüksek Hgb seviyesinin 9,63gr/dl değeri ile yine normal değerlerin altında bir değer olduğunu gördük (123). Bizim çalışmamızdaki hastaların Hgb oranları literatüre göre oldukça yüksek olmasına rağmen WHO tarafından sağlıklı bir bireye göre daha düşüktü. Çalışmamızdaki literatüre göre daha yüksek seyreden Hgb oranlarının hastalarımızın kronik hastalık sürecinin daha erken safhalarındaki başvurularından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Ou ve ark. ileri seviye diyabetik ülserli hastaların cerrahi sonrasında tedavisinde pansumanın en az 12 defa yenilenmesinin ve toplamda 28 gün pansuman gerektiğini bildirmiştir (159). Venöz ülser tanılı hastalara göre DAÜ'lu hastaların tedavi süresinin %40 daha az olduğu bildirilmiştir (120). Yine de bu sürenin 12 haftanın altında olmaması, daha önce tedavinin kesilmesi durumunda tam kapanma gelişmeyen hastalarda nüks gelişebileceği bildirilmiştir (120). Çalışmamızdaki hastaların tedavi planlaması Wagner sınıflandırması gözetilerek oluşturmuştur. Yara yeri erken dönemde (3. işlem) gerileyip kapanan hastaların işlemlerini sonlandırarak kontrol için tekrar randevu verdik. Ayrıca hastalara antibiyotik ile tedavi izlem protokolü hastanın laboratuvar değerleri sağlıklı bir birey düzeyine gerileyene kadar sürdürüldü.

Kronik yaralar gecikmiş yara iyileşmesi gösterir, 12 hafta içinde anatomik ve fonksiyonel cilt bütünlüğü göstermez ve yüksek nüks oranlarına sahiptir. Bunun nedeni yetersiz anjiyogenez ve bozulmuş hücre perfüzyonu gibi faktörlerdir. Kronik yara örnekleri arasında venöz, iskemik, diyabetik veya basınç ülserleri ve enfekte yaralar yer alır (113, 160).

Kroniklik için önceden belirlenmiş bir fikir birliği yoktur. Ancak yapılan bir meta analizdeki yayınlar (160) 4 hafta sonra boyutu küçülmeyen yaraların muhtemelen kronikleşeceğini öne sürmüştür (161, 162). Lavery ve ark. 1666 hastalık DAÜ tanılı hastalardan oluşan bir çalışma grubunda diyabet süresi $11,2 \pm 9,5$ yıl ortalama ve ülser öyküsünün %7,3 olduğu akut ve kronik ülserli hastaları incelemiştir. Çalışmada DM tanılı 1000 hastanın 84'ünde ülser tanısı gelişme olasılığı hesaplanmıştır. Ayrıca nükseden ülser olasılığı da %8,7 ve ülsere bağlı amputasyon oranında %5,9 olduğunu bildirmişlerdir (111). Çalışmamızda nüks öyküsü bulunan 10 hasta vardı. Bunun yanında çalışmamızı prospektif yara alan gerilemesini izlemek için planladığımızdan hastaların uzun dönem sonuçlarını gözlemleyemedik. İleride yapılacak çalışmalarda CGF ile tedavinin uzun dönem nüks ile ilişkisinin incelenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Son yıllarda fibroblast büyüme faktörü (FGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), eritropoietin (EPO) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi birçok

büyüme faktörünün yara onarımında önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir. Liu ve ark. DAÜ ile ilgili FGF alt tiplerinin altında yatan mekanizmalarını ve bunların potansiyel terapötik hedeflerini kapsamlı bir araştırma ile sunmuştur. Çalışmalarında büyüme faktörlerinin genellikle kısa yarı ömür süresi nedeniyle tekrarlanan uygulama gerektirdiği vurgulanmıştır (163).

Büyüme faktörü ile zenginleştirilmiş jeller ile kollajenleri hücresele düzeyde karşılaştıran bir çalışmada diyabetik ayaklı hastalarda CGF, trombosit zenginleştirilmiş büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü içeren dokuların yara yeri gelişiminde daha hızlı iyileşme süresine sahip olabileceğini bildirilmiştir (164). Epidermal büyüme faktörü (EGF) diyabetik ülserli hastalarda son yıllarda uygulaması artan bir tedavi yöntemidir. Zebra balığı kuyruğunun gelişimi üzerine yapılan bir çalışmada EGF uygulanmış balıklarda normal gelişime göre %55 daha hızlı gelişim sağladığı bildirilmiştir (165).

Yara yerine uygulanan büyüme faktörü hastanın kendi genetik materyalinden oluştuğu için bağışıklık hücreleri tarafından inaktif hale getirilmediğinden konsantre büyüme faktörü (CGF) ile tedavide yara yeri kapanmasının daha hızlı olduğu bildirilmiştir (166). Trombositten zengin büyüme faktörü (PRP) içeren konsantre jel ile Tip 2 DM'li sıçanlar üzerinde yara yeri kapanmasının incelendiği bir çalışmada 7 gün sonunda yara yeri alanında gerilemenin çok az olmasına rağmen hücresele düzeyde yağlanma ve doku içi epidermal yapıdaki değişikliklerin olduğu histolojik incelemede gösterilmiştir (150). Türkiye'de yapılan bir çalışmada DAÜ tanılı hastalarda epidermal büyüme faktörü ile negatif basınçlı yara pansumanı uygulanan toplam 76 hastanın işlemlerinde epidermal büyüme faktörü (EGF) uygulanan hastaların %73 iyileşme gösterdiği negatif basınçlı yara pansumanı yapılan grupta ise amputasyon oranının %52,4 olduğu bildirilmiştir (167). Viswanathan ve ark. Wagner sınıf 1-2 olan ve yara yeri alanının 9 cm² ortalamada olduğu hastalarda GF jeli ile ıslak pansuman plasebo grubunun karşılaştırılmıştır. 14. gün sonunda biyopsi ile hücresele bazda inceleme yapılmış ve ülserin gelişiminde istatistiksel olarak GF etkisinin olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada 45±12 gün sonunda GF uygulanan hastaların %78'inin tamamen iyileştiği bildirilmiştir. Islak pansuman plasebo grubunda tamamen iyileşmenin 72±18 gün sürdüğü bildirilmiştir (168).

Robson ve ark. ıslak pansumanla tedavi edilen hastaların iyileşme sürelerinin büyüme faktörü kullanılanlara göre çok daha fazla olduğunu ve duraksama sürelerinin 112 güne kadar uzayabileceğini bildirmiştir (169). Buna karşın CGF ile tedavi edilen hastaların duraksama sürelerinin 14 günde tamamlandığını ve 42. günde yara yeri kapanmasının, tam iyileşme olan hastalarda %92 ve iyileşmesi tam olmayan hastalarda %80 üstüne çıktığını bildirmiştir. Ayrıca hastalar üzerinde uygulanan regresyon analizinde ıslak pansuman ile tedavi edilen hastaların amputasyon ile korele olduğunu ve 140 gün sonunda tam iyileşme sağlayabileceğini bildirmiştir (169). Çalışmamızda ıslak pansuman grubunu, CGF konsantresinin iyileşmeye olan katkısını göstermek için kontrol grubu olarak planladık. Yine de literatüre göre benzer duraksama süresi çizen hastaların yara kapanma süreleri 10. işlem sonunda (4. hafta) hızla gerilemeye başlamıştır.

Ülser boyutu ortalama 14,89mm³ olan hastaların yağ grefti ve trombosit zengin plazma ile tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ilk 5 haftada yara yeri alanı yağ grefti uygulanan hastalarda ve ıslak pansumanlı kontrol grubunda geniş bir duraksama dönemi olmuştur. Yağ grefti ve trombosit ile zenginleştirilmiş büyüme faktörü ile tedavi edilen hastalarda 1 ile 2. Haftalar arasında yara yeri alanının daha da arttığı ve 5. hafta sonunda gerilediğini bildirmiştir (32).

Yara yeri alanı 11,1 cm² olan bir çalışma grubunda ıslak pansuman uygulanan hastalarda çalışma sonunda (90 gün) yara yeri alanının 2,83 cm² ortalamaya düştüğü bildirilmiştir. Aynı çalışmada 40 gün sonunda yara yeri alanındaki gerileme %20 olarak bildirilmiştir (119). Yara alanının 2cm² ile 100 cm² arasında olduğu hastalarda granülasyon dokusu ve epitelizasyon gelişiminin 12 haftada normal deri ve doku yapısına ulaşabileceği ancak daha büyük yara alanlarında tedaviyi destekleyici unsurlar olmadan yara yeri kapanmasının olmayacağı bildirilmiştir (120). Smith ve ark. çalışmalarında yara yeri genişliğindeki değişim oranlarının GF ile tedavi edilen grupta 5. haftaya kadar duraksama eğiliminde olduğunu; 1. haftada arttığını 5 hafta sonunda yara yeri çevresinde istatistiksel olarak gerileme olduğunu bildirmiştir (32).

Bizim çalışmamızda yara yeri alanında başlangıca göre gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık yokken işlemler sonucunda CGF grubunda ıslak pansuman

grubuna göre daha hızlı yara yeri alanı kapanması sağlandı. Islak pansuman grubunda ilk işlem ile son işlemler arasında ise istatistiksel olarak fark yoktu. CGF grubunun yara iyileşmesi 4. hafta sonunda belirgin şekilde hızlı olarak görüldü. Sonuçlarımıza göre ıslak pansuman ile tedavi edilen hastaların tedavi sürelerinin çok uzun olacağını ve bunun hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyeceğini düşünüyoruz.

Ou ve ark. yaptıkları çalışmada DAÜ'lü hastaların tedavi süreçlerinde ilk 7 günde yara yeri ısısı ve kanlanmasının hızlı arttığı, takip eden 21 günde ise yara yeri gelişiminin dalgalı bir periyot izlediğini gözlemlemiştir. Aynı çalışmada 35 günlük pansuman süresinde yara yeri çevresi, yara yeri alanı ve büyüme faktörü yoğunluğu ölçülmüş ve grafiklerde 11-28. günlerde duraksama evresinin izlendiğini ve yara yeri parametrelerinin başlangıca göre daha iyi olmasına rağmen tedavi seyrine göre zaman zaman gerilediğini bildirmiştir (159).

Zelen ve arkadaşları 4 haftadan uzun süreli diyabetik ayak ülseri olan hastaları prospektif olarak incelemiştir. Hastalar, sıkıştırıcı sargı ile yapışkan olmayan, nemli bir pansumana ek olarak haftalık veya iki haftada bir EpiFix yama uygulaması yapılacak şekilde randomize edilmiştir. 12 haftalık çalışma süresi boyunca ülselerin %92,5'inin (37/40) tamamen iyileştiği bildirilmiştir. İyileşmeyi tamamlamak için ortalama süre, iki haftada bir karşı haftalık gruplarda sırasıyla 4.1 ± 2.9 'a karşı $2.4 \pm 1,8$ hafta ile anlamlı şekilde farklılaştığı bildirilmiştir. İki haftada bir ve haftalık gruplarda sırasıyla %50'ye karşı %90 tam iyileşme meydana gelmiştir. Çalışmada 4. Hafta sonunda yara yeri iyileşmesi oldukça yavaşlamış ve 10 hafta sonrasında tam iyileşmelerin olduğu raporlanmıştır (170).

Sheedan ve ark. ıslak pansuman ile tedavi ettikleri en az 2 cm^2 yara yeri bulunan ve amputasyon uygulanmamış hastalarda 4. hafta sonuçlarıyla 12. haftadaki iyileşmeyi tahminleme çalışması uygulamışlardır. Çalışmalarında 4. haftadan önce yara yerindeki gerilemenin ve kanlanmanın iyileşme oranını kestiremeyecek düzeyde az olduğu ve bu nedenle 4. haftadan önce sonuçların değerlendirilemeyeceğini bildirmiştir (171).

Veves ve ark. diyabetik ayak ülseri bulunan hastalarda ıslak pansuman ile deri grefti uygulanan hastaları karşılaştırmıştır. 20. günden sonra yara yerinde iyileşmenin

belirgin şekilde farklılaştığını bulmuştur. 20. güne kadar yara yerinde iki grupta da iyileşmenin %20 altında olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalarında deri grefti için önerilen standart bakımın bir ikamesi olarak değil, bir tamamlayıcısı olarak düşünülmesi gerektiğini bildirmişlerdir (119).

Yara süresi (daha uzun bekleme süresinde iyileşme olasılığı daha düşük), en sık araştırılan belirleyici olmuştur ve bunu yara boyutu ve derinliği izlemiştir (171). Robson ve ark. erken yara alanı değişikliklerini ve bunların alan/zaman iyileşme eğrilerinin tam kapanma ile ilişkisini vurgulamıştır (169).

Huang ve ark. yara yeri iyileşmesini hücre sel bazda örnek olarak incelemiş ve yara yeri doku gelişimini 3-14 gün aralığında incelemiştir. Çalışmalarında trombosit zenginleştirilmiş plazma jeli ile lifli hidrojel lerin karşılaştırmasını sıçanlar üzerinde test etmişlerdir. Çalışmada 7-10 gün aralıklarında yara yeri çevresi ve yara alanında değişiklik görülme se de yara yerinde damarlanma, fibroblast hücrelerinde artış olduğunu ve kollajen ağındaki artışın son aşamada (7 gün sonrasında görünür klinik değişiklikler) yara yerinin kapanmasını sağladığını bildirmiştir (150).

Laurent ve ark. yaptıkları meta analizde diyabetik ayak tanılı hastaların yara yerinde kurutulmuş amniyon zarı ile tedavi edilen hastaları incelemişler ve 4., 6., 12. haftalar arasındaki değişimleri raporlamıştır. İnceledikleri yayınlarda 4. haftada yara yeri çevresi ve yara derinliğindeki azalma oranının 6. haftaya göre daha yavaş ilerlediğini bildirilmişlerdir (172).

Çalışmamızda yara yeri alanı, çevresi ve uzunluğunda belirgin olarak literatüre benzer şekilde duraksama dönemi yaşandığını gördük. Tedaviye başlandıktan sonra ıslak pansuman grubunda başlangıca göre yara yeri genişliğinin arttığı görülerek tedaviye devam edilmiştir. CGF hasta grubunda tedavi başlangıcından itibaren 4. işleme kadar hızlı yara boyutu küçülmesi görülürken 4-10. haftalar arasında literatürdeki gibi duraksama dönemine girildiği ve yara yeri boyutunda önemli bir değişiklik izlenmediği görülmüş olup 10. işlem den itibaren ise yara yerinde hızla iyileşme izlendiği görüldü. Sonuçlarımızın CGF grubunda ilk 4 haftadaki literatüre göre daha hızlı azalmanın ilk işlem esnasında detaylı debritleme ve ölü doku uzaklaştırılmasıyla birlikte yara bölgesinin büyüme faktörü etkisiyle hızlı iyileşmesine

bağlı olduğunu düşünüyoruz. Yara alanında deformasyonun yoğun olduğu bölgelerde görünür iyileşme yavaşlamasının olduğu bunun ise klinik olarak ilerlemenin literatürdeki gibi hücresel düzeyde devam ettiğini düşünüyoruz.

Konsantre büyüme faktörü (CGF), en yeni nesil büyüme faktör konsantresi olarak tanımlanır. Prak ve ark., CGF'lerin trombosit zengin fibrinden (PRF) daha fazla büyüme faktörü içerdiğini bulmuştur (173). PRF veya CGF'lerin üretimi, herhangi bir katkı maddesi olmadan yaklaşık 10-15 dakika süre içerisinde basit ve hızlıdır. Literatürde, dahil edilen çalışmalarda cilt tahrişi, ağrı ve alerjik reaksiyonlar gibi hiçbir istenmeyen etki bildirilmemiştir (174).

Peng ve ark. (2021) DAÜ ile ilgili 3 farklı metodu sıçanlar üzerinde karşılaştırdıkları çalışmada 14. güne kadar hücresel düzeyde yağlanma, kanlanma ve kollajen oluşumunun izlendiğini ancak klinik gözlemlerde karşılaştırmayı yapacak kadar farklılık oluşmadığını bildirmiştir (175). Yağ grefti ile trombosit zenginleştirilmiş büyüme faktörü (PRGF) içeren jel ve ıslak pansumanı karşılaştırılan bir DAÜ tedavi çalışmasında mikro vasküler gelişim, epitel doku oluşumu ve yara kapanması incelenmiştir. Epitel doku oluşumu ve mikro vasküler gelişimin ilk 2 hafta sonunda gruplar arasında belirgin olarak farklıyken yara kapanmasında benzer sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir (176). Prochazka ve ark. yaptıkları çalışmada otolog kemik iliği kök hücre konsantresi uygulanan hastalarda Wagner evre 4 olan 79 hastada %79 ekstremitte kurtarma rapor etmişlerdir (177). Park ve ark. CGF ile trombosit zengin büyüme faktörü içeren grefti karşılaştırmıştır. 4. Hafta sonunda CGF grubunda 1,5 kat daha hızlı iyileşme görüldüğünü bildirilmişlerdir(173). Bolat ve Gültekin konsantre büyüme faktörü (CGF) ve işlenmiş lipoaspiratın (PLA) diyabetik sıçanlarda yara iyileşmesindeki etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında konsantre büyüme faktörü (CGF) uygulamasının daha iyi sonuçlar gösterdiğini bildirmişlerdir (178).

Diyabetik ayak için Wagner sınıflama sistemi, ülser derinliğini ve osteomyelit veya gangren varlığını değerlendirmek için yaygın olarak kullanıldı ve evre 0 ile evre 5 arasında derecelendirildi. Evre 4, diyabetik ayakta kısmi ayak gangreni anlamına gelmektedir (179). Wagner 4. evre tedavisi için negatif basınçlı yara tedavisi, girişimsel tedavi, antibiyoterapi, vasküler rekonstrüksiyon ve amputasyon seçilebilir

(180, 181). DAÜ tanılı Wagner evre 1-3 hastalarda genellikle yara bakım tedavileri uygulanırken, evre 3-5 hastalarda amputasyon veya cerrahi debritleme gerekli bir adım olarak görülmektedir (182, 183). Wagner evre 4 DAÜ'lü 19 hastaya tibial kemik dokusu naklinin etkisini araştıran bir çalışmada paylaşılan hasta ayağı görüntülerinde yara yeri alanının ve uzunluğunun ilk 4 haftada klinik olarak daha canlı ve enfektif açıdan daha iyi görünmesine rağmen aynı kaldığı, 12. hafta sonunda ise tedavi sonuçlarının evre 0'a gerilediği bildirilmiştir (159). Snyder ve ark. ayakta yüzeysel yerleşimli, malleollerin distalinde, Wagner evre 1 veya 2 olan, en az 1 aylık, klinik enfeksiyon veya osteomyelit bulgusu olmayan, 1 cm² ile 25 cm² arası alana sahip yaraların 6 haftalık takiple tam kapanmaya ulaştığını bildirilmiştir (184).

Yeni tedavilerin, iyileşme hızını fizyolojik iyileşme hızının üstünde seviyelere çıkararak değil, normal bir iyileşme oranını sürdürerek, yara iyileşmesini desteklemesinin daha doğru bir yaklaşım olduğunu düşünüyoruz. Bunun nedeni, hücre bölünmesi, çoğalması ve kan damarları gibi yeni doku oluşumu için gereken sürenin nispeten sabit olması ve kolayca manipüle edilememesidir. Bu çalışmada yara alanındaki değişikliğin standart bakım ve CGF ile tedavi edilen grupta benzer duraksama sürelerinin olmasının ana nedeninin bundan kaynaklandığını düşünüyoruz.

Diyabetik ayak ülserlerinde yaranın tamamen kapanmasını sağlamada standart bakımdan daha etkili bir işlem prosedürü olarak CGF'yi kullandık. Cilt ve doku oluşumunda en hızlı tepki veren büyüme faktörünün CGF olduğunu literatürde gördük. Literatürdeki bu pozitif iyileşme oranı bizim çalışmamızla da korelasyon içindeydi. Buna karşın DAÜ tanılı hastalarda yara yeri iyileşmesinde doku içi iyileşme için bir duraksama süresi gereklidir. Bu nedenle, yeni bir tedavinin etkinliği, çalışma sırasında elde edilen iyileşme hızıyla değil, aktif ve kontrol gruplarında elde edilen tam yara iyileşme yüzdesi karşılaştırılarak değerlendirilmelidir.

SONUÇ

Diyabetik ülser tedavisinde konsantre büyüme faktörü (CGF) uygulamasının konvansiyonel pansuman tedavisine etkisini ve tedavi seyrini incelemeyi amaçladığımız bu çalışmada sonuç olarak:

Hastaların yara yeri alanı, çevresi ve uzunluğunda CGF ile tedavide 4. işleme kadar belirgin iyileşme görülürken 4-10. işlemler arasında klinik olarak duraksama süresinin olduğunu gördük. Çalışmamızda gördüğümüz duraksama döneminin başta histolojik çalışmalar olmak üzere yara yeri kapanmasındaki gelişiminin gelecekteki çalışmalarda incelenmesi gerektiğini düşünüyoruz. Duraksama dönemindeki yara yeri doku değişiminin histolojik olarak incelenmesi gerektiğini ve bunun CGF ile ilişkisinin ortaya konmasının yararlı olabileceğini düşünüyoruz.

CGF ile DAÜ'lü hastaların yara yeri tedavisinin literatüre göre oldukça başarılı olduğunu ve yaraların tedaviye daha hızlı yanıt verdiğini düşünüyoruz. CGF'nin diyabetik ayak ülserinde kullanımının yara yeri iyileşmesini hızlandırdığını ve tedavi yöntemi olarak güvenle kullanılabilir maliyeti düşük bir tedavi seçeneği olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKÇA

1. Lavery LA, van Houtum WH, Armstrong DG, Harkless LB, Ashry HR, Walker SC. Mortality following lower extremity amputation in minorities with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1997;37(1):41-7..
2. Unachukwu C, Babatunde S, Ihekweba AE. Diabetes, hand and/or foot ulcers: a cross-sectional hospital-based study in Port Harcourt, Nigeria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;75(2):148-52..
3. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet.* 2005;366(9498):1719-24.
4. Singh, K., Agrawal, N. K., Gupta, S. K., Mohan, G., Chaturvedi, S., & Singh, K. (2015). Genetic and epigenetic alterations in Toll like receptor 2 and wound healing impairment in type 2 diabetes patients. *Journal of Diabetes and its Complications*, 29(2), 222-229
5. Mustoe, T. (2004). Understanding chronic wounds: a unifying hypothesis on their pathogenesis and implications for therapy. *The American Journal of Surgery*, 187(5), S65-S70.
6. Falanga, V. (2005). Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *The Lancet*, 366(9498), 1736-1743.
7. Perez-Zabala, E., Basterretxea, A., Larrazabal, A., Perez-del-Pecho, K., Rubio-Azpeitia, E., & Andia, I. (2016). Biological approach for the management of non-healing diabetic foot ulcers. *Journal of Tissue Viability*, 25(2), 157-163.
8. Corigliano M, Sacco L, Baldoni E. CGF - una proposta terapeutica per la medicina rigenerativa. *Odontoiatria* 2010; 1: 69–81.
9. Sohn DS, Huang B, Kim J, Park WE, Park CC. Utilization of autologous concentrated growth factors (CGF) enriched bone graft matrix (Sticky Bone) and CGF-enriched fibrin membrane in implant dentistry. *J Imp Adv Clin Dent* 2015; 7: 11- 28.
10. Forabosco A, Gheno E, Spinato S, Garuti G, Forabosco E, Consolo U. Concentrated growth factors in maxillary sinus floor augmentation: a preliminary clinical comparative evaluation. *Int J Growth Factors Stem Cells Dent* 2018; 1: 2-7.

11. Sanjeev Singla, Sundeep Singla, Arun Kumar & Mamta Singla -Role of Epidermal Growth Factor in Healing of Diabetic Foot Ulcers-*Indian Journal of Surgery volume 74*, pages451–455 (2012).
12. Juanzi Zhang Wenxian Hu Qixian Diao Zhaowei Wang Jin Miao Xiao Chen Zhijun Xue-Therapeutic effect of the epidermal growth factor on diabetic foot ulcer and the underlying mechanisms-*Experimental and Therapeutic Medicine*-pages 1643-1648(2018).
13. José I Fernández-Montequín,Carmen M Valenzuela-Silva,Odalys González Diaz,William Savingne,Natasha Sancho Soutelo,Fidel Rivero-Fernández,Pablo Sanchez Penton,Lourdes Morejón-Vega,Heriberto Artaza-Sanz,Aristides Garcia-Herrera,Cecilio González-Benavides,Carlos M Hernández-Cañete,Alberto Vazquez-Proenza,Jorge Berlanga-Acosta,Pedro A Lopez-Saura.Intra-lesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study- *International Wound Journal* (2009).
14. Ersoy CÖ. *Diabetes Mellitus Tedavisinde Amaçlar*. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 2022; 778.
15. Atlas, D. (2015). *International diabetes federation*. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015; 33, 2.
16. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2015.
17. Jayakumar, A. Greenspan's Basic and Clinical En. *Yale Journal Of Biology And Medicine*, 2012, 85: 559-565.
18. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004; 27(5):1047-53.
19. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*, 2002;25(9):1551-6.

20. Akkoca A, Özdemir Z, Raziye K, Özler S, Arica S, Cahit Ö. Üriner inkontinans tarifleyen kadınlarda aile ve enürezis nokturna öyküsü. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, 2014;5(20):20-7.
21. Hunskaar S, Lose G, Sykes D, Voss S. The prevalence of urinary incontinence in women in four European countries. *BJU International*, 2004;93(3):324-30.
22. Eroğlu N. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonlari. *Izmir Democracy University Health Sciences Journal*, 2018;1(2):6-12.
23. Önmez A. Diabetes mellitus' ta mikrovasküler komplikasyonların yönetimi. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2017;7(2):117-9.
24. Macdonald G. Harrison's Internal Medicine, -by AS Fauci, DL Kasper, DL Longo, E. Braunwald, SL Hauser, JL Jameson and J. Loscalzo. Wiley Online Library; 2008.
25. İnan S. Diabetik retinopati ve etiyopatogenezi. 2014.
26. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks K. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Archives of Ophthalmology*, 1994;112(9):1217-28.
27. Klein R, Klein BE, Moss Se. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 1992;15(12):1875-91.
28. Varghese RT, Jialal I, Doerr C. Diabetic nephropathy (nursing). StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568691/>
29. Bermejo S, Pascual J, Soler MJ. The large spectrum of renal disease in diabetic patients. *Clinical Kidney Journal*, 2017;10(2):255-6.
30. Samsu N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *BioMed Research International*, 2021.
31. Schuetz P, Castro P, Shapiro NI. Diabetes and sepsis: Preclinical findings and clinical relevance. *Diabetes Care*, 2011;34(3):771-8.
32. Smith OJ, Leigh R, Kanapathy M, Macneal P, Jell G, Hachach-Haram N, et al. Fat grafting and platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: A feasibility-randomised controlled trial. *International Wound Journal*, 2020; 17(6):1578-94.

33. Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: Current perspective and future directions. *Pharmacological Research*, 2014;80:21-35.
34. Obrosova IG, signaling r. Increased sorbitol pathway activity generates oxidative stress in tissue sites for diabetic complications. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2005;7(11-12):1543-52.
35. Şahin S. Tip 2 diyabetli hastalarda ayak yarası riski, ayak öz-bakım davranışları ve hastalık kabulü arasındaki ilişkinin belirlenmesi: Necmettin Erbakan University (Turkey); 2018.
36. Gresele P, Guglielmini G, De Angelis M, Ciferri S, Ciofetta M, Falcinelli E, et al. Acute, short-term hyperglycemia enhances shear stress-induced platelet activation in patients with type II diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003;41(6):1013-20.
37. Baktıroğlu S. Diyabetik ayak yarası: Etyopatogenez. *Turkiye Klinikleri Journal of General Surgery Special Topics* 2010;3(1):12-7.
38. Kalkan ÖF, Karakeçili F, Kalkan A. Diyabetik ayağın fizyopatolojisinde diyabetik ayak enfeksiyonları. *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics*, 2015;8(3):18-24.
39. Demir T, Akinci B, Yeşil S. Diyabetik ayak ülserlerinin tanı ve tedavisi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2007;21(1):63-70.
40. Sözen E. Diyabetli bireylerin diyabetik ayak görülme durumuna göre ayak bakım davranışlarının incelenmesi: DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2009.
41. Boulton A. The diabetic foot: Epidemiology, risk factors and the status of care. *Diabetes voice*, 2005;50(suppl 1):5-7.
42. Kerimoğlu Ü. Diyabetik ayak. *Trd Sem*, 2016;4:505-15.
43. Jeffcoate WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers. *Lancet*, 2003;361(9368):1545-51.
44. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care* 2005;28(4):956-62.
45. Margolis DJ, Allen-Taylor L, Hoffstad O, Berlin JA. Diabetic neuropathic foot ulcers: the association of wound size, wound duration, and wound grade on healing. *Diabetes care* 2002;25(10):1835-9.

46. Lipsky BA, Berendt AR, Embil J, De Lalla F. Diagnosing and treating diabetic foot infections. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2004;20(S1):S56-S64.
47. Arıcan Ö, Şaşmaz S. Diyabetik hastalarda ayak bakımı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 2004;24:541-6.
48. Saltoğlu N, Kılıçoğlu Ö, Baktıroğlu S, Oşar-Siva Z, Aktaş Ş, Altındaş M, et al. Diyabetik ayak yarası ve enfeksiyonunun tanısı, tedavisi ve önlenmesi: Ulusal uzlaşma raporu. 2015.
49. Kaymaz DK. Tip 2 Diyabetli Hastalara Ayak bakım Becerisinin kazandırılması: Marmara Üniversitesi (Turkey); 2005.
50. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes care*, 2014;37:S14-S80.
51. Neşe ÇA, Ovayolu N. Diyabetik ayak ve bakımı. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 2006;9(2):89-97.
52. Gariani K, Ugkay I, Lipsky BA. Managing diabetic foot infections: A review of the new guidelines. *Acta Chirurgica Belgica*, 2014;114(1):7-16.
53. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko Ed, Del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes care*, 1999;22(1):157-62.
54. Güçlü M, Ünal OK, Şişman P, Peynirci H, Kocaeli AA, Çalapkulu M. Diabetes mellitusun tanı, tedavi ve izlemi. Bursa Uludağ Üniversitesi; 2022.
55. Demir Y, Demir S, Gökçe Ç. Diyabetik ayak: Fiziopatolojisi, tanısı ve rekonstrüksiyon öncesi tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2004;5(3).
56. Gök Ü. Tip 2 Diabetes Mellitus' lu hastalarda Wagner evre 4-5 diyabetik ayak yaraları nedeniyle yapılan alt ekstremitte amputasyonlarının retrospektif değerlendirilmesi. 2012.
57. Çoşkunlu Ulusu Ş. Diyabetik ayak komplikasyonu olan ve olmayan diyabet hastalarının yaşam kalitesinin değerlendirilmesi: İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2015.
58. Ahmad JJD, Research MSC, Reviews. The diabetic foot. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2016;10(1):48-60.

59. Young MJ. Classification of ulcers and its relevance to management. *The Foot in Diabetes*, 2000:61-72.
60. Tanenberg R. Neuropathic problems of the lower extremities in diabetic patients. 2001.
61. Marchal de Calvi A. Des rapports de la gangrene et de la glycosurie. *Gazette des H^opitaux Civils et Militaires*, 1852;25:178.
62. Hodgkin T. On diabetes. *Association Medical Journal*, 1854;2(93):915.
63. Treves F. Treatment Of Perforating Ulcer Of The Foot. *The Lancet*, 1884; 124(3196):949-51.
64. Connor H. Some historical aspects of diabetic foot disease. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2008;24(S1):S7-S13.
65. Rodrigues J, Mitta N. Diabetic foot and gangrene. *Gangrene-Current Concepts And Management Options*, 2011.
66. Holloway LM. A fast pace forward: Chronicles of American podiatry: Pennsylvania College of Podiatric Medicine; 1987.
67. Sanders LJ, Robbins JM, Edmonds ME. History of the team approach to amputation prevention: pioneers and milestones. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 2010;100(5):317-34.
68. LoGerfo FW, Gibbons GW, Pomposelli FB, Campbell DR, Miller A, Freeman DV, et al. Trends in the care of the diabetic foot: expanded role of arterial reconstruction. *Archives of Surgery*, 1992;127(5):617-21.
69. Faglia E, Dalla Paola L, Clerici G, Clerissi J, Graziani L, Fusaro M, et al. Peripheral angioplasty as the first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003. *European journal of vascular and endovascular surgery*, 2005;29(6):620-7.
70. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005;293(2):217-28.
71. Tan T, Shaw E, Siddiqui F, Kandaswamy P, Barry P, Baker M. Inpatient management of diabetic foot problems: Summary of NICE guidance. *BMJ*, 2011;342.

72. Abetz L, Sutton M, Brady L, McNulty P, Gagnon DD. The Diabetic Foot Ulcer Scale (DFS): a quality of life instrument for use in clinical trials. *Practical Diabetes International* 2002;19(6):167-75.
73. Hinchliffe R, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Fiedrichs S, Lammer J, et al. A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes/metabolism Research And Reviews*, 2012;28:179-217.
74. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation: basis for prevention. *Diabetes care*, 1990;13(5):513-21.
75. Chadwick P, Jeffcoate W, McIntosh C. How can we improve the care of the diabetic foot. *Wounds UK*, 2008;4(4):144-48.
76. McCardle J, Chadwick P, Leese G, Mcinnes A, Stang D, Stuart L, et al. Podiatry competency framework for integrated diabetic foot care: A user's guide. 2012.
77. Frykberg RG. Diabetic foot ulcers: Pathogenesis and management. *American family physician*, 2002;66(9):1655.
78. Vuorisalo S, Venermo M, Lepäntalo M. Treatment of diabetic foot ulcers. *Journal of Cardiovascular Surgery*, 2009;50(3):275.
79. Ince P, Kendrick D, Game F, Jeffcoate W. The association between baseline characteristics and the outcome of foot lesions in a UK population with diabetes. *Diabetic Medicine*, 2007;24(9):977-81.
80. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 1998;317(7160):703-13.
81. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC, research I. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes/metabolism Research And Reviews*, 2012;28:225-31.
82. Apelqvist J. Diagnostics and treatment of the diabetic foot. *Endocrine* 2012; 41(3):384-97.
83. Falanga V. Wound bed preparation: science applied to practice. *European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Wound Bed Preparation in Practice. London: MEP Ltd, 2004:2-5.*

84. Schaper, N. C., Van Netten, J. J., Apelqvist, J., Lipsky, B. A., Bakker, K., & International Working Group on the Diabetic Foot. Prevention and management of foot problems in diabetes: A Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF guidance documents. *Diabetes research and clinical practice*, 2017; 124, 84-92.
85. Aalaa M, Malazy OT, Sanjari M, Peimani M, Mohajeri-Tehrani M, Disorders M. Nurses' role in diabetic foot prevention and care; a review. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 2012;11:1-6.
86. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clinical Infectious Diseases*, 2012;54(12):e132-e73.
87. Yıldırım TD, Soyaltın UE, Yıldırım M, Kumbaracı M, Köse Ş, Akar H. Hastanemizin palyatif bakım ünitesinde tedavi gören diyabetik ayak enfeksiyonlarının değerlendirilmesi. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi*, 2016;2(1):12-5.
88. Mirasoğlu B. Yara bakım ürünleri. *TOTBİD Dergisi*, 2015;14:456-61.
89. Aktaş Ş. Diyabetik ayakta fiziksel yardımcı tedavi yöntemleri. *TOTBİD Dergisi*, 2015; 14, 462-469.
90. Kılıçoğlu Ö. Diyabetik ayak biyomekaniği ve yükten kurtarma. *TOTBİD Dergisi*, 2015;14:444-55.
91. Ozyalcin H, Yuceturk G, Algun R. Reassessment of major amputations. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 2004;23(4):207-9.
92. Aksoy M, Karatepe O, Tihan D. Diyabetik Ayak Yaralarında ve Enfeksiyonlarında Cerrahi Tedavi. *Turkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics*, 2010;3(1):57-60.
93. Akan KH. Diyabetik ayakta amputasyon. *TOTBİD Dergisi*, 2015;14:421-32.
94. McGuire JB. Pressure redistribution strategies for the diabetic or at-risk foot: part II. *Advances in Skin & Wound Care*, 2006;19(5):270-7.
95. Cañedo-Dorantes L, Cañedo-Ayala MJ. Skin acute wound healing: A comprehensive review. *International Journal of Inflammation*, 2019.

96. Desmet CM, Pr at V, Gallez B. Nanomedicines and gene therapy for the delivery of growth factors to improve perfusion and oxygenation in wound healing. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2018;129:262-84.
97. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Science Translational Medicine*, 2014; 6(265):265sr6-sr6.
98. Chhabra S, Chhabra N, Kaur A, Gupta N, Surgery O. Wound healing concepts in clinical practice of OMFS. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 2017; 16:403-23.
99. Wallace HA, Basehore BM, Zito PM. Wound healing phases. 2017.
100. El-Ashram S, El-Samad LM, Basha AA, El Wakil AJPR. Naturally-derived targeted therapy for wound healing: Beyond classical strategies. *Pharmacological Research*, 2021;170:105749.
101. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound healing: a cellular perspective. *Physiological Reviews*, 2019;99(1):665-706.
102. Kanji S, Das H. Advances of stem cell therapeutics in cutaneous wound healing and regeneration. 2017.
103. Kawasumi A, Sagawa N, Hayashi S, Yokoyama H, Tamura K. Wound healing in mammals and amphibians: toward limb regeneration in mammals. *New Perspectives in Regeneration*, 2013:33-49.
104. Barchitta M, Maugeri A, Favara G, Magnano San Lio R, Evola G, Agodi A, et al. Nutrition and wound healing: An overview focusing on the beneficial effects of curcumin. *International Journal Of Molecular Sciences*, 2019;20(5):1119.
105. Jinming W, Caiyue L, Baojin W, Antang L, Yingfan Z, Hui W, et al. Effects of platelet-rich plasma on tissue expansion in rabbits. *Aesthetic Plastic Surgery*, 2017;41:454-60.
106. Chicharro-Alc ntara D, Rubio-Zaragoza M, Dami a-Gim nez E, Carrillo-Poveda JM, Cuervo-Serrato B, Pel ez-Gorrea P, et al. Platelet rich plasma: new insights for cutaneous wound healing management. *Journal of Functional Biomaterials*, 2018;9(1):10.
107. Gonchar I, Lipunov A, Afanasov I, Larina V, Faller A, Kibardin AV, et al. Platelet rich plasma and growth factors cocktails for diabetic foot ulcers

- treatment: State of art developments and future prospects. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2018;12(2):189-94.
108. Amato B, Farina MA, Campisi S, Ciliberti M, Donna VD, Florio A, et al. CGF treatment of leg ulcers: a randomized controlled trial. *Open Medicine*, 2019; 14(1):959-67.
 109. Broderick C, Pagnamenta F, Forster R. Dressings and topical agents for arterial leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(1).
 110. Armstrong DG, Boulton AJ, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *New England Journal of Medicine*, 2017;376(24):2367-75.
 111. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell J, Boulton AJ. Diabetic Foot Syndrome: Evaluating the prevalence and incidence of foot pathology in Mexican Americans and non-Hispanic whites from a diabetes disease management cohort. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1435-8.
 112. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *Journal of Investigative Dermatology*, 2014; 134(6): 1527-34.
 113. Martinengo L, Olsson M, Bajpai R, Soljak M, Upton Z, Schmidtchen A, et al. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Annals of epidemiology*, 2019;29:8-15.
 114. Association AD. Economic costs of diabetes in the US in 2017. *Diabetes Care*, 2018;41(5):917-28.
 115. Jeffcoate WJ, Vileikyte L, Boyko EJ, Armstrong DG, Boulton A. Current challenges and opportunities in the prevention and management of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*, 2018;41(4):645-52.
 116. Barshes NR, Saedi S, Wrobel J, Koungias P, Kundakcioglu OE, Armstrong DG, et al. A model to estimate cost-savings in diabetic foot ulcer prevention efforts. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2017;31(4):700-7.
 117. Oksuz E, Malhan S, Sonmez B, Tekin RN. Cost of illness among patients with diabetic foot ulcer in Turkey. *World journal of Diabetes*, 2016;7(18):462.
 118. Jodheea-Jutton A, Hindocha S, Bhaw-Luximon A. Health economics of diabetic foot ulcer and recent trends to accelerate treatment. *The Foot*. 2022;52:101909.

119. Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML, Apligraf Diabetic Foot Ulcer Study. Graftskin, a Human Skin Equivalent, Is Effective in the Management of Noninfected Neuropathic Diabetic Foot Ulcers: A prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes Care*. 2001;24(2):290-5.
120. de Oliveira BGRB, Oliveira BC, Deutsch G, Pessanha FS, Thiré RMDSM, de Castilho SR. rhEGF-loaded hydrogel in the treatment of chronic wounds in patients with diabetes: Clinical cases. *Gels* 2022;8(8):523.
121. Pessanha FS, Oliveira BGRBd, Oliveira BC, Deutsch G, Teixeira FL, Bokehi LC, et al. Effectiveness of Epidermal Growth Factor Loaded Carboxymethylcellulose (EGF-CMC) Hydrogel in Biofilm Formation in Wounds of Diabetic Patients: A Randomized Clinical Trial. *Gels* 2023;9(2):117.
122. Serena TE, Yaakov R, Moore S, Cole W, Coe S, Snyder R, et al. A randomized controlled clinical trial of a hypothermically stored amniotic membrane for use in diabetic foot ulcers. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 2020;9(1):23-34.
123. Thompson P, Hanson DS, Langemo D, Anderson J. Comparing human amniotic allograft and standard wound care when using total contact casting in the treatment of patients with diabetic foot ulcers. *Advances in Skin & Wound Care*, 2019;32(6):272-7.
124. Mohammed YA, Farouk HK, Gbreel MI, Ali AM, Salah AA, Nourelden AZ, et al. Human amniotic membrane products for patients with diabetic foot ulcers. do they help? a systematic review and meta-analysis. *Journal of Foot and Ankle Research*. 2022;15(1):71.
125. Zelen CM, Gould L, Serena TE, Carter MJ, Keller J, Li WW. A prospective, randomised, controlled, multi-centre comparative effectiveness study of healing using dehydrated human amnion/chorion membrane allograft, bioengineered skin substitute or standard of care for treatment of chronic lower extremity diabetic ulcers. *International Wound Journal*, 2015;12(6):724-32.
126. DiDomenico LA, Orgill DP, Galiano RD, Serena TE, Carter MJ, Kaufman JP, et al. Use of an aseptically processed, dehydrated human amnion and chorion membrane improves likelihood and rate of healing in chronic diabetic foot

- ulcers: a prospective, randomised, multi-centre clinical trial in 80 patients. *International Wound Journal*, 2018;15(6):950-7.
127. Zelen CM, Serena TE, Gould L, Le L, Carter MJ, Keller J, et al. Treatment of chronic diabetic lower extremity ulcers with advanced therapies: a prospective, randomised, controlled, multi-centre comparative study examining clinical efficacy and cost. *International Wound Journal*, 2016;13(2):272-82.
 128. Tettelbach W, Cazzell S, Reyzelman AM, Sigal F, Caporusso JM, Agnew PS. A confirmatory study on the efficacy of dehydrated human amnion/chorion membrane dHACM allograft in the management of diabetic foot ulcers: a prospective, multicentre, randomised, controlled study of 110 patients from 14 wound clinics. *International Wound Journal*, 2019;16(1):19-29.
 129. Ahmad Z, Salman S, Khan SA, Amin A, Rahman ZU, Al-Ghamdi YO, et al. Versatility of hydrogels: From synthetic strategies, classification, and properties to biomedical applications. *Gels* 2022;8(3):167.
 130. Kong MS, Koh W-G, Lee HJ. Controlled Release of Epidermal Growth Factor from Furfuryl-Gelatin Hydrogel Using in Situ Visible Light-Induced Crosslinking and Its Effects on Fibroblasts Proliferation and Migration. *Gels* 2022;8(4):214.
 131. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard M-O, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2006;101(3):e56-e60.
 132. Wang Y, Hou L, Huang Y, Wei P, Sun L, Zhang Y, et al. Decorated small intestinal submucosa (SIS) based bio-patch with anti-fouling and vascularized capacity to accelerate chronic wound regeneration via TGF- β and MAPK pathway. *Applied Surface Science*. 2023;614:156185.
 133. Reyzelman A, Crews RT, Moore JC, Moore L, Mukker JS, Offutt S, et al. Clinical effectiveness of an acellular dermal regenerative tissue matrix compared to standard wound management in healing diabetic foot ulcers: a prospective, randomised, multicentre study. *International Wound Journal*, 2009;6(3):196-208.

134. Masuki H, Okudera T, Watanebe T, Suzuki M, Nishiyama K, Okudera H, et al. Growth factor and pro-inflammatory cytokine contents in platelet-rich plasma (PRP), plasma rich in growth factors (PRGF), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), and concentrated growth factors (CGF). *International Journal of Implant Dentistry*. 2016;2(1):19.
135. Kim K-H, Won JH, Cheng N, Lau LF. The matricellular protein CCN1 in tissue injury repair. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 2018;12:273-9.
136. Raziyeva K, Kim Y, Zharkinbekov Z, Kassymbek K, Jimi S, Saparov A. Immunology of acute and chronic wound healing. *Biomolecules*, 2021; 11(5): 700.
137. Bouti P, Webbers SD, Fagerholm SC, Alon R, Moser M, Matlung HL, et al. β 2 integrin signaling cascade in neutrophils: more than a single function. *Frontiers in Immunology*, 2021;11:619925.
138. Dovi JV, He L-K, DiPietro LA. Accelerated wound closure in neutrophil-depleted mice. *Journal of Leucocyte Biology*, 2003;73(4):448-55.
139. Chellan G, Shivaprakash S, Karimassery Ramaiyar S, Varma AK, Varma N, Thekkeparambil Sukumaran M, et al. Spectrum and prevalence of fungi infecting deep tissues of lower-limb wounds in patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Microbiology*, 2010;48(6):2097-102.
140. Turhan V, Mutluoglu M, Acar A, Hatipoglu M, Onem Y, Uzun G, et al. Increasing incidence of Gram-negative organisms in bacterial agents isolated from diabetic foot ulcers. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 2013;7(10):707-12.
141. Akhi MT, Ghotaslou R, Asgharzadeh M, Varshochi M, Pirzadeh T, Memar MY, et al. Bacterial etiology and antibiotic susceptibility pattern of diabetic foot infections in Tabriz, Iran. *GMS hygiene and infection control*, 2015;10.
142. Ramakant P, Verma A, Misra R, Prasad K, Chand G, Mishra A, et al. Changing microbiological profile of pathogenic bacteria in diabetic foot infections: time for a rethink on which empirical therapy to choose? *Diabetologia*, 2011;54:58-64.

143. Al Wahbi AJD, metabolic syndrome, targets o, therapy. Autoamputation of diabetic toe with dry gangrene: A myth or a fact? *Diabetes, Metabolic Syndrome And Obesity: Targets and Therapy* 2018;255-64.
144. Mendes J, Neves J. Diabetic foot infections: current diagnosis and treatment. *Journal of Diabetic Foot Complications*, 2012;26-45.
145. Anvarinejad M, Pouladfar G, Japoni A, Bolandparvaz S, Satiary Z, Abbasi P, et al. Isolation and antibiotic susceptibility of the microorganisms isolated from diabetic foot infections in Nemazee Hospital, Southern Iran. *Journal of pathogens*, 2015;2015.
146. Sánchez-Sánchez M, Cruz-Pulido WL, Bladinieres-Cámara E, Alcalá-Durán R, Rivera-Sánchez G, Bocanegra-García V. Bacterial prevalence and antibiotic resistance in clinical isolates of diabetic foot ulcers in the Northeast of Tamaulipas, Mexico. *The International Journal Of Lower Extremity Wounds*, 2017;16(2):129-34.
147. Xie X, Bao Y, Ni L, Liu D, Niu S, Lin H, et al. Bacterial profile and antibiotic resistance in patients with diabetic foot ulcer in Guangzhou, Southern China: focus on the differences among different Wagner's grades, IDSA/IWGDF grades, and ulcer types. *International Journal Of Endocrinology*, 2017;2017.
148. Zubair M. Prevalence and interrelationships of foot ulcer, risk-factors and antibiotic resistance in foot ulcers in diabetic populations: a systematic review and meta-analysis. *World Journal Of Diabetes*, 2020;11(3):78.
149. Pontes DG, Silva ITDCE, Fernandes JJ, Monteiro ADFG, Gomes PHDS, Ferreira MGM, et al. Microbiologic characteristics and antibiotic resistance rates of diabetic foot infections. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões* 2020;47.
150. Shi M-L, Quan X-R, Tan L-M, Zhang H-L, Yang A-Q. Identification and antibiotic susceptibility of microorganisms isolated from diabetic foot ulcers: A pathological aspect. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2023;25(1):1-9.
151. Pititto BdA, Ferreira SRG. Diabetes and covid-19: more than the sum of two morbidities. *Revista De Saude Publica*, 2020;54.
152. Nather A, Bee CS, Huak CY, Chew JL, Lin CB, Neo S, et al. Epidemiology of diabetic foot problems and predictive factors for limb loss. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2008;22(2):77-82.

153. Quilici M, Del Fiol Fde S, Vieira A, Toledo M. Risk Factors for Foot Amputation in Patients Hospitalized for Diabetic Foot Infection. *J Diabetes Res.* 2016; 2016: 8931508.
154. Jeon BJ, Choi HJ, Kang JS, Tak MS, Park ES. Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation. *International Wound Journal*, 2017;14(3):537-45.
155. Tivesten Å, Mellström D, Jutberger H, Fagerberg B, Lernfelt B, Orwoll E, et al. Low serum testosterone and high serum estradiol associate with lower extremity peripheral arterial disease in elderly men: The MrOS Study in Sweden. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50(11):1070-6.
156. Mantovani AM, Fregonesi CE, Palma MR, Ribeiro FE, Fernandes RA, Christofaro DG, et al. Relationship between amputation and risk factors in individuals with diabetes mellitus: A study with Brazilian patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2017;11(1):47-50.
157. Rodrigues BT, Vangaveti VN, Malabu UH. Prevalence and risk factors for diabetic lower limb amputation: A clinic-based case control study. 2016.
158. Organization WH. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. World Health Organization; 2011.
159. Ou S, Xu C, Yang Y, Chen Y, Li W, Lu H, et al. Transverse Tibial Bone Transport Enhances Distraction Osteogenesis and Vascularization in the Treatment of Diabetic Foot. *Orthopaedic Surgery*, 2022;14(9):2170-9.
160. Armstrong DG, Eidt JF, Berman RS. Clinical assessment of chronic wounds. *Wolters Kluwer Up Date*, 2019;1:12-8.
161. Sheehan P, Jones P, Caselli A, Giurini JM, Veves A. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes care*, 2003;26(6):1879-82.
162. Phillips TJ, Machado F, Trout R, Porter J, Olin J, Falanga V, et al. Prognostic indicators in venous ulcers. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2000;43(4):627-30.

163. Liu R, Dong R, Chang M, Liang X, Wang HC. Adipose-derived stem cells for the treatment of diabetic wound: from basic study to clinical application. *Frontiers in Endocrinology*, 2022;13.
164. Boeringer T, Gould LJ, Koria P. Protease-resistant growth factor formulations for the healing of chronic wounds. *Advances in Wound Care*, 2020;9(11):612-22.
165. Cho K-H, Kim J-H, Nam H-S, Kang D-JJG. Efficacy Comparison Study of Human Epidermal Growth Factor (EGF) between Heberprot-P® and Easyef® in Adult Zebrafish and Embryo under Presence or Absence Combination of Diabetic Condition and Hyperlipidemia to Mimic Elderly Patients. *Geriatrics*, 2022;7(2):45.
166. Song J, Hu L, Liu B, Jiang N, Huang H, Luo J, et al. The Emerging Role of Immune Cells and Targeted Therapeutic Strategies in Diabetic Wounds Healing. *Journal of Inflammation Research*, 2022:4119-38.
167. Huang Q, Wu T, Guo Y, Wang L, Yu X, Zhu B, et al. Platelet-rich plasma-loaded bioactive chitosan@sodium alginate@gelatin shell-core fibrous hydrogels with enhanced sustained release of growth factors for diabetic foot ulcer healing. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2023;234:123722.
168. Yastı AÇ, Karaca T, Kendirci M, Akgün AE, Şahiner İT, Akın M. Comparison of the Efficiency of Epidermal Growth Factor and Negative Pressure Wound Therapy in Diabetic Foot Patients. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2022;22(1):93-102.
169. Viswanathan V, Juttada U, Babu M. Efficacy of Recombinant Human Epidermal Growth Factor (Regen-D 150) in Healing Diabetic Foot Ulcers: A Hospital-Based Randomized Controlled Trial. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2019;19(2):158-64.
170. Robson MC, Hill DP, Woodske ME, Steed DL. Wound healing trajectories as predictors of effectiveness of therapeutic agents. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2000;135(7):773-7.
171. Zelen CM, Serena TE, Snyder RJ. A prospective, randomised comparative study of weekly versus biweekly application of dehydrated human amnion/chorion

- membrane allograft in the management of diabetic foot ulcers. *International Wound Journal*, 2014;11(2):122-8.
172. Sheehan P, Jones P, Giurini JM, Caselli A, Veves A. Percent Change in Wound Area of Diabetic Foot Ulcers over a 4-Week Period Is a Robust Predictor of Complete Healing in a 12-Week Prospective Trial. *Diabetes care*, 2006; 117(7S):239S-44S.
 173. Laurent I, Astère M, Wang KR, Cheng Q-f, Li QF. Efficacy and Time Sensitivity of Amniotic Membrane treatment in Patients with Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Therapy*. 2017;8(5):967-79.
 174. Park H-C, Kim S-G, Oh J-S, You J-S, Kim J-S, Lim S-C, et al. Early bone formation at a femur defect using CGF and PRF grafts in adult dogs: A comparative study. *Implant Dentistry*, 2016;25(3):387-93.
 175. Chen J, Wan Y, Lin Y, Jiang H. Platelet-rich fibrin and concentrated growth factors as novel platelet concentrates for chronic hard-to-heal skin ulcers: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Dermatological Treatment*. 2022;33(2):613-21.
 176. Peng W-X, He P-X, Liu L-J, Zhu T, Zhong Y-Q, Xiang L, et al. LncRNA GAS5 activates the HIF1A/VEGF pathway by binding to TAF15 to promote wound healing in diabetic foot ulcers. *Laboratory Investigation*. 2021;101(8):1071-83.
 177. Nolan GS, Smith OJ, Heavey S, Jell G, Mosahebi A. Histological analysis of fat grafting with platelet-rich plasma for diabetic foot ulcers—A randomised controlled trial. *International Wound Journal*, 2022;19(2):389-98.
 178. Procházka V, Gumulec J, Jalůvka F, Šalounová D, Jonszta T, Czerný D, et al. Cell therapy, a new standard in management of chronic critical limb ischemia and foot ulcer. *Cell transplantation*, 2010;19(11):1413-24.
 179. Bolat A, Gültekin Y. Investigation of the contribution of concentrated growth factor (CGF) and processed lipoaspirate (PLA) to wound healing in diabetic rats. *Journal of Health Sciences and Medicine*, 2021;4(1):33-7.
 180. Wagner Jr FW. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot & ankle*, 1981;2(2):64-122.
 181. Biz C, Iacobellis C. Nailing treatment in bone transport complications. *Strategies in Trauma and Limb Reconstruction* 2014;9:89-96.

182. Liu Z, Dumville JC, Hinchliffe RJ, Cullum N, Game F, Stubbs N, et al. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, 2018(10).
183. Biz C, Gastaldo S, Dalmau-Pastor M, Corradin M, Volpin A, Ruggieri P, et al. Minimally invasive distal metatarsal diaphyseal osteotomy (DMDO) for chronic plantar diabetic foot ulcers. *Foot & Ankle International*, 2018;39(1):83-92.
184. Nickinson A, Houghton J, Bridgwood B, Essop-Adam A, Nduwayo S, Payne T, et al. The utilisation of vascular limb salvage services in the assessment and management of chronic limb-threatening ischaemia and diabetic foot ulceration: A systematic review. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2020; 36(7): e3326.
185. Snyder RJ, Shimozaki K, Tallis A, Kerzner M, Reyzelman A, Lintzeris D, et al. A Prospective, Randomized, Multicenter, Controlled Evaluation of the Use of Dehydrated Amniotic Membrane Allograft Compared to Standard of Care for the Closure of Chronic Diabetic Foot Ulcer. *Wounds: A Compendium Of Clinical Research And Practice*, 2016;28(3):70-7.