

# VENÖZ ÜLSERASYON PATOFİYOLOJİSİ, TEDAVİSİ VE NÜKSLERİN ÖNLENMESİ

## The Pathophysiology, Treatment and Preventing Recurrence of Venous Ulceration

Meral EKİM<sup>1</sup>, Hasan EKİM<sup>2</sup>, Zeynep Tuğba OZAN<sup>3</sup>

### ÖZET

Venöz ülserasyonlar yetişkin populasyonun yaklaşık %1'ini etkileyen önemli hastalıklardandır. Yüzeysel ve derin venöz yetmezlik, venöz akım tıkanıklığı ve baldır kas pompasının yetmezliği ile ilişkili olan venöz hipertansiyonun venöz ülserlerin gelişiminde altta yatan neden olduğu düşünülmektedir. Doku hipoksisi, inflamasyon ve lenfatik disfonksiyonun bir arada olması venöz ülserasyona yol açabilir. Ancak, venöz ülser gelişiminde altta yatan biyokimyasal mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Venöz hipertansiyonun interstisyel mesafeye sıvı ve moleküllerin kaçışına neden olarak doku iskemisine yol açtığı hipoteze edilmiştir. Bu kısmi iskemik durum; serbest radikallerin ve venöz ülserasyonun oluşmasında muhtemelen esas nedendir.

Dereceli kompresyon tedavisi uygulanması tedavide dayanak noktasıdır ve ülser yaralarının iyileşmesini çabuklaştırır. Pentoksifilin ve purifiye flavonoid fraksiyonu venöz ülserlerin tedavisinde etkili bulunmuştur. Ülser defektlerin cilt greftleri veya biyomühendislik ürünü yapay derilerle kapatılması ancak geçici bir iyileşme sağlar. Üstelik venöz hipertansiyonun mevcudiyetinin devam etmesi nedeniyle nüks oranları da oldukça yüksektir. Kompresyon ve tıbbi tedaviye ek olarak venöz hipertansiyonu ve nüksleri azaltmak için uygun olgularda cerrahi girişimler de yapılmalıdır. Tüm bu tedavi yöntemlerine rağmen nüks olabilir. Bu yüzden venöz hipertansiyonla ilişkili biyokimyasal olayları aydınlatmak için ileri çalışmalar gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Venöz ülser; Venöz yetmezlik; Oksidatif stres.

### ABSTRACT

Venous ulceration is an important disorder affecting about 1% of the adult people. Venous hypertension is thought to be the underlying cause of the development of venous ulcers, related with superficial and deep venous insufficiency, venous flow obstruction and failure of the calf muscle pump. The combination of tissue hypoxia, inflammation and lymphatic dysfunction may lead to venous ulceration. However, the underlying biochemical mechanism of venous ulcer development is not known exactly. It has been hypothesized that venous hypertension produced an egress of fluid and molecules into the interstitium leading to tissue ischemia. This partially ischemic condition may be the basis for generation of free radicals and venous ulceration.

The application of gradually compression therapy results in accelerated healing of ulcerous wounds and has been the mainstay of the management. Pentoxifylline and purified micronized flavonoid fraction have been found to be effective for treatment of venous ulcers. Coverage of the ulcerous defects with skin grafts or bioengineering artificial leather provides temporary healing. Moreover, recurrence rates are very high due to continued presence of the venous hypertension. In addition to the compression and medical therapy, surgical interventions should be performed to decrease the venous hypertension and recurrence rate in appropriate cases. Despite all of these treatment modalities recurrence may be inevitable. Thus, further studies are required to elucidate the biochemical events associated with venous hypertension.

**Key words:** Venous ulcer; Venous insufficiency; Oxidative stress

<sup>1</sup>Bozok Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu , Biyokimya Anabilim Dalı, Yozgat

<sup>2</sup>Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Yozgat

<sup>3</sup>Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı, Yozgat

Meral EKİM,  
Hasan EKİM, Prof. Dr.  
Zeynep Tuğba OZAN, Yrd. Doç. Dr.

#### İletişim:

Yrd. Doç. Dr. Zeynep Tuğba OZAN  
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dahiliye Ana Bilim Dalı, Yozgat  
Tel: 05056401017  
e-mail:  
drtugba09@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 18.03.2016  
Kabul tarihi/Accepted: 31.03.2016

Bozok Tıp Derg 2017;7(1):74-9  
Bozok Med J 2017;7(1):74-9

## GİRİŞ

Alt ekstremitte ülserlerinin yaklaşık %80'inden kronik venöz yetmezlik sorumludur ve yetişkin populasyonun yaklaşık %1'ini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Venöz ülserlerin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Kronik venöz yetmezlik ve onunla ilişkili venöz hipertansiyon ülser oluşumunda primer mekanizma olarak düşünülmektedir. Venöz ülserlerin olası nedenleri lökosit aktivasyonuna yol açan inflamatuvar süreçler, endotel hasarı, trombosit agregasyonu ve intrasellüler ödem olabilir (1). Venöz yetmezliğin yanında ileri yaş, şişmanlık, fakirlik, diyabet, hipertansiyon, travma ve konjestif kalp yetmezliği venöz ülser gelişiminde risk faktörüdür (2). Son zamanlarda lazer uygulamalarına bağlı venöz ülserler ile de karşılaşılmaktadır (Şekil 1).

**Şekil 1.** Laser tedavisi sonrası gelişen venöz ülser.



Venöz ülserler sıklıkla tozluk bölgesi de denilen baldırın üçte birlik distal kısmında bulunur ve genellikle iç malleol civarında lokalize olur (Şekil 2). Bu bölge en alt seviyedeki üç perforatör venin bulunduğu ve en yüksek hidrostatik basınca maruz kalan alt ekstremitte bölgesidir. Arteriyel ülserlerin aksine venöz ülserler fasyayı pek geçmez ve yüzeyledir (3). Venöz ülserler dış malleol hizasında da nadir de olsa görülebilir.

Alt ekstremitte kasları gevşediğinde normal ven kapakları yüzeysel venleri ve kapillerleri venöz basınç artışından korurlar (4). Ven kapaklarının yetmezliğinde ise superfisyel venöz basınç artarak doku travması ve ülser neden olur. Venöz hipertansiyon venlerin ve venüllerin genişlemesine ve uzamasına da neden olur; bu da permeabilite artışına ve etraf dokulara plazma ve eritrositlerin sızmasına yol açarak normal mikrosirkülasyonu bozar.

**Şekil.2.** İç malleol civarında iyileşmiş venöz ülser.



Venöz ülseri olan hastaların %56-63'ünde yüzeysel veya derin ven yetmezliğine eşlik eden perforan ven yetersizliği olduğu gözlenmiştir. Perforan venlerin yetmezliğine bağlı reflünün venöz ülserlere neden olduğu yaklaşık 150 yıl önce Gay tarafından ileri sürülmüştür. (5). Günümüzde kronik venöz yetmezlik ve hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılan CEAP sınıflandırmasına göre venöz ülserler C6, iyileşen venöz ülserlerde C5 olarak sınıflandırılmaktadır.

Venöz yetmezlik sonucu oluşan venöz hipertansiyon başlangıç döneminde ağrı ve ödeme, sonraları ciltte pigmentasyon artışına, hiperkeratoza ve ülser sebeptir. Genellikle ülserler 50 yaş ve üzerinde görülse de 40 yaş altında da venöz ülser oluşabilir (6). Venöz hipertansiyonu oluşturan ana sebep ise; adeta bir periferik kalp gibi görev yapan baldır kas pompasının fonksiyonunun bozulması ve kapakçıklardaki yetmezliktir. Venöz ülser gelişmesi için derin, yüzeysel ve perforan sistemden en az ikisinde yetmezlik olması gerekmektedir. Perforan ve yüzeysel ven yetmezliğinin beraber düzeltilmesi halinde venöz hemodinami ve baldır kas pompası çalışması düzelir (7).

Venöz yetmezlik şüphesiz venöz tromboz gibi venlerde obstruksiyona yol açan patolojilerden sonra da gelişebilir. Rekanalizasyon gelişirken bir soğan kabuğu gibi ince olan ven kapaklarında pıhtıyla birlikte eridiğinden özellikle tedavisi geciken olgularda venöz yetmezlik kaçınılmazdır. Önce lipodermatoskleroz sonrada venöz ülser gelişebilir (Şekil 3).

Şekil 3. Yaygın lipodermatoskleroz ve iç malleol civarında venöz ülserasyon başlangıcı.



Venöz hipertansiyon gelişmesini fizyopatolojik yönden açıklamak için aşağıdaki teoriler ileri sürülmüştür:

**1. Ambulatuvar venöz basıncın kronik olarak yükselecek venöz hipertansiyon gelişmesi:** Venöz basınç 40 mmHg'dan az ise venöz ülser insidansı minimal iken basınç 80 mmHg'yi aşarsa venöz ülser gelişme insidansı %80'i bile aşmaktadır.

**2. Fibrin cuff teorisi:** Fibrin cuff hipotezine göre venöz basıncın artmasıyla kapillerleri örten endotel hücrelerin arasındaki gözenekler esner; kapillerlerin permeabilitesinin artmasıyla ve büyük moleküllerin geçişine müsaade etmesiyle, özellikle fibrinojen interstisyel dokuya kaçar. Fibrinojen daha sonra perikapiller fibrin cuff'ları oluşturmak için fibrin'e polimerize olur. Böylece gelişen fibrin tabakası (fibrin cuff) oksijen ve besinlerin dokulara nakline engel olduğu gibi CO<sub>2</sub> gibi atık maddelerin de atılmasına engel olan bir barikat oluşturur (8). Ancak, dermal kapillerlerin etrafındaki perikapiller fibrin cuff'ların kesintili olması ve bu cuff'ların sebat etmesine rağmen ülserlerin iyileşebilmesi, cuff'ların sadece bariyer gibi görünmesini şüpheli konuma sokmaktadır (4). Monositler özellikle aktive olunca, sitokinleri (IL-1) ve muhtemelen de TNF'yi serbest bırakır. Bunlar vasküler permeabilite artmasına neden olan endotel hücrelerinin aktivasyonuna neden olur ki fibrinojenin perikapiller mesafeleri geçerek fibrin cuff'ları oluşturmasına neden olan mekanizma olabilir.

Diğer bir gözlem de venöz ülserli hastalarda fibrinolitik sistemin yetersizliğidir. Bilindiği gibi normalde fibrin fibrinolitik sistem vasıtasıyla süratle temizlenir. Fibrinolitik kapasitedeki yetersizliğin de perikapiller fibrin cuff'lardan kaynaklandığı ileri sürülmüştür (4).

Ayrıca, zayıf venöz dönüş sekonder olarak oluşan alt ekstremitelerin dermal ve subkutan tabakalarındaki ödem de doku metabolizmasını ciddi olarak kısıtlayarak venöz ülser riskini artırır. Özellikle hareket azlığı olan obez hastalarda risk daha da artar. Cildin ve subkutan dokuların ilerleyici hasarı sonucu küçük travmalar bile yara açılmasına neden olur (9).

**3. Kapiller mikrosirkülasyon bozularak kapiller mikrotrombozlar oluşur.** Bu durumlarda lenfatik dolaşım bozulur ve doku düzeyinde hipoksi-hipoperfüzyon oluşur.

**4. Lökosit treping teorisi:** Venöz hipertansiyon kapiller tansiyonu ve akım hızını azaltır. Kapillerler ve postkapiller venüllerde kan akımının yavaşlaması beyaz kürelerin aktive veya aktive olmayan endotele yapışmasıyla sonuçlanır. Beyaz hücrelerin kırmızı hücrelere göre daha yavaş akım hızında akmasına bağlı olarak postkapiller venüllerde beyaz kürelerin bir marginasyonu oluşur. Kapana tutulan beyaz küreler kapillerlerin tıkanmasına neden olur. Böylece hipoksi gelişerek doku perfüzyonu bozulur ve kapillerlerin etrafında iskemi alanları oluşur. İnterstisyel alanlara sızarak inflamatuvar reaksiyonlar oluşturan aktive lökositler doku hasarından ve venöz ülserden sorumlu olan serbest oksijen radikallerini, proteolitik enzimleri, sitokinleri ve daha fazla lökositleri cezbeden kemotaktik maddeleri serbest bırakır. Aktive olmuş lökositlerin kalp, beyin, böbrek ve akciğer gibi organlarda doku hasarının mediatörü olduğu gösterilmiştir (8).

Floresan video kapiller mikroskopi kullanılarak venöz hastalıklarda floresanın kapillerlerin dışına difüze olduğu gösterilmiştir. Bu da venöz hastalıklarda endotelial disfonksiyon nedeniyle kapillerlerin bu moleküllere karşı normalden daha fazla geçirgen olduğunu gösterir. Mikroskopi ile venöz hastalıkta ekstremitenin kapillerlerin azaldığı görülmüştür. Bu tıpkı kapiller tromboz da olduğu gibi kapillerleri tıkayan lökositler nedeniyle eritrositlerin kapillerlere geçememesinden dolayı mikroskobide kapillerlerin görünmez hale geldiğini akla getirir

(8). Bu görüşler de lökosit trapping teorisini destekler gözükmetedir.

### **Venöz ülserlerin iyileşme evreleri**

İyileşme 4 evrede olur. Önce koagülasyon ve hemostaz evresi, sonra inflamasyon, daha sonra proliferasyon ve en son remodeling evresi görülür. Hemostaz, hasar sonrası dermal damarlardan kaçan plateletlerin kollajen ve diğer ekstrasellüler matriks moleküllerine temas etmesiyle oluşur. Uyarılmış plateletler pıhtılaşma kaskadını uyarıp, degranülasyon, koagülasyon faktörleri ve inflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. İnflamatuvar evre, sitokinlere cevap olarak hasardan sonra saatler içinde nötrofillerin gelmesiyle başlar. Yabancı antijenler lökositler ve makrofajlar tarafından nötralize edilerek sterilizasyon sağlanmaya çalışılır. Proliferasyon fazı da immün hücrelerin çevre deri dokusunda ve dolaşımda hücre onarımını uyarıp iyi vaskülarize granülasyon dokusu oluşumuna neden olmasıyla başlar. Böylece doku onarımının çatısı oluşur ve yara kapanması için reepitelizasyon sağlanır. Yara iyileşmesinin son evresinde ise endojen dermal fibroblastlar ekstrasellüler matriksi reorganize edip, granülasyon dokusunun matriksinin güçlenmesi ve rejenere dermal dokuya ek ekstrasellüler proteinlerin katılmasını sağlarlar (10).

Ülsere yaralarda ağrı bazen tahammül sınırlarını zorlayabilir. Doku hasarını takiben sürekli inflamasyon durumu lokal ağrı reseptörlerini harekete geçiren mediatörlerin salınımını uyarır. Çevre deride ve yaranın derin yapılarında hassasiyetin artmasına neden olur. Ağrı doku hasarıyla (nosiseptif) veya sinir yaralanmasına bağlı olabilir. Venöz ülserlerin %66.6-86.5'i ülser yerinde veya ayaklarda ağrıyla birlikte. Ülserler mobiliteyi bozar, yara ağrısı geceleri artar, uyku bozukluklarına neden olur. Birçok hastada ağrı yaşam kalitesini etkileyen ana faktördür (11).

Venöz ülserli olgularda ülserin lokalizasyonu, çapı ve özellikleri değerlendirildikten sonra venöz ve arteriyel sistemin fizik muayenesi ve vasküler doppler incelenmesi mutlaka yapılarak CEAP sınıflandırmasına göre formülize edilerek tedaviye başlanmalıdır. Geniş kapsamlı tedavi egzersiz, nutrisyonel değerlendirme, kompresyon tedavisi, vasküler rekonstrüksiyon ve ileri tedavi usullerinin içerir (12). Çok katlı kompresyon ban-

dajlarının ayak bileği çevresinde sıvı ekstravazasyonunu azalttığı, lipodermatoskleroza yumuşattığı, derin venöz akım hızını arttırdığı, ödemi ve reflüyü azalttığı, santral kompartmanlara kan geçişini arttırdığı, venöz pompayı kuvvetlendirdiği, mikrosirkülasyonu ve lef drenajını arttırdığı sanılmaktadır (13). Ancak, klinik olarak anlamlı arteriyel hastalık veya dekompanse kalp yetmezliği varsa kompresyon tedavisi uygulanmamalıdır.

Venöz ülserin başlangıç tedavisinde non-elastik bandajlardan, idame tedavisinde ise elastik bandajlardan yararlanır. Unna bandajı çinko içeren elastik olmayan bir bandajdır. Elastik olmayan bandajlar istirahat halinde düşük basınç, mobilizasyon esnasında ise yüksek basınç uygular. Unna bandajı istirahat halinde düşük basınç sağladığından hafif arteriyel yetmezliği de olan venöz ülserlerde güvenle uygulanabilir. Ancak, Unna bandajı yara eksudasını emmez ve kötü kokar. Ayrıca ödemin azalması veya artmasıyla oluşması olası çap değişimlerine adapte olamaz, bu nedenle sık sık yenilenmelidir (14).

Venöz ülserasyonda bakteriyel kolonizasyon yara iyileşmesine olumsuz etki yapar. Gram dokuda 105 den az bakteri kolonizasyonu antibiyotik tedavisi gerektirmez. Sistemik antibiyotik tedavisi ancak kesin enfeksiyon varsa uygulanmalıdır (2). Enfekte ülserlerde kompresyon tedavisi enfeksiyon tedavi edildikten sonra uygulanmalıdır. Pürülan sekresyon varsa veya eritem, endurasyon, hassasiyet, sellülit ve ısı artışı eşlik ediyorsa ülserin enfekte olabileceğini akla getirmelidir. Enfekte doku debride edilerek mikroorganizmalar ve nekrotik doku ortamdandan kaldırılmalıdır.

Pentoksifilin venöz ülserlerin tedavisinde kompresyona yardımcı olduğu gibi kompresyon uygulanmadığında da etkili olabilir, 400 mg/gün doz yeterlidir, daha fazla dozda yararı gösterilmemiştir (15). Pentoksifilin kanın viskozitesini, platelet agregasyonunu ve fibrinojen seviyelerini azaltarak kan akımının verimliliğini sağlayarak doku oksijenasyonunun artmasına yol açar (16). Böylece pentoksifilin ülsere bölgeye kan akımını kolaylaştırır. Mikronize purifiye flavonoid türevlerinin ven dokusunda lökosit tuzağını engelleyici, mikrovasküler kaçacağı azaltıcı ve nötropeniye neden olmadan prostaglandinlerin ve serbest oksijen radikallerinin sentezini engelle-

yici gibi bazı yararlı koruyucu etkileri vardır (15).

Venöz ülserli hastaların ülserlerinin kenarlarından alınan biyopsilerde yapılan biyokimyasal incelemelerde lipoperoksidasyon artışının göstergesi olan malon dialdehid (MDA) seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (17). Bu da altta yatan biyokimyasal mekanizmaların önemini göstermektedir.

Altta yatan patoloji sürdüğü sürece venöz ülserler nüks eğilimlidir. Ülser nükslerini azaltmak amacıyla gerektiğinde yüzeysel, derin ve perforan venlere yönelik cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Cerrahi tedavi uygulanacak hastaların derin venlerinin açık olması gerekir. İnsizyon ülserine alandan uzak yapılmalı ve cilt matriksi sütür ile kapatılmalıdır. Ameliyatta cildin subkutan teknikte kapatılması uygun değildir. Mümkünse koter kullanılmamalıdır. Superfisyal ve perforatör ven cerrahisi uygulanan derin venöz yetmezliği olan hastalarda venöz ülserlerin daha zor iyileştiği ve rekürrens oranının daha fazla olduğu bildirilmiştir (5).

Bir yıldan daha uzun süren yaraların iki tabakalı biyomühendislik ürünü deri replasmanı ile sadece kompresyon uygulanmasına oranla daha iyi iyileşebileceği belirtilmiştir. Ancak gerek vasküler girişimler gerekse deri replasmanı kompresyon uygulanması olmadan kullanılmamalıdır (12).

Split cilt greftleri emniyetli ve etkin bir tedavi olup yarının hızlı kapanmasını sağlar ve iyileşmesine katkıda olur. Ancak, kompresyonla kombine olarak kullanılmalıdır. Kompresyon tedavisi superfisyal venöz sistemdeki kan hacmini azaltır, geçici de olsa kapak yetersizliğini önler ve yetmezlikli perforatör venlerden reflüyü engeller (11). Kompresyon tedavisi keza arteriyel akım değişimden sürerken derin venleri boşaltan baldır kaslarının kasılmasını artırarak deri ve subkutan dokuya oksijen transportuna, ödemin ve inflamasyonun azalmasına, yara epitelizeasyonun desteklenmesine, böylece ağrının azalmasına ve mobilitenin düzelmesine ve hastanın günlük yaşam aktivitelerini sağlaması yeteneğini kazanmasına katkıda bulunur (11).

## SONUÇ

Kronik venöz yetmezliğe bağlı olarak gelişen venöz hipertansiyon nedeniyle salınan serbest oksijen radikalleri ve proteolitik enzimler doku hasarı ve ülser gelişmesine yol açabilir. Eşlik eden diyabet, protein eksikliği gibi risk faktörleri de mutlaka düzeltilmelidir. Biyomühendislik ürünü yapay deriler kullanılarak yara kapatılsa bile altta yatan venöz hipertansiyona yol açan fizyopatolojik değişiklikler düzeltilmezse rekürrens kaçınılmaz olacaktır venöz hipertansiyonu düzeltecek vasküler girişimler gerektiğinde uygulanmalıdır. Tüm bu tedavi yöntemlerine rağmen nüks olabilir. Tedavi sonrası nükslerin kesin olarak önlenmesi için altta yatan biyokimyasal olayları tam olarak aydınlatacak ileri çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. Collins L, Serai S. Diagnosis and treatment of venous ulcers. *Am Fam Physicians* 2010;81(8):989-996.
2. Akgül A, Durmazlar SPK. Venöz ülserlerin medikal tedavisi. *T-Klinik J Cardiovasc Surg Special Topics* 2008;1(3):31-33.
3. Gücü A, Polat A, Kutluk E, Durmazlar SPK, Akgül A. Venöz ülserde tanı. *T-Klinik J Cardiovasc Surg Special Topics* 2008;1(3):17-22.
4. Brem H, Kirsner RS, Falanga V. Protocol for the successful treatment of venous ulcers. *Am J Surg* 2004;188:15-85.
5. Hastaoğlu İO, Toköz H, Yurdakul İ, Bilgen F. Aktif ya da iyileşmiş venöz ülser tedavisinde doppler ultrason ile işaretlenmiş perforan venlerin subfasiyal açık ligasyonunun yeri; orta-geç dönem sonuçlarımız. *Damar Cer Derg* 2013;22(1):136-141.
6. Aykut K, Çetinkol Y, Albayrak G, Güzeloğlu M. Venöz ülserlerde bakteri kolonizasyonu ve antibiyoterapinin yara iyileşmesinin etkisi. *Tepecik Eğit Hast Derg* 2012;22(2):107-110.
7. İyem H, Tavlı M, Yüksel A, Buket S. Aktif venöz ülserli hastalarda perforatör venlerin subfasiyal ligasyonu; Erken ve orta dönem sonuçları. *Turkish J Vsc Surg* 2007;16(3):13-18.
8. Shami SK, Shields DA, Scurr JH and Smith PDC. Leg ulceration in venous disease. *Postgrad Med J* 1992;68:779-785.
9. Tobon J, Whitney JD, and Jarrett M. Nutritional status and wound severity of overweight and obese patients with venous leg ulcers: A pilot study. *J Vasc Nurs.* 2008; 26(2):43-52. doi: 10.1016/j.jvn.2007.12.002.
10. Türsen Ü. Ülser tedavisinde yara örtüleri. *Turk J Dermatol* 2013;7:61-71.
11. Salome GM, de Almendo SA, Ferreira LM. Evaluation of pain in patients with venous ulcers after skin grafting. *J Tissue*

Viability 2014. Doi.org/10.1016/jtv.2014.04.004.

**12.** White-ChuEF nad Conner-Kerr TA. Overview of guidelines for the prevention and treatment of venous leg ulcers: a US perspective. *J Multidisciplinary Healthcare* 2014;7: 111-117.

**13.** Fowkes FG, Evans CJ, Lee AJ. Prevalence and risk factors for chronic venous insufficiency. *Angiol* 2001;52:S5-S15.

**14.** Durmazlar PK, Akgül A, Eskiöglü F. Venöz ülserde geleneksel yara bakımı ve yara bakım ürünleri. *T-Klinik J Cardiovasc Surg Special Topics* 2008;1(3):59-64.

**15.** MCDaniel JC, Roy S, and Wilgus TA. Neutrophil activity in chronic venous leg ulcers- A target for therapy. *Wound Repair Regen* 2013;21(3):339-351.

**16.** Maessen-Visch MB and de Roos KP. Dutch venous ulcer guideline update. *Phlebology* 2014;29(1S) 153-156.

**17.** Ramasastry SS, Angel MF, Narayanan K, Basford RA, and Futrell JW. Biochemical evidence of lipoperoxidation in venous stasis ulcer. Beneficial role of vitamin E as antioxidant. *Annals New York Academy of Sciences*. 2006. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1989.tb14970.x