

# **Diyabetik Ayak**

## **Diabetic Foot**

### **Öz**

Diyabetik ayak, diyabet komplikasyonları içinde en ciddi sorun yaratanlardan bir tanesidir. Diyabetik nöropati ve iskemi zemininde gelişebilen bu süreç yeni tedavi yöntemlerine karşın halen tüm diyabet hastalarının %10 yakın bir kısmını riske atmaktadır. Bu süreçte hastaların eğitimi ile diyabetik ayak oluşumunu önlemek en önemli yaklaşımdır.

### **Abstract**

Diabetic foot ulcers are one of the most important complications in diabetes. Although new treatment strategies have emerged, it can still threat approximately %10 diabetic patient. Most diabetic patients have neuropathy or ischemic conditions. The main strategy is to prevent the occurrence of diabetic foot by the education of the patients.

### **Giriş**

Diyabetik ayak problemleri diyabetin diğer kronik komplikasyonlarına göre daha çok hastaneye başvurma nedenidir ve diyabet ilişkili hastane yatışlarının %50 'sini oluşturmaktadır. Diyabetik ayak ülserleri, diyabet hastalarının yaşamları boyunca % 4-10 kadarını etkileme riski olan ciddi bir komplikasyondur (1). Uygun tedavilerle oran gün geçtikçe daha da azalmasına karşın halen, bu hasta grubunun ne yazık ki % 15 kadarında durum amputasyona kadar ilerlemektedir (2). Nontravmatik ayak amputasyonlarının %40-60 'ı diyabete bağlıdır. Diyabet hastalarının tedavisine ayrılan maddi kaynaklar da son derece yüksektir ve ayak ülserleri bu harcamaların %24-31 kadarını oluşturmaktadır ve bu harcamalar ülserin derinliğine, eşlik eden enfeksiyon ve dolaşım problemlerine göre daha da artmaktadır (3). Diyabetik ayak yaraları, finansal yükü dışında, hastaları fiziksel, sosyal açıdan da kötü etkilemekte ve düşük hayat kalitesine yol açmaktadır (4). Diyabetik nöropati, periferik damar hastalığı ve ayak deformiteleri ile travmalar ayak yaralarının başlıca nedenleridir (5). Diyabetik ayak ülserleri olan hastaların yaklaşık %20 sinde yetersiz arteriyel dolaşım, %50 sinde nöropati ve %80 de her iki durum bir arada bulunmaktadır (6).

Cilt ülserasyonuna yol açan fiziksel ve mekanik travmalar diyabetik ayak problemlerini başlatıcı unsurlar olsa da, oksidatif stres, değişmiş inflamasyon yanıtı ve derinin bozulmuş mikrosirkülasyonu gibi faktörler de tabloya katkıda bulunur. Diyabetik ayak ülserleri nöropatik, iskemik veya nöroiskemik olarak sınıflandırılabilirler.

### **Patogenez**

**Diyabetik nöropati:** Diyabetik hastalarda, ince ve kalın liflerinin tutulumu görülür, bu nedenle hem sensöriyel hem de motor hareketlerde sorun olmaktadır. Ağrı, ısı, do-

**Doç. Dr. Demet ÖZGİL YETKİN**  
Endokrinoloji ve Metabolizma  
Hastalıkları Uzmanı, Şişli Kolan  
International Hastanesi

**Yazışma Adresleri /Address for  
Correspondence:**

Endokrinoloji ve Metabolizma  
Hastalıkları Uzmanı, Şişli Kolan  
International Hastanesi- Şişli

**Tel/phone:** +90 505 296 40 52  
**E-mail:**osmantanriverdi74@gmail.com

### **Anahtar Kelimeler:**

diyabetik ayak, diyabetik  
ülserler, tedavi

### **Keywords:**

diabetic foot, diabetic ul-  
cers, treatment

kunma ve vibrasyonun hissedilememesi hastanın ayağına vuran ayakkabıyı hissetmesini zorlaştırmakta ve ayaktaki lezyon veya deformitelerin erken yakalanmasını güçleştirmektedir. Nasırlar nöropatik ülserlerde sık görülen ve enfeksiyona yatkınlık yapan faktörlerdir. İntrinsik kasların nöral uyarımının bozulması fleksör ve ekstansör kaslarda dengeye yol açarak ayak parmaklarını pençeletirmekte ve metatars başlarını basınca maruz bırakmaktadır. Ter bezlerinin fonksiyon kaybı, cilt yaralarına ve enfeksiyonlara yatkınlık oluştururken, periferik sempatik vasküler tonusun bozulması distal arteriyel kan akımını azaltarak ödem ve osteopeniye yol açmaktadır. Periferik nöropati ilerledikçe, ekstremitelerin distalindeki his kaybı da artmakta ve yara gelişimine yatkınlık artmaktadır (7).

**Periferik damar hastalıkları :** Vasküler tutulumda da makro ve mikro vasküler problemlerin bir arada olduğu görülmektedir. Periferik arter hastalığı insidansı diyabetik olmayanlara göre 4 kat artmıştır ayrıca yaş ve diyabetin süresi ile artış gösterir. Ayrıca hipertansiyon, sigara kullanımı, ateroskleroz lipoproteinlerin yüksek olması ve muhtemelen hiperlipidemisinin kendisi de bu insidansı daha da artırır. Diyabetiklerde artmış mikroarteriyel basınç ve akım endotel hasarlanması ve skleroza yol açarken, vazokonstriktör yanıtta azalma otoregülatuar fonksiyonun bozulması ile kapiller kapasitede azalmaya yol açar. Lökosit migrasyonu ve oksijen difüzyonu azalmıştır. Otonom nöropati ile birlikte artmış arteriovenöz şantlar, ısı ve inflamasyona bozulmuş hiperemik yanıt ve artmış kapiller permeabilite ödeme yol açar. Ayrıca diğer nörojenik düzenleyici yanıtların kaybı da diyabetik hasara uygun yanıtı azaltmaktadır (8).

**Enfeksiyonlar:** Nöropati ve iskemi ayak enfeksiyonlarına yatkınlığı artırır. Enfeksiyonlar bakteriyel veya fungal kaynaklı olabilir, sıklıkla polimikrobiyal kökenlidir. Gram pozitif aerobik organizmalardan (*Staphylococcus aureus*) gram negatif basillere (*Escheria coli*) ve anaeroblara (*Bacteroides* ve *Poststreptococcus*) kadar pek çok organizma etken olabilir. (9). Enfeksiyonlar yüzeysel yerleşimli ve lokal olabilecekleri gibi, derin yerleşimli apse ve selülit gibi de olabilir. Yaranın görüntüsü bakteri hakkında kesin bir bilgi veremeyebilir ve yüzeysel sürüntülerden alınan kültürler doğru bilgi veremeyebilir bu nedenle kültür derin debridman sonrasında derin dokulardan alınmalıdır. Osteomyelit varlığını belirlemek son derece önemlidir. Direkt grafilerde kortikal erazyon periostal reaksiyon ve skleroz gibi bulgular yön göstericidir, ancak sensitifliği düşüktür. İndiyum-111 lökosit sintigrafisi spesifiteyi artırır ama pahalı ve zaman alıcıdır bu nedenle nadiren kullanılır. MRI cerrahi karar vermede ve yumuşak doku enfeksiyonları için daha iyi yol gösterir. Altın standard alınan biyopsi ile histopatolojik tanıdır. Yara yerinde PDGF,  $\beta$ FGF, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 ve CSF

düzeyinde azalma, perikapiller fibrinden zengin alanlarda tutulma, metalloproteinaz enzimleri ile yıkılma, nötrofil süperoksidad peroksidad oluşumunda defekt ve nötrofillerin bakterisidal aktivitelerinde bozulma nedeniyle diyabetik hastalarda yara oluşumu kolay olmaktadır (10).

**Yumuşak doku ve kemik deformiteleri:** Ayakta basıncın eşit dağılmaması nedeniyle plantar yüzler yara gelişimine açıktır. Tekrarlayan basınç, uygunsuz ayakkabı kullanımı plantar basıncı artırarak nasır gelişimine ve yara oluşumuna zemin hazırlar. Ayrıca subkutan dokuların artofisi nedeniyle hareket esnasında oluşan gücün dağılımı da bozuktur (11), bunun yanı sıra, tendonlarda kalınlaşmış ve elastiklik özelliklerini yitirmiştir ve kontraktüre yatkındır, bu durum çekiç parmak oluşturarak parmak ucu ülserlerine yatkınlık sağlar. Ayak deformiteleri sıklıkla diyabetik fokal motor nöropati sonucu gelişir, bu süreçte ayağın ekstansör ve fleksör kaslarında dengeye metatars başlarının deformitesi ve çekiç ayak oluşumuna yol açabilir. Nöropati daha da ilerledikçe ayak yapısındaki değişiklikler farkedilmemeye başlanır, ve daha ileri bir eklem subluksasyonları gelişebilir. Eklem deformitesinin ayağı tehdit eden formu Charcot osteoartropatisi olarak adlandırılır. Bu sürecin gelişim patogeneğinde iki faktör öne sürülmektedir. Nörovasküler teori ve nörotravmatik teori. Nörovasküler teoride; vazokonstriktör birleşmelerde bozulmuş tonusdan dolayı oluşan artmış arteriovenöz şantların kemik rezorpsiyonunu arttırdığı ve buna ikincil olarak fraktürlerin gelişmesiyle deformitelerin oluştuğu öne sürülür. Nörotravmatik teoride ise artmış travmaya ikincil olarak gelişen fraktürlerin ayağın mikromimarisi bozduğu öne sürülür (12). Charcot ayağı, ödemli ve kızarıklık görünümündedir, ancak sistemik inflamasyon bulgusu olan sedim ve lökosit artışı bulunmayabilir. Hastalar genellikle belirgin bir travma hikayesi vermezler. Fizik muayenede eklem instabilitesi sıklıkla saptanır; eklem hareketleri aşırı rahattır ve anormal hareketler ile kemik dizilişlerde bozukluk izlenebilir (13). Charcot artropatisinin ayırıcı tanısında osteoartrit, neoplaziler, osteomyelit ve Gut hastalığı sayılabilir Manyetik rezonans görüntüleme özellikle osteomyelit ve neoplazilerin ekarte edilmesi için gerekebilir. Charcot artropatisinin erken dönemlerinde, eklemde oluşan efüzyonun ve kırıldak fragmentasyonunun izlenebilmesi çok önemlidir. Hastalık ilerledikçe kemikte çökme, belirgin skleroz, eklem içi kemik fragmanlar, masif yumuşak doku ödemi, ve komşu kemiklerde mikrofraktürler görülür. Enfeksiyon ayırımı için önemli bir diğer tetkik ise indium 111 lökosit işaretli kemik sintigrafisi sidir. Görüntüleme yöntemlerine rağmen enfeksiyonun ekarte edilemediği durumlarda aspirasyon veya biyopsi ile ayırıcı tanı yapılabilir (14). Tedavisi başlangıçta konservatif ve amptiktir. Ayakta kızarıklık geçene dek ayağı alçıya alarak kesin istirahat gerekir. Ayak

bileğini de kavrayan özel destek ve ayakkabılar kullanılırken, bifosfonat tedavisi de denenebilir. Oluşmuş deformitelerin düzelmemesi durumunda ise cerrahi tedavi gerekecektir.

## Değerlendirme

Tüm diyabet hastalarına her kontrolde mutlaka ayak değerlendirilmesi yapılmalıdır. Periferik nöropati, vasküler hastalıklar ve defromiteler incelenmelidir. His kaybı neredeyse tüm diyabetik ülserlerin ana komponentidir. Basit bir nörolojik değerlendirmede, titreşim duyusu bir biothesiometre ile kantitatif olarak ölçülebilir. Titreşim algılama eşiği büyük parmak pulpası üzerinde duyulabilen titreşimlerin en düşük voltajı olarak tanımlanır. Normal bireylerdeki değeri (yaklaşık olarak 30 yaşında 6 volttan 75 yaşlarında 20 volta kadar) yaşla birlikte artar (15). Geçmişte ayak ülseri hikayesi olmayan 469 diyabetik hastanın prospektif çalışmasında vibrasyon algılama eşiği gelecekteki ayak ülserasyonunun mükemmel bir belirleyicisi olarak bulunmuştur (16). Vibrasyon algılama eşiği 25 voltun üzerinde olanların % 20'sinde yeni ülserler gelişmiştir. Diğer bir basit aygıt monofilament ile cildin basınç algılama eşiğinin kantitatif değerlendirilmesinde kullanılır. Tel ayağın plantar yüzü üzerine cilde doğru bir açıda yerleştirilir; basınç, sonra uygulanmış olan basıncın bilinen miktarının bir göstergesi olarak tel bükülene kadar artırılır. Hastaya tel tarafından oluşturulan basıncı hissedip hissetmediği sorulur. Diyabetik 314 hastada yapılan bir çalışmada Wagner Evrelemesi ayak ülserlilerin ülsersiz olanlardan daha yüksek bir basınç eşiğine sahip olduğu gösterilmiştir (17).

Ayak bileği-brakial arter basınç indeksi (ABI) de ölçülmelidir. ABI, el doppleri ile yapılan ölçümlerden ayak bileğinde tibialis posterior ve dorsalis pedis arterlerinden alınan basıncın yüksek olanının koldaki brakial arterden alı-

nan basınca oranıdır. Normal değeri 0.91-1.31 aralığındadır. ABI 0.7-0.9 arasında ise hafif obstrüksiyon, 0.40-0.69 arası orta deuce obstrüksiyon ve <0.40 ise ciddi obstrüksiyondan bahsedilir. ABI > 1.31 ise üst ekstremitede obstrüksiyon düşündürür (18).

Diyabetik Ayağın Değerlendirilmesinde nörolojik muayene-ye ek olarak gelişecek ayak ülserasyonları için hastaların risk faktörlerini değerlendiren çok sayıda kriter mevcuttur. Örneğin, ayak cilt renginin kızarması, cilt kıllarının kaybı, cildin incelmeye, cilt ısısında azalma, ayak nabız yokluğu gibi vasküler hastalıkların bulgularının varlığı, mevcut ve önceki ülserler, parmak arasındaki masere alanlar ve nasırlar da incelenmelidir.

Evre 0	Ülserasyon için riskli
Evre 1	Derin dokulara yayılımı olmayan yüzeysel ülser
Evre 2	Tendon, kemik, ligaman veya eklemleri tutan derin ülser
Evre 3	Apse ve/veya osteomyeliti içeren derin ülser
Evre 4	Parmakları ve/veya metatarsları tutan gangren
Evre 5	Topuk veya ayağın bütününe gangreni

## Sınıflandırma

Diyabetik ayak ülserlerinde sınıflama tedavinin standardizasyonu için önem taşı ancak halen net kabul görmüş bir sınıflama yoktur. Tartışmalı yönleri olmakla birlikte günümüzde halen kullanılan sınıflamalardan birisi de Wagner-Megitt sınıflamasıdır(19).

Amerikan Enfeksiyon hastalıkları derneğinin ve Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubunun 2012 de yayınladığı kılavuzda diyabetik ayak enfeksiyonları, hafif (subkutan dokuda sınırlı), orta (daha geniş veya daha derin dokuları tutan) ve ağır (sistemik enfeksiyon bulguları olan) ülserler olarak sınıflandırılmıştır. Bu konuda daha geniş kabul gören Teksas Üniversitesi sınıflandırmasıdır(20).

Evre		1	2	3
	pre veya post ülseratif lezyon	Yüzeysel ülser	Derin ülser (tendon veya kapsüle penetre)	Kemik ve eklemi tutmuş ülser
A	enfeksiyon yok iskemi yok	enfeksiyon yok iskemi yok	enfeksiyon yok iskemi yok	enfeksiyon yok iskemi yok
B	enfeksiyon var	enfeksiyon var	enfeksiyon var	enfeksiyon var
C	iskemi var	iskemi var	iskemi var	iskemi var
D	enfeksiyon var iskemi var	enfeksiyon var iskemi var	enfeksiyon var iskemi var	enfeksiyon var iskemi var

## Tedavi

Tedavide ilk yapılması gereken ülserin derinliğini belirlemek ve enfeksiyon varlığı durumuna göre tedaviyi başlatmaktır. Evre 1 ülseler yüzeysel ülserler oldukları için genellikle enfeksiyonun eşlik etmediği ülserlerdir. Çoğunda eşlik eden kallus tabakası vardır ve bu tabakanın kaldırılması ülserin derinliğini belirlemek ve derinde yer alan apse se-lülit benzeri bir enfeksiyonu görebilmek için gereklidir. Daha derin yaralarda ise çevredeki nekrotik alanların debridmanını önemlidir, debridmanla yara çevresindeki lokal mitojen faktörler olan PDGF ve EGF salınımı artarak epitelizasyon süreci de hızlanmaktadır. Kollojenazlarla enzimatik debridman, larva (maggot) ile debridman gibi yöntemler tarif edilmiş olsa da daha çok uygulanan metod cerrahi steril aletlerle yapılan debridmandır. Debridmanı yapılmış olan yaralar muhtemel enfeksiyon gelişimi açısından da yakın izlenmelidir. Ayrıca negatif basınçlı yara bakım sistemleri ile tedavilerde yumuşak doku defektlerinde faydası gösterilmiş yöntemlerdir (21).

Gen tedavisi diyabetik ayak tedavisinde güçlü ve yeni bir alternatiftir. rPDGF (rekombinant platelet derived growth factor) ve GMCSF (granülosit makrofaj koloni stimulating factor) EGF (epidermal growth factor) gibi büyüme faktörleri, granülasyon dokusu oluşumunu uyardıkları ve epitelizasyonu kolaylaştırdıkları için kullanılabilir (22).

Yarının üzerine binen yükün azaltılması çok önemlidir. Total kontakt alçılar, metatarsların distalinden itibaren ayak proksimalini açıkta bırakan ayakkabılar yada koltuk değneği kullanımı gibi daha basit yöntemler uygun durumlarda kullanılarak yarının basınçtan uzaklaştırılması sağlanmalıdır.

Enfeksiyonun eşlik ettiği durumlarda, zaman kaybetmeden, hem aerob hem anaerob etkili antibiyotikler başlanmalıdır. Seçim lokal bakteriyel direnç özelliğine, uygun antibiyotik öyküsüne, derin eksüdanın Gram boyanmasına, yarının görünümü ve derinliğine ve eşlik eden renal hepatik ve kardiyak komorbiditelere göre seçilmelidir. Tendon ligament ve fasyaların tutulduğu ülserlerde 2-5 ayrı mikroorganizmanın bile bir arada bulunabildiği tespit edilmiştir. Osteomyelit eşlik ettiği durumlarda kemiğe yüksek penetransı olan antibiyotikler tercih edilmeli ve tedavinin 6-8 hafta gibi uzun sürelerde devam ettirilmesi gerekmektedir. Eğer kemikte nekroz ve fragmantasyon varsa, enfeksiyon kontrol altına alındıktan sonra, o bölgenin cerrahi olarak küretajı veya lokalize amputasyonu gerekebilir. Gangren gelişen ülserlerde periferik arterlere ilişkin uygun bir değerlendirme yapılmalı, anjiyoplasti veya bypass cerrahisi gerekirse uygulanmalıdır. Revaskülarizasyon olanağı olmayan nekroz durumlarında ise amputasyon gerekebilmektedir.

## Koruma

Diyabetiklerde ayak ülserlerinin oluşmasını önleyici tedbirlerin alınması ve sorunların amputasyona yol açmadan çözümlenmesi hedeflenmelidir. Rekürren ülser gelişimi ilk 12 ayda %28 iken 40 ayın sonunda %100 kadar yükselmektedir (23). Ülseri olan hastalar mutlaka çok iyi eğitilerek tekrarlayıcı olduğu anlatılmalıdır. Düzenli ayak bakımı, eğitimi, ayağın nemlendirilmesi, hijyenik uygulamalar ve uygun ayakkabı seçimi ile ülser oluşumunda azalma sağlamak mümkündür. Diyabet ekibi tarafından ülser gelişimini önlemek için oluşturulmuş ayakların ise diyabetik ayak polikliniklerinde özenle takip edilmesi sonucunda at ekstemite amputasyonlarını ciddi anlamda azaltmak mümkündür. Bu nedenle her hastaya gerekli eğitim verilmelidir.

## Kaynaklar

1. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005 Jan 12; 293(2):217-28
2. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Armstrong DG, Harkless LB, Boulton AJ. The effects of ulcer size and site, patient's age, sex and type and duration of diabetes on the outcome of diabetic foot ulcers. *Diabet Med*. 2001 Feb; 18(2):133-8.
3. Economic costs of diabetes in the U.S. In 2007. *American Diabetes Association Diabetes Care*. 2008 Mar; 31(3):596-615
4. Valensi P, Girod I, Baron F, Moreau-Defarges T, Guillon P. Quality of life and clinical correlates in patients with diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab*. 2005 Jun; 31(3 Pt 1):263-71.
5. Clayton W., Jr., Elasy T. A. A review of the pathophysiology, classification, and treatment of foot ulcers in diabetic patients. *Clinical Diabetes*. 2009;27(2):52-58
6. McNeely MJ, Boyko E, Ahroni JH. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration: how great are the risks? *Diabetes Care* 1995;18:216-9
7. Ahmad J. The diabetic foot. *Diabetes Metab Syndr*. 2016 Jan-Mar;10(1):48-60
8. Schram JC, Dinh T, Vevas A. Microvascular changes in the diabetic foot. *Int J Low Extreme Wounds* 2006;5:149-59.
9. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJG ve ark. 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(12):132-173.
10. Purandare H, Supe A. Immunomodulatory role of *tinospora cordifolia* as a surgical treatment of diabetic foot ulcers: A prospective randomized controlled study. *Indian J Med Sci* 2007;61:347-55
11. Robertson DD, Mueller MJ, Smith KE, Commean PK, Polgram T, Johnson JE. Structural changes in the forefoot of individuals with diabetes and a prior plantar ulcer. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84:1395-404.
12. Brownlee M, Aiello LP, Friedman E, Vinik AI, Nesto RW, Boulton AJM. Complications of diabetes mellitus. In: Larsen R, Krokenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams*

- textbook of endocrinology. 10th ed., Philadelphia, USA: Saunders; 2003. p. 1560-3.*
13. Sinacore DR, Withrington NC: *Recognition and management of acute neuropathic (Charcot) arthropathies of the foot and ankle. J Orthop Sports Phys Ther.* 1999 Dec; 29(12):736-46.
  14. Sommer TC, Lee TH: *Charcot foot: diagnostic dilemma. Am Fam Physician.* 2001 Nov 1; 64(9):1591-8.
  15. Keny SJ, Smith PJ, Goldschimid MG, et al. *Survey of physician practice behaviors related to diabetes mellitus in the US Diabetes Care* 1993;16:1507-1510
  16. Peters AL, Legoreta AP, Ossorio RC, Davidson MB *Quality of outpatient care provided to diabetic patient. A health maintenance organization experience. Diabetes Care* 1996,19:601-605
  17. Litzelman DK, Marriott DJ, Vinicor F. *The role footwear in the prevention of foot lesions in patients with NIDDM Diabetes Care* 1997;20:156-159
  18. Alzamora MT, Forés R, Baena-Diez JM, Pera G, Toran P, Sorribes M ve ark. *PERART/ARTPER study group peripheral arterial disease study (PERART/ARTPER): prevalence and risk factors in the general population. BMC Public Health.* 2010 Jan 27; 10():38.
  19. Wagner FW. *The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. Foot Ankle.* 1981 Sep;2(2):64-122.
  20. Armstrong DC, Lawrence AL, Harkless LB. *Armstrong DC, Lawrence AL, Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation Diabetes Care* 1998;21:855-9
  21. Armstrong DG, Lavery LA: *Diabetic foot study consortium. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet.* 2005 Nov 12;366(9498):1704-10.
  22. Uchi H, Igarashi A, Urabe K, et al. *Clinical efficacy of basic fibroblast growth factor (bFGF) for diabetic ulcer. Eur J Dermatol. Sepe Oct* 2009;19:461-468
  23. Andrews KL, Houdek MT, Kiemele LJ. *Wound management of chronic diabetic foot ulcers: from the basics to regenerative medicine. Prostht Orthot Int.* 2015;39(1):29-39

Bu Makale Klinik Tıp Bilimleri Dergisi' nin Cilt: 4 Sayı: 4 Nisan 2016 sayısından alınarak tıpkısının aynısı olarak yayımlanmıştır.