

T.C.  
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
İÇ HASTALIKLARI HEMŞİRELİĞİ  
DOKTORA PROGRAMI

EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ UYGULANAN  
DİYABETİK AYAK TANILI HASTALARDA  
NÖROPATİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ümran ÖZDEMİR SİPAHIOĞLU  
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Sakine BOYRAZ ÖZKAVAK

Aydın, 2024

## TEŞEKKÜR

Eğitimimde büyük emeği olan, bilgi ve tecrübesini her zaman paylaşan, hemşirelik mesleğine bakış aısınınrnek aldığım, değerli danışmanım Sayın Prof. Dr. Sakine BOYRAZ ÖZKAVAK'a,

Tez çalışmamda görüş, öneri ve bilgilerini paylaşarak çalışmama katkısı olan değerli hocalarım Prof. Dr. Nefati KIYLIOğLU, emekli Öğr. Üyesi Prof. Dr. Zeynep GüNEş ve Prof. Dr. Raşsan ÇEVİK AKYIL'a,

Doktora eğitimim sürecinde emeği geçen Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi ğretim elemanlarına,

Tezime olan desteği için Doç Dr. Fadime Hatice İNCİ'ye ve Öğr. Gör. Dr. Frzan BOZKURT KOZAN'a,

Tezimin uygulamasında emeği geçen Pamukkale Üniversitesi Hastaneleri, yara bakım nitesi ve kalp damar cerrahisi bölümü çalışanlarına ve Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ağdaş ÇAYIR'a,

Bana sorumluluğun, sabrın ve çalışmanın kıymetli olduğunu öğreten, benim için emek verip her zaman yanımda olan ve takdir eden canım babam ve anneme,

Sabrı, sevgisi, ilgisi ve inancını her zaman hissettiğim, bu süreçte beni hep destekleyen ve yanımda olan sevgili eşim Erhan'a ve tez sürecinde bana en güzel hediye gelen, motivasyon kaynağım biricik kızım Vera'ya çok teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT .....	xii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi .....	1
1.2. Araştırmanın Amacı .....	3
1.3. Araştırmanın Hipotezleri .....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Diabetes Mellitus Tanımı .....	4
2.2. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri ve Sınıflandırması .....	4
2.3. Diabetes Mellitus Prevelansı .....	5
2.4. Diabetes Mellitus Komplikasyonları .....	6
2.5. Diyabetik Ayak Ülseri.....	7
2.5.1. Diyabetik Periferik Nöropati .....	8
2.5.2. Periferik Arter Hastalığı .....	10
2.5.3. Diyabetik Ayak Ülserini Önlemenin Temel Yolları .....	11
2.5.4. Diyabetik Ayak Ülserinin Değerlendirilmesi .....	16
2.5.5. Diyabetik Ayak Ülseri Sınıflandırma Sistemleri.....	17

2.5.6. Yara İyileşmesi.....	20
2.5.6.1. Diabetes Mellitus ve Yara İyileşmesi.....	22
2.5.7. Diyabetik Ayak Ülserinin Tedavisi.....	24
2.5.8. Epidermal Büyüme Faktörü.....	27
2.5.9. Diyabetik Ayak ve Hemşirelik Yaklaşımları .....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Araştırmanın Tipi .....	34
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	34
3.3. Araştırmanın Örneklemi.....	34
3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri.....	34
3.5. Veri Toplama Araçları.....	35
3.5.1. Yapılandırılmış Hasta Bilgi Formu .....	35
3.5.2. SINBAD Sınıflandırması.....	36
3.5.3. LANSS Ağrı Ölçeği .....	36
3.6. Verilerin Toplanması.....	37
3.6.1. Yapılandırılmış Hasta Bilgi Formunun Doldurulması .....	37
3.6.2. SINBAD Sınıflandırma Sisteminin Uygulanması.....	38
3.6.3. LANSS Ağrı Ölçeğinin Uygulanması .....	39
3.7. Verilerin Değerlendirilmesi / İstatistiksel Analiz.....	41
3.8. Araştırmanın Etik Yönü.....	41
3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları.....	42
4. BULGULAR .....	43
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	53
6.1. Sonuçlar .....	53
6.2. Öneriler.....	53

7. KAYNAKLAR.....	54
8. EKLER .....	66
Ek 1. Yapılandırılmış Hasta Bilgi Formu .....	66
Ek 2. SINBAD Sınıflandırması .....	68
Ek 3. LANSS Ağrı Ölçeği .....	69
Ek 4. Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu İzni. 71	
Ek 5. PAÜ Uygulama ve Araştırma Hastaneleri yara bakım ünitesi ve kalp damar cerrahisi polikliniği izin yazısı.....	72
Ek 6. LANSS Ağrı Ölçeği Kullanım İzni.....	73
BİLİMSEL ETİK BEYANI.....	74
ÖZ GEÇMİŞ.....	75

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ABI</b>	: Ayak bileği brakiyal indeksi
<b>ADA</b>	: American Diabetes Association
<b>APG</b>	: Açlık plazma glukozu
<b>BAG</b>	: Bozulmuş açlık glukozu
<b>BGT</b>	: Bozulmuş glukoz toleransı
<b>BKI</b>	: Beden kitle indeksi
<b>DM</b>	: Diabetes mellitus
<b>DN4</b>	: Douleur neuropathique ve 4 soru
<b>DPN</b>	: Diyabetik periferik nöropati
<b>DAÜ</b>	: Diyabetik ayak ülseri
<b>EGF</b>	: Epidermal büyüme faktörü
<b>HbA1c</b>	: Glikozillenmiş hemoglobin
<b>IDF</b>	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
<b>IDSA</b>	: Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği
<b>IQR</b>	: Inter Quantile Range Çeyrekler açıklığı
<b>IWGDF</b>	: Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu
<b>KDK</b>	: Koruyucu duyu kaybı
<b>LANSS</b>	: Leeds Assessment Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale =Ağrı Ölçeği
<b>OGTT</b>	: Oral glukoz tolerans testi
<b>SINBAD</b>	: Site, Ischemia, Neuropathy, Bacterial Infection and Depth= Yerleşim, İskemi, Nöropati, Bakteriyel enfeksiyon, Alan ve derinlik
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for the Social Sciences

<b>PAH</b>	: Periferik arter hastalığı
<b>PAÜ</b>	: Pamukkale Üniversitesi
<b>PDGF</b>	: Trombosit kökenli büyüme faktörü
<b>PG</b>	: Rastgele plazma glukozu
<b>PPT</b>	: Pin prick testi
<b>TEMD</b>	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
<b>TGF</b>	: Dönüştürücü büyüme faktörü
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktör
<b>WIFI</b>	: Yara, iskemi, ayak infeksiyonu
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
<b>YRG</b>	: Yüksek risk grubu

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Aşırı veya tekrarlayan mekanik stresin neden olduğu ülser mekanizması. ....	9
Şekil 2. 10g Semmes-Weinstein monofilamentle ayak duyusunun test edildiği yerler .....	12
Şekil 3. 10g Semmes-Weinstein monofilamentin doğru kullanımı .....	12
Şekil 4. 128 Hz diyapozon ile vibrasyon duyusunu test edilmesi .....	13
Şekil 5. Ayağın ülserasyon açısından en yüksek risk taşıyan bölgeleri .....	14
Şekil 6. Diyabetik yaraların patofizyolojisi. Diyabetik yaralar kronik olarak devam eden düzensiz anjiyogenez sergiler, optimalin altında inflamatuvar yanıt, reaktif oksijen türlerinin artan seviyeleri ve kalıcı bakteri kolonizasyonu genellikle tedavisi zor bir biyofilme dönüşür.....	23
Şekil 7. İleri evre diyabetik ayakta genel tedavi .....	24
Şekil 8. Yara iyileşme aşamaları ve EGF.....	28
Şekil 9. Epidermal Büyüme Faktörü uygulama süreci.....	30
Şekil 10. Epidermal büyüme faktörü uygulama şekli .....	30
Şekil 11. Araştırma akış diyagramı .....	40

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Diabetes mellitus ve glukoz metabolizması bozukluklarında tanı kriterleri .....	4
<b>Tablo 2.</b> Diabetes mellitus sınıflandırması .....	5
<b>Tablo 3.</b> Diabetes mellitus komplikasyonlarının sınıflandırılması .....	6
<b>Tablo 4.</b> IWGDF'ye göre ayak tarama sıklığı .....	14
<b>Tablo 5.</b> SINBAD sınıflandırması .....	18
<b>Tablo 6.</b> IDSA/IWGDF enfeksiyon sınıflandırması .....	19
<b>Tablo 7.</b> WIFI sınıflaması .....	19
<b>Tablo 8.</b> Araştırmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri .....	35
<b>Tablo 9.</b> Katılımcıların sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı .....	43
<b>Tablo 10.</b> Katılımcıların alışkanlıklarının dağılımı .....	44
<b>Tablo 11.</b> Katılımcıların hastalık, tanı ve tedavi özelliklerinin dağılımı .....	44
<b>Tablo 12.</b> Katılımcıların ön-test ve son-test SİMBAD skoru ve LANSS ağrı ölçeği puan dağılımı .....	44
<b>Tablo 13.</b> Katılımcıların ön-test ve son-test ayak muayene bulgularının dağılımı .....	45
<b>Tablo 14.</b> Katılımcıların araştırma sürecinde kullanılan laboratuvar bulguları ve ölçek puanı değişkenlerinde ön test ve son test değerlerinin karşılaştırılması .....	46
<b>Tablo 15.</b> Katılımcıların son test nöropati durumlarına göre ölçeklerden aldıkları skorların karşılaştırılması .....	46
<b>Tablo 16.</b> Katılımcıların nöropati durumunun ön test ve son test sonuçlarının karşılaştırılması .....	47
<b>Tablo 17.</b> Katılımcıların araştırmada kullanılan nöropati muayene sonucu ve ayak nabızı değişkenlerinde ön test ve son test değerlerinin karşılaştırılması .....	47

## ÖZET

### EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ UYGULANAN DİYABETİK AYAK TANILI HASTALARDA NÖROPATİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Özdemir Sipahioğlu U. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Hemşireliği Programı, Doktora Tezi, Aydın 2024.**

**Amaç:** Bu çalışma, diyabetik ayak tanılı hastalarda uygulanan epidermal büyüme faktörünün nöropatiye etkisini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırma, analitik tipte, tek gruplu öntest-sontest yarı deneysel bir çalışmadır. Mart 2021-Kasım 2022 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Hastaneleri'nde yara bakım ünitesi ve kalp damar cerrahisi polikliniğine başvuran Tip 1 ve Tip 2 Diyabetli 30 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Örnekleme yöntemi kullanılmayarak birimlerde EGF uygulanan tüm hastalara ulaşılmıştır. Veriler “yapılandırılmış hasta bilgi formu”, “SINBAD sınıflandırması” ve “LANSS ağrı ölçeği” ile toplanmıştır. Veriler epidermal büyüme faktörü (EGF) uygulanmadan önce “ön test” ve EGF uygulaması tamamlandıktan bir ay sonra “son test” olarak elde edilmiştir. Verilerin analizinde Wilcoxon, Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis H, Spearman Sıra Korelasyonu, Mc Nemar ve Ki-Kare Testi kullanılmıştır.

**Bulgular:** Diyabetik ayağı olan bireylerin yaş ortalamalarının  $60,1 \pm 12,9$ , %40'mın obez/morbid obez, %83,3'ünün erkek, %43,3'nin insülin+oral antidiyabetik ile tedavi edildiği görüldü. Diyabet yılı  $17,37 \pm 10,93$  yıl, diyabetik ayak süresi  $218,83 \pm 279,04$  gün olduğu belirlendi. Katılımcıların %46,7'sinde önceden ayak yarası, %33,3'ünde geçmişte amputasyon öyküsü olduğu saptandı. Nöropati, ön-testte katılımcıların %100'ünde varken, son testte %56,7 olduğu tespit edildi. Nöropatisi olan katılımcıların, SINBAD sınıflaması ve LANSS ağrı ölçeği puanlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi ( $p=0,01$ ;  $p=.00$ ). EGF sonrası HbA1c, SINBAD ve LANSS skorları anlamlı olarak azaldı ( $p=0,00$ ;  $p=.00$ ;  $p=.01$ ). EGF kullanımının nöropati üzerinde istatistiki olarak anlamlı düzeyde olumlu etkisinin olduğu saptandı ( $p<.01$ ).

**Sonuçlar:** Diyabetik ayak tanılı hastalarda EGF uygulamasının ayak ülserinin iyileşmesinde, nöropatik ağrıyı azaltmada ve nöropati üzerinde olumlu etkisinin olduğu saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik ayak, Diyabetik nöropati, Nöropatik ağrı, Hemşirelik, Epidermal büyüme faktörü



## ABSTRACT

### EVALUATION OF NEUROPATHY IN EPIDERMAL GROWTH FACTOR ADMINISTERED PATIENTS DIAGNOSED WITH DIABETIC FOOT

Özdemir Sipahioğlu U. Aydın Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences, Internal Diseases Nursing Program, PhD Dissertation, Aydın 2024.

**Aim:** This study was conducted to evaluate the effect of epidermal growth factor administered to patients diagnosed with diabetic foot on neuropathy.

**Materials and Methods:** The study is an analytical type study with a single-group pretest-posttest quasi-experimental design. It was conducted with 30 patients diagnosed with Type 1 and Type 2 Diabetes who applied to the wound care unit and cardiovascular surgery outpatient clinic at Pamukkale University Hospitals between March, 2021 and November, 2022. By not using the sampling method, all patients who received EGF in the units were reached. Data were collected by "structured patient information form", "SINBAD classification", and "LANSS pain scale." Data were obtained as a "pretest" before the administration of epidermal growth factor (EGF), and as a "posttest" applied one month after the completion of EGF administration. Data were analyzed with Wilcoxon, Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis H, Spearman's Rank Correlation, Mc Nemar, and Chi-Square Tests.

**Findings:** It was observed that the average age of individuals with diabetic foot was  $60.1 \pm 12.9$ , 40% were obese/morbidly obese, 83.3% were male, and 43.3% were treated with insulin + oral antidiabetic. It was determined that the number of years with diabetes was  $17.37 \pm 10.93$  years, and the duration of diabetic foot was  $218.83 \pm 279.04$  days. 46.7% of the participants were determined to have a previous foot wound, and 33.3% had a history of amputation in the past. Neuropathy was present in 100% of the participants in the pre-test, while it was found to be 56.7% in the post-test. The participants with neuropathy were observed to have a significantly higher SINBAD classification and LANSS pain scale scores: ( $p=0,01$ ;  $p=.00$ ). HbA1c, SINBAD, and LANSS scores decreased significantly after EGF ( $p=0,00$ ;  $p=.00$ ;  $p=.01$ ). EGF administration was observed to have a statistically

significant positive effect on neuropathy ( $p < .01$ ).

**Results:** EGF administration was observed to have a positive effect on the healing of foot ulcers, the reduction of neuropathic pain, and on neuropathy in patients diagnosed with diabetic foot.

**Keywords:** Diabetes mellitus, Diabetic foot, Diabetic neuropathy, Neuropathic pain, Nursing, Epidermal growth factor



# 1. GİRİŞ

## 1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

The International Diabetes Federation (=Uluslararası Diyabet Fedarasyonu =IDF) (2022) göre “diyabetik ayak”, diyabetli bir bireyin ayağında yara, enfeksiyon ve derin doku hasarı gibi patolojik sonuçların görülebildiği durum olarak tanımlanmaktadır. Diyabetin en yaygın, maliyetli ve ciddi komplikasyonlarından biri olan diyabetik ayağın, Dünya çapında 40 ile 60 milyon diyabetli insanı etkilediği bildirilmektedir (IDF, 2022). Herhangi bir diyabet hastasının yaşamı boyunca %12-25 oranında diyabetik ayak gelişme riski vardır ve bu durum en uzun süre hastanede kalış nedenidir. Rekürren ülser gelişimi ilk 12 ayda %28 iken, 40 ay sonunda %100’e kadar yükselir (IWGDF, 2019; TEMD, 2022). Diyabetik ayak yaralarının %28’i herhangi bir seviyede alt ekstremitte amputasyonuyla sonuçlanmakta (IWGDF, 2019; Prompers ve diğerleri, 2008) ve ilk amputasyondan sonraki 3-5 yıl içinde diğer uzvun kaybedilme oranı %50’den fazla olduğu bildirilmektedir (IWGDF, 2019; TEMD, 2022; Zhang ve diğerleri, 2017).

Diyabetik ayak ülseri (DAU) tedavi ve bakımının temelinin; yeterli ve uygun debridman, ayağı yükten koruma, glisemi ve enfeksiyon kontrolü oluşturur (Burgess ve diğerleri, 2021; TEMD, 2022). Temel tedavi ve bakım yaklaşımlarına ek olarak; hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT), yara pansumanları, negatif basınçlı yara tedavisi (NPWT), kök hücreler, hücre ve doku bazlı ürünleri içeren büyüme faktörü tedavileri (*Plateletten zengin plazma=PRP*, *Epidermal growth factor=EGF*, *Fibroblast Growth Factor=FGF* ve *KGF Keratinocyte Growth Factor=KGF*) bunlardan bazılarıdır (Burgess ve diğerleri, 2021; Vural ve Savcı, 2017).

Büyüme faktörü tedavi yöntemlerinden biri ise **epidermal büyüme faktörüdür** (EGF). EGF, diyabetik ayak tanılı hastalarda, endotel hasarı ve vaskülopatiyi azaltmak, yara iyileşmesini hızlandırmak için kullanılan bir tedavi yöntemidir (Tiaka, 2012). Bu faktör, hücre yüzeyindeki epidermal büyüme faktörü reseptörüne bağlanarak, protein tirozin kinaz aktivitesini uyarır. Bu etki, hücre içindeki biyokimyasal değişikliklere neden olan sinyal iletimini başlatır, böylece deoksiribonükleik asit sentezini ve hücre proliferasyonunu artırır

(Barrientos ve diğeri, 2008). EGF'nin, fibroblast çoğalmasını uyardığı, granülasyon dokusunun oluşumunu hızlandırdığı, epitelizasyonu artırdığı, yeni damar oluşumunu uyardığı ve yara iyileşmesini hızlandırdığı yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur (Tiaka, 2012; Su ve diğeri, 2014; Wu ve diğeri, 2015).

Diyabetik ayağın oluşumunda en önemli nedenlerden biri nöropatidir. Diyabetik ayağın çoğu ya tamamen nöropatik ya da nöro-iskemiktir (IWGDF, 2019; TEMD, 2022). Diyabetik nöropatilerin çoğu asemptomatiktir. Bu sebeple diyabetik nöropatinin erken teşhisi için tarama önerilmektedir. Diyabetik nöropatinin saptanması; öykü alma, tarama testi ve fiziksel muayane ile gerçekleştirilir (Görgülü ve diğeri, 2022). Nöropatinin saptanması ve bu durum ile ilgili olarak hastaların farkındalığının artırılması, önleyici girişimlerin öğretilmesi açısından önem arz etmektedir (IWGDF, 2019; TEMD, 2022).

Diyabetik ayağın önlenmesinde, tedavi ve bakımında, tekrarlamasının önüne geçmede ve amputasyon sonrası bakım sürecinde hemşirelerin önemli sorumlulukları bulunmaktadır (Avcu ve Yıldız, 2023; IWGDF, 2019). Hemşireler; diyabetik ayak gelişmeden önce risk faktörlerini belirlemek için her kontrolde ayağı nöropati açısından değerlendirmelidir (Görgülü ve diğeri, 2022). Bu amaçla, nöropati taraması için basit testler olan **duyu** (*Semmes-Weinstein monoflaman testi*) ve **vibrasyon testi** (*128 Hz diyapozon*) kullanılması önerilmektedir (Boulton ve diğeri, 2004; IWGDF, 2019; TEMD, 2022). Diyabetik nöropati tanısı için gerekiyorsa Elektromiyelografi (EMG) de yapılmaktadır (Görgülü ve diğeri, 2022). Literatür incelendiğinde hemşirelerin %77'sinin diyabetli hastaların ayak muayenesini yapmadığı rapor edilmiştir (Kaya ve Karaca, 2018). Nöropatiyi saptamada sorgulanması gereken semptomlardan biri de "nöropatik ağrı"dır. Diyabetik nöropatik ağrıyı taramada kullanılan geçerli ve güvenilir tanısal testlerden en çok önerileni "Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) ağrı ölçeği"dir (Beton ve Bektaş, 2021; Görgülü ve diğeri, 2022; Spanos ve diğeri 2015).

Klinik çalışmalarımızda EGF'nin diyabetik ayak tanılı hastalarda nöropatiyi azalttığı gözlenmiştir. Ancak, yapılan literatür taramasında, bu konuda yapılan herhangi bir çalışmaya ve bilimsel bilgiye rastlanmamıştır. Bu kapsamda, özgün değeri yüksek olan araştırma çıktılarının ilgili literatüre katkısı olacağı düşünülmektedir.

## 1.2. Araştırmanın Amacı

Bu araştırma, epidermal büyüme faktörü uygulanan diyabetik ayak tanılı hastalarda nöropatinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

## 1.3. Araştırmanın Hipotezleri

H<sub>0</sub>: Epidermal büyüme faktörünün, diyabetik ayak tanılı hastalarda nöropati üzerine etkisi yoktur.

H<sub>1</sub>: Epidermal büyüme faktörünün, diyabetik ayak tanılı hastalarda nöropati üzerine etkisi vardır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diabetes Mellitus Tanımı

Milattan sonra 2. yüzyılda Aretaeus, şeker hastalığını, “*etin ve uzuvların eriyerek idrara dönüşmesi olan korkunç bir rahatsızlık*” olarak tanımlamıştır (Zajac ve diğerleri, 2010). Günümüzde “Diabetes mellitus”, vücudun yeterli miktarda insülin üretilmediği veya ürettiği insülini etkili olarak kullanamadığı durumda meydana gelen kronik bir hastalıktır (IDF, 2021; Magliano and Boyko, 2021; WHO, 2023).

### 2.2. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri ve Sınıflandırması

Diabetes mellitus tanı kriterlerine göre, diyabetle ilgili semptom olduğunda açlık plazma glukozu (APG), rastgele plazma glukozu (PG), oral glukoz tolerans testinde (75 gr) (OGTT) 2. saat plazma glukoz (2. st PG) değeri ve/veya A1C tahlilleri değerlendirilir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Diabetes mellitus ve glukoz metabolizması bozukluklarında tanı kriterleri\* (ADA, 2022; IDF, 2022; TEMD, 2022)

	<b>DM</b>	<b>BAG</b>	<b>BGT</b>	<b>BAG + BGT</b>	<b>YRG</b>
APG (≥8 sa açlık)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	
OGTT 2.sa PG (75 g glukoz ile)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları				
A1C**	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)				%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)
* DM tanısı yukarıdan aşağıya doğru olan dört tanı kriterinden biri ile konur. 'BAG', 'BGT' ve 'BAG + BGT' tanısı için iki kriterin de bulunması şarttır. **Standardize yöntemle ölçülmelidir.					

Diyabet;

1. Tip 1 DM (yetişkinliğin latent otoimmün diyabeti dahil, genellikle mutlak insülin eksikliğiyle birlikte otoimmün  $\beta$ -hücre yıkımı sebebiyle),

2. Tip 2 DM (genellikle insülin direncinin arkasında,  $\beta$ -hücresi insülin salgısının ilerleyici kaybıyla),

3. Diğer nedenlerden dolayı spesifik diyabet türleri (beta hücre işlevinde ve insülin işlevinde oluşan genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, enfeksiyonlar, kimyasal maddeler ve ilaçlar nedeniyle),

4. Gestasyonel diyabet (son trimesterde diyabet veya bozulmuş intolerans gelişmesi nedeniyle) olarak temel kategorilere ayrılmaktadır (ADA, 2022; IDF, 2022; TEMD, 2022).

**Tablo 2.** Diabetes mellitus sınıflandırması (ADA, 2022; IDF, 2022; TEMD, 2022)

1- Tip I DM
a- İdiyopatik b- Otoimmün
2- Tip II DM
a- İnsülin Salınımının Eksikliği
b- Periferik İnsülin Direnci
3- Diğer Spesifik DM Çeşitleri
a- Endokrinopatiler
b- Ekzokrin Pankreas Bez Hastalıkları
c- İnsülin Etkisiyle ilişkili Genetik Hastalıklar
d- $\beta$ Hücre Fonksiyonuyla ilişkili Genetik Hastalıklar
e- İlaç
f- Enfeksiyon
4- Gestasyonel Diyabet

### 2.3. Diabetes Mellitus Prevelansı

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Diyabet Atlası'na göre (2021), Dünya'da 2021 yılında 537 milyon kişinin (prevelans %10,5) diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir. Bu sayının 2030 yılında 643 milyona (prevelans %11,3), 2045 yılında ise 783 milyona (prevelans %12,2) ulaşacağı düşünülmektedir. IDF'ye (2021) göre dünyada

diyabete bağlı sağlık harcamaları günümüzde 966 milyar Amerika Birleşik Devletleri (ABD) dolarıdır ve 2030 yılına kadar bu rakamın 1.028 milyar ABD dolarına ulaşacağı tahmin edilmektedir.

IDF'ye (2021) göre Türkiye'de 2021'de diyabet prevalansının %15,9 ve diyabetli birey sayısının 9 milyon olduğu (20-79 yaş arası yetişkinlerde) bildirilmektedir. Bu rakamın 2045 yılında 13,4 milyon olacağı ve dünya genelinde ilk 10'a gireceği tahmin edilmektedir. Diyabetle ilgili toplam sağlık harcamaları ise 2021 yılında 9426 milyon dolardır. Kişi başına diyabetle ilgili sağlık harcaması, 2021'de (20-79 yaş) 1044,9 dolardır.

#### 2.4. Diabetes Mellitus Komplikasyonları

Diyabette, akut (hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz vb) ve kronik komplikasyonlar (mikrovasküler ve makrovasküler) gelişmektedir (Tablo 3). Bunların yanı sıra kanser, enfeksiyonlar ve psikososyal stres gibi önemli komorbiditelerle ilişkilidir. Diyabet uygun şekilde tedavi edilmediği takdirde, makrovasküler komplikasyonlar sonunda miyokard enfarktüsü ve inmeye, mikrovasküler komplikasyonlara bağlı olarak da körlüğe, aşıkar böbrek yetmezliğine, ayak ülserlerine ve amputasyonlara yol açmaktadır (ADA, 2022; IDF, 2023; TEMD, 2022).

**Tablo 3.** Diabetes mellitus komplikasyonlarının sınıflandırılması (ADA, 2022; TEMD, 2022; IDF, 2023)

AKUT	KRONİK	
	Mikrovasküler	Makrovasküler
Diyabetik ketoasidoz	Retinopati	Koroner Arter Hastalığı
Hiperozmolar hiperglisemik durum	Nefropati	Serebrovasküler Hastalık
Laktik asidoz	Nöropati	Periferik Arter Hastalığı
Hipoglisemi		

Kan şekerini, kan basıncını ve kolesterol seviyelerini yönetmek, diyabete bağlı gelişen komplikasyonları geciktirebilir veya önleyebilir. Bu nedenle, diyabetli kişilerde bu parametrelerin düzenli olarak izlenmesi önemlidir (IDF, 2023; TEMD, 2022).

## 2.5. Diyabetik Ayak Ülseri

IDF (2022)'ye göre diyabetik ayak, diyabeti olan bireylerde görülen, ayakta yara, enfeksiyon ve derin doku hasarı gibi sonuçların görülebildiği ilerleyici olabilen durum şeklinde tanımlanmaktadır. Diyabetik ayak, diyabetin en yaygın, maliyetli ve ciddi komplikasyonlarından biridir. Dünya çapında 40 ila 60 milyon diyabetli insanı etkilemektedir (IDF, 2022). Diyabet hastalarında hayatı boyunca diyabetik ayak ülseri gelişme riski %12-25 oranındadır ve hastanede en uzun süre kalış nedenidir. İlk 12 ayda rekürren ülser gelişimi %28'ken, 40 ay sonunda %100'e kadar yükselmektedir (IWGDF, 2019; TEMD, 2022). Diyabetik ayak ülserlerinin sadece üçte ikisinin iyileşebildiği görülmektedir (Jeffcoate ve diğerleri, 2006) ve %28'inin alt ekstremitte amputasyonu ile sonuçlandığı bildirilmektedir (IWGDF, 2019; Prompers ve diğerleri, 2008). Diyabetli kişilerde ayak amputasyonu, diyabeti olmayan kişilere kıyasla 10 ile 20 kat daha sıktır ve dünyanın herhangi bir yerinde her 30 saniyede bir alt uzvun diyabet nedeniyle kaybedildiği tahmin edilmektedir (IDF, 2023; Zhang ve diğerleri, 2017). İlk amputasyondan sonraki 3-5 yıl içinde diğer uzvun kaybedilme oranı %50'den fazla olduğu bildirilmektedir (IWGDF, 2019; TEMD, 2022; Zhang ve diğerleri, 2017;). Rekürren ayak ülseri görülen bireylerde ölüm riskinin yaklaşık 2,5 kat arttığı saptanmıştır (IWGDF, 2019; TEMD, 2022).

Diyabetik ayak; özellikle düşük gelirli topluluklarda, yeterli bir eğitim programı ve uygun ayakkabı yoksa önemli bir ekonomik, sosyal ve halk sağlığı sorununa neden olmaktadır. Diyabetik ayağı önlemede, hasta ve personel eğitimi, çok disiplinli tedavi ve yakın izlemeyi içeren stratejiler kullanılabilir. Böylece diyabetik ayak hastalığının yükü azaltılabilir (IWGDF, 2019; IDF, 2021).

Afrika ülkelerinde, hastane tıbbi kayıtlarından toplanan bilgilere göre, diyabetik ayak ülserlerinin prevalansı %10-%30 ve alt ekstremitte amputasyonu prevalansı %3 ile %35 arasında değişmektedir (Abbas and Boulton, 2022; Boateng ve diğerleri, 2022; Tolossa ve diğerleri, 2020). Buna karşın, Güneydoğu Asya Bölgesi'nde, diyabetik ayak ülserleri gelişen diyabetli kişilerin oranı %15'in ve nüks oranı ise %14'ün altında olduğu bildirilmektedir (Chen ve diğerleri, 2021; Chun ve diğerleri, 2019; IDF, 2022; Zhang ve diğerleri, 2017).

Avrupa gibi bazı yüksek gelirli ülkelerde, diyabetik ayak ülserinin prevalansı %1 (Danimarka) ile %17 (Belçika) arasında ve nüks oranının ise %7 (2012'de Almanya ve İtalya) ile %42 (2017'de İtalya) arasında değişmekte olduğu gösterilmiştir (Chen ve

diğerleri, 2021; Thorud ve diğerleri, 2016).

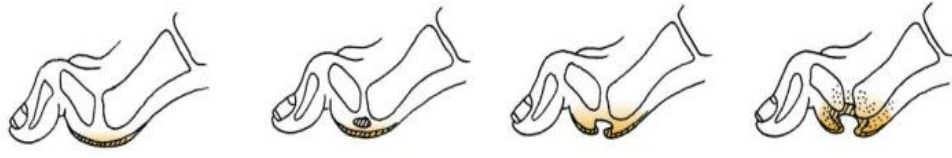
Amerika Birleşik Devletleri'nde, farklı bölgelerden toplanan verilere göre, diyabetik ayak ülserinin tekrarlama sıklığının 2013'te %8 iken 2018'de %52 oranında olduğu bildirilmektedir (Fu ve diğerleri, 2019).

Orta Doğu ve Kuzey Afrika Bölgesinde, diyabetik ayak ülserinin yaygınlığı esas olarak %5 ile %20 arasında değişmektedir (IDF, 2022). Diyabetik ayak ülseri rekürrensi prevalansı %31 (Mısır) ile %43 (Türkiye) arasında değişmektedir (IDF, 2022). Alt ekstremitte ampütasyonu prevalansı %0,2 (Suudi Arabistan) ile %60 (Ürdün) arasında değişirken, değerlerin genellikle %30'un altında olduğu ifade edilmiştir (Bandarian ve diğerleri, 2022; Chen ve diğerleri, 2021; Fu ve diğerleri, 2019; Mairghani ve diğerleri, 2017).

Diyabetik ayak hastalığının hem prevalansı hem de spektrumu dünyanın her yerinde farklı olsa da, çoğu hastada ülserasyona giden yollar benzerlik göstermektedir. İki veya daha fazla risk faktörüne sahip diyabetli bireylerde ayak ülserleri daha sık görülmektedir. Ayak ülserlerinin gelişiminde diyabetik periferik nöropati ve periferik arter hastalığı en önemli risk faktörleridir (IWGDF, 2019; TEMD, 2022).

### **2.5.1. Diyabetik Periferik Nöropati**

Nöropati, genellikle duyu kaybı ve ayağın anormal yüklenmesiyle birlikte ayağın deforme olmasına neden olabilir. Nöropatisi olan kişilerde meydana gelen küçük bir travma (ayağına uymayan ayakkabılar, termal yaralanmalar gibi) ayak ülserasyonlarının gelişimini hızlandırabilir. Koruyucu his kaybı (KHK) ve ayak deformiteleri olduğunda ayağın anormal biyomekanik yüklenmesi gelişmesine neden olabilir. Bazı bölgelerde, yüklenme nedeniyle genellikle kalınlaşmış deri (nasır-kallus) oluşur. Kallus, genellikle ayağın yüklenmesinde daha fazla artışla birlikte deri altı kanama ve sonunda cilt ülserasyonuna yol açacaktır. Ülserasyonun birincil nedeni; duyu kaybı olan ayak üzerinde yürümeye devam etmek, ülserin iyileşmesini bozar (IWGDF, 2019; TEMD, 2022) (Şekil 1).



**Şekil 1.** Aşırı veya tekrarlayan mekanik stresin neden olduğu ülser mekanizması (IWGDF, 2019; Schaper ve diğerleri, 2020; TEMD, 2022).

Literatür incelendiğinde; Afrika kıtasında yapılan bir derlemede, diyabetle ilişkili diyabetik periferik nöropati (DPN) prevalansının %30 ile %70 arasında değişmekte olduğu rapor edilmiştir (Abbas ve Boulton, 2022). Senegal'de yapılan ve diyabetle yaşayan 37.173 kişiyi kapsayan büyük bir çalışmada, hastalarda %72 oranında DPN mevcut olduğu bildirilmiştir (Abbas, and Boulton, 2022; IDF,2022).

İki sistematik incelemeden elde edilen verilere göre, İran'da DPN yaygınlığı %26 ile %46 arasında yaygınlık değerleri bildirilmektedir. Bu incelemelerdeki örneklem büyüklükleri 146 ile 600 kişi arasında değiştiği belirtilmiştir (IDF, 2022; Moradi ve diğerleri, 2019; Sobhani ve diğerleri, 2014).

Avustralya'da, diyabet popülasyonunda, DPN prevalansının %10 ile %58 arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir (Zhang, 2021).

Güney Amerika'da yürütülen altı çalışmada ise, DPN prevalansının %6 ile %81 arasında değişmekte olduğu rapor edilmiştir (Yovera-Aldana ve diğerleri, 2021).

Türkiye'de, Erbas ve diğerlerinin içinde olduğu TURNEP Çalışma Grubu'nun (2011), diyabetik hastalarda nöropati ve ağrılı periferik nöropati prevalansını (14 merkezde) ölçtükleri çalışmada (n=1113) klinik muayene ile belirlenen DPN prevalansının %40,4, sinir ileti çalışmaları (EMG) ile de bakıldığında DPN prevalansının tümü %62,2, LANSS skorlarına göre ağrı prevalansının %16,0 olduğu rapor edilmiştir.

#### *Nöropatik ağrı:*

Nöropatiyi saptamada sorgulanması gereken semptomlardan biri de “nöropatik ağrı”dır. Diyabetik nöropatik ağrıyı taramada kullanılan geçerli ve güvenilir tanısal testlerden en çok önerilene “Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) ağrı ölçeği”dir (Beton ve Bektaş, 2021; Görgülü ve diğerleri, 2022; Spanos ve

diğerleri 2015). Nöropatik ağrıyı değerlendirmede kullanılan diğer testler ise; Neuropathic Pain Scale (NPS), Douler Neuropathic 4 Question (DN4), Northwick Park Neck Pain Questionnaire'dir (NPQ). Özellikle uzman olmayanlar tarafından klinikte kullanılan bu testler, ileri taramaları başlatmada yardımcıdır. Kullanımlarının kolay ve maliyetlerinin düşük olması nedeniyle klinik araştırmalarda yaygın olarak tercih edilirler (Görgülü ve diğerleri, 2022).

Cevik ve Olgun'nun diyabetli bireylerde yaptığı çalışmada (2022) ağrılı diyabetik polinöropatinin (PDPN) görülme sıklığı %22,9, tanı konulamayan PDPN yaygınlığı Douleur Neuropathique ve 4 soru (DN4)'e göre %44,3, LANSS'a göre ise %27,9 olarak belirtilmiştir. Periferik diyabetik nöropatik ağrının azaltılmasında ilaçla entegre edilmiş ayak refleksolojisinin terapötik etkinliğini değerlendiren bir çalışmada (50 deney ve 50 kontrol hastası) deney ve kontrol grubu arasında LANSS ağrı ölçeği açısından müdahale öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark olduğu bildirilmiştir ( $p<0,001$ ) (Ibrahim ve Rizk, 2018).

## **2.5.2. Periferik Arter Hastalığı**

Aterosklerozun bağlı gelişen periferik arter hastalığı (PAH), diyabetik ayak ülseri olan hastaların yaklaşık %50'sinde görülmektedir. PAH, gecikmiş ülser iyileşmesi ve alt ekstremitte amputasyonu için önemli bir risk faktörüdür. Şiddetli PAH görülen bireylerde ayak ülserlerinin küçük bir yüzdesi tamamen iskemiktir ve genellikle ağrılı olan bu ülserler küçük bir travmayı takiben gelişebilir. Diğer yandan ayak ülserlerinin çoğu ya tamamen nöropatik ya da nöro-iskemiktir. Nöro-iskemik ülserli hastalarda, ciddi ayak iskemisine rağmen nöropati nedeniyle semptomlar olmayabilir (IWGDF, 2019; TEMD, 2022).

PAH varlığını araştırmak için ilk olarak, semptomlara yönelik bir öykü alınmalı ve ayak nabızları için ayak palpe edilmelidir. Doppler aleti kullanarak ayak bileği basıncı ve ayak bileği brakial indeksi (ABI) ölçülür. Bir ABI 0.9-1.3 veya bir trifazik pedal nabız varlığı, ayak parmağı brakial indeksi  $\geq 0.75$  olduğunda, büyük ölçüde PAH'ı dışlar (IWGDF, 2019).

Literatür incelendiğinde; Senegal'de yapılan çalışmada PAH için prevalans değerleri %20 ile %55 arasında değişmekte iken (IDF, 2022), Avustralya'daki çalışmada PAH prevalansı %10 ile %29 arasında değişmekte olduğu bildirilmektedir (Zhang, 2021).

Güney Kore'deki bir çalışmada yıllık PAH'li DAÜ insidansı 2012'de %0,58 ve 2016'da %0,49 iken aynı çalışmada, PAH prevalansı 2011 ve 2016'da sırasıyla %1,7 ve %1,8 olduğu belirtilmektedir. PAH tedavisi için maliyete bakıldığında; 2011'de 296 milyon dolar iken 2016'da 441 milyon dolara yükseldiği bildirilmektedir (Chun ve diğerleri, 2019).

### 2.5.3. Diyabetik Ayak Ülserini Önlemenin Temel Yolları

Ayak ülserlerinin önlemesi diyabetli bireyler için önem taşımaktadır. Bunun için;

• Risk altındaki ayağın belirlenmesi ve düzenli olarak gözlenmesi ve düzenli olarak takip edilemsi

- Hasta, aile ve sağlık profesyonellerinin eğitilmesi
- Uygun ayakkabıların rutin olarak giyilmesinin sağlanması
- Ülser risk faktörlerinin tedavi edilmesi

İyi eğitilmiş sağlık profesyonelleri ekibi, ülser riski yüksek olan kişiler için bu beş unsuru ele almalıdır. (IWGDF, 2019; TEMD, 2022).

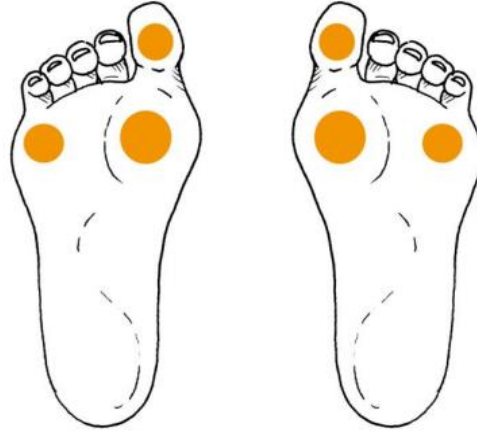
#### *Risk Altındaki Ayağın Belirlenmesi ve Düzenli Olarak Takip Edilmesi*

Diyabetli bir kişide semptomların olmaması diyabetik ayak hastalığını dışlamaz. Bu bireyler asemptomatik nöropatiye, periferik arter hastalığına, ülser öncesi belirtilere ve hatta ülserlere sahip olabilirler. Ayak ülserasyonu riski çok düşük olan diyabetli bir kişiyi, ayak ülseri açısından risk altında olup olmadığını belirlemek için koruyucu duyu kaybı ve periferik arter hastalığı belirtileri veya semptomları yönünden yılda bir kez muayene edilmelidir:

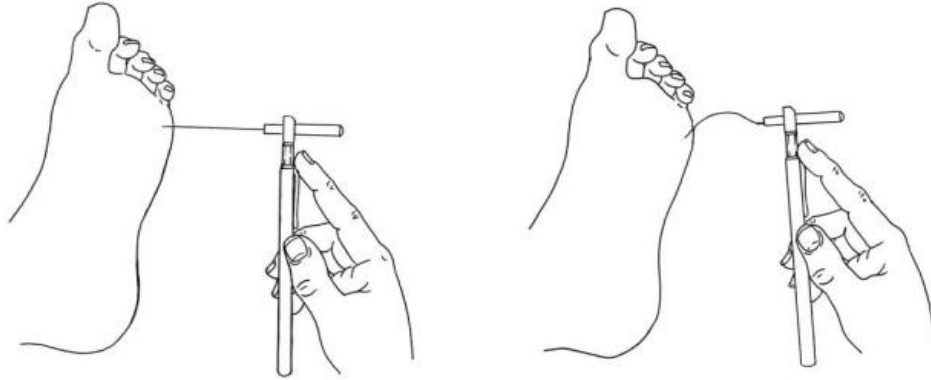
- *Öykü:* Geçmişte ülser/alt ekstremitte amputasyonu, kladikasyon (topallama)
- *Vasküler durum değerlendirmesi:* Ayak nabızlarının palpasyonu
- *Nöropatinin değerlendirilmesi:* Bunun için, kolay ve etkili iki yöntem kullanılmaktadır. Bunlar; monofilament testi ve vibrasyon hissinin değerlendirilmesidir (ADA, 2022; Armstrong, 2000; IWGDF, 2019; Perkins ve diğerleri, 2001). Nöropati değerlendirmesinde, ayak tabanında çeşitli bölgelere uygulanan 10g (Semmes-Weinstein) monofilament sık kullanılmaktadır (Şekil 2). Hastanın ayak tabanına, monofilament

eğilinceye kadar bası uygulandığında hissetmezse, test pozitif olarak değerlendirilir (Şekil 3).

- Monofilament veya diyapazon malzemeleri mevcut olmadığında dokunma duyusu test edilir. Bunun için 1-2 saniye boyunca işaret parmağının ucuyla hastanın ayak parmak uçlarına hafifçe dokunulur.

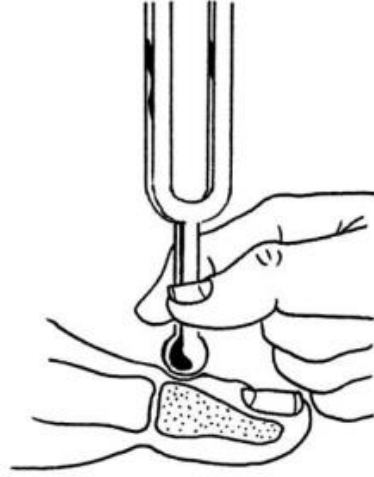


**Şekil 2.** 10g Semmes-Weinstein monofilamentle ayak duyusunun test edildiği yerler (IWGDF, 2019)



**Şekil 3.** 10g Semmes-Weinstein monofilamentin doğru kullanımı (IWGDF, 2019)

- Vibrasyon testinde de 128 Hz titreşimli diyapazon kullanılmaktadır. Diyapazon testi, birinci metatars başı ve lateral malleol titreşim duyusunu teşhis etmek için kolay ve ucuz bir değerlendirme olmakla birlikte (Şekil 4) vibrasyonu ölçen daha kompleks cihazlar da (biyoteziyometre, nöroteziyometre) mevcuttur (IWGDF, 2019; Wu ve diğerleri, 2007). Kallus oluşan bölgelere diyapazonun uygulanmaması gerekmektedir (ADA, 2022; Boulton ve diğerleri, 2008; IWGDF, 2019; Toklu, 2015).



**Şekil 4.** 128 Hz diyapozon ile vibrasyon duyusunu test edilmesi (IWGDF, 2019)

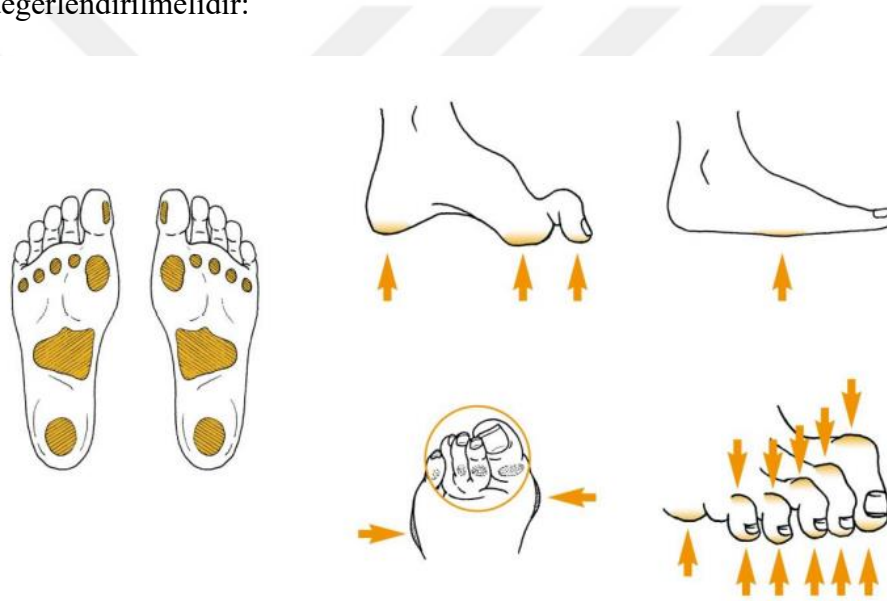
- Koruyucu duyu kaybı (KDK) genellikle diyabetik polinöropatiden kaynaklanır (IWGDF, 2019).
- Cilt: cilt rengi, sıcaklık, kallus/ödem varlığı, ülser öncesi belirtiler açısından değerlendirilir.
- Kemik/eklem: şekil bozuklukları (örn. pençe parmaklar), anormal derecede büyük kemik çıkıntıları veya sınırlı eklem hareketliliği olup olmadığı gözlenmelidir. Hastanın ayakları yatarken ve ayaktaiken incelenmelidir.
- Ayakkabı: uygun olmayan ayakkabı veya ayakkabı yokluğu değerlendirilmelir.
- Kötü ayak hijyeni: Yanlış kesilmiş ayak tırnakları, yıkanmamış ayaklar, mantar enfeksiyonu veya kirli çoraplar kontrol edilmelidir.
- Kendi kendine ayak bakımını engelleyebilecek fiziksel sınırlamalar (obezite/görme bozukluğu) değerlendirilir.
- Ayak bakımı bilgisi hakkında eğitim verilir.

Ayağın muayenesi yapıldığında, sonraki tarama sıklıklarını belirlemek ve rehber olması için hastalar, IWGDF risk sınıflandırma kategori sistemine göre (Tablo 4) sınıflandırılmalıdır.

**Tablo 4.** IWGDF'ye göre ayak tarama sıklığı

Kategori	Ülser riski	Özellikleri	Sıklığı*
0	Çok düşük	KDK yok, PAH yok	Yılda bir
1	Düşük	KDK ya da PAH	Her 6-12 ayda bir
2	Orta	KDK+PAH ya da KDK+ayak deformitesi ya da PAH+ayak deformitesi	Her 3-6 ayda bir
3	Yüksek	KDK ya da PAH ve aşağıdakilerden biri veya birkaçı: ayak ülseri öyküsü-bir alt ekstremitte amputasyonu (küçük veya büyük)-son dönem böbrek hastalığı	Her 1-3 ayda bir

Ayağın en fazla risk altındaki bölgeleri (Şekil 5) tarama sırasında ayak ülseri açısından değerlendirilmelidir:



**Şekil 5.** Ayağın ülserasyon açısından en yüksek risk taşıyan bölgeleri (IWGDF, 2019; TEMD, 2022)

#### *Hastanın, Ailenin ve Sağlık Çalışanlarının Yara Bakımı Konusunda Eğitilmesi*

Hastanın ayak bakım bilgisini ve kendini koruma davranışını geliştirmek ve bu davranışa uyumunu kolaylaştıracak motivasyon ve becerilerini geliştirmek için düzenli şekilde yapılan eğitimin, diyabetik ayak ülserlerinin önlenmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Diyabetli bireyler, ayak ülserlerini ve ülser öncesi belirtileri nasıl tanıyacaklarını öğrenmeli ve sorunlar ortaya çıktığında atmaları gereken adımların farkında olmalıdır. Eğitimi, hastaya ayak tırnaklarının nasıl uygun şekilde kesileceği gibi belirli

becerileri göstermelidir. Sağlık ekibinin bir üyesi, bireysel olarak veya küçük gruplarla, sürekli şekilde, periyodik pekiştirmelerle ve tercihen bir yöntem karışımı kullanarak yapılandırılmış eğitim sağlamalıdır. Yapılandırılmış eğitim kültürel olarak uygun olmalı, cinsiyet farklılıklarını hesaba katmalı ve hastanın sağlık okuryazarlığı ve kişisel koşulları ile uyumlu olmalıdır. Yeterli kişisel bakım becerisi sağlamak için diyabetli bireyin (yakınının) anlatılanları anlayıp anlamadığını, harekete geçmeye ve tavsiyeye uymaya motive olup olmadığını değerlendirmek esastır. Ayrıca, bu talimatları uygulayan sağlık çalışanları ayak ülseri açısından yüksek risk altındaki kişilerin bakımında kendi becerilerini geliştirmek için düzenli eğitim almalıdır (Avcu ve Yıldız, 2023; IWGDF, 2019).

#### *Uygun Ayakkabıların Düzenli Olarak Giyilmesinin Sağlanması*

Diyabetli ve ayaklarında duyu kaybı olan bireylerde, uygun olmayan ayakkabı giymek veya çıplak ayakla yürümek, ayak ülserasyonuna yol açan ayak travmasının başlıca nedenidir. KDK veya PAH olmayan kişiler, standart ayakkabıları ayağına uygun şekilde seçebilir. KDK veya PAH olan kişiler, ayakkabı seçerken veya giyerken ekstra özen göstermelidir. Ayak deformiteleri veya daha önce ülser/ampütasyon öyküsü varsa bu konuda dikkatli olmalıdır (IWGDF, 2019).

Ayakkabının iç uzunluğu ayaklarından 1-2 cm daha uzun olmalı, çok sıkı ya da çok bol olmamalıdır. İç genişlik, ayağın metatarsal falangeal eklemlerdeki (veya ayağın en geniş kısmı) genişliğine eşit olmalıdır. Tüm ayak parmaklarının sığacağı kadar yeterli iç yükseklik alanı olmalıdır (IWGDF, 2019).

Tekrarlayan plantar ayak ülserini önlemek için, hastanın terapötik ayakkabısının yürüme sırasında plantar basıncı azaltıcı, kanıtlanmış etkiye sahip olduğundan emin olunmalıdır. Mümkünse, uygun ekipmanla bu plantar basıncı hafifletmek gerekir. Hasta, ülserine neden olan ayakkabıyı bir daha asla giymemesi konusunda uyarılmalıdır (IWGDF, 2019).

#### *Ülser Risk Faktörlerinin Tedavi Edilmesi*

Diyabetli bireyde, ayaktaki herhangi bir değiştirilebilir risk faktörü ya da pre-ülseratif bulgu tedavi edilmelidir.

- Kalınlaşmış nasırın çıkarılması,
- Su kabarcıkları olduğunda bunları korumak veya gerekirse boşaltmak,
- Batık veya kalınlaşmış tırnakların uygun şekilde tedavi edilmesi ve

- Mantar enfeksiyonları için antifungal tedavi başlanması gereklidir (IWGDF, 2019).

#### 2.5.4. Diyabetik Ayak Ülserinin Değerlendirilmesi

Sağlık çalışanları, ileri değerlendirme yapacağından ve tedaviyi yönlendireceğinden, ayak ülserini değerlendirmek için standart ve tutarlı bir yol izlemelidir. Ayak ülserinin sınıflamasında ülserin tipi, nedeni, yer ve derinliği, enfeksiyon belirtileri ve hasta ile ilgili faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

*Ülserin tipi;* öykü ve klinik muayene ile ülser nöropatik, nöro-iskemik veya iskemik olarak sınıflandırılır.

*Ülserin nedeni;* ayak ülseri olan her hastada ayakkabı ve ayakkabı kullanma alışkanlıkları titizlikle incelenmelidir.

*Ülserin yer ve derinliği;* nöropatik ülserler en sık ayağın plantar yüzeyinde veya kemik deformitesinin üzerindeki alanlarda gelişir. İskemik ve nöro-iskemik ülserler daha çok ayak parmak uçlarında veya ayağın yan kenarlarında gelişir (IWGDF, 2019).

Ülserin değerlendirilmesinde, nasırla çevrili veya nekrotik yumuşak doku varsa bunu içeren nöropatik veya nöro-iskemik ülserler ilk aşamada veya mümkün olan en kısa sürede debride edilmelidir. Bununla birlikte, şiddetli iskemi belirtileri olan enfekte olmayan bir ülser debride edilmemelidir. Nöropatik ülserler genellikle lokal anesteziye gerek kalmadan debride edilebilir (IWGDF, 2019).

*Ülserde enfeksiyon belirtileri;* diyabetli bir kişide ayak enfeksiyonu, etkilenen ayak ve uzuv için ciddi bir tehdit oluşturur. Ülser hemen değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Enfeksiyonlar, IDSA/IWGDF şeması kullanılarak hafif (minimum selülit ile yüzeysel), orta (derin veya daha yaygın) veya şiddetli (sistemik sepsis belirtilerinin eşlik ettiği) ve ayrıca osteomyelit ile birlikte olup olmadığına göre sınıflandırılmalıdır (IWGDF, 2019).

*Ülserde hastayla ilgili faktörler;* ülserin, ayak ve bacağın sistematik bir değerlendirmesinin yanı sıra, son dönem böbrek hastalığı, yetersiz beslenme, metabolik kontrol eksikliği veya psiko-sosyal sorunlar gibi yara iyileşmesini etkileyebilecek hastayla ilgili faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır (IWGDF, 2019).

### 2.5.5. Diyabetik Ayak Ülseri Sınıflandırma Sistemleri

Ülser sınıflandırma sistemleri, klinik değerlendirmeyi desteklemek, sağlık çalışanları arasında etkili iletişime ve uzman doktora sevklerin zamanında yapılmasına yardımcı olmak için kullanılır. Ayrıca, klinik karar verme ve prognozu değerlendirmenin yanı sıra klinik kontrolü ve kıyaslamayı desteklemek için yararlı araçlardır (Lazzarini ve diğerleri, 2021).

Meggitt-Wagner sınıflandırma sistemi, Çin Hava Kuvvetleri Genel Hastanesi sınıflandırma yöntemi, Texas sınıflandırma sistemi, S(AD) SAD (size, sepsis, arteriopathy denervation) skorlama sistemi, PEDIS (perfusion, extent/size, depyh/tissue loss, infection, sensation) sistemi, DUSS (diabetic ulcer severity score) sistemi olduğu gibi, SINBAD (site, ischemia, neuropathy, bacterial infection, and depth) sınıflandırması ve WIFI (wound, ischemia, foot infection) sınıflandırma yöntemi gibi birçok farklı yara sınıflandırma sistemi vardır (Wang ve diğerleri, 2020).

Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu'nun (IWGDF), DAÜ'nün önlenmesi ve tedavisi için kullanılan ülser sınıflandırma sistemleri için önerileri: (IWGDF, 2019).

- DAÜ olan bireyde, ülserin özellikleri konusunda sağlık çalışanları arasındaki iletişim için SINBAD sistemini kullanılmalıdır. (Önerinin gücü: Güçlü; Kanıt kalitesi: Orta)
- DAÜ olan bireyde, kişisel prognozu göstermek için mevcut sınıflandırma/puanlama sistemlerinden herhangi biri kullanılmalıdır. (Güçlü öneri; Düşük düzey kanıt)
- Enfekte DAÜ olan bireyde enfeksiyon yönetimini yönlendirmek ve tanımlamak için IDSA/IWGDF enfeksiyon sınıflandırması kullanılmalıdır. (Zayıf öneri; Orta düzey kanıt)
- Vasküler müdahale için uygun şartların mevcut olduğu bir ortamda tedavi edilen DAÜ olan bireyde, perfüzyonun ve revaskülarizasyonun olası yararlarının değerlendirmesine karar verirken WIFI puanlaması kullanılmalıdır. (Zayıf öneri; Orta düzey kanıt)
- Herhangi bir bölgesel/ulusal/uluslararası düzeyde, farklı merkezlerdeki diyabeti ve ayak ülseri olan hastaların sonuçlarının karşılaştırılması için SINBAD sistemi kullanılmalıdır. (Güçlü öneri; Yüksek düzey kanıt) (IWGDF, 2019).

Sınıflandırma sistemlerinden IWGDF tarafından önerilen SINBAD sınıflandırması, S(AD) SAD sınıflandırma sisteminin sadeleştirilmesiyle, ülser bölgesinin de sonucu etkileyebileceği düşünülerek oluşturulmuştur. Birçok ülkede ülser iyileşmesi ve alt

ekstremitte amputasyonu öngörüsüne yönelik olarak onaylanmıştır (Huang ve diğerleri, 2015; Ince ve diğerleri, 2008; Jeon ve diğerleri, 2017; Monteiro-Soares ve diğerleri, 2015; NHS Digital, 2018) ve yüksek güvenilirliği vardır (Forsythe ve diğerleri, 2016; Martínez-De Jesús, 2010). SINBAD Sınıflandırması ülserin özelliklerini belirlemek için kullanılmaktadır (Hamilton ve diğerleri, 2021; Ince ve diğerleri, 2008; IWGDF, 2019) (Tablo 5).

**Tablo 5.** SINBAD sınıflandırması (Ince ve diğerleri, 2008; IWGDF, 2019)

<b>Kategori</b>	<b>Tanım</b>	<b>SINBAD</b>
Yerleşimi	Ön ayak	<b>0</b>
	Orta ve arka ayak	<b>1</b>
İskemi	Pedal kan akımı tam (en az bir nabız alınıyor)	<b>0</b>
	Pedal kan akımının azaldığına dair klinik bulgu	<b>1</b>
Nöropati	Yok	<b>0</b>
	Var	<b>1</b>
Bakteriyel enfeksiyon	Yok	<b>0</b>
	Var	<b>1</b>
Alan	Ülser < 1 cm <sup>2</sup>	<b>0</b>
	Ülser ≥ 1 cm <sup>2</sup>	<b>1</b>
Derinlik	Deri-deri altı doku tutulumu	<b>0</b>
	Tendon, kas ya da daha derin tutulum	<b>1</b>
Toplam skor		

IWGDF ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) tarafından, 2004 yılında IDSA/IWGDF enfeksiyon sınıflandırması, ilk defa geliştirilmiştir ve enfeksiyonun şiddetini değerlendirmek için kullanılır. IDSA diyabetik ayak sınıflandırmasını infekte olmayan, infekte ise hafif, orta ve ciddi olarak gruplandırmıştır. Enfeksiyon; lokal şişlik ya da endurasyon, eritem, lokal hassasiyet ya da ağrı, ısı artışı ve pürülan akıttıdan en az iki tanesinin bulunması olarak tanımlanmıştır (Tablo 6) (IWGDF, 2019).

**Tablo 6.** IDSA/IWGDF enfeksiyon sınıflandırması (IWGDF, 2019)

Klinik Bulgular	Enfeksiyonun ciddiyeti	PEDİS Evresi
Pürülan akıntı veya inflamasyon belirtisinin olmadığı ülser	İnfekte olmamış	1
İki veya daha fazla inflamasyon belirtisi, yara etrafında $\leq 2$ cm sellülit/eritem, enfeksiyon ciltte veya yüzeysel subkutan dokularda sınırlı; öteki lokal komplikasyonlar veya sistemik hastalık bulguları yok	Hafif	2
Sistemik olarak iyi ve metabolik olarak stabil hastada yukarıdaki özelliklerde enfeksiyon olması ancak aşağıdaki özelliklerden bir ya da daha fazla bulunması: $>2$ cm'yi geçen sellülit, lenfanjit, yüzeysel fasyanın altına yayılım, derin doku apsesi, kangren veya kas, tendon, eklem veya kemik tutulumu	Orta	3
Sistemik toksisite veya metabolik durum bozukluğu olan hastada enfeksiyon olması	Ciddi	4

Ülser, iskemi, ayak enfeksiyonunu (WIFI) değerlendiren sınıflama sistemi, amputasyon riskini ve revaskülarizasyondan yarar görecekt hastaları belirlemede klinisyene yardımcı olabilir. (Monteiro-Soares ve diğerleri; 2020).

**Tablo 7.** WIFI sınıflaması (IWGDF, 2019)

Ülser			
Evre	Diyabetik ayak ülseri	Kangren	
0	Yara yok	Kangren yok	
	Klinik tanım: Minör doku kaybı. Basit parmak amputasyonu ile kurtarılabilir (1 ya da 2 parmak)/cilt kapama		
1	Bacağın distalinde veya ayakta kemiği tutmayan ve distal falanks sınırlı olmayan küçük, yüzeysel ülser	Kangren yok	
	Klinik tanım: Minör doku kaybı. Basit parmak amputasyonu ile kurtarılabilir (1 ya da 2 parmak) veya cilt kapama		
2	Kemiği, eklemi veya tendonu tutmuş; derin yara, genellikle topuk etkilenmez; kalkaneus tutulumu olmaksızın yüzeysel topuk ülseri	Parmaklarla sınırlı kangrenöz değişiklikler	
	Klinik tanım: Majör doku kaybı, çoklu ( $\geq 3$ ) parmak amputasyonları ile veya standart metatars düzeyinde amputasyonla (TMA) kurtarılabilir $\pm$ cilt kapama		
3	Ön ayak ve/veya orta ayağı kaplayan, yaygın kangren derin ülser, derin, tam kat topuk ülseri $\pm$ kalkaneus tutulumu	Ön ayak ve/veya ayağı kaplayan, tam kat topuk nekrozu $\pm$ kalkaneus tutulumu	
	Klinik tanım: Sadece kompleks ayak rekonstrüksiyonu veya geleneksel olmayan TMA (Chopartor, Lisfranc) ile kurtarılabilir; flep çevirme veya geniş yumuşak doku defekti için kompleks yara bakımı gereksinimi		
İskemi			
Evre	Ayak bileği-brakiyal indeksi	Ayak bileği sistolik basıncı (mmHg)	Ayak başparmağı basıncı, Transkutanöz oksijen basıncı (mmHg)
0	$\geq 0,80$	$>100$	$\geq 60$
1	0,6-0,79	70-100	40-59
2	0,4-0,59	50-70	30-39
3	$\leq 0,39$		

**Tablo 7.** WIFI sınıflaması (IWGDF, 2019) (devamı)

Ayak İnfeksiyonuu	
Evre	Klinik bulgular
0	İnfeksiyon belirti ve bulguları yok Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin varlığı şeklinde tanımlanan infeksiyon varsa: <ul style="list-style-type: none"><li>• Lokal şişlik veya indurasyon</li><li>• Yara çevresinde 0,5- ≤2 cm eritem</li><li>• Lokal hassasiyet veya ağrı</li><li>• Lokal ısı artışı</li><li>• Pürülan akıntı (kalın, opak, beyaza doğru veya kan kırmızısı sekresyon)</li></ul>
1	Sadece deri ve subkutan dokuyu tutan lokal infeksiyon (derin doku tutulumu olmaksızın ve aşağıda belirtilen sistemik bulgular olmadan) Derinin inflamatuvar yanıtına neden olabilecek diğer durumları dışlanır (örneğin; travma, gut, akut Charcot nöro-osteartropatisi, fraktür, tromboz.)
2	>2 cm eritemin eşlik ettiği lokal infeksiyon (yukarıda tanımlandığı gibi) veya cilt ve subkutan dokudan daha derin yapıların tutulumu (örneğin; apse, osteomyelit, septik artrit) ve Sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) ait bulgular yok (aşağıda tanımlandığı gibi)
3	SIRS bulguları ile beraber lokal infeksiyon (yukarıda tanımlandığı gibi) aşağıdakilerden iki veya daha fazlası eşliğinde: <ul style="list-style-type: none"><li>• Ateş &gt;38°C veya nabız: 90 atım/dakika</li><li>• Solunum hızı &gt;20/dakika veya PaCO<sub>2</sub> 12000 veya Beyaz küre sayısı &gt;12000 veya &lt;4000 cu/mm veya 10% immatür (band) formasyonu</li></ul>

Özet olarak; meslekler arası iletişim için SINBAD sistemi, enfeksiyon değerlendirme için IDSA/IWGDF sınıflandırması ve perfüzyon ve revaskülarizasyon değerlendirme için WIFI sistemi önerilmektedir (IWGDF, 2019; Wang ve diğerleri, 2020).

### 2.5.6. Yara İyileşmesi

Deri, insan vücudunun en büyük organıdır ve hareket edecek kadar yumuşak, kırılmaya veya yırtılmaya karşı koyacak kadar da sağlamdır. Doku bütünlüğü kaybolduğunda, çeşitli metabolizma sorunları dokuda yaralara neden olur. Yara iyileşme süreci çok karmaşık ve bazen zordur. Çünkü birçok kontrol edilebilir ve kontrol edilemeyen faktörden etkilenir. Akut veya kronik, açık ya da kapalı farklı yara türleri vardır; Akut yaralar belirli bir zaman diliminde sorunsuz iyileşirken, kronik yaralar birçok komplikasyonla daha uzun sürede iyileşir. Kronik bir açık yara olan diyabetik yaralara bir kuvvet veya darbe neden olabilir (Jabbari ve Babaeipour, 2023).

İyileşme kaskadı dört aşamaya ayrılır. Her aşamadaki olaylar kesin ve düzenli bir şekilde gerçekleşmelidir. Süreçteki kesintiler, anormallikler veya uzama, yara iyileşmesinin gecikmesine veya iyileşmeyen kronik bir yaraya yol açabilir. Bu iyileşme aşamaları:

hemostaz, inflamasyon, proliferasyon (çoğalma) ve maturasyondur (olgunlaşma) (Guo ve DiPietro, 2010; Jabbari ve Babaeipour, 2023).

*Hemostaz:* İyileşmenin ilk aşaması olan hemostazda amaç kanamayı durdurmaktır. Yaralanmadan hemen sonra vasküler daralma ve fibrin pıhtı oluşumu başlar. Pıhtı ve çevresindeki yara dokusu, proinflamatuvar sitokinleri ve dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- $\beta$ , trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi büyüme faktörlerini salgılar (Berk ve diğerleri, 2015; Guo ve DiPietro, 2010; Jabbari ve Babaeipour, 2023).

*İnflamasyon:* Kanama kontrol altına alındıktan sonra, inflamatuvar hücreler yaraya göç eder (kemotaksis) ve nötrofillerin, makrofajların ve lenfositlerin sıralı infiltrasyonu ile karakterize edilen inflamatuvar fazı teşvik eder (Guo ve DiPietro, 2010).

Bu fazda, yara dokusuna 48 saat içinde gelen nötrofiller, bakterileri ve yabancı partikülleri fagositozla veya salgıladığı toksik maddelerle etkisiz hale getirmektedir. Nötrofillerin aktivitesi sırasında bazı hasarlara neden olan proteazlar ve serbest oksijen radikalleri (ROS) ortaya çıkar (Berk ve diğerleri, 2015; Guo ve DiPietro, 2010; Jabbari ve Babaeipour, 2023).

Yaralanmanın ardından 48-72 saatler arasında zirve konsantrasyona ulaşan makrofajlar büyüktür ve fagositoz özellikleri vardır (Berk ve diğerleri, 2015; Jabbari ve Babaeipour, 2023). Makforajlar, TGF- $\beta$ , EGF gibi inflamatuvar yanıtı düzenleyen, anjiyojenez ve granülasyon dokusu oluşumunda önemli rol oynayan büyüme faktörlerinin kaynağı olması nedeniyle çok önemli hücrelerdir. Yara bölgesine 72 saat sonra gelen lenfositler, ekstraselüler matriks sentezi ve kollojen yapılanmasını sağlar. İnflamasyon fazı, artık maddelerin ve bakterilerin yok edilip yara temizliği sağlanıncaya kadar devam eden süreçtir, ancak sürecin fazla uzaması doku hasarı ve proliferasyonun gecikmesine neden olarak kronik yara oluşumuna neden olur (Berk ve diğerleri, 2015; Guo ve DiPietro, 2010; Jabbari ve Babaeipour, 2023).

*Proliferatif faz:* Yarayı doldurmaya ve örtmeye odaklanır. Yeni doku, olgunlaşma aşamasında yavaşça güç ve esneklik kazanır. Trombositlerden salınan büyüme faktörlerinin önemli etkisinin olduğu anjiyojenez aşamasında zengin kapiler damar ağı oluşur. Hipoksiye yanıt olarak salgılanan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve diğer sitokinler neovaskülarizasyonu uyarır, trombositlerden salınan büyüme faktörleri; özellikle TGF- $\beta$  ve PDGF fibroblastların proliferasyonunu uyarır. Fibroblastlar kendini çevreleyen proteinler,

fibronektin ve kollojenlerle birleşip yara kapanmasına yardımcı olur. Epitel hücreleri, yaralanmanın başından, hasarlı yüzeyinin tamamı kapanıncaya kadar, yara kenarından göç ederek alt kısımdaki matriksle birleşir. Yaralanmadan 7 gün sonra yara kontraksiyonu görülmeye başlar. Doku iyileşmesi için gerekli olan hücrelerin o bölgeye doğru çekilmesi için aktin ve miyozinler etkileşir. (Jabbari ve Babaeipour, 2023; Berk ve diğerleri., 2015).

*Maturasyon:* Bu aşama 2 yıla kadar sürebilir. Yara dokusunun olgunlaşması ve normal epitelin gelişimi meydana gelir. Kollojen ve diğer proteinlerin sentezlendiği bu sürecin bitişinde hasar almamış normal dokuya yakın görünümde bir yapı oluşur. Ancak bu doku, asla eskisi gibi olamaz. Üç haftada normal gerilme gücünün %50'sine ve uzun dönemde %80'ine ulaşılır (Berk ve diğerleri., 2015).

### **2.5.6.1. Diabetes Mellitus ve Yara İyileşmesi**

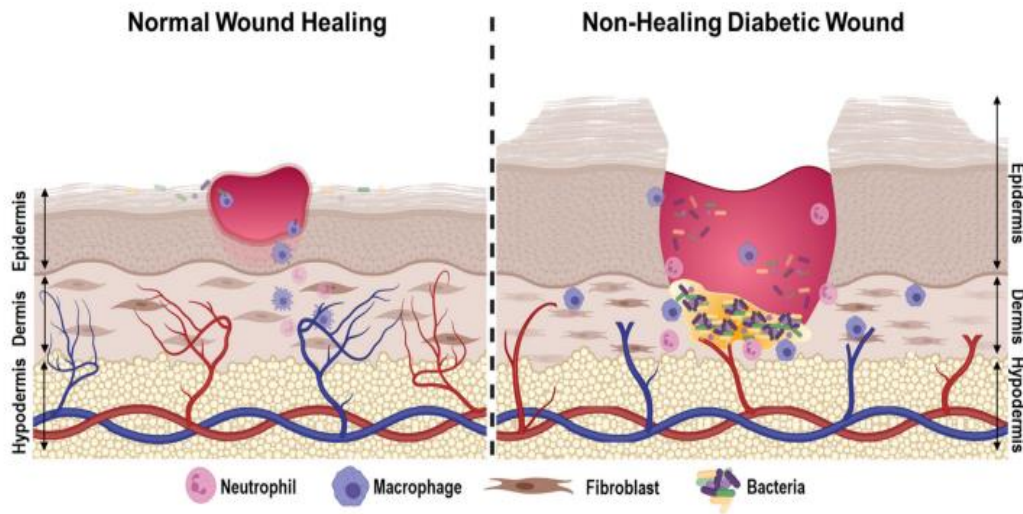
Yüksek kan şekeri düzeyi, hücre proliferasyonu ve kolajen yapımını engeller. Fibroblast oluşumu ve büyüme faktörlerini azaltır ve yara dokusu hücrelerindeki apoptozisi artırır. Ayrıca anjiyojenez, granülasyon dokusu oluşumu, kemotaksi ve fagositozu azaltmasına bağlı olarak enfeksiyon oluşumunu arttırması gibi birçok etkisi yara iyileşmesinin gecikmesine neden olmaktadır (Berk ve diğerleri., 2015).

Hiperglisemi ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur, böylece dolaşımdaki besinlerin yaralara ulaşmasını engelleyerek iyileşmeyi bozar. Ayrıca hiperglisemi endotelial hücrelerin işlev bozukluğunun potansiyel bir nedeni olduğu bulunmuştur. Yeniden epitelizasyon için kritik olan süreçleri, yani protein sentezini, migrasyonu ve keratinositlerin ve fibroblastların proliferasyonunu da bozar. Hipergliseminin yara iyileşmesini bozduğu diğer bir mekanizma, antioksidan enzimler glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutazın azalan aktivitesinin bir sonucu olarak serbest radikal hasarıdır (Burgess ve diğerleri, 2021).

Yetersiz anjiyogenezden kaynaklanan sürekli hipoksi durumu sürekli inflamatuvar yanıtla güçlendirilir ve ROS'ta bir artışa ve işlevsiz iyileşme sürecine neden olur. Yüksek ROS seviyeleri kan dolaşımına, metabolizmaya ve periferik sinirlerin yapısına zarar verebilir. Bu değişiklikler, cildi yaralanma ve enfeksiyona karşı daha duyarlı bir hale getirir. Bu da yara iyileşmesini geciktirir (Burgess ve diğerleri, 2021).

Akut yaralardan farklı olarak DAU'lar, yara yatağında çok sayıda nötrofil ve makrofajın bulunduğu çözülmeyen inflamasyon fazının yanı sıra interlökin de dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin kronik salınımı ile karakterize edilir. Makrofajlarda TGF- $\beta$ 1'in varlığı, IL-10 seviyelerinin yükselmesine, kolajen üretiminin azalmasına ve doku hasarının artmasına neden olur. Akut yaralarda inflamatuvar aşama çözüldükçe M1 makrofajlarının yerini M2 alır, oysa DFU'larda M1 makrofajları yara mikroçevresine hakim olmaya devam eder. Bu faktörler DFU'lardaki uzun süreli inflamatuvar duruma büyük ölçüde katkıda bulunur ve dolayısıyla yaranın başarılı bir şekilde kapanmasını engeller (Burgess ve diğerleri, 2021).

DAU'da nöropati, mikrovasküler komplikasyonlar (PAH, hipoksi, anemi), bariyer bozulması ve enfeksiyon (transepidermal su kaybı, antimikrobiyal peptit, bakteriyel çeşitlilik, pH ve mikrobiyom)daki değişiklikler gibi birçok durum ülserin iyileşmesini olumsuz etkiler (Burgess ve diğerleri, 2021).



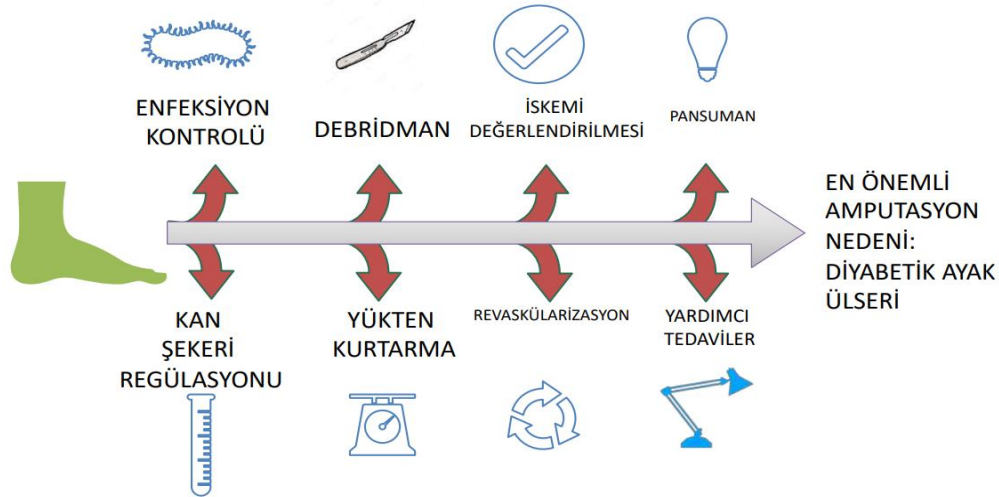
**Şekil 6.** Diyabetik yaraların patofizyolojisi. Diyabetik yaralar kronik olarak devam eden düzensiz anjiyogenez sergiler, optimalin altında inflamatuvar yanıt, reaktif oksijen türlerinin artan seviyeleri ve kalıcı bakteri kolonizasyonu genellikle tedavisi zor bir biyofilme dönüştür (Burgess ve diğerleri, 2021).

## 2.5.7. Diyabetik Ayak Ülserinin Tedavisi

Geçmişte, yara bakımında kullanılan keten, gazlı bez ve pamuk materyallerle yara eksudasının emilmesi, yaranın kuru tutulması ve böylece bakterilerin üremesinin önlenmesi amaçlanmaktaydı. Milattan önce 1500’lerde papirüslerde kayıtlı *‘Irrite ise sakinleştir, sert ise yumuşat, sıcak ise soğut, şiş ise söndür, ağrılı ise rahatlat’* sözü yara bakımındaki yaklaşımın bir özeti gibidir. Günümüzde ise ısı ve nemin yara iyileşmesi ile doğru orantılı olduğu, yeterli ısı, nem ve oksijen olduğunda dokulardaki hücrelerin yeniden yapılanmasının hızlandığı bilgisi hakimdir. Güncel yaklaşımların temelinde, yara bakımını için, yara yatağının hazırlanması (Wound Bed Preparation-WBP) kavramı öne plandadır. Yara yatağının hazırlanması, kendiliğinden iyileşmekte olan yara için en uygun şartların hazırlanmasıdır (Daunton ve diğerleri, 2012).

Diyabetik ayak ülseri olan bireyler; endokrinoloji, infeksiyon hastalıkları, ortopedi, plastik cerrahi, damar cerrahisi, varsa hiperbarik tıp uzmanı, fizik tedavi, diyetisyen, diyabet hemşiresi ve yara bakım hemşiresinin olduğu bir ekip tarafından değerlendirilmeli ve tedavileri planlanmalıdır (TEMD, 2022).

Yara bakımında, yeterli ve uygun debridman, ayağı yükten koruma, glisemi ve enfeksiyon kontrolü tedavinin temelini oluşturur (Burgess ve diğerleri, 2021; TEMD, 2022).



Şekil 7. İleri evre diyabetik ayakta genel tedavi (klimik.org.tr)

*Debridman:* Standart bakımın bir parçası olarak yara yatağının debridmanı, diğer etki mekanizmalarının yanı sıra biyofilm de dahil olmak üzere bakteri yükünün azaltılmasına ve bağışıklık sisteminin etkinliğinin artırılmasına yardımcı olur (Burgess ve diğerleri, 2021).

*Yükten kurtarma:* Tedavi, ayak basıncını, özellikle de ülser oluşumunu önlemeye yardımcı olabilecek yüksek plantar ayak basıncını azaltmayı içerir. Özellikle nöropatili hastalarda bu önemlidir. Çünkü yüksek plantar basınçla yürümek ülser varlığıyla ilişkilidir. Bugüne kadar alçı ve çıkarılamayan yürüteçler en iyi sonuçları vermiştir, ancak son zamanlarda ayaktaki stresi azaltmak için tasarlanmış ayakkabı ve tabanlıkları içeren "diyabet ayakkabıları", DM'li hastalarda plantar basınçları azaltmak için bir seçenek olarak ortaya çıkmıştır (Burgess ve diğerleri, 2021).

Diyabetli bireyde nöropatik ağrı şikayeti olup olmadığı değerlendirilmeli ve tespit edilen hastalar tedavi edilmelidir. Bununla birlikte, nöropatiye bağlı yanma, batma, uyuşma ve karıncalanma gibi şikayetleri varsa, medikal tedaviler açısından değerlendirilmelidir (TEMD, 2022).

#### *Diyabetik Ayak Ülserinde Önerilen Yardımcı Tedaviler:*

Gelişmiş tedaviler; Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT), yara pansumanları, negatif basınçlı yara tedavisi (NPWT), trombosit açısından zengin plazma, kök hücreler ve hücre ve doku bazlı ürünleri içeren büyüme faktörü tedavileri bunlardan bazılarıdır. Diyabetik yara iyileşmesini hızlandırabilecek uyarılara duyarlı ve çok işlevli tedavi stratejilerinin gelecekteki diyabetik yara yönetiminin önemli bir parçası olabilir (Burgess ve diğerleri, 2021).

- *Gelişmiş Yara Örtüleri:* Modern yara örtüleri, genellikle çeşitli yaralar üzerine, farklı iyileşme süreçlerinde tek başlarına veya birkaçı birlikte kullanılmaktadır. Genel olarak 5 ana grupta sınıflandırılmaktadır. Bu yara ürünleri: Alginat örtüleri, poliüretan şeffaf filmler, hidrojel örtüler, hidrokolloid örtüler, köpüklerdir.

- *Büyüme Faktörleri:* Plateletten zengin plazma (Platelet rich plasma PRP), a PDGF (Platelet Derived Growth Factor), epidermal growth factor (EGF), FGF (Fibroblast Growth Factor) ve KGF'lerdir (Keratinocyte Growth Factor).

- *Biyomekanik Yara Bakımı:* VAC (Vacuum Assisted Closure) tedavisi, larva tedavisi (biyosurgery, kurtçuklarla debridman, maggot debridman sistemi), hiperbarik oksijen tedavisi, topikal oksijen tedavisi, topikal ozon tedavis, lazer ışınları, elektrik stimülasyonu ve ultrason tedavisidir (Vural ve Savcı, 2017).

Literatürün sistematik incelemesine dayanan IWGDF Yara İyileştirme Müdahaleleri Rehberi'nde de 13 tavsiye yer almaktadır:

1. Ağrı/şiddetli iskemi gibi durumları dikkate alarak, DAU'nun kabuk, nekrotik doku ve çevresindeki nasırları keskin bir debridmanla çıkarmak diğer yöntemlere tercih edilmelidir (Öneri gücü derecesi: Güçlü; Kanıt kalitesi: Düşük).

2. Pansumanlar, eksüda kontrolü, rahatlık ve maliyet bakımından değerlendirilerek seçilmelidir (Güçlü; Düşük).

3. Yüzey antimikrobiyal ajanları içeren pansumanlar/uygulamalar sadece ülserin iyileşmesini hızlandırmak amacıyla kullanılmalıdır (Güçlü; Düşük).

4. İyileşmesi zor olan enfekte olmayan, nöro-iskemik DAU'larda en iyi standart bakıma (fiziksel ortamın değiştirilmesi veya diğer sistemik tıbbi veya beslenme tedavisi) ek olarak sükroz-oktasülfat emdirilmiş yara örtüsünün yardımcı tedavi olarak kullanılmalıdır (Zayıf; Orta).

5. En iyi bakım standardına rağmen iyileşmeyen iskemik DAU'larda, yardımcı tedavi olarak sistemik hiperbarik oksijen tedavisi kullanılmalıdır (Zayıf; Orta).

6. İyileşmesi zor olanlar da dahil, DAU'larda topikal oksijen tedavisi birincil veya yardımcı girişim olarak kullanılmaması önerilmektedir (Zayıf; Düşük).

7. Diyabetli ve ayak cerrahisi sonrası yarası olan hastalarda en iyi bakım standardına ek olarak yara boyutunu küçültmek için negatif basınçlı yara tedavisi kullanılmalıdır (Zayıf; Düşük).

8. Cerrahi olmayan DAU'larda en iyi bakım standardı yerine negatif basınçlı yara tedavisinin kullanılmaması önerilmektedir (Zayıf; Düşük).

9. En iyi bakım standardı tek başına yaranın boyutunu azaltmada başarısız olduğunda, plasental türevli ürünler yardımcı tedavi olarak kullanılabilir (Zayıf; Düşük).

10. En iyi standartta bakımın yerine büyüme faktörleri, otolog trombosit jelleri, biyomühendislik ürünü cilt ürünleri, ozon, topikal karbondioksit ve nitrik oksit kullanılmamalıdır (Zayıf; Düşük).

11. İyileşmesi zor olan enfekte olmayan DAU'larda en iyi standart bakıma ek olarak otolog kombine lökosit, trombosit ve fibrin kullanımını yardımcı tedavi olarak kullanılması önerilmektedir (Zayıf, Orta).

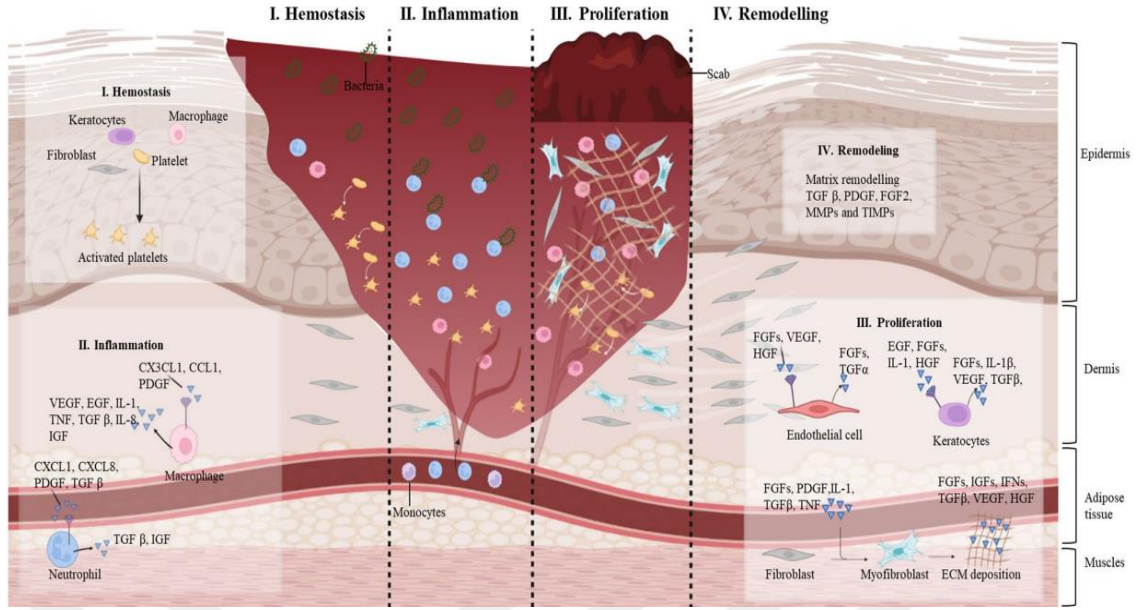
12. En iyi standartta bakım yerine elektrik, manyetizma, ultrason ve şok dalgaları dahil olmak üzere fiziksel ortamı değiştirerek yara iyileşmesi üzerinde etkisi olduğu bildirilen maddelerin kullanılmaması önerilmektedir (Güçlü; Düşük).

13. Diyabetik ayak ülseri olan hastaların beslenme durumunu düzeltmeyi amaçlayan müdahaleleri (protein, vitamin ve belirli elementlerin takviyesi, anjiyogenezi teşvik eden ajanlarla farmakoterapi dahil) ve en iyi standart bakım yerine iyileşmeyi hızlandırmak amacıyla kullanılmamalıdır (Güçlü; Düşük) (IWGDF, 2019).

### **2.5.8. Epidermal Büyüme Faktörü**

İlk kez 1962 yılında Dr. Stanley Cohen tarafından fare tükürük bezlerinde EGF keşfedilmiştir (Cohen, 1962; Tiaka, 2012; Yarım ve Kazak, 2016). Kısa süre sonra, reseptörleri 4 transmembran tirozin kinaz reseptöründen, 13 ligandan oluşan bir EGF ailesine ait olduğu anlaşılmıştır. EGF, epidermal hücreler, düz kas hücreleri ve fibroblastlar üzerinde otokrin ve parakrin bir şekilde hareket eden trombositler, makrofajlar, monositler ve fibroblastlar tarafından salgılanır (Tiaka, 2012).

İşlevsel olarak EGF, reseptörü ile tüm epidermis boyunca ve özellikle bazal tabakada etkileşime girerek, birkaç yolun aktivasyonu yoluyla epitelyal büyümeyi teşvik eder. EGF'nin reseptörüne bağlanması hızlı dimerizasyonu ve otofosforilasyonu ile sonuçlanır. Bu süreç, mitojenle aktive olan protein kinaz yolunu aktive ederek, sonuçta çok sayıda transkripsiyon faktörünün fosforilasyonunu ve aktive edilmiş protein kinaz C tarafından kalsiyum salınımını etkiler. Bu tür eylemler, epitel hücre proliferasyonunu ve yaraya migrasyonu arttırmayı, fibronektin gibi proteinlerin üretimini uyarmayı ve yaradaki fibroblast sayısını arttırmayı içerir (Tiaka, 2012). EGF'nin, fibroblast çoğalmasını uyardığı, granülasyon dokusunun oluşumunu hızlandırdığı, epitelizasyonu artırdığı, yeni damar oluşumunu uyardığı ve yara iyileşmesini hızlandırdığı yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur (Aktaş ve diğerleri, 2016; Bartın ve Okut, 2022; Baykan ve Kara, 2022; Çetinkaya ve diğerleri, 2020; Çifci ve diğerleri, 2018; Dumantepe ve diğerleri, 2015; Gomez-Villa ve diğerleri, 2014; Gökşin ve Çayır, 2022; Fernandez-Montequin ve diğerleri, 2007; Fernandez-Montequin ve diğerleri, 2009; Kahraman ve diğerleri, 2019; Su ve diğerleri, 2014; Tiaka, 2012; Wu ve diğerleri, 2015).



**Şekil 8.** Yara iyileşme aşamaları ve EGF (Shakhakarmi ve diğerleri, 2023)

EGF'nin iyileştirme etkileri akut ve kronik yaralarda farklılık gösterir. Ex vivo araştırmaya dayalı olarak, EGF, akut yaralanmadan sonra miktarı artar, bu da keratin K6 ve K16'nın ekspresyonunun artmasına neden olur, böylece yeniden epitelizasyonu ve yaralarda gerilme dayanıklılığını artırır (Barrientos ve diğerleri, 2008). Kronik yaralarda ise, EGF ve reseptörünün aşağı regülasyonunun yanı sıra keratinositlerin sitoplazmasında EGF reseptörünün mislokizasyonu görülür. Bunun epitelizasyonun inhibisyonuna neden olacağı bildirilmiştir. Metaloproteinaz inhibitörlerinin eklenmesi, kronik ülserlerde ekzojen EGF ve reseptörünün önemli ölçüde bozulmasını önler, EGF'nin bu tür yaraların proteolitik ortamına duyarlıdır (Barrientos ve diğerleri, 2008).

EGF şimdiye kadar çeşitli klinik durumlarda kullanılmıştır. Deri keratinositleri ve fibroblastlarının hiperplazisini ve hipertrofini, kornea tabakasının kalınlaşmasını ve periferik sinir rejenerasyonunun uyarılmasını sağladığı bulunmuştur (Acosta ve diğerleri, 2006).

EGF'nin nörolojik sisteme olan etkisine bakıldığında, merkezi sinir sisteminde, nöronların hayatta kalmasına ve farklılaşmasına katkıda bulunduğu belirtilmektedir (Ferrari ve diğerleri, 1991; Morrison ve diğerleri, 1987). Ratlarda yapılan bir çalışmada serebral iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı aktif EGFR'nin apoptozun engellenmesi ve nöron hasarının iyileşmesine katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (Tang ve diğerleri, 2018). İskemik beyin hasarı modellerinde EGF infüzyonunun hasarlı bölgede nöron çoğalmasını,

yeni nöron göçünü ve rejenerasyonunu artırdığı ifade edilmiştir (Ninomiya ve diğerleri, 2006; Teramoto ve diğerleri, 2003; Yarım ve diğerleri, 2017).

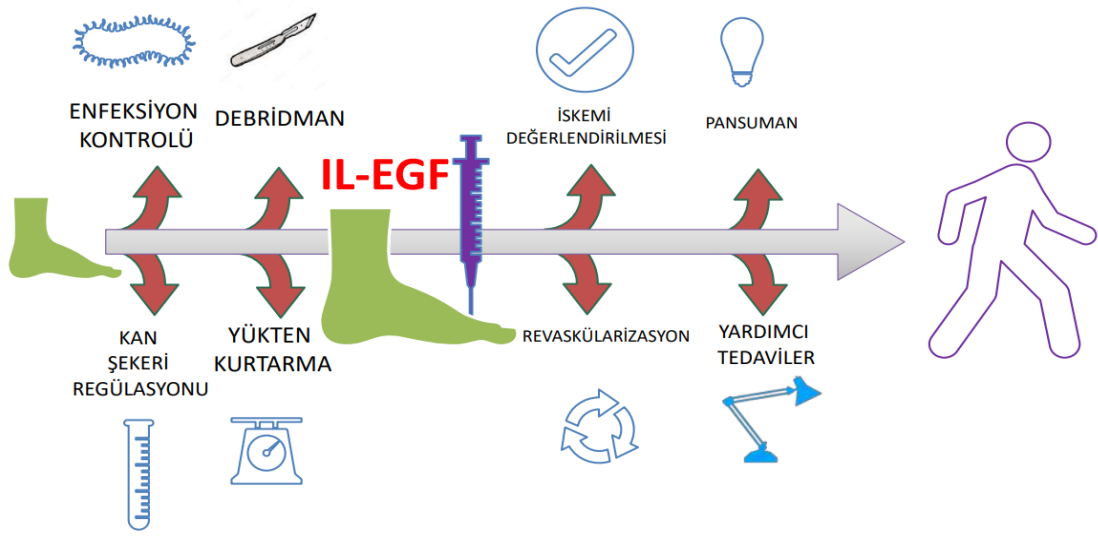
Büyüme faktörleriyle tedavi yara iyileşmesi için önemli bir engel olarak kabul edilen proteazlar tarafından parçalanmaya karşı hassastır. Aktif olan faktör, fibrinojen, makroglobulin veya albümin gibi moleküllere yakalanması veya bağlanması nedeniyle biyolojik aktivite için kullanılamayabilir. Bu sınırlamanın etkisini aşmaya yönelik strateji ise, bu müdahalenin rasyonelliğinin temelini oluşturan büyüme faktörünün istenilen bölgeye intralezyonel enjeksiyon olarak yapılmasıdır (Fernandez-Montequin ve diğerleri, 2009).

Diyabetik ayak ülseri olan hastalarda uygulanan EGF'nin ülser iyileşmesine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; tüm hastalarda ortalama  $23,6 \pm 3,8$  günde tam granülasyon yanıtı elde edildiği, kapanmanın tamamlanmasına kadar geçen sürenin ise  $44,3 \pm 8,9$  gün olduğu rapor edilmiştir (Fernandez-Montequin ve diğerleri, 2009).

EGF uygulanan hastalarda yapılan bir çalışmada, 36 lezyonun 33'ünde (%91.7) yara kapanması sağlandığı ve sonuçta düşük nüks oranları bulunduğu rapor edilmiştir. Standart tedavi protokolüne EGF eklendiğinde uzun dönemde tam yara iyileşmesi, düşük amputasyon ve nüks oranları elde edildiği bildirilmiştir (Kahraman ve diğerleri, 2019).

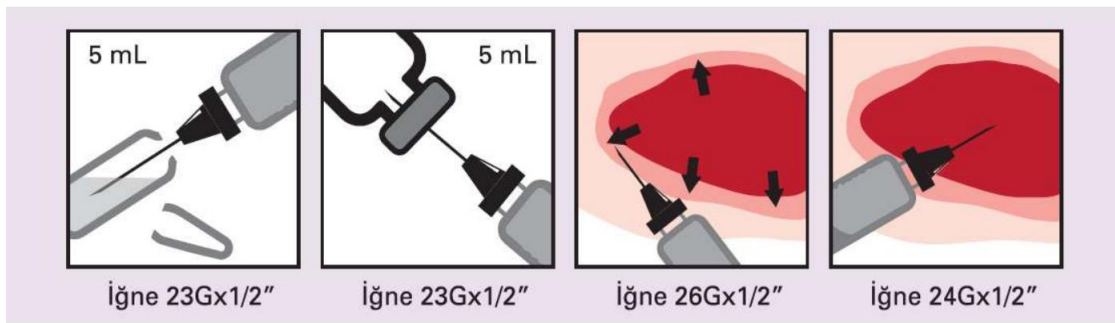
#### *EGF Uygulanması:*

Ülserler, EGF uygulamadan önce uygun bir şekilde ölü dokulardan temizlenmelidir. Basıncı bölgeler basınçtan kurtarılmalı ve düzenli bir glisemik kontrol için tedavi uygulanmalıdır. Ayrıca enfeksiyonun uygun bir biçimde tedavi edilmesi gerekmektedir (<https://titck.gov.tr/storage/kubKtAttachments/1400244c36846.pdf>).



**Şekil 9.** Epidermal Büyüme Faktörü uygulama süreci (klimik.org.tr)

EGF (rekombinant insan epidermal büyüme faktörü, rhEGF 75 µg), gangrensiz, osteomyeliti ve enfeksiyonu tedavi olmuş açık diyabetik ayak ülserleri bulunan hastalarının tedavisinde endikedir. EGF, perilezyonal ve intralezyonal enjeksiyon yoluyla uygulanır. İlaç, 2°C ile 8°C arasında buzdolabında saklanır ve açılıp sulandırıldıktan hemen sonra kullanılır. Haftada üç gün toplam 12 doz EGF uygulanan bir hastada tedavi 1 ayda tamamlanmaktadır Sosyal Güvenlik Kurumu sağlık uygulama tebliğine göre toplam tedavi süresi 12 haftadır (Ek: RG- 26/11/2016-29900/ 34 md. Yürürlük: 29/11/2016). (<https://titck.gov.tr/storage/kubKtAttachments/1400244c36846.pdf>).



**Şekil 10.** Epidermal büyüme faktörü uygulama şekli

<https://titck.gov.tr/storage/kubKtAttachments/1400244c36846.pdf>

Sosyal güvenlik Kurumu 06.2020 Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) 27. Madde c bendi 59. maddesinde “genel cerrahi veya plastik cerrahi uzman hekimleri tarafından düzenlenen 4 hafta süreli uzman hekim raporuna istinaden bu uzman hekimlerce reçete edilebilir. 4 haftalık tedavi sonunda tedavinin devam etmesi gerekliyse, baştaki kriterlerin yer aldığı, en az bir genel cerrahi veya plastik cerrahi uzmanının bulunduğu sağlık kurulu raporuna istinaden yine bu uzmanlar tarafından reçete edilir.” İbaresini 03.2023 Sağlık Uygulama Tebliği’nde “ikinci ya da üçüncü basamak resmi sağlık hizmeti sunucularında enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, kalp ve damar cerrahisi, ortopedi ve travmatoloji, plastik, rekonstrüktif ve estetik cerrahi, endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları veya genel cerrahi uzman hekimlerince düzenlenen 4 (dört) hafta süreli uzman hekim raporuna istinaden yine bu uzman hekimler tarafından 4 (dört) haftalık dozda reçete edilmesi halinde bedelleri Kurumca karşılanır.” (Madde 4.2.65/1) şeklinde değiştirilmiştir (<https://www.mevzuat.gov.tr/File/GeneratePdf?mevzuatNo=17229&mevzuatTur=Tebliğ&mevzuatTertip=5>).

### **2.5.9. Diyabetik Ayak ve Hemşirelik Yaklaşımları**

Diyabetik hastaların bakım, tedavi, eğitim ve danışmanlık hizmetinin tüm aşamalarında görev alan klinik ya da diyabet hemşireleri DAH’da da çeşitli rolleri vardır. Diyabetik ayağın önlenmesinde, geliştikten sonra tedavi ve bakımında, bununla birlikte iyileştikten sonra tekrarlayan (rekürren) ülserin önüne geçmede ve amputasyon sonrası bakım sürecinde önemli sorumluluklar üstlenmektedir (IWGDF, 2019; Avcu ve Yıldız, 2023).

DM hastalarında diyabetik ayağın oluşumunda en önemli nedenlerden biri olan nöropatinin değerlendirilip saptanması ve bunun yaratacağı bakım sorunlarına yönelik hastaların farkındalığının artırılması ve önleyici girişimlerin öğretilmesi önemli bir sorumluluktur (IWGDF, 2019; TEMD, 2022). Diyabetik nöropatilerin birçoğu asemptomatiktir. Bu sebeple diyabetik nöropatinin erken teşhisi için tarama önerilmektedir. Diyabetik nöropatinin değerlendirmesi öykü alma, tarama testi ve fiziksel muayaneyi içermelidir. Hemşireler; diyabetik ayak gelişmeden önce risk faktörlerini belirlemek için her kontrolde ayağa nöropati açısından değerlendirmelidir (Görgülü ve diğerleri, 2022). Tarama için basit testler olan duyu (Semmes-Weinstein monofilaman testi) ve vibrasyon testi (128

Hz diyapozon) kullanılır (IWGDF, 2019; TEMD, 2022; Boulton ve diğeri, 2004). Diyabetik nöropati tanısında gerekli ise elektrofizyolojik inceleme (Elektromiyelografi) yapılabilir (Görgülü ve diğeri, 2022).. Diyabetli ve ayaklarında duyu kaybı olan bireylerde, uygun olmayan ayakkabı giymek veya çıplak ayakla yürümek, ayak ülserasyonuna yol açan ayak travmasının başlıca nedenidir. Bu sebeple her hastada ayakkabı ve ayakkabı kullanma alışkanlıkları titizlikle incelenmelidir (IWGDF, 2019; TEMD, 2022).

Literatür incelendiğinde hemşirelerin %77'sinin diyabetli hastaların ayak muayenesini yapmadığı rapor edilmiştir (Kaya ve Karaca, 2018).

Nöropatiyi saptamada sorgulanması gereken semptomlardan biri de “nöropatik ağrı”dır. Hemşirelerin diyabetik nöropati ve nöropatik ağrı prevalansını ve öngörücü faktörlerini belirlemeleri ve ağrının diyabetli hastaların yaşam kalitesine etkisini değerlendirmeleri önemlidir. Hemşireler ağrıyı etkileyen belirleyicileri azaltarak diyabetli bireylerin yaşam kalitesini artırmaya çalışmalıdır (Cevik ve Olgun, 2022).

Diyabetli bireylerin tümü ayak ülserlerini ve ülser öncesi belirtileri nasıl tanıyacaklarını öğrenmeli ve sorunlar ortaya çıktığında atmaları gereken adımların farkında olmalıdır. Hemşireler, bireysel olarak veya küçük gruplarla, sürekli şekilde, periyodik pekiştirmelerle ve tercihen bir yöntem karışımı kullanarak yapılandırılmış eğitim sağlamalıdır. Diyabetli bireyin anlatılanları anlayıp anlamadığını, harekete geçmeye ve tavsiyeye uymaya motive olup olmadığını değerlendirmek gereklidir (Avcu ve Yıldız, 2023; IWGDF, 2019).

Diyabetli hasta ile ilk görüşmeyle birlikte tüm sistemler ve özellikle diyabetik ayak risk faktörleri yönünden değerlendirilmesi gerekir. Kapsamlı bir anamnez alınmasının ardından risk değerlendirme sınıflama sistemlerinden biri kullanılarak diyabetik ayak yarası risk skoru belirlenmelidir (IWGDF, 2019; Avcu ve Yıldız, 2023). Diyabetli ve ayak ülseri olan bir bireyde, ülserin özellikleri hakkında sağlık çalışanları arasındaki iletişim için ve diyabetik ayak ülserlerinin prognozunu tahminde katkı sağlayan SINBAD sınıflama sistemini kullanılmasını önermektedir (IWGDF, 2019). Yaranın iyileşmesi 1-4 haftada bir değerlendirilmelidir (Wang ve diğeri, 2020).

Multidisipliner iş birliği ile risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Diyabetik ayak yaraları riski açısından hastalar dermatolojik, vasküler, nörolojik ve kas iskelet sistemi muayenesi yapılarak alt ekstremiteleri değerlendirilmelidir (Avcu ve Yıldız, 2023; IWGDF, 2019).

Diyabetik ayak yaralarının önlenmesinde hasta ve hasta yakınının eğitimi oldukça

önemlidir (IWGDF, 2019; TEMD, 2022; ADA, 2023; Avcu ve Yıldız, 2023). Hasta eğitimi kendi kendine ayak muayenesi, cilt ve tırnak bakımı, ayakkabı ve çorap seçimi, günlük yaşam aktiviteleri gibi konular çerçevesinde verilebilir (Schaper ve diğerleri, 2020).

Hastaya verilen eğitimler bir kereyle sınırlı kalmamalı periyodik olarak tekrarlanmalıdır (Schaper ve diğerleri, 2020; Wang ve diğerleri, 2022). Ayrıca düzenli olarak ayak muayenesi açısından bir uzman tarafından değerlendirilmesi hakkında da bilgi verilmelidir. Eğitim sadece bireye değil ailesini de bakıma dahil edecek şekilde bütüncül olarak planlanmalıdır. Eğitim sonrasında birey ve ailesinin yeterli bilgiye ulaşma durumları ve diyabetik ayak yaralarından korunmaya yönelik davranışları uygulamaya yönelik motivasyonları değerlendirilmelidir (Schaper ve diğerleri, 2020; Wang ve diğerleri, 2022; Subrata, 2020).



## **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **3.1. Araştırmanın Tipi**

Bu araştırma, analitik tipte, tek gruplu öntest-sontest yarı deneysel bir çalışmadır.

### **3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı**

Araştırma Mart 2021-Kasım 2022 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi (PAÜ) Hastaneleri yara bakım ünitesi ve kalp damar cerrahisi polikliniğine başvuran Tip 1 ve Tip 2 DM'li hastalarda yapıldı.

### **3.3. Araştırmanın Evren ve Örneklemi**

Araştırmanın evrenini; PAÜ Hastaneleri yara bakım ünitesi ve kalp damar cerrahisi polikliniğine tedavi için başvuran diyabetik ayak tanılı Tip 1 ve Tip 2 DM'lu hastalar oluşturdu. Çalışmada, örnekleme yöntemi kullanılmayarak birimlerde EGF uygulanan tüm hastalara ulaşıldı.

### **3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri**

Araştırmaya, Tablo 8'de görüldüğü gibi diyabetik ayak yarası ve diyabetik nöropatisi olan, EGF tedavisi yapılan vb. kriterleri karşılayan hastalar dahil edilirken; EGF tedavisi tamamlanmayan hastalar dışlandı.

**Tablo 8.** Araştırmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri

Dahil edilme kriterleri	Dışlama kriterleri
Diyabetik ayak ülseri olan	EGF tedavisi tamamlanmayan
Diyabetik nöropatisi olan	Daha önce büyük ayak amputasyonu geçiren
EGF tedavisi uygulanan	
Çalışmaya katılmaya istekli	
18 yaşın üstünde	
İşitme ve konuşma problemi, kognitif bozukluğu olmayan hastalar	

### 3.5. Veri Toplama Araçları

Araştırma verileri “yapılandırılmış hasta bilgi formu”, “SINBAD Sınıflandırması” ve “LANSS Ağrı Ölçeği” ile toplanmıştır.

#### 3.5.1. Yapılandırılmış Hasta Bilgi Formu (Ek-1)

“Yapılandırılmış hasta bilgi formu” araştırmacı tarafından ilgili literatüre dayalı olarak geliştirildi (IWGDF, 2019; Prompers ve diğerleri, 2008; Schaper ve diğerleri, 2020; Tuyet ve diğerleri, 2009; Zhang ve diğerleri, 2021). Yapılandırılmış hasta soru formunun anlaşılabilirliği ve kapsam geçerliliği için üç hemşire öğretim üyesinin görüşleri alındı ve form öneriler doğrultusunda düzenlendi.

Bu form beş bölüm ve 24 soru içermektedir:

1. *Bölüm:* Sosyo-demografik özellikleri (yaşı, boyu, ağırlığı, BKİ, eğitim durumu, medeni hali, cinsiyeti, çalışma durumu ve yaşadığı yer) ile ilgili bilgileri elde etmek amacıyla 9 soru soruldu.

2. *Bölüm:* Sağlık durumları, alışkanlıkları ve diyabetle ilgili özelliklerini belirlemek için (sigara ve alkol içme durumu, tanılanmış başka kronik hastalık durumu, kullandığı ilaçlar, diyabet tanı yılı, özel ayakkabı kullanımı, diyabetik ayak yara süresi, önceki ayak yarası/ampütasyon /vasküler cerrahi öyküsü) 10 soru soruldu.

3. *Bölüm:* Laboratuvar bulguları (hemogram, biyokimya vb) bulunmaktadır.

4. *Bölüm:* EGF’ye yönelik bilgileri (başlama tarihi, bitiş tarihi, uygulanan toplam doz) içeren toplam üç soru bulunmaktadır.

5. Bölüm: Ayak muayenesi (vasküler durum değerlendirmesi ve periferik nöropati muayenesi) ile elde edilen bulgular bu bölüme kaydedildi.

### 3.5.2. SINBAD Sınıflandırması (Ek-2)

SINBAD sınıflama sistemi, diyabetik ayak ülserinin değerlendirilmesinde sağlık çalışanları arasında doğru iletişimin sağlanması için önerilmektedir (Schaper ve diğerleri, 2019). Bu sistem, Ince ve arkadaşları tarafından (2008) SAD skorunun basitleştirilmesi ile geliştirilmiştir. Bu sınıflandırma, günümüzde ayak ülseri muayenesinde gerekli tüm kriterleri karşılayan tek sınıflandırma sistemi olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle ülserin iyileşmesi ya da amputasyon tahmini için geçerli-güvenilir, kanıt değeri yüksek ve kullanımı kolay bir yöntem olarak önerilmektedir (Ince ve diğerleri, 2008; Monterio-Soares ve diğerleri, 2020; Venkataramana ve diğerleri, 2020; Shukla ve Mishra, 2022; Ha Van ve diğerleri, 2023). SINBAD sınıflandırma sisteminde ülserin özellikleri (yeri, genişlik, derinlik, enfeksiyon, iskemi ve nöropati) 0 veya 1 puan olarak (maks: 6 puan) derecelendirilir. Bu skorlamada  $\geq 3$  puan prognozu kötü ve riskli diyabetik ayak olarak değerlendirilir.

### 3.5.3. LANSS Ağrı Ölçeği (Ek-3)

LANSS Ağrı Ölçeği ( Leeds Assessment Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale): Bennett, (2001) tarafından geliştirilen ve Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Yücel ve diğerleri (2004) tarafından yapılan bir ölçektir. LANSS ağrı ölçeği, nöropatik ağrı ile nosiseptif ağrının ayırıcı tanısında, yatak başında uygulanabilecek yararlı bir test olarak önerilmektedir (Hayta ve Hizmetli, 2012). Bu skala “ağrı anketi” ve “duyu değerlendirmesi” olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde, ağrı özelliklerinin sorgulandığı beş soruyu içermektedir, Diğer ikisi allodini ve iğne batmaları (pin-prick) testini içeren duyu muayeneye yöneliktir. Bu skala 0-24 arasında puanlanmakta, 12 ve üstü puan nöropatik ağrıyı düşündürmektedir. Ölçeğin duyarlılığı %89,9, özgüllüğü ise %94,2’dir. Kappa değeri 0,84’tür (Bennett, 2001).

### 3.6. Verilerin Toplanması

Veriler, hastanın hekimi tarafından diyabetik ayak tedavi protokolüne uygun olarak yapılan yara tedavisi ve uygulanan EGF tedavisinden önce “ön test” ve EGF tedavisi tamamlanan hastalarda bir ay sonra “son test” olarak elde edildi.

#### 3.6.1. Yapılandırılmış Hasta Bilgi Formunun Doldurulması

Yapılandırılmış hasta bilgi formundaki “bölüm-1 ve bölüm-2” araştırmacı tarafından hastalara yüz yüze sorularak, “bölüm-3 ve bölüm-4” ise hasta dosyasından dolduruldu. Formda bulunan “laboratuvar bulguları”, “vasküler durum değerlendirmesi” ve “periferik nöropati muayenesi” EGF uygulanmadan önce ve EGF uygulaması tamamlandıktan bir ay sonra değerlendirildi. Formun “bölüm-5”te yer alan *vasküler durum değerlendirmesi* hastanın posterior tibial ve dorsalis pedis nabızlarının palpasyonu yapılarak “alınıyor” ya da “alınmıyor” olarak kaydedildi. *Periferik nöropati muayenesi* ise; a) Semmes-Weinstein Monofilament Testi ile ayaktaki “basınç duyusu” değerlendirildi. b) Turning Testi Uygulaması ile ayaktaki “titreşim duyusu” değerlendirildi.

##### *Periferik Nöropati Testlerinin Uygulanması;*

a) Semmes-Weinstein Monofilament Testi: Araştırmacı tarafından test ayakta uygulanmadan önce, üst kolda denenerek hastanın neyi deneyimleyeceğini algılaması sağlandı. İşlem sırasında hastadan gözlerini kapatması istendi. Monofilamente 10 gr basınç uygulanarak, ayağın plantar ve dorsalinde yer alan belirli noktalara (her bir ayakta 1., 3. ve 5. metatars başları ve distal hallux’un plantar yüzeyi) yaklaşık 2 sn dokunduruldu. Hastadan hangi ayak olduğu (sağ/sol ayak) ve monofilamentin basıncını hissedip hissetmediği (evet/hayır) bir kez soruldu (Şekil 2.) (Boulton ve diğerleri, 2008). Her bir ayak için üç gerçek ve üç sahte uygulama yapıldı. Uygulama sonucunda hasta üç sorudan ikisine evet cevabı verirse “basınç duyusu var”, eğer üç sorudan ikisine veya üçüne de hayır cevabını verirse “basınç duyusu yok” olarak tanımlandı. Monofilament ülserli ve kalluslu alanlara uygulanmadı (Miranda-Palma ve diğerleri, 2005).

b) Turning Testi: Bu testte ayaktaki “titreşim (=vibrasyon) duyusu”nu değerlendirmek için 128 Hz diapozon kullanıldı (Şekil 4). Araştırmacı, diyapozonun kollarını birbirine

çarpacak şekilde sert bir yere vurarak titreştirdikten sonra, hastanın altında koyarak neyi deneyimleyeceğini algılamasını sağladı. Araştırmacı, hastaya gözlerini kapatmasını söyledikten sonra titreştirilmiş diyapozonu hastanın ayağının ülserin ve nasırın olmadığı bir kemiğin üzerine (ayak başparmaklarının dorsal yüzü, malleoller, vb) dik şekilde koyarak titreşimi algılayıp algılamadığını sordu. Algılıyorsa, hangi ayak olduğunu (sağ/sol) belirtmesi ve titreşimin sonlandığı anı söylemesini istedi. Her bir ayak için üç gerçek üç sahte uygulama yaptı. Bu süre sağlıklı gençlerde 20 saniye kadardır. Ancak yaş ilerledikçe alt ekstremitelerde vibrasyon süresi kısaldığından, hasta üç gerçek uygulamanın ikisinde titreşimi 10 saniye süreyle hissederse algılama var, 10 saniyeden kısa hissederse/hissetmezse algılama yok olarak değerlendirdi (IWGDF, 2019).

Yapılan muayene sonucunda; monofilament ve turning testlerinin ikisinde de duyu saptanamadıysa = “nöropati var” olarak değerlendirildi. Ancak her iki testten bir tanesinde ya da ikisinde de duyu saptandı ise = ”nöropati yok” olarak değerlendirildi (ADA, 2022; Boulton ve diğerleri, 2008; IWGDF, 2019; Toklu, 2015; Wu ve diğerleri, 2007).

### 3.6.2. SINBAD Sınıflandırma Sisteminin Uygulanması

SINBAD Sınıflandırma Sistemi (Tablo 6) araştırmacı tarafından ön test ve son test olarak uygulandı. Bu testte;

- ülserin yerleşimi “orta ve arka ayaktaysa”,
- iskemi “posterior tibial ve dorsalis pedis nabız alınamıyorsa”,
- nöropati “monofilament testi ve turning testi ile nöropati varsa”
- bakteriyel enfeksiyon “enfeksiyon belirtileri varsa ve kültür sonucu pozitifse”
- ülserin alanı “ $\geq 1 \text{ cm}^2$  ise”
- ülserin derinliği “tendon, kas ya da daha derin tutulum varsa”

1 puan  
verildi

Bu skorlamada  $\geq 3$  puan alan hastaların prognozu kötü ve riskli diyabetik ayak olarak değerlendirildi (Ince ve diğerleri, 2008).

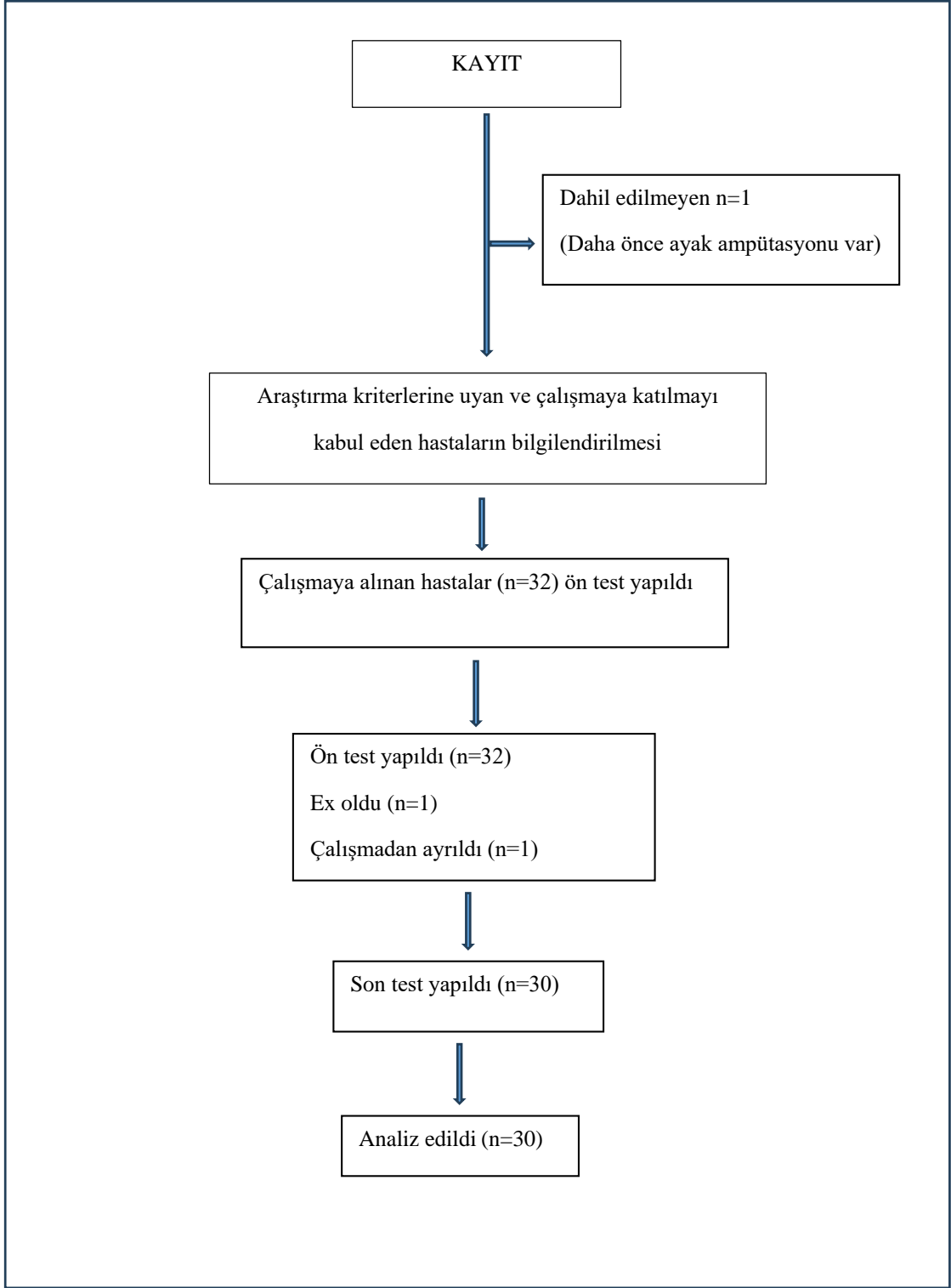
### 3.6.3. LANSS Ağrı Ölçeğinin Uygulanması

Hastalardan, LANSS ağrı ölçeğinin ilk bölümünde yer alan beş soruya “evet” ve “hayır” seçeneklerinden birine cevap vermeleri istendi. Evet dediğinde birinci sorudan 5 puan, ikinci sorudan 5 puan, üçüncü sorudan 3 puan, dördüncü sorudan 2 puan ve beşinci sorudan 1 puan aldı. Ancak “hayır” dediğinde 0 puan verildi.

Ölçeğin ikinci bölümünde yer alan duyu değerlendirmesi allodini ve pin prick testi (PPT) ile yapıldı. Araştırmacı, allodini (hafif dokunma hissi) testi için, hastanın gözlerini kapatmasını söyleyerek, önce ayağında ağrılı olmayan sonra da ağrılı olan bölgesine pamuk parçası ile hafifçe değdirerek “dokunma”yı hissedip hissetmediğini sordu. Eğer ağrılı olmayan bölgede duyu normal ancak ağrılı bölgede ağrı veya hoş olmayan bir his (karıncalanma, sızlama) oluşuyor ise “allodini var” olarak değerlendirdi. İki bölgede de eşit his varsa “hayır” 0 puan, ağrılı bölgede allodini varsa 5 puan verildi.

Pin prick testi için (keskin dokunma hissi); araştırmacı hastanın gözlerini kapatmasını söyleyerek, 23 G (mavi) bir iğnenin ucu ile hastanın ayağında önce ağrılı olmayan sonra da ağrılı bölgesindeki cilde nazikçe dokundurarak (delmeden) iki bölgede dokunmayı hissedip hissetmediğini sordu. Eğer ağrısız bölgede keskin bir batma hissi alınırken ağrılı bölgede farklı bir his varsa PPT değişmiştir. İki bölgede de eşit his varsa “hayır” 0 puan, ağrılı bölgede PPT değişmiş ise 5 puan verildi.

LANSS ağrı ölçeğinden alınabilecek toplam puan 0-24 arasında değişmektedir. Değerlendirmede <12 puan=nöropatik ağrı yok, ≥12 puan=nöropatik ağrı var olduğunu göstermektedir (Bennett, 2001; Yücel ve diğerleri, 2004).



Şekil 11. Araştırma akış diyagramı

### 3.7. Verilerin Değerlendirilmesi / İstatistiksel Analiz

Araştırmadan elde edilen verilerin analizi Statistical Package for Social Sciences for Windows 27.0 (SPSS) paket programında gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi.

Öncelikli olarak araştırma sürecinde elde edilen verilere, hangi testlerin kullanılabileceğine karar verilebilmesi için Shapiro-Wilk normallik analizi yapıldı. Mevcut verilerin normal dağılmadığına ilişkin bulgular elde edildi ( $p < .01$ ). Böylece araştırma sürecinde elde edilen verilerin derinlemesine analizinde parametrik olmayan testler kullanıldı (Kul, 2014).

Parametrik olmayan ve mevcut çalışmada ele alınan fark testleri Wilcoxon Testi ile Mann-Whitney U Testi ve Kruskal-Wallis H Testi iken değişkenler arasındaki ilişkileri baz alan ilişki testleri Spearman Sıra Korelasyonu, Mc Nemar Testi ve Ki-Kare Testi ile gerçekleştirildi (Kul, 2014).

Veriler %95 güven aralığında  $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı kabul edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak 0.05 alındı.

### 3.8. Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın yapılabilmesi için PAÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (E.60116787-020-14600) (Ek 4) ve çalışmanın yürütüleceği PAÜ Hastaneleri yara bakım ünitesi ve kalp damar cerrahisi polikliniğinden yazılı izin (Tarih: 15 Mart 2021, E-31987) (Ek 5) alındı. LANSS ağrı ölçeğinin türkçe güvenilirlik ve geçerliğini yapan Prof. Dr. Ayşen YÜCEL'den kullanım izni (Tarih:08.03.2021) (Ek 6) alındı. Örnekleme oluşturan her hastaya araştırma hakkında bilgi verilip bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun doldurulması istendi. Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

### **3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları**

Çalışma PAÜ Hastanelerine diyabetik ayak ülseri nedeniyle başvuran ve EGF uygulanan 30 hasta ile sınırlı kalmıştır.



## 4. BULGULAR

Hastaneye başvuran EGF uygulanan diyabetik ayak tanılı hastalarda nöropatinin değerlendirilmesi amacıyla analitik tipte, tek gruplu öntest-sontest yarı deneysel gerçekleştirilen bu çalışmada elde edilen bulgular tablolar halinde sunulmuştur. Nöropati bulgusu çeşitli değişkenler ekseninde incelendi. Çalışmada tüm ölçek skorları sosyodemografik değişkenler ve klinik özellikler açısından değerlendirildi.

**Tablo 9.** Katılımcıların sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı (n=30)

Özellik		n	%
Yaş	60,1±12.9(Min:23yıl-Mak:90yıl)		
Boy	169,4±8.3(Min:150cm-Mak:186cm)		
Ağırlığı	83,6±17,4(Min:45kg-Mak:120kg)		
BKİ grup	<18,5	1	3,3
	18,5-24,9	7	23,3
	25-29,9	10	33,3
	30-39,9	11	36,7
	≥40	1	3,3
Cinsiyet	Kadın	5	16,7
	Erkek	25	83,3
Medeni durum	Evli	23	76,7
	Bekar	7	23,3
Eğitim durumu	Okuryazar değil	1	3,3
	İlkokul	22	73,3
	Ortaöğretim	4	13,3
	Yükseköğretim	3	10,0
Yaşanılan yer	İl	15	50,0
	İlçe	9	30,0
	Köy	6	20,0
Çalışma durumu	Çalışıyor	6	20,0
	Emekli	14	46,7
	Ev hanımı	6	20,0
	Çalışmıyor	4	13,3

Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri incelendiğinde; yaş ortalamalarının 60,1±12.9, ağırlık ortalamasının 83,6±17,4 kg ve %40'ının obez/morbid obez olduğu tespit edildi. Katılımcıların %83,3'ü erkek, %76,7'si evli, %73,3'ü ilkökul mezunu, %50,0'si il merkezinde yaşamakta ve %46,7'sinin emekli olduğu belirlendi (Tablo 9).

**Tablo 10.** Katılımcıların alışkanlıklarının dağılımı (n=30)

Alışkanlıkları		n	%
Sigara	İçiyor	2	6,6
	Hiç içmemiş	23	76,7
	Bırakmış	5	16,7
Alkol	İçiyor	4	13,3
	Hiç içmemiş	26	86,7
	Bırakmış	0	0,0

Katılımcıların büyük çoğunluğunun hiç sigara (%76,7) ve alkol (%86,7) içmediği saptandı (Tablo 10).

**Tablo 11.** Katılımcıların hastalık, tanı ve tedavi özelliklerinin dağılımı (n=30)

Özellik		n	%
Diyabet tedavi şekli	Diyet ve egzersiz	1	3,4
	OAD	6	20,0
	İnsülin	10	33,3
	İnsülin+OAD	13	43,3
Diyabet dışında ek hastalık	Var	12	40,0
	Yok	18	60,0
Önceki ayak yarası öyküsü	Var	14	46,7
	Yok	16	53,3
Geçmişte amputasyon öyküsü	Var	10	33,3
	Yok	20	66,7
Vasküler cerrahi öyküsü	Var	14	46,7
	Yok	16	53,3
Diyabet yılı	17.37±10,93 (Min:2 yıl- Mak: 45 yıl)		
Diyabetik ayak süresi	218.83±279,04 (Min:7 gün- Mak: 1095 gün)		

Katılımcıların hastalık, tanı ve tedavi özellikleri incelendiğinde; diyabet yılı 17.37±10,93 yıl, diyabetik ayak süresi 218.83±279,04 gün, %43,3'nin İnsülin+OAD ile tedavi edildiği, %40'ında diyabet dışında ek hastalık var olduğu, %46,7'sinde önceden ayak yarası öyküsü olduğu, %33,3'ünde geçmişte amputasyon öyküsü olduğu, %46,7'sinde vasküler cerrahi öyküsü varlığı belirlendi (Tablo 11).

**Tablo 12.** Katılımcıların ön-test ve son-test SİMBAD skoru ve LANSS ağrı ölçeği puan dağılımı (n=30)

Ölçekler		Ön test n (%)	Son test n (%)
SİMBAD skoru	<3 puan	15 (50)	30 (100)
	≥3 puan	15 (50)	0 (0)
LANSS ölçek puanı	<12 puan	10 (33,3)	18 (60,0)
	≥12 puan	20 (66,7)	12 (40,0)

Katılımcıların SİMBAD skoru ve LANSS ağrı ölçeği puan dağılımı görülmektedir. Ön testte SİMBAD skoru ≥3 puan olup, ayak ülseri prognozu kötü olan bireylerin oranı %50 iken, son testte bu oranın %0 olduğu saptandı. Ön testte LANSS ölçek puanı ≥12 olup, nöropatik ağrısı mevcut olan bireylerin oranı %66,7 iken, son testte bu oran %40 bulundu (Tablo 12).

**Tablo 13.** Katılımcıların ön-test ve son-test ayak muayene bulgularının dağılımı (n=30)

Risk faktörleri		Ön test n (%)	Son test n (%)
Monofilament ile koruyucu duyu	Saptanamadı	30 (100)	16 (53,3)
	Saptandı	0 (0)	<b>14 (46,7)</b>
Diapozon ile vibrasyon	Saptanamadı	30 (100)	17 (56,7)
	Saptandı	0 (0)	<b>13 (43,3)</b>
Posterior tibial nabız	Alınamadı	3 (10,0)	3 (10,0)
	Alındı	27 (90,0)	27 (90,0)
Dorsal pedal nabız	Alınamadı	2 (6,7)	2 (6,7)
	Alındı	28 (93,3)	28 (93,3)
Nöropati	Var	30 (100)	17 (56,7)
	Yok	0 (0)	<b>13 (43,3)</b>

Katılımcıların ayak yarısı risk faktörlerinin (ayak muayene sonucu elde edilen) dağılımı incelendiğinde; EGF tedavisi tamamlandıktan bir ay sonra uygulanan son testte monofilament ile koruyucu duyu saptanamayanların oranı %53,3, diapozon ile vibrasyon saptanamayanların oranı %56,7'dir. Son testte posterior tibial nabız alınanların oranı %90 ve dorsal pedal nabız alınanların oranı %93,3 olduğu belirlendi. Nöropati, ön testte katılımcıların %100'ünde varken, bu oran son testte %56,7 tespit edildi (Tablo 13).

**Tablo 14.** Katılımcıların laboratuvar bulguları ve ölçek puanı değişkenlerinde ön test ve son test değerlerinin karşılaştırılması (n=30)

		Birinci Çeyrek	Medyan	Üçüncü Çeyrek	Min	Max	z	p
HbA1c	Ön Test	7.05	8.35	10.65	5.20	14.50	-3.14	<b>.00</b>
	Son Test	6.70	7.50	8.90	5.40	10.70		
Hemoglobin	Ön Test	9.78	11.30	13.20	1.90	15.40	-1.16	.24
	Son Test	10.58	11.75	13.50	8.20	15.90		
Lökosit	Ön Test	6.39	8.58	11.48	1.05	18.52	-.38	.69
	Son Test	7.33	8.76	10.13	4.48	15.14		
Eritrosit	Ön Test	3.54	4.36	4.72	3.25	5.07	-1.00	.31
	Son Test	3.87	4.19	4.76	3.13	5.46		
Kolesterol	Ön Test	112.50	149.00	180.50	85.00	254.00	-.20	.83
	Son Test	119.75	151.00	180.25	71.00	250.00		
Trigliserid	Ön Test	117.75	147.00	180.00	50.00	742.00	-1.62	.10
	Son Test	110.75	131.50	183.75	55.00	650.00		
HDL	Ön Test	29.75	34.00	42.25	12.00	52.00	-1.83	.06
	Son Test	30.00	34.00	44.00	21.00	65.00		
LDL	Ön Test	68.25	90.00	111.25	30.00	169.00	-.03	.97
	Son Test	63.75	89.00	118.00	29.00	171.00		
CRP	Ön Test	3.14	9.11	20.06	.16	110.00	-1.84	.07
	Son Test	2.26	5.11	13.96	.18	223.00		
SINBAD	Ön Test	2.00	2.50	3.00	1.00	4.00	-4.83	<b>.00</b>
	Son Test	1.00	1.00	1.00	.00	2.00		
LANSS	Ön Test	3.25	15.00	16.00	.00	24.00	-2.64	<b>.01</b>
	Son Test	1.00	8.50	15.00	.00	18.00		

z: Wilcoxon Sıralı İşaretler Testi

Tablo 14, araştırmada kullanılan değişkenlerin EGF kullanımı önce ve sonrasında ne derece farklılaştığını sunmaktadır. Buna göre; EGF kullanımı HbA1c, SINBAD ve LANSS düzeyinde anlamlı farklılıklar sağlamıştır ( $Z_{HbA1c}=-3.14$ ,  $p=.00$ ;  $Z_{SINBAD}=-4.83$ ,  $p=.00$ ;  $Z_{LANSS}=-2.64$ ,  $p=.01$ ). Böylece son testte HbA1c, SINBAD ve LANSS değerleri anlamlı olarak azalmıştır (Tablo 14).

**Tablo 15.** Katılımcıların son test nöropati durumlarına göre ölçeklerden aldıkları skorların karşılaştırılması (n=30)

Son Test Nöropati		N	$\bar{x}$	ss	Medyan	z	U	p
SINBAD	Var	12	1.17	0.39	2.00	-2.64	56.50	<b>.01</b>
Son Test Skoru	Yok	18	0.94	0.73	1.00			
LANSS	Var	12	15.08	1.88	15.50	-3.20	34.50	<b>.00</b>
Son Test Skoru	Yok	18	3.44	3.94	1.50			

U: Mann-Whitney U testi

Araştırma sürecinin sonunda gerçekleştirilen ölçümlerden SINBAD ve LANSS skorlarının nöropatiye göre farklılaşıp farklılaşmadığını gösteren tabloda her iki skorda da anlamlı farklılıklar belirlendi ( $U_{SINBAD}=56.50$ ,  $p=.01$ ;  $U_{LANSS}=34.50$ ,  $p=.00$ ). Buna göre; nöropatisi mevcut olan katılımcıların SINBAD sınıflaması ve LANSS ağrı ölçeği açısından anlamlı olarak daha yüksek skorlara sahip olduğu görüldü (Tablo 15).

**Tablo 16.** Katılımcıların nöropati durumunun ön test ve son test sonuçlarının karşılaştırılması (n=30)

		Son Test Nöropati		p
		Var	Yok	
Ön Test Nöropati	Var	17	13	<b>.00</b>
	Yok	0	0	

McNemar Testi

Tablo 16, nöropati durumunun EGF öncesi ve sonrası ne derece farklılaştığını göstermektedir. Elde edilen bulgulara göre EGF kullanımı nöropatiyi anlamlı düzeyde iyileştirmektedir ( $p<.00$ ). Yapılan analiz, ön test ve son test durumundaki farklılığı ortaya koyarken skorlardaki anlamlı farklılaşma, EGF'nin etkin rolünü göstermektedir (Tablo 16).

**Tablo 17.** Katılımcıların araştırmada kullanılan nöropati muayene sonucu ve ayak nabızı değişkenlerinde ön test ve son test değerlerinin karşılaştırılması (n=30)

		Monofilament ile duyu son test		p
		Saptanamadı	Saptandı	
Monofilament ile duyu ön test	Saptanamadı	16	14	<b>.00</b>
	Saptandı	0	0	
		Vibrasyon son test		p
		Saptanamadı	Saptandı	
Vibrasyon ön test	Saptanamadı	17	13	<b>.00</b>
	Saptandı	0	0	
		Posterior tibial nabız son test		p
		Alınamadı	Alındı	
Posterior tibial nabız ön test	Alınamadı	2	1	1.00
	Alındı	1	26	
		Dorsal pedial nabız son test		p
		Alınamadı	Alındı	
Dorsal pedial nabız ön test	Alınamadı	1	1	1.00
	Alındı	1	27	

McNemar Testi

Araştırmada kullanılan kategorik değişkenlerin ön test ve son testte ne düzeyde değiştiğini gösteren Tablo 17, monofilament ile duyu ve vibrasyon testinde anlamlı farklılıkların olduğunu kanıtlamaktadır ( $p < .01$ ). Buna göre; EGF kullanımı monofilament ile duyu ve vibrasyon saptanamayanların oranını anlamlı düzeyde azaltırken posterior tibial arter nabzı ve dorsal pedial arter nabzın alımında anlamlı bir etki oluşturmamıştır (Tablo 17).



## 5. TARTIŞMA

Hastaneye başvuran ve diyabetik ayak tanısı alan hastalarda, EGF uygulamasının nöropatiye etkisinin değerlendirildiği bu çalışmada elde edilen bulgular aşağıda tartışılmıştır.

Araştırmaya katılanların sosyo-demografik özellikleri ve alışkanlıklarına bakıldığında; yaş ortalaması  $60,1\pm 12,9$ , ağırlık ortalaması  $83,6\pm 17,4$  kg ve beşte ikisinin obez / morbid obez olduğu saptandı. Katılımcıların büyük çoğunluğunun erkek, evli, ilkokul mezunu olduğu, yarısının il merkezinde yaşadığı ve emekli olduğu belirlendi. Diyabetik ayak ülseri konulu çalışmalarda, özellikle erkeklerin çoğunluğu oluşturduğu bildirilmektedir (Fernandez-Montequín ve diğerleri, 2009; Shukla ve Mishra, 2022; Venkataramana ve diğerleri, 2020).

Katılımcıların  $17,37\pm 10,93$  yıldır diyabetli ve  $218,83\pm 279,04$  gündür ayaklarında ülser olduğu saptandı. Yaklaşık yarısında, önceden hem ayak yarası hem de vasküler cerrahi öyküsünün olduğu ve beşte ikisinde ise geçmişte amputasyon uygulandığı belirlendi. Diyabetik ayak ülseri ile ilgili çalışmalarda, katılımcıların diyabetik ayak ülseri özelliklerinin benzerlik gösterdiği belirlenmiştir (Fernandez-Montequín ve diğerleri, 2009; Shukla ve Mishra, 2022; Venkataramana ve diğerleri, 2020). Diyabetik ayak süresinin uzun olması, ayaktaki ülselerin geç farkedilmesi, sağlık kuruluşuna gitmekte geç kalınması ve rutin diyabet kontrollerinde nöropati ve ayak muayenesine gerekli önemin verilmemesi ile ilişkili olabilir.

Literatürde diyabetik ayağın prognozunu SINBAD skoru ile inceleyen çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda ortak bulgu, hastaneye başvurularda SINBAD skoruna göre diyabetik ayak prognozunun çoğunluğunun kötü olduğu yönündedir (Ha Van ve diğerleri, 2023; Holman ve diğerleri 2014; Venkataramana ve diğerleri, 2020; Shukla ve Mishra, 2022). Bu çalışmalar; Ha Van ve diğerlerinin (2023) (n=537) hastaların %39'unda; Venkataramana ve diğerlerinin (2020) (n=120) %79,2'sinde; Shukla ve Mishra'nın (2022) (n=100) %56'sında; Holman ve diğerlerinin (2014) %53,1'nde yüksek SINBAD skoru olduğu yani diyabetik ayak prognozunun kötü olduğu rapor edilmiştir. Ancak, **EGF uygulamasından** önce ve uygulama tamamlandıktan sonra yaranın prognozunu SINBAD skoru ile değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada, katılımcıların SINBAD

skoruna göre, EGF uygulamasından önce (ön testte) yarısının ayak ülseri prognozu kötü iken, son testte hepsinin prognozu iyiydi. EGF kullanımıyla birlikte katılımcıların diyabetik ayak ülseri prognozunun iyi olması, EGF'nin etkinliğini göstermektedir. DAÜ olan hastalarda EGF'nin ülser iyileşmesi üzerine etkisinin incelendiği çalışmalara bakıldığında EGF uygulanasının ülser iyileştirmede istatistiki olarak anlamlı düzeyde etkili olduğu bildirilmiştir (Aktaş ve diğerleri, 2016; Bartın ve Okut, 2022; Baykan ve Kara, 2022; Çetinkaya ve diğerleri, 2020; Çifci ve diğerleri, 2018; Dumantepe ve diğerleri, 2015; Fernandez-Montequin ve diğerleri, 2007; Fernandez-Montequin ve diğerleri, 2009; Gomez-Villa ve diğerleri, 2014; Gökşin ve Çayır, 2022; İlkeli ve diğerleri, 2022; Kahraman ve diğerleri, 2019; Özker, 2023).

Bu çalışmada nöropatik ağrı bulgusu, LANSS ağrı ölçek puanına göre değerlendirildiğinde; ön testte büyük çoğunluğunun nöropatik ağrısı varken, son testte bu oran beşte ikiye geriledi. Bu sonuç, EGF'nin nöropatik ağrı üzerinde de etkin olduğunu açıklamaktadır. Diyabetik ayakta nöropatik ağrıyı LANSS ağrı ölçeği ile değerlendiren çalışmalar incelendiğinde: LANSS skoru DAU grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir ( $p=0.04$ ) (Yunus ve Rajbhandari, 2011). Literatürde EGF uygulanmadan önce ve sonra nöropatik ağrının LANSS ölçeği ile değerlendirildiği çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmaya katılan bireylerde SINBAD ve LANSS değerleri EGF uygulamasından önce ve sonra karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı saptandı (SINBAD  $p=.00$ ; LANSS  $p=.01$ ). Bu durum hastalar açısından olumlu bir gelişmedir.

Katılımcıların hastaneye başvurduğunda (ön test) ölçülen HbA1c düzeyleri ile tedavi bittikten bir ay sonra (son test) ölçülen HbA1c değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı saptandı ( $p=.00$ ). HbA1c düzeylerindeki azalmada, hastaların EGF tedavisi boyunca haftada 3 gün hastaneye gelmesiyle sağlık profesyonellerinin kan şekeri kontrolünün önemini hatırlatmasının etkili olabileceği düşünülmektedir. Literatürde, HbA1c düzeylerindeki düşüşün, diyabetik ayak ülserinin prognozunun (IWGDF, 2019; TEMD, 2022) ve nöropatik ağrının iyileşmesine (Boulton ve diğerleri, 2004; Oyibo ve diğerleri, 2002; Tesfaye ve diğerleri, 2011) katkı sağladığı bildirilmektedir. EGF öncesi ve sonrası HbA1c değerine bakılan çalışmaya rastlanmamıştır. EGF öncesi HbA1c değerine bakılan çalışmalarda ortalama değer  $8.6\pm 1.9$  (Gökşin ve Çayır, 2022),  $7.91 \pm 1.12$  (Dumantepe ve diğerleri, 2015) olduğu belirtilmiştir.

Sonuç olarak, SINBAD ve LANSS değerlerindeki olumlu yöndeki değişimde; hastanın hekimi tarafından diyabetik ayak tedavi protokolüne uygun olarak yapılan temel yara tedavisinin (*yeterli ve uygun debridman, ayağı yükten koruma, enfeksiyon kontrolü ve glisemik kontrol*) yanı sıra EGF tedavisinin etkili olduğu düşünülmektedir.

Katılımcıların SINBAD ve LANSS ölçek skorlarında nöropatiye göre değişiklik olup olmadığına bakıldığında her iki skorda da anlamlı farklılıklar gözlemlendi (sırasıyla  $p=0,01$ ;  $p=0,00$ ). Buna göre; EGF sonrası nöropatisi olmayan bireylerin diyabetik ayak ülseri prognozunun daha iyi olduğu görüldü. Nöropatik ağrı şiddetleri incelendiğinde de, nöropatisi olmayan katılımcıların bu ağrıyı daha az yaşadığı sonucuna ulaşıldı. Bu sonuçlar hastalar için olumlu bir gelişmedir. Literatür incelendiğinde, EGF öncesi ve sonrası SINBAD ve LANSS skorlarının nöropati ile karşılaştırıldığı çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmaya diyabetik ayak ülseri ve nöropatisi olan ve EGF tedavisi uygulanan 30 hasta alındı. Bu hastaların EGF tedavisi sonrasında yarısına yakınında nöropatinin olmadığı saptandı. Diğer bir ifadeyle son testte, yarısına yakınında monofilament ile koruyucu duyu ve diapozon ile vibrasyon duyusunun algılandığı belirlendi. Buna göre, diyabetik ayak ülseri olan bireylerde EGF kullanımı ile nöropati üzerinde istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark olduğu görüldü ( $p=0,00$ ).

EGF'nin nörolojik sisteme etkileri üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde; EGF, merkezi sinir sisteminde, nöronların hayatta kalmasına ve farklılaşmasına katkıda bulunduğu belirtilmektedir (Ferrari ve diğerleri, 1991; Morrison ve diğerleri, 1987). Ratlarda yapılan bir çalışmada serebral iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı aktif EGFR'nin apoptozun engellenmesi ve nöron hasarının iyileşmesine katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (Tang ve diğerleri, 2018). İskemik beyin hasarı modellerinde EGF infüzyonunun hasarlı bölgede nöron çoğalmasını, yeni nöron göçünü ve rejenerasyonunu artırdığı ifade edilmiştir (Ninomiya ve diğerleri, 2006; Teramoto ve diğerleri, 2003; Yarım ve diğerleri, 2017). Katılımcıların EGF sonrası nöropati bulgusundaki anlamlı farklılaşma, EGF'nin nöropati üzerine etkili olduğunu göstermektedir. EGF kullanımının nöropatiye etkisinin bakıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. DAÜ olan bireylerde nöropatiyi değerlendiren çalışmalara bakıldığında yüksek oranda nöropati bulgusunun tespit edildiği bildirilmiştir (Holman ve diğerleri, 2014). Holman ve diğerleri (2014) 23 merkezde yaptığı çalışmada ( $n=541$ ) hastaların %84'ünde nöropati, %37,9'unun ayağında iskemi olduğunu bildirmiştir. EGF uygulamasından önce nöropatiye bakılan çalışmalar incelendiğinde, Tsang ve diğerleri (2003), grupların ( $n=61$ ) yaklaşık yarısında, Fernandez-Montequi ve diğerleri (2007) ( $n=41$ )

14 kiŒide, Fernandez-Montequı ve diğerleri (2009) (n=149) 67 kiŒide, Tuyet ve diğerleri (2009) (n=28), 26 kiŒide n6ropati olduğunu bildirmiŒtir.



## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

### 6.1. Sonuçlar

Literatürde hastaneye başvuran EGF uygulanan diyabetik ayak tanılı hastalarda nöropatiyi değerlendiren bir çalışmaya rastlanmadığı için bu çalışma yapılmıştır. Bu çalışma, toplam 30 hasta ile tamamlanmıştır. Çalışmadan elde edilen sonuç;

- Diyabetik ayak tanılı hastalarda EGF uygulamasının ayak ülserinin iyileşmesinde (SINBAD skoru) etkili olduğu,
- Diyabetik ayak tanılı hastalarda EGF uygulamasının nöropatik ağrıyı (LANSS puanı) azaltmada etkili olduğu,
- Diyabetik ayak tanılı hastalarda EGF uygulamasının nöropati üzerine olumlu etkisinin olduğu saptanmıştır (H1 hipotezi kabul edilmiştir).

### 6.2. Öneriler

- Bu çalışmada elde edilen bulgular ileri klinik araştırma tasarımları için temel veri olarak kullanılması,
- Diyabetik ayak ülserinde EGF tedavisi alan bireylere bakım veren hemşirelerin, hastaların ayaklarını pedal kan akımı, ülserin sınıflandırılması, nöropati ve nöropatik ağrı açısından değerlendirmesi önerilmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

- Abbas, Z. G. and Boulton A. J., Diabetic foot ulcer disease in African continent: ‘From clinical care to implementation’– Review of diabetic foot in last 60 years–1960 to 2020. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022. 183: p. 109155.
- Acosta J. B., Savigne W., Valdez C., Franco N., Alba J. S., Rio A. D., Saura P. L., Gullien G., Lopez E., Herrera L., Fernandez-Montequin J. I. Epidermal growth factor intralesional infiltrations can prevent amputation in patients with advanced diabetic foot wounds. *International Wound Journal*, .2006; 3:232-239
- Aktaş Ş., Baktıroğlu S., Demir L., Kılıçoğlu Ö., Topalan M., Güven E., Mirasoğlu B., Anar F., Intralesional Application Of Epidermal Growth Factor İn Limb-Threatening İschemic Diabetic Foot Ulcers. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*. 2016;50(3):277–283 Doi: 10.3944/Aott.2015.14.0434
- Alsahli M., Shrayyef M. Z., Gerich J. E., Normal Glucose Homeostasis, Ed. Poretsky L., *Principles of Diabetes Mellitus*, Third Edition, New York, 2017
- American Diabetes Association Professional Practice Committee-a. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022; 45:S8–S16 | <https://doi.org/10.2337/dc22-S001>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee-b. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (Suppl. 1): S17–S38 | <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee-c. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan;45:S185–S194, <https://doi.org/10.2337/dc22-S012>
- Armstrong D. G., The 10-g monofilament: the diagnostic divining rod for the diabetic foot. *Diabetes Care*. 23 (2000). p. 887
- Avcu Ç. ve Yıldız V., Diyabetik Ayak ve Hemşirelik Bakımı, 2023, <https://d-foot.org/images/Debridement.pdf>

- Bandarian F., Qorbani M., Nasli-Esfahani E., Sanjari M., Rambod C., Larijani B. Epidemiology of Diabetes Foot Amputation and its Risk Factors in the Middle East Region: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2022; 0(0). doi:10.1177/15347346221109057
- Barrientos S., Stojadinovic O., Golinko M. S., Brem H. Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2008; 16:585-601.
- Bartin M. K., Okut G. The effect of human recombinant epidermal growth factor in the treatment of diabetic foot ulcers. *Journal of Clinical and Investigative Surgery*. 2022; 7(1):38-42. doi: 10.25083/2559.5555/7.1.7
- Baykan H., Kara M., Experience in a Epidermal Growth Factor Use in Diabetic Foot Ulcers. *Journal of Contemporary Medicine*. 2022;12(6):827-831. DOI:10.16899/jcm.1143566
- Bennett M., The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 92 (1). p:147-157. 2001. DOI: 10.1016/S0304-3959(00)00482-6
- Berk A., Dokumacı A. H., Kaymaz M. B., Yara İyileşmesi Ve Diyabetik Yara Tedavisinde Kullanılan Tıbbi Bitkiler, *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)* 2015:201 ; 24 (3):185-192
- Beton O. E., Bektas H., Questionnaires can reflect the severity of electrophysiological findings In diabetic patients. *Neurology Asia*. 2021; 26(4): 699 – 707
- Boateng, D., Ayellah B. B., Adjei D. N. Agyemang C. Contribution of diabetes to amputations in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *Primary Care Diabetes*, 2022. Volume 16, Issue 3, P341-349. DOI:https://doi.org/10.1016/j.pcd.2022.01.011
- Boulton A. J. M., Malik R. A., Arezzo J., Sosenko J. M. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004; 27 (6):1458–1486. https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1458 PubMed:15161806
- Boulton A. J., Armstrong D. G., Albert S. F., Frykberg R. G., Hellman R., Kirkman M. S., ... Wukich D. K. Comprehensive foot examination and risk assessment. A Report Of Task Force of the Foot Care Interest Group of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008; 14(5):576–83.
- Burgess J. L., Wyant W. A., Abujamra B. A., Kirsner R. S., Jozic I. Diabetic Wound-Healing Science. *Medicina*. 2021, 57, 1072. https://doi.org/10.3390/

- Cevik A. B., Olgun N., The Predictors of Painful Diabetic Neuropathy and Its Effect on Quality of Life, *Pain Management Nursing*. 23 (2022) 345–352, <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2021.04.002>
- Chen, D., Wang M., Shang X., Liu X., Liu X., Ge T., ... Chang B. Development and validation of an incidence risk prediction model for early foot ulcer in diabetes based on a high evidence systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021. 180: p. 109040.
- Chun, D., Kim S., Yang H., Kim J. H., Jho J., Yi Y., Kim W. J., Won S. H. Epidemiology and burden of diabetic foot ulcer and peripheral arterial disease in Korea. *Journal Of Clinical Medicine*. 2019. 8(5): p. 748. doi:10.3390/jcm8050748
- Cohen S., Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *Journal of Biological Chemistry*. 1962; 237:1555-1562.
- Çetinkaya Ö. A., Çelik S. U., Erzincan M. B., Hazır B., Uncu H., Intralesional epidermal growth factor application is a potential therapeutic strategy to improve diabetic foot ulcer healing and prevent amputation. *Turkish Journal of Surgery* 2020; 36 (1): 15-22, DOI: 10.5578/turkjsurg.4541
- Çifci A., Oktaş B., Durmaz Ş. A., Güngüneş A., Karahan İ., Sarak T., Intralesional epidermal growth factor treatment on diabetic foot ulcers: one centre experience. *Journal of Health Sciences and Medicine*. 2018; 1(1): 1-3, DOI: 10.1530/endoabs.49.EP604
- Daunton C., Kothari S., Smith L. ve Steele D. A history materials and practices for wound management. *Wound Practice and Research*. 2012; 20(4): 174- 185.
- Dumantepe M., Fazliogullari O., Seren M., Uyar I., Basar F. Efficacy of intralesional recombinant human epidermal growth factor in chronic diabetic foot ulcers. *Growth Factors*. 2015; 33:2, 128-132, DOI: 10.3109/08977194.2015.1031898
- Erbas T., Ertas M., Yucel A., Keskinaslan A., Senocak M., and TURNEP Study Group. Prevalence of Peripheral Neuropathy and Painful Peripheral Neuropathy in Turkish Diabetic Patients. *Journal of Clinical Neurophysiology*. Volume 28, Number 1, February 2011. DOI: 10.1097/WNP.0b013e3182051334

- Fernandez-Montequin J. I., Infante-Cristia E., Valenzuela-Silva C., Franco-Perez N, Savigne-Gutierrez W., Artaza-Sanz H., Betancourt B. Y., ... Lopez-Saura P. A.; Cuban Citoprot-P Study Group, Intralesional injections of Citoprot-P (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. *International Wound Journal*. 2007; 4 (4). 333–343. doi: 10.1111/j.1742-481X.2007.00344.x
- Fernandez-Montequin J. I., Betancourt B. Y., Leyva-Gonzalez G., Mola E. L., Galan-Naranjo K., Ramirez-Navas M., ... Martinez L. H. Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) in chronic diabetic foot ulcer: treatment up to complete wound closure. *International Wound Journal*. 2009; 6 (1): 67–72. doi: 10.1111/j.1742-481X.2008.00561.x.
- Ferrari G., Toffano G., Skaper S.D., Epidermal growth factor exerts neuronotrophic effects on dopaminergic and GABAergic CNS neurons: Comparison with basic fibroblast growth factor. *Journal of Neuroscience Research*. 1991; 30 (3): 493- 497. doi: 10.1002/jnr.490300306.
- Forsythe R. O., Ozdemir B. A., Chemla E. S., Jones K. G., Hinchliffe R. J. Interobserver Reliability of Three Validated Scoring Systems in the Assessment of Diabetic Foot Ulcers. *The International Journal Of Lower Extremity Wounds*. 2016;15(3):213-9. doi: 10.1177/1534734616654567
- Fu X. L., Ding H., Mao C. X., Zhan M. Q., Chen H. L. Global Recurrence Rates In Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Diabetes/Metabolism Research And Reviews*. 2019. 35(6): p. e3160. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3160>
- Gomez-Villa R., Aguilar-Rebolledo F., Lozano-Platonoff A., Teran-Soto J. M., Fabian-Victoriano M. R., Kresch-Tronik N. S., ... Contreras-Ruiz J., Efficacy of intralesional recombinant human epidermal growth factor in diabetic foot ulcers in Mexican patients: A randomized double-blinded controlled trial. *Wound Repair Regen*. (2014) 22 497–50, DOI:10.1111/wrr.12187
- Gökşin Ş., Çayır M. Ç., The Effect of Intralesional Human Epidermal Growth Factor on Wound Healing in Chronic Diabetic Foot Ulcer: A Retrospective Analysis of Patient Results. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology*. 2022; 32(3):157-69. DOI: 10.5336/dermato.2022-90463

- Görgülü Ü., Çiftçi S., Polat Ü. Diyabetik Nöropatinin Yönetiminde Güncel Tedavi Yaklaşımları ve Hemşirelik Bakımı. *Sağlık Bilimlerinde Değer*. 2022; 12(3): 560- 565 doi: <https://dx.doi.org/10.33631/sabd.1174408>
- Ha Van G., Schuldiner S., Sultan A., Bouillet B., Martini J., Vouillarmet J., ... Perrier A. Use of the SINBAD score as a predicting tool for major adverse foot events in patients with diabetic foot ulcer: A French multicentre study. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2023;39:e3705. [wileyonlinelibrary.com/journal/dmrr-1 of 7 https://doi.org/10.1002/dmrr.3705](https://doi.org/10.1002/dmrr.3705)
- Hamilton E. J., Scheepers J., Ryan H., Perrin B. M., Charles J., Cheney J., Twigg S. M., and on behalf of the Australian Diabetes-related Foot Disease Guidelines & Pathways Project. Australian guideline on wound classification of diabetes-related foot ulcers: part of the 2021 Australian evidence-based guidelines for diabetes-related foot disease. *Journal of Foot and Ankle Research* (2021), 14:60 <https://doi.org/10.1186/s13047-021-00503-6>
- Hayta E., Hizmetli S., Nöropatik Ağrıda Tanı ve Değerlendirme Yöntemleri, *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 2012;5(1):58-63.
- HEBERPROT-P 75 µg Enjeksiyon İçin Liyofilize Toz İçeren Flakon Kullanma Talimatı <https://titck.gov.tr/storage/kubKtAttachments/1400244c36846.pdf>
- Holman N., Young B., Stephens H. Jeffcoate W. On behalf of the members of the National Foot Care Audit Steering Group Research: Complications Pilot study to assess measures to be used in the prospective audit of the management of foot ulcers in people with diabetes. *Diabetic Medicine*. 2014, Diabetes UK. DOI: 10.1111/dme.12564
- Huang Y., Xie T., Cao Y., Wu M., Yu L., Lu S., ... Ruan H. Comparison of two classification systems in predicting the outcome of diabetic foot ulcers: the Wagner grade and the Saint E lian W ound score systems. *Wound Repair and Regeneration*. 2015;23(3):379-85. doi: 10.1111/wrr.12289.
- Ibrahim M. M., Rizk S. M. A. The Efficacy of Foot Reflexology on the Reduction of Peripheral Diabetic Neuropathic Pain. *IOSR Journal of Nursing and Health Science IOSR-JNHS*. Volume 7, Issue 5 Ver. IX. (2018), PP 44-55 DOI: 10.9790/1959-0705094455 [www.iosrjournals.org](http://www.iosrjournals.org),

- Ilkeli E., Goktas Demircan F. B., Duzgun A. C., Arabaci H., Uysal A., Kanko M. Intralesional Epidermal Growth Factor for Diabetic Foot Ulcers. *Journal of the Collage of Physicians Surgeons Pakistan: JCPSP*. 2022 Mar; 32(3): 278-282. doi: 10.29271/jcpsp.2022.03.278.
- Ince P., Abbas Z. G., Lutale J. K, Basit A., Ali S. M., Chohan F., ... Jeffcoate W. J., Use of the SINBAD Classification System And Score In Comparing Outcome Of Foot Ulcer Management On Three Continents. *Diabetes Care*. 2008; 31(5):964–7. CrossRef. doi: 10.2337/dc07-2367.
- International Diabetes Federation, Diabetes Complications, <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-complications/>, 2023
- International Diabetes Federation, IDF Atlas Reports, Diabetes foot-related complications, Diabetes-related peripheral neuropathy and peripheral arterial disease, *IDF Diabetes Atlas*, 2022
- International Diabetes Federation. The Diabetic Foot. *IDF Diabetes Atlas*, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. <https://idf.org/our-activities/care-prevention/diabetic-foot.html>
- Jabbari F., Babaepour V., Bacterial cellulose as a potential biopolymer for wound care. A review. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*. 2023. DOI: 10.1080/00914037.2023.2167080
- Jeffcoate W. J., Chipchase S. Y., Ince P., Game F.L. Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures. *Diabetes Care*. 2006; 29(8):1784-7.
- Jeon B. J., Choi H. J., Kang J. S., Tak M. S., Park E. S. Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation. *International Wound Journal*. 2017;14(3):537-45
- Kahraman M., Misir A., Kizkapan T. B., Ozcamdalli M., Uzun E., Mutlu M., The Long-Term Outcomes Following the Application of Intralesional Epidermal Growth Factor in Patients With Diabetic Foot Ulcers. *The Journal of Foot & Ankle Surgery*. 58 (2019) 282–287. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2018.08.041>
- Kaya Z., Karaca A., Evaluation of nurses knowledge levels of diabetic foot care management. *Nursing Research And Practice*. 2018. Article 8549567.

- Kul S., Uygun İstatistiksel Test Seçim Kılavuzu, *Türk Toraks Derneği*. 2014.  
DOI:10.5152/pb.2014.08
- Lazzarini P. A., Raspovic A., Prentice J., Commons R. J., Fitridge R. A., Charles J., Cheney J., Purcell N., Twigg S. M., On Behalf of the Australian Diabetes-related Foot Disease Guidelines & Pathways Project. 2021 Australian evidence-based guidelines for diabetes-related foot disease; version 1.0. Brisbane, Australia: Diabetes Feet Australia, *Australian Diabetes Society*. 2021, s:94-122
- Magliano D. J., Boyko E.J.; 10. Baskı Bilimsel Komite.Brüksel: Uluslararası Diyabet Federasyonu. *IDF Diabetes Atlas*. 2021.
- Mairghani M., Elmusharaf K., Patton D., Burns J., Eltahir O., Jassim G., Moore Z. The prevalence and incidence of diabetic foot ulcers among five countries in the Arab world: a systematic review. *Journal of wound care*. 2017. 26(Sup9): p. S27-S34.  
<https://doi.org/10.12968/jowc.2017.26.Sup9.S27>
- Martínez-De Jesús F.R. A checklist system to score healing progress of diabetic foot ulcers. *The International Journal Of Lower Extremity Wounds*.2010;9(2):74-83
- Miranda-Palma B., Sosenko J. M., Bowker J. H., Mizel M. S., Boulton A.J. A Comparison of the Monofilament with Other Testing Modalities for Foot Ulcer Susceptibility. *Diabetes research and clinical practice*. 2005;70(1):8-12. doi: 10.1016/j.diabres.2005.02.013.
- Monteiro-Soares M., Russel D., Boyko E.J., Jeffcoate W., Mills J. L., Morbach S., Game F., on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF2019). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2020; 36(S1):e3273. DOI: 10.1002/dmrr.3273.
- Moradi, Y., Baradaran H. R., Djalalinia S., Chinekesh A., Khamseh M. E., Dastoorpoor M., Qorbani M. Complications of type 2 diabetes in Iranian population: An updated systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019. 13(3): p. 2300-2312. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.05.018
- Morrison R. S., Kornblum H. I., Leslie F. M., Bradshaw R. A. Trophic stimulation of cultured neurons from neonatal rat brain by epidermal growth factor. *Science*. 1987; 238: 72- 75

- NHS Digital (2018). National Diabetes Foot Care Audit, Third Annual Report 2014-2017. Information and technology for better health and care. National Diabetes Footcare Audit: Third Annual Report 2014-2017 – HQIP
- Ninomiya M., Yamashita T., Araki N., Okano H., Sawamoto K. Enhanced neurogenesis in the ischemic striatum following EGF-induced expansion of transit-amplifying cells in the subventricular zone. *Neuroscience Letters*. 2006; 403: 63-67. DOI: 10.1016/j.neulet.2006.04.039
- Oyibo S. O., Prasad Y. D. M., Jackson N. J., Boulton A. J. M. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. *Diabetic Medicine*. 2002; 19 (10): 870–873. DOI: 10.1046/j.1464-5491.2002.00801.x
- Özker E. Intralesional epidermal growth factor therapy in recalcitrant diabetic foot ulcers. *Journal of Wound Care*. 32(Sup4), (2023), 14-21. <https://hdl.handle.net/20.500.12939/3468>
- Perkins B. A., Olaleye D., Zinma B. N., Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care*. 24 (2001), pp. 250-256
- Prompers L., Schaper N., Apelqvist J., Edmonds M., Jude E., Mauricio D., ... Hujiberts M. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia*. 2008; 51(5):747-55. DOI 10.1007/s00125-008-0940-0
- Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği, Madde 4.2.65/1. <https://www.mevzuat.gov.tr/File/GeneratePdf?mevzuatNo=17229&mevzuatTur=Tebliğ&mevzuatTertip=5>
- Schaper N. C., Jaap J. van Netten, Jan Apelqvist, Sicco A. Bus, Robert J. Hinchliffe, Benjamin A. Lipsky, 2019. The International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF), IWGDF Practical guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. <https://iwgdfguidelines.org/>
- Schaper, N. C., van Netten, J. J., Apelqvist, J., Bus, S. A., Hinchliffe, R. J., Lipsky, B. A., and IWGDF Editorial Board. (2020). Practical Guidelines on The Prevention and Management of Diabetic Foot Disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes/ Metabolism Research and Reviews*. 36 Suppl 1, e3266. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3266>.
- Shakhakarmi K., Seo J., Lamichhane S., Thapa C., Lee S. EGF, a veteran of wound healing:

highlights on its mode of action, clinical applications with focus on wound treatment, and recent drug delivery strategies. *Archives of Pharmacal Research*. (2023) 46:299–322 <https://doi.org/10.1007/s12272-023-01444-3>

Shukla A., Mishra S. Study of the clinical aspect of diabetic foot ulcers and its surgical management. *Journal of the Foot&Ankle*. 2022; 16(3):204-8, DOI: <https://doi.org/10.30795/jfootankle.2022.v16.1652>

Sobhani, S., Asayesh H., Sharifi F., Djalalinia S., Baradaran H. R., Arzaghi S. M., ... Qorbani M. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 2014. 13(1): p. 1-7.

Spanos K., Lachanas V. A., Chan P., Bargiota A., Giannoukas A. D. Validation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) questionnaire and its correlation with visual analog pain scales in Greek population. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 29 (2015) 1142–1145, <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.08.008>

Su Z., Ma H., Wu Z., Zeng H., Li Z., Wang Y., ... Wei X.. Enhancement of skin wound healing with decellularized scaffolds loaded with hyaluronic acid and epidermal growth factor. *Materials Science and Engineering C*. 2014; 44:440-448. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2014.07.039>

Subrata, S. A. Implementation of Spiritual Care in Patients with Diabetic Foot Ulcers: A Literature Review. *British Journal of Nursing*. 2020: 29(15), S24–S32. <https://doi.org/10.12968/bjon.2020.29.15.s24>.

Tang Y., Tong X., Li Y., Jiang G., Yu M., Chen Y., JAK2/STAT3 pathway is involved in the protective effects of epidermal growth factor receptor activation against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. *Neuroscience Letters*. 2018; 662: 219-226.

TEMĐ Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ), Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu 2022, 15. Baskı, (Çevrimiçi Yayın): Temmuz 2022 (Güncellenmiş Baskı). ISBN: 978-605-66410-5-3. <http://www.temd.org.tr>

Teramoto T., Qiu J., Plumier J. C., Moskowitz M. A. EGF amplifies the replacement of parvalbumin-expressing striatal interneurons after ischemia. *The Journal of Clinical Investigation*. 2003; 111: 1125-1132.

- Tesfaye S., Vileikyte L., Rayman G., Sindrup S. H., Perkins B. A., Baconja M., ... Boulton A. J. M. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management, *Diabetes/Metabolism Research And Reviews*. 2011; 27: 629–638. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/dmrr.1225
- The International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) Guidelines. IWGDF Practical guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. Part of the 2019. [www.iwgdfguidelines.org](http://www.iwgdfguidelines.org)
- Thorud, J. C., Plemmons B., Buckley C., Shibuya N., Jupiter D. C. Mortality after non-traumatic major amputation among patients with diabetes and peripheral vascular disease: a systematic review. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2016. 55(3): p. 591-599. DOI: 10.1053/j.jfas.2016.01.012
- Tiaka E. K., Papanas N., Manolakis A. C., Georgiadis G. S. Epidermal Growth Factor in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: An Update. *Perspectives in Vascular Surgery and Endovascular Therapy*. 24(1) 37–44, 2012, DOI: 10.1177/1531003512442093
- Toklu A. S. Diyabetik ayak yaralarında ölçme, değerlendirme, sınıflama, *TOTBİD Dergisi* 2015; 14:355–362 doi: 10.14292/totbid.dergisi.2015.54.
- Tolossa, T., Mengist B., Mulisa D., Prevalence and associated factors of foot ulcer among diabetic patients in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2020. 20(1): p. 1-14.
- Tsang M. W., Wong W. K. R., Hung C. S., Lai K., Tang W., Cheung E. Y. N., ... Lam E. K. H. Human epidermal growth factor enhances healing of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 2003; 26 (6):1856-1861. <http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/26/6/1856/592055/dc0603001856>.
- Tuyet H. L., Quynh T. T. N., Minh H. V. H., Bich D. N. T., Dinh T. D., Tan D. L., ... Trong T. N. T. The efficacy and safety of epidermal growth factor in treatment of diabetic foot ulcers: the preliminary results. *International Wound Journal*. 2009; 6 (2):159–166

- Venkataramana A. V. H., Manjunath B. D., Razack A., Harindranath H. R., Arish H. A. prospective study to determine the application of site, ischemia, neuropathy, bacterial infection and depth scoring in the outcome and management of diabetic foot ulcers. *International Surgery Journal*. 2020 Feb; 7(2): 478-483, DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2349-2902.isj20200301>
- Vural F., Savcı A. Yara Bakımında Yeni Uygulamalar. *Turkiye Klinikleri Surgical Nursing-Special Topics*. 2017; 3(3): 224-32.
- Wang X., Yuan C. X., Xu B., Yu Z. Diabetic Foot Ulcers: Classification, Risk Factors and Management. *World Journal of Diabetes*. 2022; 13(12), 1049–1065. <https://doi.org/10.4239/wjd.v13.i12.1049>.
- Wang, A., Lv, G., Cheng, X., Ma, X., Wang, W., Gui, J., ... Hu, Y. (2020). Guidelines on Multidisciplinary Approaches for The Prevention and Management of Diabetic Foot Disease (2020 Edition). *Burns & Trauma*, 8:tkaa017. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkaa017>.
- Wu S. C., Driver V. R., Wrobel J. S., Armstrong D. G., Foot ulcers in the diabetic patient, prevention and treatment. *Vascular Health and Risk Management*. (2007), 3(1): 65-76
- Wu Z., Tang Y., Fang H., Su Z., Xu B., Lin Y., ... Wei X. Decellularized scaffolds containing hyaluronic acid and EGF for promoting the recovery of skin wounds. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2015; 26(1):5322. doi: 10.1007/s10856-014-5322-1.
- Yarım G. F., Kazak F. Epidermal Büyüme Faktörü. *Kocatepe Veterinary Journal*. 2016; 9(3): 215-225. DOI: 10.5578/kvj.24183
- Yarım G. F., Yarım M., Kazak F., Torunoğlu E. İ. Epidermal Büyüme Faktörünün Nöroprotektif Etkileri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, Cilt: 31, Sayı: 2, 2017; 99 – 103
- Yovera-Aldana, M., Velásquez-Rimachi V., Huerta-Rosario A., More-Yupanqui M. D., Osoro-Flores M., Espinoza R., ... Pacheco-Barrios K. Prevalence and incidence of diabetic peripheral neuropathy in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2021. 16(5): e0251642. DOI: 10.1371/journal.pone.0251642
- Yucel A., Senocak M., Kocasoy Orhan E., Cimen A., Ertas M. Results of the Leeds

Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale in Turkey: A Validation Study. *The Journal of Pain*. Vol 5, No 8 (October), 2004: pp 427-432

Yunus Y. M., Rajbhandari S. M. Insensate foot of diabetic foot ulcer can have underlying silent neuropathic pain. *International Wound Journal*. 2011; 8: (3); 301–305

Zajac J., Shrestha A., Patel P, Poretsky L. The Main Events in the History of Diabetes Mellitus Chapter 1, L. Poretsky (ed.), *Principles of Diabetes Mellitus*, DOI 10.1007/978-0-387-09841-8\_1, 3 C \_Springer Science+Business Media, LLC 2010

Zhang P., Lu J., Jing Y., Tang S., Zhu D., Bi Y. Global Epidemiology of Diabetic Foot Ulceration: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Medicine*. 2017; 49(2), 106-116. DOI: 10.1080/07853890.2016.1231932

Zhang Y., Van Netten, J. J, Baba M., Cheng Q., Pacella R., McPhail S. M., ... Lazzarini P. A. Diabetes-Related Foot Disease In Australia: A Systematic Review Of The Prevalence And Incidence Of Risk Factors, Disease And Amputation In Australian Populations. *Journal Of Foot And Ankle Research*. 2021. 14(1): 1-16. DOI: 10.1186/s13047-021-00447-x

Zorlu M. Heberprot-P intralezyonel EGF [https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2019/10/Mesut-Zorlu\\_23-EKI%CC%87M-2019-C%CC%A7ANAKKALE\\_compressed.pdf](https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2019/10/Mesut-Zorlu_23-EKI%CC%87M-2019-C%CC%A7ANAKKALE_compressed.pdf)