



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET

**KLINIČKE I HISTOMORFOLOŠKE PROMENE
HRONIČNE ULCERACIJE DIJABETIČNOG STOPALA
NAKON OTKLANJANJA MEHANIČKOG STRESA NA
STOPALO**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentori:

Prof. dr Mladen Jovanović

Prof. dr Mirjana Živojinov

Kandidat:

dr Miroslav Tomić

Novi Sad, 2023. godine

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА¹

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Мирослав Томић
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	Проф. др Младен Јовановић Проф. др Мирјана Живојинов
Наслов рада:	Клиничке и хистоморфолошке промене хроничне улцерације дијабетичног стопала након отклањања механичког стреса на стопало
Језик публикације (писмо):	Српски (латиница)
Физички опис рада:	Унети број: Страница: 111 Поглавља: 11 Референци: 201 Табела: 16 Слика: 16 Графикона: 12 Прилога: 3
Научна област:	Медицина
Ужа научна област (научна дисциплина):	Хирургија
Кључне речи / предметна одредница:	дијабетично стопало; стопална улцерација; зарастање ране; биопсија; хируршка имобилизација; исход лечења
Резиме на језику рада:	УВОД: Хроничне ране се дефинишу као ране које нису благовремено и адекватним редоследом довршиле репаративне процесе у циљу успостављања анатомског и функционалног интегритета у току 6 недеља. Процењује се да 1-2% популације у развијеним земљама болује од хроничне ране. Највећи проценат хроничних рана се јавља код дијабетичара. Све хроничне ране карактерише пролонгирана и појачана проинфламаторна каскада што не дозвољава започињање пролиферативне фазе зарастања ране. Поремећена гликорегулација код дијабетичара доводи до развоја ендотелиопатије и неуропатије. Као последица ових промена се јавља стопална улцерација. Основни постулати лечења стопалне улцерације подразумевају заустављање понављаног оштећења ткива узрокованог постуралним механичким притиском, дебридман ране, контролу инфекције и инфламације, адекватно превијање и адекватну регулацију гликемије. Све мере имају за циљ смањење стимулације имунских ћелија и продукције

¹ Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

5в – Изјава о истоветности штампане и електронске верзије и о личним подацима;

5г – Изјава о коришћењу.

Ове Изјаве се чувају на факултету у штампаном и електронском облику и не кориче се са тезом.

проинфламаторних цитокина, протеаза и реактивних кисеоничних радикала. Жељени резултат су морфолошке и биохемијске промене које ће омогућити хроничној рани да прогредира из инфламаторне у пролиферативну фазу и тиме доврши процес зарастања.

ЦИЉ: Утврдити клиничке и хистоморфолошке промене у хроничној улцерацији дијабетесног стопала код пацијената код којих је примењена терапија растерећења од механичког притиска, модификованом тоталном контактном имобилизацијом, као и испитати корелацију између брзине и обима зарастања хроничне улцерације дијабетесног стопала и промене хистоморфолошких параметара у односу на примену модификоване тоталне контактне имобилизације.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ: Проспективним истраживањем је укључено 80 испитаника, старијих од 18 година, који болују од дијабетеса са добром гликорегулацијом ($\text{ХБА1Ц} \leq 8\%$), а који имају неуропатску улцерацију на плантарној страни стопала, без знакова инфекције и ишемије (анкле-брачиал индек, $\text{АБИ} \geq 0,7$) у претходних 8 недеља (СИНБАД скор ≤ 3). Испитаници су насумично подељени у две групе, од по 40 испитаника. Првој групи (ТКИ група) је након иницијалног прегледа постављена тотална контактна имобилизација, коју су носили током три недеље, након чега је улкусна промена биооптирана. Овој групи испитаника је, након скидања тоталне контрактне имобилизације, рана превијана током наредне 4 недеље. Другој, контролној групи (К група), испитаника је биопсија улкусне промене узета након иницијалног прегледа. Ови испитаници су праћени и превијани, на исти начин као и прва група, током 4 недеље. Поред патохистолошке анализе узете биопсије улкусне промене, вршено је мерење површине ране, пре, током и након завршеног третмана.

РЕЗУЛТАТИ: У истраживању је учествовало 59 (73,7%) мушкараца и 21 (26,3%) жена, просечне старости 65,4 године. Већина испитаника није имала штетне навике (пушење, конзумирање алкохола). Већина испитаника је имала тип 2 дијабетес мелитус (72; 92,5%), без статистички значајне разлике између ТКИ и К групе (Fisher's exact test = 0,72; $p = 0,68$). Просечна вредност АБИ за ТКИ групу је износила $0,90 \pm 0,19$, док је за К групу износила $0,91 \pm 0,14$, без статистички значајне разлике између група ($U=755,50$; $p = 0,66$). Класификација улкусних промена вршена је према СИНБАД класификационом систему. Код свих испитаника је градус 1 имало 33 (41,2%), градус 2 15 (18,8%) а градус 3 је имало 32 (40%) испитаника. Није утврђена статистички значајна разлика између испитаника са тоталном контактном имобилизацијом и испитаника из контролне групе са различитим СИНБАД градусима (χ^2 тест = 1,95; $p = 0,38$). Просечно трајање улцерације пре почетка третмана је у ТКИ групи износило 5 месеци (најкраће 1 месец, најдуже 24 месеца), док је у К групи било 3 месеца (најкраће 1 месец, најдуже 19 месеци), без статистички значајне разлике између група ($U=637,00$; $p = 0,11$). Просечна површина улцерације пре почетка третмана је код ТКИ групе износила $2,46 \pm 1,22 \text{ cm}^2$, а код К групе $2,52 \pm 1,14 \text{ cm}^2$, без статистички значајне разлике међу групама ($U = 752,50$; $p = 0,65$). Откривена је јака позитивна корелација између дужине трајања и површине улцерације пре почетка третмана ($p = 0,74$; $p < 0,001$). Код највећег броја испитаника ТКИ групе (23; 57,5%) је улцерација трајала краће од 5 месеци са просечном површином $0,56 \pm 0,14 \text{ cm}^2$, док је код 17 (42,5%) испитаника исте групе трајала дуже од 5 месеци са просечном површином $1,87 \pm 0,33 \text{ cm}^2$. Утврђена је статистички значајно мања површина улцерације код пацијената који су имали трајање улкуса краће од 5 месеци ($U = 73,00$; $p = 0,001$).

	<p>Код ТКИ групе је дошло до смањења површине улцерације већ након 3 недеље ношења имобилизације за просечно 28,23%, просечна вредност површине износила је $1,81 \pm 1,13 \text{ cm}^2$, а на крају третмана се површина улцерације смањила за 61,87% у односу на иницијалну површину, просечне вредности површине $1,12 \pm 1,20 \text{ cm}^2$. У контролној групи је на крају третмана дошло до повећања просечне површине ране за $13,05 \pm 19,86\%$ у односу на просечну иницијалну површину хроничне улцерације. Код ТКИ групе је, код 38 (95%) испитаника, патохистолошком анализом верификована дистрибуција гранулационог ткива и неоваскуларизације на више од 66% површине прегледаног узорка биопсије. Код контролне групе је код највећег броја испитаника, патохистолошком анализом добијен резултат највеће дистрибуције инфламаторних ћелија, ћелијског дебриса, хиперкератозе и фиброзе. Утврђена је статистички значајна повезаност између врсте третмана и коначног исхода након третмана (Fisher's exact test = 61,59; $p < 0,001$). Корелациони коефицијент (Cramer's B = 0,88; $p < 0,001$) указује на јаку позитивну корелацију између ове две варијабле. Од укупног броја испитаника са побољшаним стањем хроничне улцерације, чак 36 (97,3%) испитаника припада групи која је носила тоталну контактну имобилизацију, док је само 1 (2,7%) испитаник из контролне групе имао побољшано стање хроничне улцерације. Без побољшаног стања хроничне улцерације, било је само 4 (9,3%) испитаника који су носили тоталну контактну имобилизацију, док је 39 (90,7%) испитаника било из контролне групе.</p> <p>ЗАКЉУЧАК: Лечење хроничне улцерације дијабетесног стопала применом тоталне контактне имобилизације, доводи до механичког растеређења од постуралног притиска на газну површину, чиме се покрећу репаративни процеси у хроничној улцерацији са консекутивним бржим смањењем површине и дубине ране. Хистоморфолошке промене ове терапије се одликују редукијом инфламаторних ћелија, ћелијског и бактеријског дебриса, фиброзе и хиперкератозе у улкусу као и повећањем неоангиогенезе и стварањем гранулационог ткива. Ранији почетак терапије механичког растеређења и краће трајање улкуса повољно утичу на брзину зарастања ране. Механички дебридман и редовно превијање антисептичним раствором доводе до већег обима и бржег зарастања хроничне улцерације код пацијената код којих је пре третмана примењена тотална контактна имобилизација, у односу на групу пацијената код којих није примењено растеређење од механичког притиска на улкус.</p>
Датум прихватања теме од стране надлежног већа:	08.10.2020.
Датум одбране:	
Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	<p>Председник: проф. др Јелена Николић, ванредни професор, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду Члан: проф. др Драган Николић, ванредни професор, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду Члан: проф. др Зоран Гојковић, ванредни професор, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду Члан: проф. др Нада Вучковић, редовни професор, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду Члан: проф. др Драган Тешић, редовни професор у пензији, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду</p>
Напомена:	

KEY WORD DOCUMENTATION²

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Miroslav Tomić
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	Prof. dr Mladen Jovanović Prof. dr Mirjana Živojinov
Thesis title:	Clinical and histomorphological changes in chronic diabetic foot ulceration after removal of mechanical stress on the foot
Language of text (script):	Serbian language (latin script)
Physical description:	Number of: Pages: 111 Chapters: 11 References: 201 Tables: 16 Illustrations: 16 Graphs: 12 Appendices: 3
Scientific field:	Medicine
Scientific subfield (scientific discipline):	Surgery
Subject, Key words:	Diabetic Foot; Foot Ulcer; Wound Healing; Biopsy; Casts, Surgical; Treatment Outcome
Abstract in English language:	INTRODUCTION: Chronic wounds are defined as wounds that have not completed the reparative processes in a timely and adequate order in order to establish anatomical and functional integrity within 6 weeks. It is estimated that 1-2% of the population in developed countries suffers from a chronic wound. The highest percentage of chronic wounds occurs in diabetics. All chronic wounds are characterized by a prolonged and intensified pro-inflammatory cascade that does not allow the initiation of the proliferative phase of wound healing. Disturbed glycoregulation in diabetics leads to the development of endotheliopathy and neuropathy. As a consequence of these changes, foot ulceration occurs. The basic postulates of treating foot ulceration include stopping repeated tissue damage caused by postural mechanical pressure, debridement of the wound, control of infection and inflammation, adequate dressing and adequate regulation of glycemia. All measures are aimed at reducing the stimulation of immune cells and the production of pro-inflammatory cytokines, proteases and reactive oxygen radicals. The desired result is morphological and biochemical changes that will allow the chronic wound to progress from the inflammatory to the

² The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:

56 – Statement on the authority,

5B – Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and about personal data,

5r – Statement on copyright licenses.

The paper and e-versions of Statements are held at the faculty and are not included into the printed thesis.

proliferative phase and thereby complete the healing process.

OBJECTIVE: To determine the clinical and histomorphological changes in chronic diabetic foot ulceration after mechanical pressure relief therapy (off-loading therapy), with modified total contact cast, as well as to examine the correlation between the speed and extent of healing of chronic diabetic foot ulceration and changes in histomorphological parameters in relation to the use of modified total contact cast.

MATERIALS AND METHODS: A prospective study included 80 patients, over 18 years of age, who suffer from diabetes with good glycoregulation ($HbA1C \leq 8\%$), and who have plantar neuropathic ulcer, without signs of infection and ischemia (ankle-brachial index, $ABI \geq 0.7$) in the previous 8 weeks (SINBAD score ≤ 3). Patients were randomly divided into two groups (40 patients each). After the initial examination, the first group (TCC group) underwent off-loading treatment using total contact cast, which they wore for three weeks, after which the ulcer was biopsied. For this group of patients, after removing the total contact cast, the wound was bandaged twice a week, during the next 4 weeks. The second, control group (C group), had a biopsy of the ulcer taken after the initial examination. These subjects were bandaged twice a week, in the same way as the first group, for 4 weeks. In addition to the pathohistological analysis of the biopsy of the ulcer, the wound surface was measured before, during and after the treatment.

RESULTS: 59 (73.7%) men and 21 (26.3%) women participated in the research, with an average age of 65.4 years. Most of the patients had no harmful habits (smoking, alcohol consumption). Most patients had type 2 diabetes mellitus (72; 92.5%), with no statistically significant difference between the TCC and C groups (Fisher's exact test = 0.72; $p = 0.68$). The average ABI value for the TCC group was 0.90 ± 0.19 , while for the C group it was 0.91 ± 0.14 , with no statistically significant difference between the groups ($U=755.50$; $p = 0.66$). The classification of ulcer changes was performed according to the SINBAD classification system 33 (41.2%) of all subjects had grade 1, 15 (18.8%) grade 2 and 32 (40%) grade 3 subjects. It was not determined statistically significant difference between patients with total contact cast and patients from the control group with different SINBAD grades (χ^2 test = 1.95; $p = 0.38$). The average duration of ulceration before the start of treatment was 5 months in the TCC group (the shortest was 1 month, the longest was 24 months), while in the C group it was 3 months (the shortest was 1 month, the longest was 19 months), with no statistically significant difference between the groups ($U=637.00$; $p = 0.11$). The average area of ulceration before the start of treatment in the TCC group was $2.46 \pm 1.22 \text{ cm}^2$, and in the C group $2.52 \pm 1.14 \text{ cm}^2$, with no statistically significant difference between the groups ($U = 752.50$; $p = 0.65$). A strong positive correlation was found between the duration and the area of ulceration before the start of treatment ($r = 0.74$; $p < 0.001$). Majority of the patients in the TCC group (23; 57.5%), had the ulceration less than 5 months with an average surface area of $0.56 \pm 0.14 \text{ cm}^2$, while in 17 (42.5%) patients, in the same group, it lasted longer than 5 months with an average surface area of $1.87 \pm 0.33 \text{ cm}^2$. A statistically significantly smaller surface area of ulceration was found in patients who had an ulcer lasting less than 5 months ($U = 73.00$; $p = 0.001$).

In the TCC group, there was a decrease in the ulcer surface area, already after 3 weeks of wearing cast by an average of 28.23%, the average value of the surface area was $1.81 \pm 1.13 \text{ cm}^2$, and at the end of the treatment, the surface area of ulceration decreased by 61.87% in relation to the initial surface area, average values $1.12 \pm 1.20 \text{ cm}^2$. In the control group, at the end of the treatment, there was an increase in the average surface area of the wound by $13.05 \pm 19.86\%$ compared to the average initial surface area of chronic ulceration. In the TCC group, in 38 (95%) patients, pathohistological analysis

	<p>verified the distribution of granulation tissue and neovascularization on more than 66% of the surface area of the examined biopsy sample. In the control group, the pathohistological analysis showed the highest distribution of inflammatory cells, cellular debris, hyperkeratosis and fibrosis in the majority of patients. A statistically significant association was found between the type of treatment and the final outcome after treatment (Fisher's exact test = 61.59; $p < 0.001$). The correlation coefficient (Cramer's $V = 0.88$; $p < 0.001$) indicates a strong positive correlation between these two variables. Of the total number of subjects with an improved chronic ulceration condition, as many as 36 (97.3%) patients belong to the group that wore total contact cast, while only 1 (2.7%) subject from the control group had an improved chronic ulceration condition. Without improved chronic ulceration, there were only 4 (9.3%) patients who wore total contact cast, while 39 (90.7%) subjects were from the control group.</p> <p>CONCLUSION: Treatment of chronic ulceration of the diabetic foot using total contact cast leads to mechanical relief from postural pressure on the tread surface, which triggers reparative processes in chronic ulceration with a consecutive faster reduction of the surface area and depth of the wound. The histomorphological changes of this therapy are characterized by a reduction of inflammatory cells, cellular and bacterial debris, fibrosis and hyperkeratosis in the ulcer, as well as an increase in neoangiogenesis and the formation of granulation tissue. An earlier start of off-loading therapy and a shorter duration of the ulcer have a favorable effect on the speed of wound healing. Mechanical debridement and regular dressing with an antiseptic solution lead to a more extensive and faster tissue repair of chronic ulceration in patients who underwent off-loading treatment, compared to the group of patients who were not relieved of mechanical pressure on the ulcer.</p>
Accepted on Scientific Board on:	08.10.2020.
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	<p>President: prof. dr Jelena Nikolić, associate professor, Faculty of Medicine, University in Novi Sad</p> <p>Member: prof. dr Dragan Nikolić, associate professor, Faculty of Medicine, University in Novi Sad</p> <p>Member: prof. dr Zoran Gojković, associate professor, Faculty of Medicine, University in Novi Sad</p> <p>Member: prof. dr Nada Vučković, professor, Faculty of Medicine, University in Novi Sad</p> <p>Member: prof. dr Dragan Tešić, retired professor, Faculty of Medicine, University in Novi Sad</p>
Note:	

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
1.1	Rane kroz istoriju	1
1.2	Epidemiologija	4
1.3	Definicija rane	6
1.4	Klasifikacija rana.....	6
1.4.1	Podela rana prema etiologiji.....	6
1.4.2	Podela rana prema dužini zarastanja rane.....	6
1.4.3	Podela rana prema stepenu kontaminacije.....	7
1.5	Fiziologija zarastanja rane.....	8
1.6	Patofiziologija hronične rane i dijabetesne ulceracije stopala.....	16
1.6.1	Putevi razvoja ulceracije dijabetesnog stopala	19
1.6.2	Infekcija dijabetesnog stopala	23
1.7	Lečenje	26
1.7.1	Lečenje ulceracije dijabetesnog stopala	26
1.7.2	Lečenje infekcije dijabetesnog stopala.....	27
1.8	Klasifikacija i prediktori toka i ishoda lečenja	28
1.9	Praćenje stanja pacijenata sa ulceracijom dijabetesnog stopala	33
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	36
3.	HIPOTEZE.....	36
4.	MATERIJAL I METODE.....	37
4.1	Konstrukcija i način izbora uzorka.....	37
4.1.1	Kriterijumi za uključivanje u studiju:.....	37
4.1.2	Kriterijumi za neuključivanje u studiju:	38
4.1.3	Kriterijumi za isključivanje iz studije:.....	38
4.2	PROTOKOL ISPITIVANJA.....	39
4.3	METODE ISPITIVANJA	40
4.3.1	Anamnestički podaci	40
4.3.2	Antropometrijska merenja.....	40
4.3.3	Laboratorijske analize krvi	41
4.3.4	Ispitivanje stanja periferne cirkulacije.....	42
4.3.5	Ispitivanje postojanja periferne neuropatije.....	42

4.3.6	Merenje površine rane i fotodokumentacija	42
4.3.7	Biopsija ulkusa i histopatološka analiza	43
4.3.8	Kvantifikovanje histopatološke analize bioptata	44
4.3.9	Kategorizacija ishoda lečenja	44
4.4	Previjanje i debridman rane	45
4.5	Metoda rasterećenja stopalne ulceracije od mehaničkog pritiska	45
4.6	Statistička analiza podataka	47
5.	REZULTATI	48
6.	DISKUSIJA	74
6.1	Osobine uzorka	75
6.2	Histomorfološke promene	76
6.3	Terapija rasterećenja od mehaničkog pritiska	81
6.4	Praćenje promene površine ulceracije	82
6.5	Lokalni tretman stopalne ulceracije	83
7.	ZAKLJUČCI	85
8.	LITERATURA	86
9.	PRILOZI	98
	Prilog 1.	98
	Prilog 2.	100
	Prilog 3.	101
10.	LISTA SKRAĆENICA	103
11.	PLAN TRETMANA PODATAKA	105

1. UVOD

1.1 Rane kroz istoriju

Istorija lečenja rana je stara koliko i istorija medicine, a najverovatnije koliko i istorija ljudskog roda (1). Prvi sačuvan pisani trag u istoriji pronalazi se na Sumerskoj glinenoj tabli koja datira iz perioda oko 2100 godina p.n.e. Na ovoj tabli su opisana “tri uslova za zarastanje rane” : ispiranje rane, postavljanje obloga i zavijanje. Ovo čini i osnove savremenih principa tretiranja rana (2). Na Smith-ovom papirusu (predstavlja transkript Egipatskog dokumenta koji datira iz perioda 3000 – 2500 godine p.n.e) se opisuje zatvaranje rane približavanjem njenih ivica i previjanje platnenim trakama natopljenim smolom četinarara. Rane koje su bile suviše velike da bi se njihove ivice približile su previjane uz med i životinjsku mast prekrivanjem platnenim trakama, što odgovara današnjem okluzivnom zavojju. U istom dokumentu je već pravljena klasifikacija rana na bolesne i zdrave rane. Sačuvani pisani tragovi istorije zapadne medicine počinju sa Grčkim lekarima koji su prvi pokušali da objasne uzrok i patofiziologiju bolesti i u velikom broju slučajeva to pedantno dokumentovali. Kao jedan od najistaknutijih bio je Hipokrat (460-370. godine p.n.e). koji se često bavio lečenjem rana a naročito interesovanje je imao u izučavanju gnoja u ranama. U tom periodu su se gotovo sve rane inficirale pa su i sami lekari smatrali da je to normalan deo procesa izlečenja, donoseći zaključak da je odsustvo gnoja u rani loš znak. Nisu pravili razliku između akutnih i hroničnih rana. Hipokrat je zapazio dva tipa gnojenja rane, koje bi se danas mogli opisati kao umerena i teška infekcija rane. Pripisuje mu se zasluga i prvog opisa primarnog zarastanja rane, kada je izlečio ranu približavanjem njenih ivica i zarastanjem bez infekcije, iako je kasnije nerado koristio ovaj princip lečenja zbog verovanja da je odsustvo gnoja loš znak u zarastanju. Kasnije su Grčki lekari shvatili da je preterano gnojenje

rane loš znak ali da u blažem obliku dovodi do bržeg zarastanja. Shodno tome su pribegavali namernoj iritaciji rane, mehaničkim čišćenjem, a kako bi sprečili prekomerno stvaranje gnoja sve rane su tretirali sipanjem vina direktno u ranu, natapanjem zavojnog materijala vinom i čišćenje osušenim tkaninama, koje su prethodno potapane u vino i sirće. Danas možemo objasniti baktericidno dejstvo vina zbog polifenol malvozida, uprkos nedovoljno visokoj koncentraciji alkohola (9-12%), što je doprinelo smanjenom stvaranju bakterijskih infekcija i težeg oblika gnojenja rana u to doba. Aulus Cornelius Celsus (25. p.n.e – 50. n.e) je Rimski enciklopedista i lekar koji je napisao prvu štampanu enciklopediju, čiji je deo “Celzusova knjiga De Medicina”, ujedno i najstarije sačuvana medicinska knjiga sa poznatim autorom, pronađena tek 14 vekova kasnije i sačuvana do danas. Celzus je bio prvi koji je razlikovao akutnu ranu od čira - ulkusa, objašnjavajući da iz rane ističe krv a iz ulkusa gnoj. Objasnio je značaj čišćenja rane od zgrušane krvi i devitalizovanog tkiva. Pored ovoga opisao je metode hemostaze, korišćenjem kompresije i ligature, amputacije ekstremiteta kao i ušivanje rane, za koje je koristio kosti i žensku kosu. Najpoznatija zasluga Celsusa bila je u jasnom definisanju glavnih znakova akutne inflamacije – crvenila, otoka, temperature i bola (rubor, tumor, calor, dolor). Značajan velikan antičke medicine, čiji postulati su primenjivani do 16. veka, bio je Galen, rođen 13. godine n.e. u Grčkoj ali je radio i živeo u Rimu, lečio brojne gladijatore kao i Rimskog imperatora, Marka Aurelijusa. Napisao je na desetine medicinskih knjiga a posebnu pažnju posvetio je lečenju rana. Sumirajući iskustva svojih prethodnika, izneo je načela tretiranja rana: 1. kontrola krvarenja se uspostavlja kompresijom, ligaturom i termokauterizacijom, 2. inflamirane rane su tretirane izazivanjem lokalnog i udaljenog krvarenja; 3. mehanička iritacija rane se koristila kako bi se izazvala pojava blage infekcije (“dobrog gnojenja rane”); 4. sekundarno zarastanje rane je bilo poželjnije od primarnog. John Hunter (1728 – 1793.) je opisivao zarastanje rane na tri načina: primarno

direktno spajanje ivica rane, zarastanje implementacijom “cementirajuće limfe koja koaguliše” i sekundarno zarastanje rane ispunjavanje granulacijama. Rudolph Virchow (1821 – 1902.) je koristeći pravi mikroskop detaljnije opisao zarastanje rane, sa posebnim osvrtom na ulogu fibroblasta. Julius Conhagin (1839 – 1884), je opisao promene u zidovima krvnih sudova koji propuštaju određene ćelije unutar rane koje su sastavni deo gnoja. Kasnija istraživanja Louis Pasteur-a, Joseph Lister-a i Robert Koch-a su dovela do ključne promene koncepta shvatanja uzroka nastanka infekcija kao i pronalaženje metoda antiseptike čija načela su i danas primenjiva.

Ulkusi na koži su tokom istorije inicijalno poistovećivani sa svim drugim akutnim ranama, a tek kasnije su prepoznati kao poseban entitet. Hipokrat je i sam bolovao od ulkusa stopala i u jednom od svojih zapisa notirao konstataciju “nije poželjno dugotrajno stajanje kod postojanja ulkusa, naročito ukoliko se on nalazi na nozi”. U tom periodu se smatralo da su ulkusi na koži mesta preko kojih se loše tečnosti dreniraju, te se pažnja usmeravala na smanjenje njihove upale ali nije bilo poželjno potpuno zarastanje istih jer bi u tom slučaju loše tečnosti mogle da se rašire po drugim organima u telu. Ukoliko su suviše brzo zarastali, naročito kod starijih pacijenata, izazivalo se namerno krvarenje kako bi se nastavila prethodno uspostavljena “dobra” drenaža. Tokom 18. veka je ustanovljena veza između loše cirkulacije i pojave proširenih vena i pojave ulkusa. Sredinom 19. veka je John Gay opovrgao teoriju o povezanosti proširenih vena i pojave venskih ulkusa, jer je uočio pojavu ulkusa i kod pacijenata koji nisu imali proširene vene. Iako je Marchal de Cavi 1864. opisao pojavu dijabetesne neuropatije, sve do 1930. se smatralo da je dijabetes jedino uzročnik bolne, suve gangrene stopala. Nakon toga su Rose i Carless, kod mladih pacijenata sa dijabetesom, prepoznali vlažnu gangrenu sa otečenim i bolnim ulkusima na stopalu (3).

1.2 Epidemiologija

Hronične rane se definišu kao rane koje nisu blagovremeno i adekvatnim redosledom dovršile reparativne procese u cilju uspostavljanja anatomskog i funkcionalnog integriteta u toku 6 nedelja (4).

Lečenje pacijenata sa hroničnim ranama predstavlja veliki izazov za pacijente, njihove porodice ali i zdravstveni sistem i lekare (5). Poslednjih godina incidenca hroničnih rana konstantno raste poput tihe epidemije (6). Ovo se može objasniti dužim životnim vekom stanovništva i vremenski srazmernim razvojem komorbiditeta i bolesti uzrokovanih lošim životnim navikama, poput dijabetesa, gojaznosti i periferne vaskularne bolesti. Procenjuje se da 1-2% populacije u razvijenim zemljama boluje od hronične rane. Posledice hroničnih rana su višestruke i pogađaju kako pojedinca tako i celokupno društvo na više nivoa. Posledice koje direktno trpi pacijent su fizičke (bol, amputacija ekstremiteta, prekomerna težina i gojaznost), psihosocijalne (stres, poremećaj sna, loše raspoloženje, socijalna izolacija i celokupno smanjenje kvaliteta života), finansijske (smanjenje radne sposobnosti, odsustvovanje sa posla zbog bolovanja, radna nesposobnost, troškovi lečenja). Zdravstveni sistem ali i celokupno društvo su takođe pogođeni značajno, najpre velikim troškovima dijagnostičkih postupaka i lečenja ali i krajnjim smanjenim radnim doprinosom obolelih pojedinaca (5). Najveći procenat hroničnih rana se javlja kod dijabetičara.

Trenutno u svetu 537 miliona ljudi starosti 20-79 godina, boluje od dijabetesa, što čini 10,5% svetske populacije u ovoj starosnoj dobi. Procenjuje se da će taj broj porasti na 643 miliona do 2030. godine a na 783 miliona stanovnika do 2045. godine. Trenutno se smatra da 240 miliona ljudi u svetu živi sa nedijagnostikovanom dijabetesom. Najveći broj nedijagnostikovanih

slučajeva je u Africi, jugoistočnoj Aziji i regiji zapadnog Pacifika.. Zemlje sa najvećim brojem stanovnika obolelih od dijabetesa su Kina (140,9 miliona), Indija (74,2 miliona), Pakistan (33 miliona), SAD (32,2 miliona). U Evropi trenutno od dijabetesa boluje 61,4 miliona ljudi, starosne dobi od 20 – 79 godina. Zemlje sa najvećim brojem obolelih su Turska (9 miliona), Rusija (7,4 miliona), Nemačka (6,2 miliona), Španija (5,1 milion). Tokom 2021. godine je na globalnom nivou oko 6,7 miliona stanovnika, starosne dobi 20-79 godina, preminulo zbog dijabetesa ili komplikacija izazvanih dijabetesom. Na prvom mestu po mortalitetu je Kina (1,4 miliona). Srbija je na petom mestu, Evropskih zemalja, po prevalenciji (9,1%). Procenjuje se da oko 796 hiljada stanovnika Srbije, starosne dobi 20-79 godina, boluje od dijabetesa (7).

Prevalenca dijabetesnog stopala se na globalnom nivou procenju na 6,3%. Češće se javlja kod obolelih od tipa 2 dijabetesa, a procenjuje se da će između 19% i 34% dijabetičara jednom tokom života razviti dijabetesno stopalo (8).

Podaci o incidenciji i prevalenciji ulkusa dijabetesnog stopala su objavljeni u 67 publikacija, koje su sprovedene u 33 zemlje na 5 kontinenata. Podaci značajano variraju, najpre zbog otežanog prikupljanja i klasifikacije čak i u razvijenim zemljama, a drugi razlog je i nejasno definisanje šifrom dijagnoze iz šifrarnika Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB). Postoji širok dijapazon dijagnostičkih kodova MKB koji se koriste za opisivanje ovakvih ulceracija.

U razvijenim zemljama, sa organizovanom zdravstvenom službom za dijabetesno stopalo, se beleži opadanje incidence ulkusa dijabetesnog stopala (DFU) (7).

1.3 Definicija rane

Rana predstavlja gubitak integriteta tkiva (kože, sluzokože ili tkiva organa), a može nastati pod dejstvom različitih unutrašnjih i spoljašnjih faktora. Gubitkom integriteta kože se otvara put ulaska bakterijama, virusima i hemijskim supstancama koje prouzrokuju inflamaciju a mogu se komplikovati razvojem lokalne infekcije rane ali i sistemske infekcije organizma (9).

1.4 Klasifikacija rana

Prvi i glavni korak u tretmanu rane je identifikacija lokalizacije i dimenzija rane kao i određivanje tipa rane. Klasifikacija rane je značajna i zbog drastičnih razlika u karakteristikama rane i sposobnosti zarastanja rane, između zdravih osoba i pacijenata koji boluju od dijabetesa, malnutricije i imunosuprimiranih pacijenata (9).

1.4.1 Podela rana prema etiologiji

Težina rane zavisi od mehanizma povređivanja i od komorbiditeta pacijenta. Prema etiologiji nastanka rane se mogu podeliti na: 1) rane nastale dejstvom tupe sile (kada tup predmet dolazi u kontakt sa telom), 2) opekotine (nastale dejstvom toplote, struje ili hemijskih supstanci), 3) penetrantne rane (kada je integritet tkiva narušen penetracijom stranog tela), 4) incizione rane (kada je integritet tkiva narušen sečenjem oštrim predmetom) (9).

1.4.2 Podela rana prema dužini zarastanja rane

Vreme zarastanja rane je ključni faktor u uspešnom tretmanu rana. Prema dužini zarastanja rane se mogu podeliti na akutne i hronične (9).

Akutne rane su one koje uspešno zarastu unutar 6 nedelja od momenta nastanka. Ukoliko u tom periodu ne dođe do adekvatnog redosleda reparacionih procesa i uspostavljanja anatomskog i funkcionalnog integriteta tkiva, rane se klasifikuju kao hronične (10,11).

Zarastanje rane obuhvata višestruke, kaskadne, biološke procese koji zavise od interakcija različitih ćelija i njihovih produkata (9).

Proces zarastanja rane čini niz kompleksnih procesa koji se međusobno prepliću, a osnovne faze čine: hemostaza, inflamacija, proliferacija i maturacija (12–14).

Hronične rane se najčešće zaustave u fazi inflamacije a karakteriše ih disbalans između procesa sinteze i degradacije ćelija. Često je zbog insuficijentne vaskularizacije onemogućena migracija imunskih ćelija iz krvotoka, koje su vodeći faktor u zarastanju rane (15–17).

Sinonimi za hronične rane su ulkus, čir ili grizlica (18). Ulkusi se mogu podeliti na četiri osnovna podtipa: 1) venski ulkusi 2) dijabetesni ulkusi 3) dekubitalni ulkusi 4) ishemijski ulkusi (9).

1.4.3 Podela rana prema stepenu kontaminacije

Rane koje su napravljene u operacionoj sali, sterilnim instrumentom bez otvaranja šupljina unutrašnjih organa se mogu nazvati čistim ranama. Kod takvih rana samo je mikroflora kože kontaminirana (ekscizija i ekstirpacija promena na koži i potkožnom tkivu, operacija hernije, eksplorativna laparotomija). Ukoliko u toku operativnog zahvata dođe do otvaranja respiratornog, gastrointestinalnog ili urinarnog trakta, ali se sadržaj ovih šupljina ne izliva u druge nekontaminirane delove tela, tada se ove rane nazivaju čisto-kontaminirane rane. Ukoliko dođe do izlivanja sadržaja (prolivanje žuči ili urina), kao i ukoliko postoji inflamacija okolnog potkožnog tkiva i/ili kože oko promene koja se ekscidira / ekstirpira (ali bez znakova infekcije), tada se ova rana klasifikuje kao kontaminirana. Ukoliko u rani postoji nekrotično tkivo i/ili gnoj, tada se rana klasifikuje kao inficirana (9).

1.5 Fiziologija zarastanja rane

Neposredno po nastanku oštećenja tkiva dolazi do simultane aktivacije višestrukih, kaskadnih i međusobno ukrštenih biohemijjskih puteva. Mehanizmi aktivacije ovih ćelijskih i vanćelijskih puteva moraju biti sinhronizovani a njihove funkcije moraju biti izvedene u tačno određenom redosledu i u odgovarajuće vreme kako bi zarastanje rane bilo uspešno. Jednako je važno da se aktivnost aktiviranih puteva zaustavi u tačno određenom momentu po zarastanju rane, kako bi se sprečile odložene i preterane reakcije u zarastanju (19).

Fiziološki proces zarastanja rane se može podeliti u četiri osnovne faze i njihove podfaze:

1. Hemostaza; 2. Inflamacija; 3. Proliferacija (angiogeneza, faza rasta, faza reepitelizacije);
4. Maturacija i remodelovanje tkiva (12–14,19,20).

Ove faze se međusobno smenjuju respektivno, ali se tačna granica između njih ne može napraviti s obzirom da se međusobno preklapaju (19).

Odmah po nastanku povrede tkiva dolazi do krvarenja kao posledice povrede krvnih sudova. Primarni odgovor organizma je kontrakcija povređenih krvnih sudova i aktivacija cirkulišućih trombocita u blizini povrede. Cilj hemostaze i koagulacije je da zaustavi dalje krvarenje ali i formiranje krvnog ugruška koji će predstavljati podlogu, skelet, u koji će migrirati ćelije koje će omogućiti dalje zarastanje rane. Ova faza se može podeliti na fazu vazokonstrikcije, primarne i sekundarne hemostaze (19,21,22).

Vazokonstrikcija nastaje odmah nakon povređivanja, a pokreće je endotelin koji se oslobađa iz oštećenih endotelnih ćelija. Oslobađanje endotelina dovodi do kontrakcije glatke muskulature krvnih sudova. Kao posledica smanjenja perfuzije tkiva dolazi do razvoja hipoksije

i acidoze tkiva koji izazivaju oslobađanje kateholamina, epinefrina, norepinefrina, prostaglandina i faktora rasta porekla iz trombocita (PDGF), koji dovode do pojačavanja vazokonstrikcije ali i započinju aktivaciju koagulacione kaskade (19,23). Primarna hemostaza prati inicijalnu vazokonstrikciju i počinje aktivacijom integrina na endotelnim ćelijama i ekstracelularnom matriksu. Ključnu ulogu igraju trombociti koji se vezuju za ćelije endotela i međusobno, ali i za ćelije ekstracelularnog matriksa. Nakon toga dolazi do promena u molekulima aktina u citoskeletu trombocita usled čega oni menjaju oblik i dolazi do njihove aktivacije. Pored navedenih signalnih puteva u aktivaciji trombocita učestvuju i drugi molekuli (integrini, glikoproteini, tromboksan A₂, fibronektin, vitronektin, trombospondin, ADP, serotonin, kalcijum...) (19,23–25).

Krajnji rezultat aktivacije i agregacije trombocita je formiranje trombinskog čepa. Aktivirani trombociti u trombinskom čepu proizvode faktore rasta i citokine kao što su PDGF, TGF- β , IGF i EGF, koji predstavljaju promotore migracija leukocita, fibroblasta, keratinocita i endotelnih ćelija u formirani trombinski čep radi formiranja skeleta u koji će doći do taloženja fibrina. Sekundarna hemostaza počinje aktivacijom unutrašnjeg i spoljašnjeg puta koagulacione kaskade, ekspozicijom faktora X koagulacije sub-endotelnom matriksu. Nakon aktivacije faktora X isti indukuje konverziju prekursora protrombina u trombin a sledstveno i konverzije fibrinogena u fibrin. Molekuli fibrina se vezuju za faktor XIII koagulacije i zajedno adheriraju za formiran trombinski čep formirajući krvni ugrušak (19,26).

Nakon formiranja ugruška, povređeno tkivo oslobađa faktore rasta i proinflamatorne citokine stimulišući migraciju različitih inflamatornih ćelija u povređeno tkivo kao i aktivaciju ćelija na mestu povrede, a sve u cilju stimulacije inflamatorne faze i aktivacije imunskog odgovora, usmerenog protiv stranih i sopstvenih antigena. Time počinje inflamatorna faza, koju

klinički karakterišu crvenilo, otok, povišena temperatura, bol i gubitak funkcije ćelija/tkiva (rubor, tumor, calor, dolor, functio laese). Osnovni cilj inflamacije je uspostavljanje imunološke barijere protiv patogena i sprečavanje razvoja infekcije. Karakteristika ove faze je povećanje vaskularne permeabilnosti i migracija imunskih ćelija (neutrofila, makrofaga, monocita, keratinocita dendritičnih ćelija i mastocita) na mesto oštećenog tkiva. Inflamatorna faza se može podeliti na ranu i kasnu (27–29).

U ranoj inflamatornoj fazi dominiraju neutrofili. Infiltracija neutrofila u rani počinje nakon 24h-36h od povrede. Različiti hemoatraktanti (fomil-metionil peptidi, TGF- β) koje stvaraju trombociti ali i bakterije, utiču na biohemijske alteracije na membrani neutrofila zbog čega oni počinju da adheriraju na endotel post-kapilarnih venula. Istovremeno dolazi do ekspresije i modulacije molekula integrina, VCAM, ICAM-1, P-selektin i E-selektin na ćelijama endotela što dodatno pojačava adherenciju i migraciju neutrofila kroz endotel krvnih sudova. Nakon dijapedeze neutrofila na mesto oštećenja dolazi do njihove aktivacije pod uticajem hemokina ekstracelularnog matriksa i oni počinju da stvaraju različite citokine koji će pospešiti inflamatorni odgovor (IL-1, IL-6, TNF- α , 1β , MMP) (19,30–32). Kasna faza inflamacije počinje nakon 3 dana od povrede, migracijom monocita i njihovom transformacijom u makrofage. Oni migriraju sličnim mehanizmima kao i neutrofili na mesto oštećenja tkiva. U poređenju sa neutrofilima, makrofagi imaju duži životni vek i mogu da opstanu pri nižim vrednostima pH. Imaju ključnu ulogu u sintezi faktora rasta i drugih biohemijskih medijatora koji su neophodni za aktivaciju fibroblasta, keratinocita i endotelnih ćelija. Oni uklanjaju bakterije i ćelijski debris procesom fagocitoze i stvaranjem reaktivnih kiseoničnih radikala. Mogu da stimulišu angiogenezu, fibroplaziju i stvaranje ekstracelularnog matriksa. Na kraju kasne inflamatorne faze dolazi do migracije limfocita pod dejstvom IL-1, imunoglobulina G (IgG) i komponenata sistema

komplementa. Ključnu ulogu u regulaciji aktivnosti kolagenaze u remodelovanju kolagena kao i regulaciji sinteze i razgradnje ekstracelularnog matriksa igra IL-1 (16,19,21,33). Nakon smanjenja inflamacije započinje proliferativna faza, koju karakteriše stvaranje granulacionog tkiva, neovaskularizacija i reepitelizacija. Glavni pokretač proliferativne faze su makrofagi koji smanjuju inflamaciju a istovremeno stvaraju faktore rasta (PDGF, FGF, TGF- α , TGF- β , VEGF itd.). Oni utiču na migraciju i proliferaciju fibroblasta u rani, uz sintezu proteina, fibronektina, kolagena tip I i III, hijaluronske kiseline i proteoglikana, stvarajući time ekstracelularni matriks. Istovremeno se odvija intenzivna neovaskularizacija novostvorenog granulacionog tkiva. Proces angiogeneze je predstavljen kompleksnom, humoralno regulisanom, kaskadom molekularne i ćelijske reorganizacije, koja dovodi do stvaranja novih krvnih sudova. Proces stvaranja novog krvnog suda započinje iz vaskularnog pupoljka koji se dalje razvija i grana, da bi nakon kontakta sa drugim novostvorenim ali i postojećim krvnim sudovima u rani započinjao proces anastomoziranja, čime se završava angiogeneza, uspostavljanjem krvotoka kroz novostvoreni krvni sud. Poslednji korak je reepitelizacija, koja započinje reorganizacijom citoskeleta keratinocita kao i slabljenjem interćelijskih spojeva, adhezivnih molekula, dezmozoma i hemidezmozoma. Tada dolazi do migracije ćelija, hemotaktičnim gradijentom, preko novostvorenog ekstracelularnog matriksa. Migracija se zaustavlja kontaktnom inhibicijom, kada dođe do spajanja sa drugim migratornim ćelijama. Time je proces reepitelizacije završen (19,34,35).

Faza remodelovanja rane započinje najranije 21. dana a može trajati i do dve godine nakon zarastanja rane. U ovoj fazi dolazi do apoptoze fibroblasta a time i do zaustavljanja daljeg stvaranja granulacionog tkiva. Miofibroblasti stvaranju glatko-mišićni aktin (SMA), koji utiče na stvaranje kontraktilne sile u ožiljku. Istovremeno dolazi do izmena kolagena tipa III sa kolagenom tipa I, koji ima bolju, paralelno orijentisanu, tenzionu organizaciju molekula i veću

čvrstinu. U toku ove faze dolazi do stvaranja zrelog ožiljnog tkiva, koje je čvršće i otpornije na sile istežanja, ali nikad ne vraća kvalitet prvobitno oštećenog tkiva (36–38).

Tabela 1. Čelije koje učestvuju u zarastanju rane. Preuzeto i modifikovano prema Singh et al. i Greaves et al. (21,35)

Tip ćelije	Vreme delovanja	Faktori rasta koje oslobađa	Funkcija
Trombociti	Odmah nakon povrede	TGF- α , TGF- β , IL-1, lipoksini, leukotrijeni, tromboksan-A2, TNF- α , serotonin IGF-1, CTGF, VEGF, PDGF, EGF, FGF-2	<ul style="list-style-type: none"> • Oslobađanje medijatora inflamacije (EGF, TGF-β, PDGF, FGF, serotonin, histamin, tromboksan, prostaglandini, bradikinin) • Aktivacija koagulacione kaskade • Formiranje ugruška
Neutrofilii	1h – 48h	TGF- β , CTGF, TNF- α , IL-1	<ul style="list-style-type: none"> • Oslobađanje proteolitičkih enzima i reaktivnih kiseoničnih radikala • Povećanje vaskularne permeabilnosti • Fagocitoza bakterija • Debridman rane
Keratinociti	8h	TGF- β , EGF, FGF-2, VEGF, IGF-1, TNF- α , IL-1, uPA, tPA, PAI-1	<ul style="list-style-type: none"> • Oslobađanje medijatora inflamacije • Stimulacija susednih keratinocita • Neovaskularizacija
Limfociti	72h – 120h	IL-1, , interferon- γ	<ul style="list-style-type: none"> • Regulacija proliferativne faze zarastanja rane • Depozicija kolagena
Fibroblasti	120h	TGF- β , HGF, FGF-2, PDGF, VEGF, CTGF, IGF-1, Ang-1, Ang-2, uPA	<ul style="list-style-type: none"> • Stvaranje granulacionog tkiva • Stvaranje komponenti ekstracelularnog matriksa • Stvaranje kolagena • Oslobađanje medijatora inflamacije i različitih proteaza

CTGF connective tissue growth factor; EGF: Epidermal growth factor; FGF-2 Fibroblast growth factor-2; HGF hepatocyte growth factor; IGF-1 insulin-like growth factor; IL Interleukin; PAI plasminogen activator inhibitor; PDGF platelet-derived growth factor; TGF- α transforming growth factor- α ; TGF- β transforming growth factor- β ; TNF- α tumor necrosis factor- α ; tPA tissue plasminogen activator; ROS reactive oxygen species; uPA urokinase plasminogen activator; VEGF vascular endothelial growth factor

Tabela 2. Faktori rasta koji učestvuju u zarastanju rane. Preuzeto i modifikovano prema Singh et al. i Greaves et al. (21,35)

Faktor	Mesto oslobađanja	Faza zarastanja u kojoj učestvuje	Dejstvo	Fiziološki uticaj tokom zarastanja rane
TGF- α	Trombociti, makrofagi	Angiogeneza	<ul style="list-style-type: none"> • Stvaranje granulacionog tkiva • Stimulacija proliferacije fibroblasta i epitelnih ćelija 	Mobilizacija leukocita
TGF- β	Trombociti, neutrofil, makrofagi, fibroblasti, keratinociti, mastociti.	Fibroplazija, angiogeneza	<ul style="list-style-type: none"> • Hemotaksa • Diferencijacija fibroblasta • Stimulacija angiogeneze izgradnjom kolagenog matriksa • Kontrakcija rane • Stimulacija stvaranja matriks metaloproteinaza i faktora rasta 	Mobilizacija leukocita
EGF	Trombociti, makrofagi	Fibroplazija	<ul style="list-style-type: none"> • Stimuliše proliferaciju više različitih ćelija 	Re-epitelizacija
HGF	Fibroblasti	Angiogeneza	<ul style="list-style-type: none"> • Ubrzava zarastanje i sprečava fibrozu • Visoka ekspresija HGF-NK2 	Re-epitelizacija Mobilizacija leukocita
FGF-2	Trombociti, makrofagi, keratinociti, fibroblasti, fibrociti, endotelne ćelije	Fibroplazija Angiogeneza	<ul style="list-style-type: none"> • Pomaže proliferaciju i migraciju ćelija • Formiranje granulacionog tkiva i regeneracija kože. 	Proliferacija endotelnih ćelija Regulacija ekstracelularnog matriksa preko pozitivne stimulacije matriks metaloproteinaze 1
PDGF	Trombociti, fibroblasti, endotelne ćelije, makrofagi	Fibroplazija	<ul style="list-style-type: none"> • Hemotaksa • Proliferacija fibroblasta • Depozicija kolagena 	Mobilizacija leukocita
VEGF	Trombociti, fibroblasti, fibrociti, endotelne ćelije, makrofagi, keratinociti, miofibroblasti, mastociti	Angiogeneza	<ul style="list-style-type: none"> • Hemotaksa • Proliferacija fibroblasta • Depozicija kolagena 	Regulacija vaskularne permeabilnosti Migracija i proliferacija endotelnih ćelija

CTGF	Trombociti, neutrofilni, monociti, fibroblasti, $\gamma\delta$ + T-ćelije	Fibroplazija Angiogeneza	<ul style="list-style-type: none"> Inhibiše formiranje granulacionog tkiva 	Ožiljavanje
IGF-1	Trombociti, fibroblasti, keratinociti, DETC, BM-MSK	Fibroplazija	<ul style="list-style-type: none"> Re-epitelizacija Formiranje granulacionog tkiva epidermisa Stimuliše sekreciju hormona rasta 	Stimulacija preživljavanja keratinocita
Ang-1	Fibroblasti, miofibroblasti	Angiogeneza	<ul style="list-style-type: none"> Određuje ishod formiranja krvnih sudova Ekspresija mRNK 	Proliferacija endotelnih ćelija
Ang-2	Fibroblasti, miofibroblasti	Angiogeneza	<ul style="list-style-type: none"> Smanjuje dejstvo VEGF u rani 	Antagonizuje dejstvo Ang-1
Serotonin	Trombociti	Fibroplazija Apoptoza	<ul style="list-style-type: none"> Vazokonstrikcija Agregacija trombocita Hemotaksa Povećanje vaskularne permeabilnosti 	Proliferacija ćelija
TNF- α	Trombociti, neutrofilni, monociti, makrofagi, keratinociti, mastociti	Fibroplazija	<ul style="list-style-type: none"> Hemotaksa Oslobađanje azotoksida Aktivacija drugih faktora rasta 	Ekspresija faktora rasta Hemotaksa leukocita Degradacija ekstracelularnog matriksa Migracija keratinocita
PGE2	Keratinociti, makrofagi, endotelne ćelije	Fibroplazija	<ul style="list-style-type: none"> Vazodilatacija Disagregacija trombocita Povećanje vaskularne permeabilnosti Bol Temperatura 	Inhibicija migracije fibroblasta
Tromboksan A2	Trombociti	Fibroplazija	<ul style="list-style-type: none"> Agregacija trombocita Vazokonstrikcija 	Poboljšava agregaciju cirkulišućih trombocita
Leukotrijeni	Trombociti, leukociti	Fibroplazija Angiogeneza	<ul style="list-style-type: none"> Pojačava vaskularnu permeabilnost Hemotaksa Adhezija leukocita 	Migracija keratinocita
Il-1	Trombociti, neutrofilni, makrofagi, monociti,	Fibroplazija	<ul style="list-style-type: none"> Hemotaksa 	Hemotaksa leukocita Ekspresija faktora rasta

	keratinociti, endotelne ćelije, limfociti			Degradacija ekstracelularnog matriksa
Lipoksini	Trombociti, leukociti	Fibroplazija	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibišu hemotaksu neutrofila 	12/15-lipooksigenaza je eksprimirana na epitelnim ćelijama
Interferon- γ	Fibroblasti, limfociti	Angiogeneza	<ul style="list-style-type: none"> • Maturacija makrofaga • Oslobođanje azot-oksida 	Poboljšava dejstvo VEGF Ekspresija mRNK
MMP-2 i 9	Dermalni fibroblasti	Fibroplazija Angiogeneza	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitori koji pomažu regulaciju ekstracelularne degeneracije matriksa 	Degradacija kolagena i ekstracelularnog matriksa Pokreće migraciju endotelnih ćelija
uPA	Makrofagi, keratinociti, endotelne ćelije, monociti, fibroblasti	Fibroplazija Angiogeneza	<ul style="list-style-type: none"> • Pokreće proteolizu matriksa 	Aktivacija faktora rasta i matriks metaloproteinaza Fibrinoliza i degradacija ekstracelularnog matriksa
tPA	Keratinociti	Fibroplazija Angiogeneza	<ul style="list-style-type: none"> • Remodelovanje 	Fibrinoliza Degradacija ekstracelularnog matriksa Aktivacija matriks metaloproteinaza i drugih faktora rasta
PAI-1	Migrirajući epidermalni keratinociti	Fibroplazija Angiogeneza	<ul style="list-style-type: none"> • Solubilni inhibitor proteolize • Regulator vezivanja matriksa koji omogućava ćelijsku migraciju 	Regulator aktivnosti uPA i tPA Migracija keratinocita

Ang Angiopoietin; BM-MSK bone marrow mesenchymal stem cell; CTGF connective tissue growth factor; DETC dendritic epidermal T-cell; EGF epidermal growth factor; FGF-2 Fibroblast growth factor-2; GH growth hormone; HGF hepatocyte growth factor; IGF-1 insulin-like growth factor; IL Interleukin; MMP matrix metalloproteinases; MMP-2 matrix metalloproteinase-2; PA plasminogen activator; PAI plasminogen activator inhibitor; PDGF platelet-derived growth factor; PGE2 Prostaglandin E2; TGF- α transforming growth factor- α ; TGF- β transforming growth factor- β ; TNF- α tumor necrosis factor- α ; tPA tissue plasminogen activator; uPA urokinase plasminogen activator; VEGF vascular endothelial growth factor

1.6 Patofiziologija hronične rane i dijabetesne ulceracije stopala

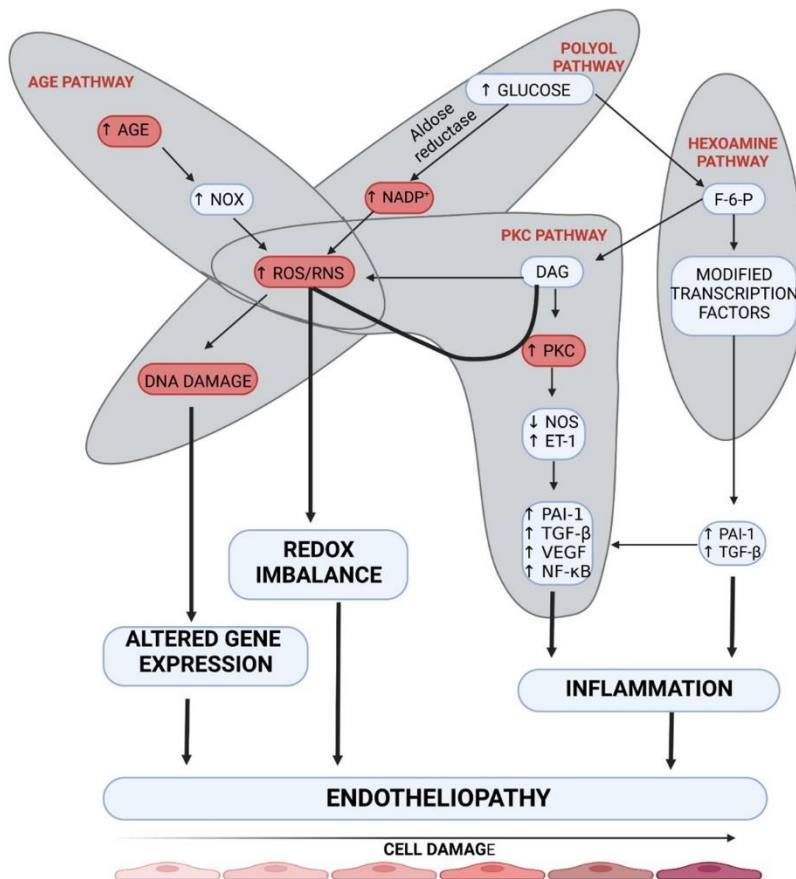
Uprkos njihovoj različitoj etiologiji, na molekularnom nivou hronične rane imaju neke zajedničke karakteristike. To su najčešće povišeni nivoi proinflamatornih citokina, proteaza, reaktivnih kiseoničnih radikala ali i prisustvo hronične infekcije kao i deficijencije i/ili disfunkcije matičnih ćelija. Imunske ćelije proizvode reaktivne kiseonične radikale, koji u niskim koncentracijama imaju protektivnu ulogu od mikroorganizama. Kod hroničnih rana se produkcija reaktivnih kiseoničnih radikala značajno povećava zbog hipoksične i inflamirane sredine, što za posledicu ima oštećenje proteina ekstracelularnog matriksa i oštećenje ćelija. Ovaj redosled događaja dovodi do pojačane sinteze proteaza i inflamatornih citokina čime se stvara začaran krug koji ne dozvoljava započinjanje proliferativne faze zarastanja rane (39).

Zbog ponavljano oštećenja tkiva dolazi do konstantne stimulacije imunskih ćelija a kao posledica ovoga, proinflamatorna kaskada je konstantno pojačana u prolongiranom vremenu što vodi povišenom nivou proteaza. U akutnim ranama nivo proteaza je regulisan nivoom njihovih inhibitora. Kod hroničnih rana, nivo proteaza višestruko prevazilazi nivo inhibitora što dovodi do uništavanja ekstracelularnog matriksa, razgradnje faktora rasta i njihovih receptora (40).

Trend porasta učestalosti dijabetesa u svetu je jasno prisutan (7,41,42). Hiperglikemija je jasno u vezi sa mikrovaskularnim komplikacijama (retinopatija, nefropatija, periferna neuropatija). Sam dijabetes je udružen sa porastom makrovaskularnih komplikacija (43).

Glavnu ulogu u poremećaju metabolizma tkiva kod pacijenata sa dijabetesom, čini endoteliopatija (44). Hiperglikemija dovodi do poremećaja na nivou četiri glavna molekularna puta (protein-kinaza put – PKC, poliolski put, heksozaminski put, AGE put), usled čega

preterana aktivnost ovih molekularnih puteva dovodi do inflamacije, poremećaja redoks potencijala i izmenjene genske ekspresije (45).



Slika 1. Mehanizam razvoja endoteliopatije. Preuzeto i modifikovano prema Mieczkowski et al.

(45)

Krajnji rezultat je disfunkcija endotela malih krvnih sudova, usled čega dolazi do poremećaja protoka krvi kroz iste i formiranja mikrougrušaka (46,47). Većina opisanih promena na molekularnom nivou, simultano uz razvoj endoteliopatije dovodi i do razvoja neuropatije. Zadebljanje bazalne membrane na nutritivnim krvnim sudovima nerava (vasa nervorum) dovodi do njihovog oštećenja što se odražava na poremećaj funkcije različitih nervnih vlakana, a najviše su aficirana delta i nemijelinizovana tip C nervna vlakna (48–50).

Usled dugotrajnog i progresivnog propadanja nemijelinizovanih tip C nervnih vlakana, dolazi do razvoja neurogene inflamacije koja pored mogućnosti razvoja neurogenog bola uzrokuje i poremećaj lučenja neuropeptida, kao što su supstanca P i CGRP (calcitonin gene-related peptide), koji regulišu aktivnost dendritičnih ćelija, mastocita i limfocita. Ovo dovodi do razvoja neadekvatnog imunskog odgovora u tkivima (51–54).

Hiperglikemija dovodi do poremećaja funkcije neutrofila i antigen prezentujućih ćelija kao i disbalansa u sintezi i slobodnih kiseoničnih radikala. Sve navedeno ima za posledicu razvoj dijabetesne imunopatije, koja aficira i urođene i stečene imunske mehanizme (55–58).

Neuropatija motornih nervnih vlakana dovodi do razvoja abnormalnih obrazaca hoda sa posledičnim poremećajem biomehanike opterećenja tabana i prstiju i razvojem deformiteta stopala (59). Uporedo sa ovakvim promenama se javlja i gubitak protektivnog senzibiliteta, kao posledice neuropatije tankih, nemijelinizovanih nervnih vlakana, zbog čega je stopalo izloženo izraženom i dugotrajnom pritisku i posturalnom stresu (60,61). Na mestima povišenog pritiska uz prisutnu smanjenu ili odsutnu osetljivost, dolazi do formiranja lokalne hiperkeratoze (žulj, kalozitet, clavus) uz česte subkutane hemoragije i pucanje kože iza čega ostaje karakterističan ulkus dijabetesnog stopala (59). Dubina i površina ulceracije je uopšteno proporcionalna posturalnom stresu (62).

Ulceracija stopala je podmukla, teška komplikacija, a lokalni nalaz često prenebregava njenu neurovaskularnu pozadinu (59).

Međunarodna grupa za dijabetesno stopalo (IWGDF) definiše stopalnu ulceraciju kao “potpuni prekid integriteta kože ispod nivoa skočnog zgloba kod osobe sa dijabetesom” (63). Ovi ulkusi se najčešće nalaze na plantarnoj strani stopala i udruženi su sa neuropatijom i/ili

perifernom arterijskom bolesti donjih ekstremiteta. Ulkusi dijabetesnog stopala se klasifikuju kao neuropatski, ishemijski i neuroishemijski. Većinu, oko 56% čine neuropatski, 10% ishemijski a 34% kombinacija ova dva, odnosno neuroishemijski (64).

Skup svih patoloških promena koje se razvijaju na stopalima dijabetičara možemo nazvati posebnim entitetom kao sindrom dijabetesnog stopala (Diabetic foot syndrome – DFS (65). Ove promene je i Svetska zdravstvena organizacija (WHO) definisala kao sindrom koji čini ulceracija distalno od skočnog zgloba (uključujući i regiju skočnog zgloba), udruženu sa neuropatijom i različitim stepenom ishemije i infekcije (66,67).

Uzrok poremećaja u zarastanju rana kod pacijenata sa dijabetesom je višestruk i postoji nekoliko preklapajućih mehanizama koji dovode do povećanog rizika od nastajanja rana do njihovog produženog zarastanja (68).

1.6.1 Putevi razvoja ulceracije dijabetesnog stopala

Distalna senzo-motorna periferna neuropatija se često javlja kod dijabetičara, gotovo u 50% starijih pacijenata sa tipom 2 dijabetesa. Disfunkcija tankih nervnih vlakana dovodi do gubitka osećaja za bol, temperaturu, dok disfunkcija debelih nervnih vlakana dovodi do pojave nestabilnosti što za posledicu ima često saplitanje i padanje. Kako je protektivna funkcija bola izgubljena, javljaju se ponavljane, neprimetne manje povrede stopala, koje mogu povećati rizik od nastanka Šarko (Charcot) neuro-osteartropatije (69).

Neuro-osteartropatija Charcot predstavlja destrukciju kostiju i/ili zglobova, udruženu sa neuropatijom, a u akutnoj fazi se karakteriše znacima inflamacije bez infektivnog uzročnika (70).

Neuropatija motornih nervnih vlakana dovodi do slabljenja i propadanja malih mišića stopala što izaziva biomehanički disbalans u funkcionisanju fleksornih i ekstenzornih tetiva

stopala. Ovakav disbalans dovodi do promene obrasca hoda i uobičajenog, fiziološkog, načina oslanjanja stopala o podlogu. Kao krajnji rezultat se javljaju deformiteti stopala (kandžasti prsti, halux valgus) uz promenu uobičajenih tačaka oslanjanja koje trpe najveći pritisak podloge (69).

Disfunkcija simpatičkih perifernih nervnih vlakana uzrokuje poremećaj cirkulacije blokadom vazokonstrikcije, zbog čega je protok kroz vene stopala povećan, dok se suva stopala javljaju zbog poremećaja znojenja što dovodi do isušivanja i pucanja kože, stvaranja ragada i na kraju formiranja ulkusa (69).

Značajan faktor rizika za nastanak ulceracije stopala je postojanje periferne arterijske bolesti (PAB). Ona često koegzistira sa neuropatijom, a 48% bolesnika sa postojećom PAB imaju lošije, usporeno zarastanje ulkusa (69,71).

Periferna arterijska bolest uzrokuje suženje arterija i smanjenje protoka krvi kroz iste, u najvećem broju slučajeva zbog taloženja aterosklerotskih plakova na zidove krvnih sudova. Danas je procenjeno da 13% svetske populacije boluje od PAB. Pušenje je značajan faktor rizika za nastanak PAB, dok je dijabetes gotovo u istoj meri faktor rizika kao i kod pušača, a kod dijabetičara koji konzumiraju cigarete taj rizik se uvećava 8 puta. Većina bolesnika sa PAB je asimptomatska dok samo neki razvijaju povremene bolove u nogama prilikom hoda (klaudikacije) (72).

Dijagnostikovanje PAB kod dijabetičara može biti kompleksnije nego kod drugih pacijenta i ima neke posebne karakteristike. Kod dijabetičara se javlja kalcifikacija unutar srednjeg sloja (tunica media) zida velikih krvnih sudova (Monckeberg kalcifikacija). Ona je posledica oksidativnog stresa usled čega dolazi do fragmentacije i degeneracije elastina, povećanja količine kolagena, akumulacije oštećenja glatkih mišićnih ćelija i zadebljanja krvnog

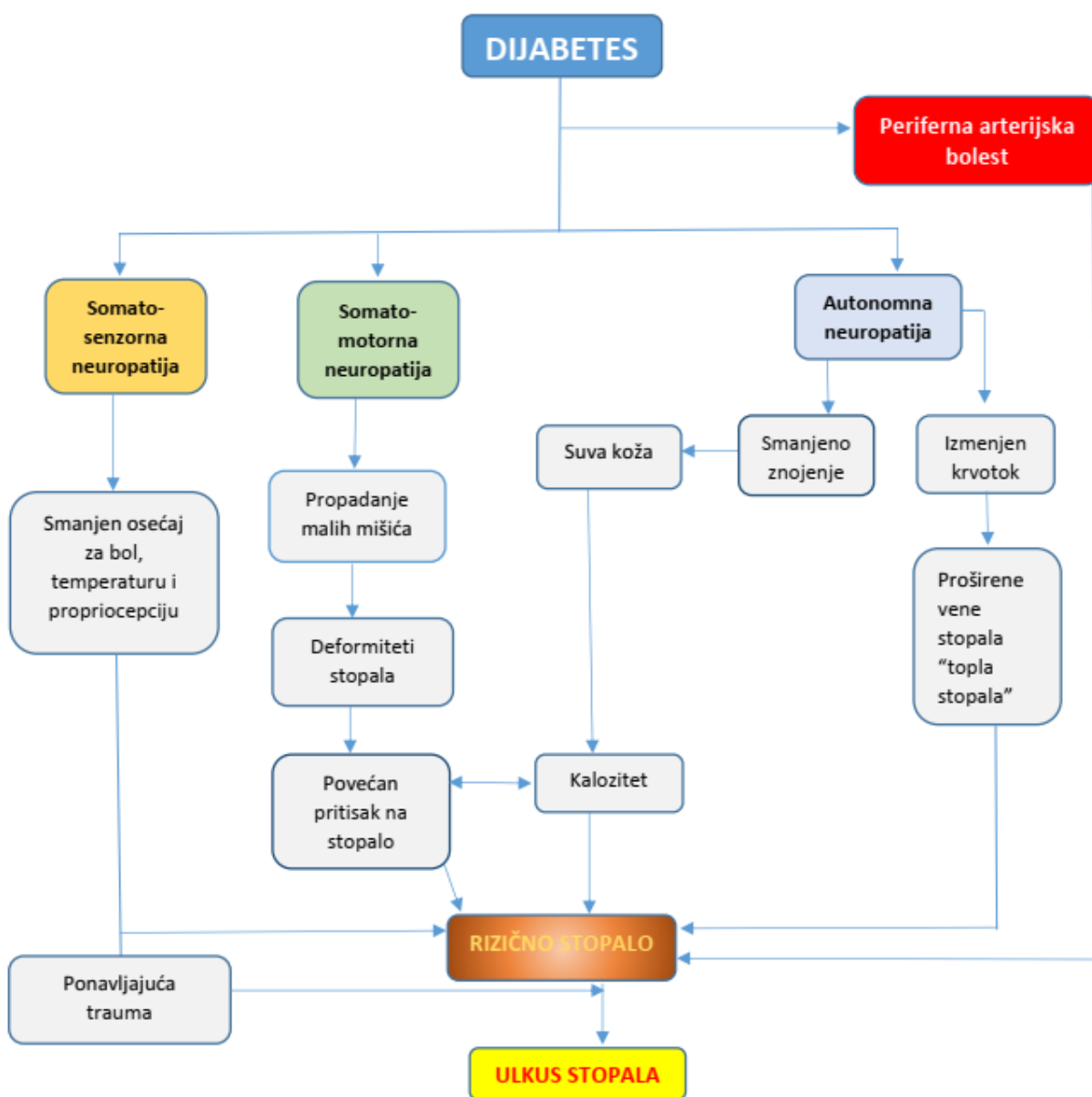
suda. Pored oksidativnog stresa, sličnu transformaciju uzrokuju i povećane koncentracije serumskog kalcijuma i fosfata, koje se često sreću kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega, vrlo čestom kod dijabetičara. Kao krajnji rezultat se javlja povećana rigidnost i smanjena kompresibilnost krvnih sudova (72).

Ovakve promene, pored periferne neuropatije i edema ekstremiteta značajno otežavaju dijagnostikovanje PAB, kada je klinički pregled insuficijentan dok je određivanje ABI indeksa (ankle brachial index – odnos izmerenog sistolnog pritiska na članku noge i nadlaktici) takođe nepouzđano, zbog nekompresibilnosti velikih krvnih sudova. Prihvatljive vrednosti ABI su od 0,9 do 1,3, dok se kod mediokalcinoze javljaju vrednosti iznad 1,3. Kod ovih pacijenata je pouzdanije određivanje TBI (toe-brachial index, odnos izmerenog sistolnog pritiska na palcu noge i nadlaktici), s obzirom da su manji krvni sudovi manje aficirani procesom mediokalcinoze. Za procenu vaskularne kompetentnosti krvnih sudova ekstremiteta kod dijabetičara je pored ovakvih merenja, potrebno analizirati i forme talasa na Doppler ultrazvuku ali i napraviti korelaciju sa kliničkim pregledom, palpacije pedalnih pulseva (69,73,74).

Uprkos svim pomenutim metodama ispitivanja, ABI, TBI i palpacija pedalnih pulseva ne mogu otkriti promene na mikrocirkulaciji. Jedna od neinvazivnih metoda ispitivanja mikrovaskularnog statusa je merenje transkutanog pritiska kiseonika ($TcPO_2$). Ova vrednost je značajan prediktor zarastanja stopalne ulceracije (75).

Kod pacijenata sa člankovnim sistolnim pritiskom $<50\text{mmHg}$, sistolnim pritiskom na palcu stopala $<30\text{mmHg}$, $ABI < 0,5$ i $TcPO_2 < 25\text{mmHg}$, postoji kritična ishemija ekstremiteta i potrebno je razmotriti hitnu kompjuterizovanu tomografsku angiografiju i revaskularizaciju (7,74,75).

Kod bolesnika koji boluju od šećerne bolesti, PAB se češće javlja kod mlađih pacijenata, zahvatajući distalnije segmente krvnih sudova, često ispoljavajući i multisegmentne i bilateralne promene, uz poremećeno stvaranje kolateralnih krvnih sudova i brže napredovanje. Shodno svemu navedenom češće su potrebne amputacije ekstremiteta (74).



Slika 2. Putevi razvoja ulceracije dijabetesnog stopala. Preuzeto i modifikovano prema Boulton et al. (69)

1.6.2 Infekcija dijabetesnog stopala

Postojanje ulceracije dijabetesnog stopala (diabetic foot ulcer – DFU), narušava integritet kožnog pokrivača a samim tim je otvorena barijera patogenima spoljne sredine da kolonizuju ranu. Kako je kod dijabetičara disfunkcionalan imunološki odgovor, često dolazi do razvoja infekcije (27,50,76). Infekcija dijabetesnog stopala ne doprinosi stvaranju ulceracije ali znatno komplikuje i produžava tok zarastanja iste (69,76). Infekcije dijabetesnog stopala su glavni faktor koji doprinosi povećanju stope amputacije donjih ekstremiteta.

DFU su najčešće inicijalno kolonizovani sa gram-pozitivnim bakterijama (*S.aureus* i *Streptococcus spp.*) kako hronicitet ulkusa progredira tako su zastupljenije gram-negativne bakterije (*P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* - *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*) i anaerobne bakterije (*Bacteroides spp.* i *Clostridium spp.*) (76,77).

Kod nekih pacijenata DFU imaju brži tok zarastanja dok pojedini ulkusi ne mogu da zarastu mesecima ili čak godinama, uprkos odsustvu kliničkih znakova infekcije rane. Razlog ovog produženog zarastanja, najverovatnije, leži u poremećaju mikrobioma rane. Usled ovoga dolazi do povišene koncentracije proteolitičkih enzima u rani, matriks metaloproteinaza, koji utiču na otežano formiranje granulacionog tkiva, odloženu neovaskularizaciju i razvoj hipoksične sredine rane. Rezultat ovih promena je širenje nekrotičnog tkiva, izražena inflamacija i hiperproliferacija fibroznog tkiva i formiranje klavusa (76).

Kao uzrok hroničnih infekcija, bez ili sa subkliničkim znacima infekcije, se navodi pojava biofilma (76,78,79). Biofilm je kolonija mikroorganizama, koji formiraju trodimenzionalne agregate uronjene u heterogeni ekstracelularni matriks, koji oni sami proizvode (76,80–83). Ovaj matriks se sastoji od nukleinskih kiselina, proteina i masti i čini 50-90%

biofilma, dok pored ovih sastojaka u biofilm mogu biti inkorporirani trombociti, fibrin i imunoglobulini domaćina. Ovako formiran biofilm štiti bakterije od spoljašnjih uticaja, ali i od dejstva antibiotika i imunoloških ćelija domaćina (79,83,84). On može biti pričvršćen za tkiva organizma, protetski materijal, strano telo u organizmu ali i u tečnosti koja se nalazi u okolini stranog tela u organizmu. Bakterije u biofilmu imaju usporen rast i izmenjenu gensku ekspresiju (76).

One su rezistentnije na dejstvo antibiotika i do 250 puta. Biofilm je dinamična formacija u kom se neprekidno odvija proliferacija bakterija, kolonizacija, pričvršćivanje novih bakterija u njega i disperzija bakterija u okolno tkivo i tkivne tečnosti iz njega (79,80,83–85). Postojanje biofilma je opisano pre 90 godina kao i njegov uticaj na propadanje hrane, farmaceutskih proizvoda ali i na truljenje vodovodnih cevi. U medicini je opisan 1985. godine, gde je prepoznat kao uzročnik nozokomijalnih infekcija (86). Do danas je predmet brojnih istraživanja, a na animalnim modelima i in vitro studijama je dokazano da utiče na usporeno zarastanje hroničnih rana, dok su podaci na humanim kliničkim studijama još uvek oskudni i zahtevaju dodatno istraživanje. Primećeno je da kod pacijenta koji boluju od dijabetesa postoji poremećaj u broju i funkciji receptora koji prepoznaju molekularne šablone na patogenima (PRR – pattern recognition receptors). Ovi receptori su odgovorni za pokretanje adekvatnog imunskog odgovora i procesa zarastanja rane u prisustvu bakterija. Postojanje biofilma utiče na stvaranje ove bakterijske disbioze i izmenu mikrosredine rane (76). Biofilm je nevidljiv golim okom i njegova veličina se na tkivima kreće od 4-200 μm dok je in vitro na stranim telima veličine od 5-1200 μm (76,83). Često se u praksi pogrešno naziva biofilmom postojanje mukoznog eksudata pomešanog sa fibrinom u rani, poznatijeg kao “slaf” (69,76). Standardne metode za uzorkovanje bakterija nisu dovoljne za detekciju biofilma. Kod biofilma je potrebno prvobitno razlaganje omotača od

ekstracelularnog matriksa, procesom sonifikacije, nakon čega dolazi do otpuštanja bakterija u okolnu sredinu i njihovo kultivisanje na adekvatnim podlogama (83). Neke od metoda kultivisanja su TCP (tissue culture plate), TM (tube methode), CRA method (Congo Reg Agar). Nakon kultivacije i bojenja, očitavanje se može vršiti svetlosnom ili elektronskom mikroskopijom (87). Danas se koristi i PCR (polymerase chain reaction) metoda koja je dosta precizna ali detektuje samo nukleinske kiseline ali ne i žive organizme. Koristi se i fluorescentna in situ hibridizacija nakon čega se očitavanje vrši fluorescentnom mikroskopijom ili konfokalnim laser mikroskopom (77,83). Lečenje rane kod kojih postoji biofilm je kompleksno a često i dugotrajno. Jedino dokazana metoda koja je dovoljno efikasna je debridman rane. Debridman (*débridement*, fra.) u bukvalnom prevodu znači otkloniti ograničenje. U medicinskom smislu podrazumeva odstranjivanje devitalizovanog tkiva, ćelijskog detritusa, odumrlih ćelija, naslaga fibrina i eksudata iz rane kao i odstranjivanje stranih tela (88). Debridman predstavlja i osnov terapije hroničnih rana i lečenja DFU (62,66,69,76–78,89). Postoji više vrsta debridmana koje se mogu podeliti na mehanički (kiretaža, primena vlažno-suvih obloga), biološki (zavojni materijal koji podstiče autolitičke procese, enzimatski debridman, terapija crvima – larve *Phaenicia sericata*) i hirurški (tangencijalna ekscizija). Koja vrsta će biti primenjena zavisi od više faktora (stanja rane – perfuzija, vitalnost tkiva, kontaminacija/infekcija; stanja pacijenta- komorbiditeti, komplikjansa; raspoloživosti u ustanovi u kojoj se sprovodi lečenje) (76,77,90,91).

1.7 Lečenje

1.7.1 Lečenje ulceracije dijabetesnog stopala

Lečenje stopalne ulceracije je složen proces koji zahteva multidisciplinarni pristup na više zdravstvenih nivoa. Pored kompleksnosti, lečenje je skupo i vrši pritisak na zdravstveni sistem, što je izraženo i u visoko razvijenim zemljama, ali u još većoj meri u nerazvijenim zemljama (42,92–94). Što je zdravstveni sistem nerazvijeniji biće i veća zastupljenost periferne arterijske bolesti, stopalnih ulceracija, osteomijelitisa stopala i amputacije ekstremiteta (41,95,96). Porast obolelih od dijabetesa, posebno tipa 2, uslovljavaće sve veću učestalost dijabetesnog stopala (95,97).

Preduslov za uspešno lečenje DFU je pravovremeno i tačno postavljanje dijagnoze. Određivanjem etiologije nastanka stopalne ulceracije, procena vaskularnog i neurološkog statusa donjih ekstremiteta, procene lokalizacije, dubine i stanja rane, procena stanja kvaliteta ivica i okoline rane kao i analize opšteg stanja bolesnika, postavljaju se dobre osnove za izradu plana lečenja.

Osnovni postulati lečenja hroničnih rana su primenjivi i kod lečenja DFU, a podrazumevaju debridman rane, kontrolu infekcije i inflamacije i adekvatno previjanje i zaustavljanje ponavljalog oštećenja tkiva uzrokovanog posturalnim mehaničkim pritiskom, adekvatnu regulaciju glikemije. Sve mere imaju za cilj smanjenje stimulacije imunskih ćelija i produkcije proinflammatoryh citokina, proteaza i reaktivnih kiseoničnih radikala. Željeni rezultat su morfološke i biohemijske promene koje će omogućiti hroničnoj rani da progredira iz inflamatorne u proliferativnu fazu i time dovrši proces zarastanja (33,98–105).

Od izuzetnog značaja u lečenju DFU je rasterećenje stopala od posturalnog mehaničkog pritiska. Postoji više tehnika kojima se postiže ovakav vid rasterećenja. Kao najčešće korišćena tehnika je primena totalne kontaktne imobilizacije (TCC – total contact cast). Ovo podrazumeva postavljanje gipsane imobilizacije od vrhova prstiju do proksimalnog dela potkolenice. Postoje brojne modifikacije TCC ali je suština u smanjenju mehaničkog pritiska na delove stopala koji su pod najvećim posturalnim stresom i ujedno mesta lokalizacije ulkusa (15,59,63,98–101,106,106–114). Pored navedene metode, rasterećenje se može postići i izradom adekvatne obuće, sa posebno dizajniranim uloškom, koji se pravi za svakog pacijenta posebno. Neophodno je uzeti otisak stopala prema kome će se izraditi kalup za modelovanje personalizovanog uloška (113). Ovakav vid terapije je skup i zahtevan za izvođenje, zavisi od komplijanse pacijenta a nije pokazao superiornost u odnosu na TCC. Efikasan je u prevenciji nastanka novih ulkusa kod pacijenata pod rizikom kao i kod pacijenata kod kojih je došlo do zarastanja ulkusa. Korišćenje štaka, štapova i drugih pomagala za hod su takođe primenjivi ali uz manje uspeha u lečenju.

1.7.2 Lečenje infekcije dijabetesnog stopala

Većina ulkusa dijabetesnog stopala je kolonizovana bakterijama dok se infekcija razvija kao odgovor organizma na prisustvo mikroorganizama. Kod dijabetičara uobičajeni klinički znaci i simptomi infekcije mogu biti manje izraženi, izmenjeni (razmekšanje granulacionog tkiva na dnu rane, podrivanje ivica rane, stvaranje eksudata neprijatnog mirisa) ili pak potpuno odsutni (76,115). Postavljanje dijagnoze postojećeg osteomijelitisa, abscesa stopala, nekrotizirajućeg fasciitisa, gasne gangrene ili kompartment sindroma, je od prioritnog značaja, jer iziskuje hitnu hospitalizaciju pacijenta i hiruršku intervenciju (68,76,88,90,116). Inicijalni tretman infekcije podrazumeva intravensku primenu antibiotika za teže oblike infekcije, dok je za srednje teške i blage oblike dovoljna i peroralna primena antibiotika. Topikalna primena antibiotika se ne

preporučuje. Inicijalno se uvode empirijski, antibiotici širokog spektra, a nakon dobijanja rezultata mikrobiološke analize se terapija koriguje prema antibiogramu. Kod infekcije mekih tkiva uzorak za mikrobiološku analizu je pouzdanije uzeti tehnikom biopsije ili kiretažom nego brisom rane (62,76,115). Terapija rane negativnim pritiskom (NPWT – negative pressure wound therapy) uz instilaciju antimikrobnih sredstava je pokazala efikasnost u smanjenju broja planktonskih oblika bakterija i bakterija u biofilmu, ali je ovakav vid terapije skup i u manje razvijenim zemljama nedostupan (117–119). Lečenje infekcije DFU primenom hiperbarične oksigenoterapije je najčešće primenjivano kod postojanja osteomijelitisa (120,121). Posmatranjem literature kroz četiri prospektivne studije je dokazano da pomuneta terapija smanjuje incidencu amputacije ekstremiteta, ali su zaključci u lečenju infekcije oprečni, te je potrebno detaljnije istraživanje. (122) Stavovi drugih autora su da kod infekcije DFU ne treba primenjivati hiperbaričnu i topikalnu oksigenoterapiju (69,76,115).

1.8 Klasifikacija i prediktori toka i ishoda lečenja

Inicijalni pregledom je moguće učiniti gradiranje stopalne ulceracije na osnovu sistema klasifikacije. Navedeni sistemi klasifikacije pomažu u planiranju i praćenju terapije a u izvesnom stepenu mogu imati prediktivnu vrednost. Neophodno je koristiti ih u svakodnevnom radu i dosledno ih revidirati prilikom svake kontrole. Ovakvim redovnim praćenjem se olakšava komunikacija u multidisciplinarnom timu koji se bavi lečenjem DFU (63). Do skoro je u svetu korišćeno 38 klasifikacionih sistema (123).

Najviše korišćeni su šest sistema klasifikacije

1. Meggit-Wagner classification,
2. DUSS – diabetic ulcer severity score;

3. UT - University of Texas diabetic wound classification;
4. PEDIS - Perfusion, Extent (size), Depth (tissue loss), Infection and Sensation (neuropathy);
5. SINBAD - site, ischemia, neuropathy, bacterial infection and depth score;
6. WIfI – wound, ischemia, foot infection score.

Nijedan od pomenutih nije usvojen kao zlatni standard (89). Svaki od sistema ima svoje prednosti i nedostatke. Dugo korišćeni Wagner sistem ne uključuje procenu ishemije i infekcije, te samim tim ne razlikuje ishemijsku gangrenu od nekroze kao posledice infekcije. Univerzitet u Teksasu je osmislio napredniji sistem klasifikacije koji je uključivao kriterijume za procenu ishemije i prisustvo infekcije te je time imao veću prediktivnu vrednost amputacije ekstremiteta (63). Danas se u najvećoj meri koristi SINBAD klasifikacija (Tabela 3.) koja je kao i PEDIS pogodna za primarni nivo zdravstvene zaštite, procena se izvodi brzo i mogu je koristiti manje iskusni lekari. S druge strane pruža dovoljno informacija, suficijentna je za komunikaciju između različitih specijalnosti i ima adekvatnu prediktivnu vrednost (63,69,124).

WIfI sistem klasifikacije (Tabela 4.) je pogodniji za uže specijalizovane doktore, ima veću prediktivnu vrednost razvoja komplikacija, odnosno praktičnu vrednost u proceni pacijenata koji zahtevaju stacionarno lečenje, intravensku primenu antibiotika, potencijalnu revaskularizaciju (Tabela 6.) kao i procenu rizika od amputacije ekstremiteta (Tabela 5.) (125).

Malo je studija koje su istraživale trajanje ulceracije kao prediktora zarastanja ulceracije. Uprkos tome klinički vodiči preporučuju što ranije javljanje bolesnika sa DFU (126–129).

Internacionalni vodiči navode jasne preporuke da javljanje bolesnika sa DFU na specijalistički nivo lečenja dovodi do manjeg broja razvoja teških komplikacija (128,130). Takođe je napomenuto da neki autori dovode u vezu prethodno trajanje ulceracije i duže vreme potrebno za njeno zarastanje od početka lečenja (131,132). Razlog dužeg proteklog vremena do

početka lečenja je u bolesnicima, zdravstvenim radnicima i zdravstvenom sistemu koji ne raspoznaje potrebu formiranja specijalističkih punktova za DFU, a koji bi edukovali primarni nivo

Tabela 3. Klasifikacija SINBAD ulceracije dijabetesnog stopala. Preuzeto i modifikovano prema Monteiro-Soares et al. (125)

SINBAD	Definicija	Skor
Mesto (Site)	- Prednji deo stopala	0
	- Srednji i zadnji deo stopala	1
Ishemija (Ischemia)	- Intaktan pedalni puls	0
	- Klinički evidentan redukovani pedalni puls	1
Neuropatija (Neuropathy)	- Intaktan senzibilitet	0
	- Gubitak senzibiliteta	1
Bakterijska infekcija (Bacterial infection)	- Nema infekcije	0
	- Prisutna infekcija	1
Površina (Area)	- Ulkus < 1 cm ²	0
	- Ulkus > 1 cm ²	1
Dubina (Depth)	- Zahvata kožu i potkožno tkivo	0
	- Zahvata mišić, tetivu i dublje strukture	1

zdravstvene zaštite za svoje potrebe, odnosno za njima adekvatno upućivanje bolesnika (127,133,134).

Kasno javljanje se označava kada prođe više od 3 meseca od početka ulceracije i otpočinjanja specijalističkog lečenja. U Eurodiale studiji u više zemalja to je bilo u proseku 27% slučajeva, od 6% u Velikoj Britaniji do 55% u Nemačkoj. U oko 44% slučajeva razlog odloženog javljanja bio je tretman na nivou primarne zdravstvene zaštite (127) .

Tabela 4. WIfI - Wound, Ischemia, and foot Infection klasifikacija. Preuzeto i modifikovano prema Monteiro-Soares et al. (125)

Gradus	Ulkus stopala (W- wound)	Gangrena	
0	Bez ulkusa	Bez gangrene	
1	Mali plitak ulkus(i) na distalnom delu potkolenice ili stopalu. Nema ekspozicije kosti osim ukoliko je eksponirana samo distalna falanga prsta	Bez gangrene	
2	Dubok ulkus sa ekspozicijom kosti, zgloba ili tetive. Bez ekspozicije kalkaneusa)	Gangrena ograničena na prste	
3	Proširen i dubok ulkus koji se nalazi na prednjem i/ili srednjem delu stopala, dubok ulkus pete sa ili bez ekspozicije kalkaneusa	Ekstenzivne gangrenozne promene na prednjem i/ili srednjem delu stopala; Gangrena kalkanealne regije	
Ishemija (I – ischemia)			
Gradus	Ankle-brachial index (ABI)	Ankle systolic pressure (mmHg)	Toe pressure, transcutaneous oxygen pressure (mmHg)
0	≥ 0,80	> 100	≥ 60
1	0,6 – 0,79	70 – 100	40 – 59
2	0,4 – 0,59	50 – 70	30 – 39
3	≤ 0,39	< 50	< 30
Infekcija stopala (fI – foot infection)			
Gradus	Klinička manifestacija		
0	Bez simptoma i znakova infekcije Infekcija je prisutna ukoliko postoje najmanje dva od navedenih znakova i simptoma: <ul style="list-style-type: none"> • Lokalni otok ili induracija • Eritem > 0,5 a ≤ 2 cm u okolini ulkusa • Lokalna napetost ili bol • Lokalno povišena temperatura kože • Purulentni eksudat 		
1	Lokalna infekcija ograničena na kožu i potkožno tkivo, bez sistemskih znakova infekcije		
2	Lokalna infekcija kao u gradus 1 ali sa eritemom oko ulkusa > 2 cm ili koja zahvata dublje strukture (absces, osteomijelitisa, septični artritis i fasciitis). Nema znakova sistemskog inflamatornog odgovora.		
3	Lokalna infekcija kao u gradus 2, ali sa najmanje dva ili više znakova SIRS-a: <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura > 38o C ili < 36o C • Srčana frekvenca > 90 otkucaja/min • Respiratorna frekvenca > 20 udaha/min ili PaCO2 < 32 mmHg • Broj leukocita > 12000 ili < 4000 cu/mm ili 10% nezrelih formi 		

Tabela 5. Procena rizika od amputacije unutar godinu dana u odnosu na WiFi stadijum klasifikacije. Preuzeto prema Cerqueira et al. (135)

	Ischemia 0				Ischemia 1				Ischemia 2				Ischemia 3			
Wound 0	VL	VL	L	M	VL	L	M	H	L	L	M	H	L	M	M	H
Wound 1	VL	VL	L	M	VL	L	M	H	L	M	H	H	M	M	H	H
Wound 2	L	L	M	H	M	M	H	H	M	H	H	H	H	H	H	H
Wound 3	M	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
	fl 0	fl 1	fl 2	fl 3	fl 0	fl 1	fl 2	fl 3	fl 0	fl 1	fl 2	fl 3	fl 0	fl 1	fl 2	fl 3

VL = very low; L = low; M = moderate; H = high; fl = foot infection; Wifi = Wound, Ischemia, and foot Infection.

Tabela 6. Procena potrebe/benefita za revaskularizacijom u odnosu na WiFi stadijum klasifikacije. Preuzeto prema Cerqueira et al. (135)

	Ischemia 0				Ischemia 1				Ischemia 2				Ischemia 3			
Wound 0	VL	VL	VL	VL	VL	L	L	M	L	L	M	M	M	H	H	H
Wound 1	VL	VL	VL	VL	L	M	M	M	M	H	H	H	H	H	H	H
Wound 2	VL	VL	VL	VL	M	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
Wound 3	VL	VL	VL	VL	M	M	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H
	fl 0	fl 1	fl 2	fl 3	fl 0	fl 1	fl 2	fl 3	fl 0	fl 1	fl 2	fl 3	fl 0	fl 1	fl 2	fl 3

VL = very low; L = low; M = moderate; H = high; fl = foot infection; Wifi = Wound, Ischemia, and foot Infection.

Malo studija je ispitivalo povezanost trajanja ulceracija do otpočinjanja specijalističkog tretmana i vremena potrebnog za zarastanje rane. U Velikoj Britaniji je studija na 5,105 pacijenata pokazala da su bolesnici čija je ulceracija trajala više od 2 meseca do otpočinjanja specijalističkog tretmana, imali značajno produženo vreme potrebno za zarastanje (129). Grupa autora iz Pensilvanije, je analizom 31,000 bolesnika sa DFU zaključila da je i vreme od 6 meseci do otpočinjanja specijalističkog tretmana dovoljno za povoljniji ishod (132). Velika razlika u ovim vremenima ukazuje na još uvek aktuelnost analize ovakvih podataka.

Čak i kada ulceracija zaraste, procenjeno je da će oko 40% pacijenata stvoriti ponovo ulceraciju unutar godinu dana, a njih dve trećine u naredne tri godine. Tako da je prihvatljivo reći da je nakon zarastanja ulceracije, dijabetesno stopalo u remisiji, a ne izlečeno (62).

1.9 Praćenje stanja pacijenata sa ulceracijom dijabetesnog stopala

U zdravstvenoj zaštiti često smo svedoci odsustva holističkog – sveobuhvatnog pristupa bolesniku. Postoji potreba za više povezanim i koordinisanim zdravstvenim sistemom, posebno kada je reč o kompleksnim pacijentima. Što je slabija organizacija zdravstvenog sistema to je veći pritisak na njega s obzirom da naučni napredak kontinuirano proširuje dijagnostičke i terapijske mogućnosti (136). Dobra organizacija podrazumeva kolaboraciju zdravstvenih ustanova i kontinuitet vođenja bolesnika (137). Lekar opšte prakse (izabrani doktor), na primarnom nivou zdravstvene zaštite ima ulogu stožera u koordinisanom slanju bolesnika ka specijalističkom nivou. Bolja edukacija lekara opšte prakse rezultira adekvatnijom komunikacijom sa specijalističkim nivoom. Koji je to nivo pružanja zdravstvene zaštite na specijalističkom nivou često je regulisano i zakonski (137). Prioritetni bolesnici su oni sa izraženijom patologijom te je njeno raspoznavanje na primarnom nivou od presudnog značaja za upućivanje bolesnika u specijalistički centar (138). Kada je reč o DFU često postoje nedoumice, na primarnom nivou, kome uputiti bolesnika: dermatologu, specijalisti plastične hirurgije, endokrinologu, vaskularnom hirurgu ili ortopedu. Nakon započinjanja lečenja bolesnika na specijalističkom nivou se javlja nerešeno pitanje koji specijalista je lekar koji koordiniše i vodi lečenje (139). Ima indikatora da se bolesnici sa DFU predugo prate na primarnom nivou, uočava se nedostatak specijalizovanih medicinskih sestara i nedovoljna povezanost nivoa zdravstvene zaštite (139,140). Prevencija ozbiljnih komplikacija je moguća pravovremenim, ranijim, upućivanjem bolesnika na viši, specijalistički, nivo zdravstvene zaštite (127,130–132). Bolja koordinacija i integracija zdravstvenog sistema se dopunjuje uvođenjem telemedicine (141,142). U lečenju bolesnika sa DFU neophodan je precizan, detaljan i kontinuiran monitoring.

Uvođenjem interaktivnih platformi omogućava brz i efikasan elektronski prenos visoko kvalitetne fotografije i drugih medicinskih informacija između zdravstvenih radnika ali i između pacijenata i zdravstvenih radnika (142). Sistematski pregled onih koji su sprovodili ovaj način komunikacije ukazuje na visoku dijagnostičku pouzdanost fotografija, na zadovoljstvo kako pacijenata tako i zdravstvenih radnika. Ipak ostalo je nedorečeno da li sve ovo ima povoljne efekte na ishod lečenja DFU (139).

Informacione i komunikacione tehnologije (ICT) daju mogućnost poboljšanja ishoda zdravstvenih usluga. One povećavaju pristupačnost, efikasnost i štedljivost (143–146). Telemedicina i telezdravlje su najčešće korišćeni termini (147–150). Svetska Zdravstvena Organizacija je definisala telemedicinu kao odašiljanje zdravstvene zaštite na daljinu uz pomoć tehnologije, u svrhu dijagnostike, lečenja i prevencije bolesti i oštećenja, za istraživanje i evaluaciju i kontinuiranu edukaciju zdravstvenih radnika, a sve u cilju unapređenja zdravlja pojedinca i zajednice (143).

Telemedicina uključuje različite tehnologije:

* prikupljanje i slanje telekonsultacija (asinhrono, nisko-tehnološki)

* video konferencije (sinhrono, visoko-tehnološki)

Asinhrona aplikacija podrazumeva komunikaciju između pacijenta i zdravstvenih radnika putem elektronske pošte ili mobilnog telefona, bez ličnog kontakta uživo. Sinhrono opcije podrazumevaju korišćenje video konferencijsko povezivanje (141,142,151).

Telemedicina daje mogućnost sprovođenja zdravstvene zaštite na daljinu, posebno kod kompleksne patologije kao što je DFU. Ovakvim sprovođenjem zdravstvene zaštite je najbolja klinička praksa, prema vodičima (BEON – Best Effective Care Level), dostupna većem broju

bolesnika, a istovremeno se smanjuje broj ambulantnih konsultacija (143,146). Uprkos brzom razvoju tehnologije i uvođenju telemedicine u sve veći broj ustanova u velikom broju zemalja, skorašnja istraživanja su ukazala na potrebu za dodatnim ispitivanjem zadovoljstva pacijenata, ekonomičnosti, trajnosti i bezbednosti pacijenata. Preporuka je da se telemedicina koristi kao dodatna metoda u lečenju, naročito u ruralnim područjima (136).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cilj 1. Utvrditi kliničke i histomorfološke promene u hroničnoj ulceraciji dijabetesnog stopala kod pacijenata kod kojih je primenjena terapija rasterećenja od mehaničkog pritiska, modifikovanom totalnom kontaktnom imobilizacijom.

Cilj 2. Ispitati korelaciju između brzine i obima zarastanja hronične ulceracije dijabetesnog stopala i promene histomorfoloških parametara u odnosu na primenu modifikovane totalne kontaktne imobilizacije.

3. HIPOTEZE

Hipoteza 1. Primenom modifikovane totalne kontaktne imobilizacije dolazi do kliničkih i histomorfoloških promena u vidu statistički značajnog smanjenja površine i dubine hronične ulceracije i povećanja indeksa regeneracije u odnosu na indeks inflamacije.

Hipoteza 2. Postoji statistički značajna razlika u indeksu inflamacije, brzini i obimu zarastanja hronične ulceracije kod pacijenata koji su lečeni uz primenu totalne kontaktne imobilizacije u odnosu na grupu pacijenata kod kojih totalna kontaktna imobilizacija nije primenjena.

4. MATERIJAL I METODE

4.1 Konstrukcija i način izbora uzorka

Istraživanje je koncipirano kao prospektivna studija i sprovedeno je u Univerzitetskom kliničkom centru Vojvodine u periodu januar 2020. – novembar 2022. godine. Za postizanje ciljeva istraživanja sprovedena je prospektivna studija, uključivanjem i ispitivanjem 80 pacijenata u polikliničkoj ambulanti Klinike za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju. Laboratorijsko ispitivanje uzoraka biološkog materijala, krvi i urina je urađeno u Centru za laboratorijsku medicinu. Mikroskopska, histopatološka, analiza je vršena u Centru za patologiju i histologiju. Izbor pacijenata za potencijalno uključivanje u studiju je podrazumevao pacijente koji se jave na pregled u specijalističku polikliniku Klinike za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju.

4.1.1 Kriterijumi za uključivanje u studiju:

1. Pacijenti oba pola, stariji od 18 godina
2. Ulkus na plantarnoj strani stopala
3. Pacijenti koji boluju od dijabetesa
4. $ABI \geq 0,7$
5. Neuropatija (klinički značajan gubitak protektivnog senzibiliteta – biotesimetrija $>25B$ i nemogućnost osećanja 10g monofilamenata na Semmes-Weinstein testu)
6. SINBAD skor ≤ 3
7. Ulkus bez znakova infekcije i ishemije u prethodnih 8 nedelja
8. Vrednost hemoglobina $A1c \leq 8\%$
9. Pacijenti koji su potpisali obrazac „Informisan pristanak ispitanika“

4.1.2 Kriterijumi za neuključivanje u studiju:

1. Periferna makroangiopatija $ABI < 0,7$
2. Bilateralni ulkusi
3. Ulkusi sa znacima infekcije (praćeni lokalnim i/ili sistemskim znacima infekcije)
4. Osteomijelitis i Charcot artropatija
5. Serumski kreatinin > 2 mg/dl
6. Vrednost hemoglobina A1c $> 8\%$
7. Epizoda ketoacidoze u prethodnih 8 nedelja
8. Maligno oboljenje
9. Druga hronična oboljenja i sistemska terapija koji mogu uzrokovati usporeno zarastanje rane
10. Od ranije poznata preosetljivost na oktenidin-fenoksietanol

4.1.3 Kriterijumi za isključivanje iz studije:

1. Pogoršanje stanja razvojem lokalne i/ili sistemske infekcije
2. Pojava ulkusa na kontralateralnom ekstremitetu u toku sprovođenja terapije
3. Pogoršanje opšteg stanja uzrokovano osnovnom ili drugom bolešću, koje zahteva hospitalizaciju
4. Razvoj alergijske reakcije na oktenidin-fenoksietanol
5. Nesaradnja pacijenta (skidanje imobilizacije ili nepridržavanje propisanog režima kontrolnih pregleda)
6. Smrt pacijenta

Pacijenti su podeljeni u dve grupe. Prva, ispitivana, grupa je nosila totalnu kontaktnu imobilizaciju, a druga, kontrolna, grupa nije.

4.2 PROTOKOL ISPITIVANJA

Inicijalni pregled pacijenata vršen je u ambulanti specijalističke poliklinike Klinike za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju, kod pacijenata koji su se javljali na redovan pregled. Pacijenti su pre uključivanja u studiju informisani usmeno i pismeno o vrsti i cilju istraživanja kao i potrebnim dijagnostičkim i terapijskim postupcima koji će biti sprovedeni. Uključeni su u studiju nakon potpisivanja obrasca informisanog pristanka (Prilog 1, Prilog 2).

Inicijalni pregled pacijenta je podrazumevao: uzimanje anamneze, klinički pregled, antropometrijska merenja, merenje krvnog pritiska, uzorkovanje krvi iz kubitalne vene, određivanje ankle-brachial indeksa (ABI), toe-pressure indeksa (TPI), doppler ultrazvučni pregled, ispitivanje protektivnog senzibiliteta donjih ekstremiteta i RTG skopiju stopala na kom se nalazi ulceracija, fotodokumentaciju i merenje površine ulceracije stopala.

Ukoliko pacijent ispunjava inkluzione kriterijume, nakon pruženih informacija o ovom istraživanju potpisuje informisan pristanak za učestvovanje u istom. Pacijenti su razvrstavani u dve grupe korišćenjem računarskog randomizacionog lista.

Prvoj grupi (40 pacijenata) je nakon inicijalnog pregleda postavljena totalna kontaktna imobilizacija. Nošenje imobilizacije je trajalo 3 nedelje, nakon čega je uzeta biopsija tkiva rane i ponovljeno je merenje površine rane uz fotodokumentaciju. Pacijenti su naredne 4 nedelje previjani dva puta nedeljno bez nošenja totalne kontaktne imobilizacije, nakon čega je ponovljeno merenje površine rane i fotodokumentacija.

Drugoj grupi (40 pacijenata) je nakon inicijalnog pregleda odmah uzeta biopsija tkiva rane i ova grupa pacijenata je tokom naredne 4 nedelje previjana dva puta nedeljno, bez nošenja totalne

kontaktne imobilizacije. Nakon 4 nedelje je ponovljeno merenje površine rane i fotodokumentacija.

4.3 METODE ISPITIVANJA

4.3.1 Anamnestički podaci

Ciljanom anamnezom su prikupljeni sledeći podaci:

- Dužina trajanja šećerne bolesti
- Propisana terapija u lečenju šećerne bolesti
- Postojanje udruženih bolesti i ukoliko postoje propisana terapija za iste
- Porodična anamenza
- Podaci o konzumiranju alkohola, cigareta i psihoaktivnih supstanci
- Dužina trajanja stopalne ulceracije

4.3.2 Antropometrijska merenja

Analiza antropometrijskih karakteristika obuhvatila je merenje telesne visine (TV), koje je vršeno antropometrom po Martinu, sa preciznošću od 0,1 cm, koje je rađeno u stojećem stavu, sastavljenih peta i odmaknutih prstiju, sa rukama uz telo. Položaj glave tokom merenje TV je horizontalan, a vrednosti su izražavane u centrimetrima. Telesna masa (TM) je određivana na medicinskoj vagi sa preciznošću od 0,1 kg. Indeks telesne mase prikazan je kao odnos TM i kvadrata TV izražene u metrima- $ITM (kg/m^2) = TM (kg) / TV (m^2)$. Prema parametrima SZO za procenu stepena gojaznosti korišćene su sledeće referentne vrednosti (gojaznost I stepena – $ITM \geq 30 - 34,9 kg/m$, gojaznost II stepena - $ITM \geq 35 - 39,9 kg/m$ i gojaznost III stepena - $ITM \geq 40 - 44,9 kg/m^2$ (152).

Krvni pritisak je određivan sfingomanometrom, metodom po Riva Rocciju, pri čemu su dobijene vrednosti izražavane u milimetrima živinog stuba (mmHg). Hipertenzijom se smatra svaka vrednost sistolnog krvnog pritiska iznad 140 mmHg, ili dijastolnog pritiska iznad 90 mmHg, odnosno vrednost ispod ovih granica, ukoliko ispitanik uzima antihipertenzivnu terapiju (153,154).

4.3.3 Laboratorijske analize krvi

Urađene su sledeće laboratorijske pretrage: 1) Kompletna krvna slika (KKS), sa diferencijalnom krvnom slikom određivana je standardnom metodom protočne citometrije, na hematološkom brojaču ABX Pentra XL (Horiba, Japan), uz korišćenje komercijalnih setova istog proizvođača. 2) Sedimentacija eritrocita (SE), rađena je metodom po Westerginu. 3) Koncentracija C reaktivnog proteina (CRP), rađena je imunoturbidimetrijskom metodom na automatizovanom analizatoru Advia 1800 (Siemens, SAD), uz korišćenje komercijalnih setova istog proizvođača. Referentne vrednosti za CRP su 0 - 5 mg/L. 4) Koncentracija fibrinogena u plazmi izračunavana je po Klausovoj metodi u citriranoj plazmi na ACL sistemu, proizvođača Instrumentation Laboratory (Milano, Italija). Referentni opseg za fibrinogen iznosi 2,2 - 4,96 g/L. 5) Određivanje uree, kreatinina i mokraćne kiseline određivane su kintičkim UV testom (urea), kinetičkim kolor testom- metoda po Jaffeu (kreatinin) i standardnim enzimskim kolor testom- PAP metod sa urikazom i peroksidazom (mokraćna kiselina), na biohemijskom analizatoru Advia 1800 (Siemens, SAD), uz korišćenje komercijalnih setova istog proizvođača. Referentni opseg vrednosti za ureu iznosi: 2,5 - 7,5 mmol/l, za kreatinin iznosi: 50 - 115 μ mol/L, i za mokraćnu kiselinu iznosi: za muškarce 208,3 - 428,4 μ mol/L, odnosno za žene 154,7 - 357,0 μ mol/L. 6) Određivanje glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) iz bazalnog uzorkovanja pune

venske krvi enzimskim imuninhibicionim testom na analizatoru Architect ci 4100 (Abbot SAD), uz korišćenje komercijalnih setova istog proizvođača. Referentne vrednosti za HbA1c su 20 - 42 mmol/mol.

4.3.4 Ispitivanje stanja periferne cirkulacije

Vršeno je određivanjem ankle-brachial indeksa (ABI), toe-pressure indeksa (TPI) i uz pomoć Huntleigh Dopplex ATP Ankle & Toe Pressure Kit-a, digitalnim doppler aparatom i lineranom sondom 8MHz. Merenje je vršeno u ležećem položaju, pacijenta koji je u dorzalnom dekubitusu, nakon 5 minuta mirovanja.

4.3.5 Ispitavanje postojanja periferne neuropatije

Ispitivanje postojanja periferne neuropatije i gubitka protektivnog senzibiliteta je učinjeno uz pomoć biotesiometra (Bio-Medical Instrument Co., Newbury, OH, SAD) i korišćenjem Semmes-Weinstein monofilamenata

4.3.6 Merenje površine rane i fotodokumentacija

Pravljenje fotografija ulkusa je učinjeno digitalnim fotoaparatom Leica® sa trostrukim sočivom 40+20+8 megapiksela nakon čega je ista fotografija poslata na internet platformu Tissue Analytics® gde je softverski izračunavana površina rane. Ista softverska platforma vrši automatsko izračunavanje promene površine rane, poređenjem poslatih fotografija napravljenih u različitim vremenskim intervalima.

4.3.7 Biopsija ulkusa i histopatološka analiza

Uzimanje biopsije rane je vršeno u aseptičnom previjalištu ambulate specijalističke poliklinike, u uslovima asepsa i antiseptice. Nakon pozicioniranja pacijenta vršena je dezinfekcija rane i okoline rane rastvorom oktenidina-fenoksietanola 1mg/g+20mg/g (Octenisept[®], Schülke & Mayr GmbH) uz izolovanje okoline rane sterilnim kompresama. Nakon aplikacije lokalnog anestetika (Lidocain sol.2%), uzorak je isecan sterilnim, jednokratnim, hirurškim skalpelom br. 11. Uzorak je uziman sa reprezentativnog mesta na kom nije bilo makroskopski vidljivog nekrotičnog tkiva kao ni naslaga fibrina. Biopsiju je uvek vršio isti hirurg sa višegodišnjim iskustvom. Bioptat je odmah nakon uzorkovanja fiksiran u 4% rastvor formalina. Dalja obrada uzorka je vršena u Centru za patologiju i histologiju, gde je uzorak u celosti kalupljen. Formiran parafinski odlivak je dalje podvrgavan mikrotomskom sečenju. Dobijeni histološki rezovi su bojeni metodom hematoksilin-eozin. Mikroskopska, histopatološka, analiza je vršena svetlosnim mikroskopom pod različitim uvećanjima (x40, 100, 200 i 400) i uz pomoć milimetarskog okulara. Opisivanje preparata je vršio uvek isti patolog sa višedecenijskim iskustvom.

Tokom histopatološke analize opisivano je prisustvo i distribucija sledećih parametara:

- hiperkeratoza,
- fibroza,
- inflamatorne ćelije,
- ćelijski i bakterijski debris,
- neoangiogeneza,
- granulaciono tkivo

4.3.8 Kvantifikovanje histopatološke analize bioptata

Svaki od navedenih parametara je kvantifikovan na sledeći način:

Skor 0 – odsutno

Skor 1 - malo prisutno – distribucija u manje od 33% površine preparata

Skor 2 - umereno prisutno – distribucija od 33% do 66% površine preparata

Skor 3 - izraženo prisutno – distribucija u više od 66% površine preparata

Na osnovu navedenih parametara je kreiran indeks regeneracije i indeks inflamacije.

Indeks regeneracije se izračunava sabiranjem skora za parametre: granulaciono tkivo i neoangiogeneza

Indeks inflamacije se izračunava sabiranjem skora za parametre: hiperkeratoza, fibroza, inflamatorne ćelije, ćelijski i bakterijski debris.

4.3.9 Kategorizacija ishoda lečenja

Na osnovu izračunatih indeksa izvršena je kategorizacija rana:

- 1) *Poboljšano stanje rane* – indeks regeneracije je ≥ 4 i indeks inflamacije je ≤ 4
- 2) *Rane bez poboljšanja* – indeks inflamacije >4 , bez obzira na indeks regeneracije

Previjanje rane je vršeno u aspetičnom previjalištu poštujući kautele asepsa i antisepsa, gazom natopljenom rastvorom oktenidin-fenoksietanola - 1mg/g + 20mg/g (Octenisept®, Schülke & Mayr GmbH).

4.4 Previjanje i debridman rane

Previjanje rane vršeno je u aspetičnom previjalištu dva puta nedeljno. Korišćen je rastvor oktenidin-fenoksietanol 1mg/g+20mg/g (Octenisept ®, Schülke & Mayr GmbH), kojim je natopljena sterilna gaza koja je direktno postavljena na ranu. Preko natopljene sterilne gaze postavljena je suva sterilna gaza, vata i zavoj.

Prilikom svake kontrole vršena je procena dna, ivica i okoline rane. Hiperkeratotični, podriveni rubovi rane, naslage fibrina i nekrotičnog tkiva su sukcesivno odstranjivani debridmanom. Tom prilikom korišćena je tehnika mehaničkog debridmana, oštrom Volkmann kohlecom – kiretom i vlažno-suvim oblozima, kao i hirurški debridman primenom tangencijalne ekscizije tkiva skalpelom br.15 i br.11.

4.5 Metoda rasterećenja stopalne ulceracije od mehaničkog pritiska

U ispitivanju je korišćenja totalna kontaktna imobilizacija kreirana od cirkularno postavljenog gipsa, koji je obuhvatao celo stopalo, sa otvorima za prste od nivoa metatarzofalangealnih zglobova, a proksimalno do nivoa proksimalne potkolenice (Slika 3).

Pre postavljanja gipsane imobilizacije, vršeno je nanošenje talka na kožu, oblaganje regije potkolenice, skočnog zgloba i stopala višeslojnim, namenskim, zavojnim materijalom u cilju smanjenja pritiska na zdravu kožu i prevencije oštećenja kože.

Posebno je kreirano gumeno ojačanje u predelu tačke oslonca (kalkaneus ili prednja predeo prstiju), koja je bila van zone postojećeg ulkusa (Slika 4., Slika 5.)

Postavljanje totalne kontaktne imobilizacije je vršio uvek isti hirur. Pacijenti su imobilizaciju neprekidno nosili. Postavljenu imobilizaciju je mogao odstraniti samo ispitivač.



Slika 3. Totalna kontaktna imobilizacija – lateralni aspekt



Slika 4. Totalna kontaktna imobilizacija – plantarni i medijalni aspekt



Slika 5. Totalna kontaktna imobilizacija – plantarni aspekt

4.6 Statistička analiza podataka

Za analizu podataka korišćene su deskriptivne statističke metode i metode za testiranje statističkih hipoteza. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina), mere varijabiliteta (standardna devijacija) i relativni brojevi (pokazatelji strukture).

Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćene su neparametarske statističke analize (χ^2 test, Fisher's exact test, Mann-Whitney U test), dok je od parametarskih metoda korišćen Student t test. Korelacija između parametara je opisana uz pomoć Cramer's V i Pearson korelacionih koeficijenta.

Hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti (α nivo) od 0,05. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Obrada podataka rađena je primenjivanjem standardnih statističkih paketa (IBM SPSS Statistics 23).

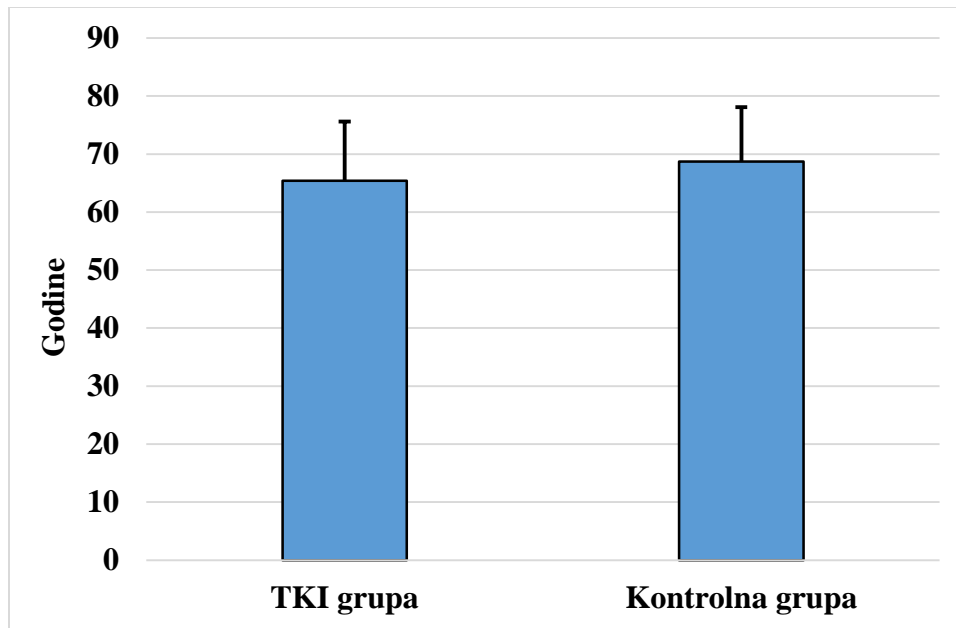
5. REZULTATI

Studijom je obuhvaćeno 80 ispitanika sa hroničnom ulceracijom na plantarnoj strani stopala, koji su se javili u polikliničku ambulantu Klinike za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine u periodu januar 2020. – novembar 2022. godine. Pacijenti su podeljeni u dve grupe. Prva, ispitivana, grupa od 40 ispitanika je nosila totalnu kontaktnu imobilizaciju (TKI), a druga kontrolna grupa, takođe od 40 ispitanika nije nosila totalnu kontaktnu imobilizaciju.

Prosečna starost ispitanika koji su nosili totalnu kontaktnu imobilizaciju iznosila je $65,38 \pm 10,23$ godina; najmlađi ispitanik je imao 40 godina, dok je najstariji ispitanik imao 82 godine. Srednja vrednost starosti ispitanika koji nisu nosili totalnu kontaktnu imobilizaciju iznosila je $68,70 \pm 9,36$ godina; najmlađi ispitanik je imao 47 godina, dok je najstariji ispitanik imao 88 godina (Tabela 1). Nije pronađena statistički značajna razlika u starosti ispitanika između dve grupe ($t = -1,53$; $p = 0,13$) (Grafikon 1).

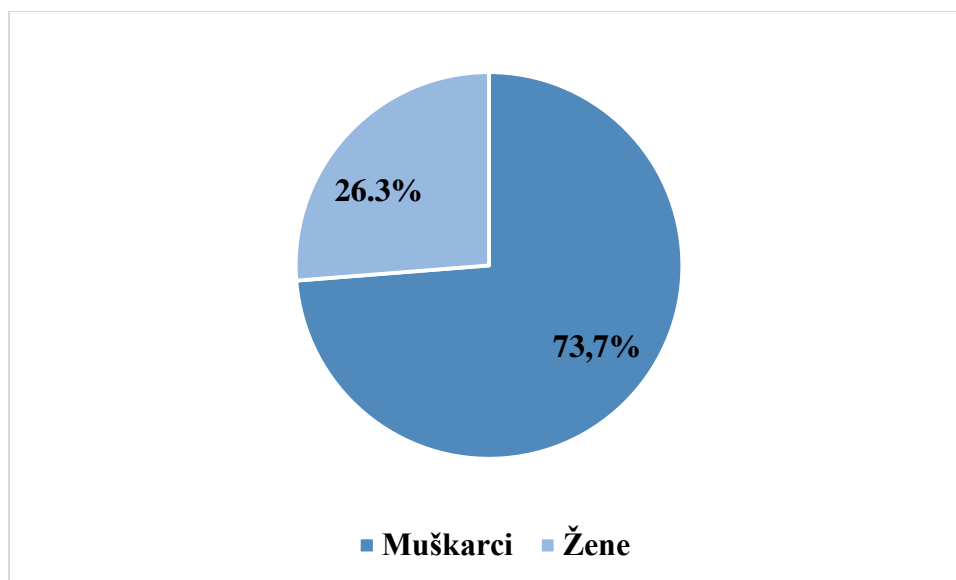
Tabela 1. Srednje vrednosti starosti ispitanika sa TKI i bez TKI

Grupe ispitanika	$\bar{x} \pm SD$ (godina)	Minimum	Maksimum
TKI grupa	$65,38 \pm 10,23$	40	82
Kontrolna grupa	$68,70 \pm 9,36$	47	88



Grafikon 1. Prosečne vrednosti starosti ispitanika sa i bez TKI

U našoj studiji je učestovalo 59 (73,7%) muškaraca i 21 (26,3%) žena (Grafikon 2). Nakon ispitivanja razlike između polova kod ispitanika sa i bez prisustva totalne kontaktne imobilizacije utvrđena je statistički značajna razlika (Fisher's exact test = 10,91; $p = 0,002$). Korelacioni koeficijent (Cramer's $V = 0,37$; $p = 0,002$) ukazuje na umerenu pozitivnu korelaciju između pola i prisustva totalne kontaktne imobilizacije. Od ukupnog broja ispitanika u našoj studiji 23 (28,7%) muškaraca je nosilo totalnu kontaktnu imobilizaciju, dok se statistički značajno veći broj muškaraca nalazi u kontrolnoj grupi (36; 45,0%). Kad je pitanju ženski pol, statistički značajno je prisutan veći broj ispitanica sa totalnom kontaktnom imobilizacijom (17; 21,3%) u odnosu broj ispitanica iz kontrolne grupe (4; 5,0%) (Tabela 2).



Grafikon 2. Zastupljenost muškaraca i žena sa hroničnom ulceracijom stopala

Tabela 2. Distribucija muškaraca i žena u odnosu na tretman ispitanika

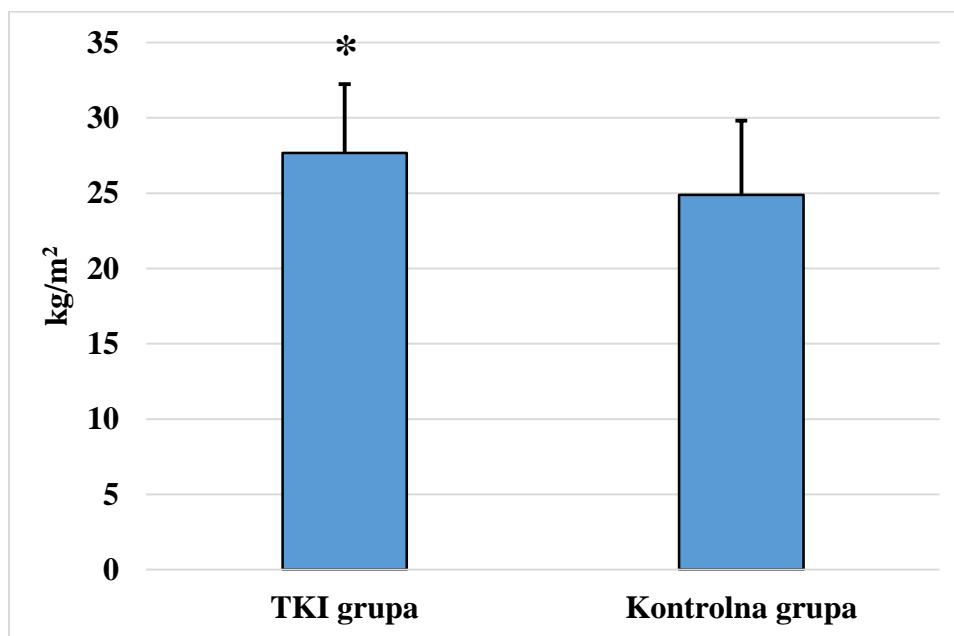
Pol	Tretman ispitanika		Ukupno	p
	TKI grupa	Kontrolna grupa		
Muškarci	23	36	59	0,002
	28,7%	45,0%	73,7%	
Žene	17	4	21	
	21,3%	5,0%	26,3%	
Ukupno	40	40	80	
	50,0%	50,0%	100,0%	

Prosečan BMI ispitanika koji su nosili totalnu kontaktnu imobilizaciju iznosila je $27,67 \pm 4,57 \text{ kg/m}^2$; najmanja vrednost BMI je iznosila $17,51 \text{ kg/m}^2$, dok je najveća vrednost BMI iznosila $37,86 \text{ kg/m}^2$. Srednja vrednost BMI ispitanika koji nisu nosili totalnu kontaktnu

imobilizaciju iznosila je $24,88 \pm 4,94 \text{ kg/m}^2$; najmanja vrednost BMI je iznosila $17,71 \text{ kg/m}^2$, dok je najveća vrednost BMI iznosila $39,10 \text{ kg/m}^2$ (Tabela 3). Ispitanici koji su nosili totalnu kontaktnu imobilizaciju imaju statistički značajno veće vrednosti BMI od ispitanika koji nisu nosili totalnu kontaktnu imobilizaciju ($t = 2,62$; $p = 0,01$) (Grafikon 3).

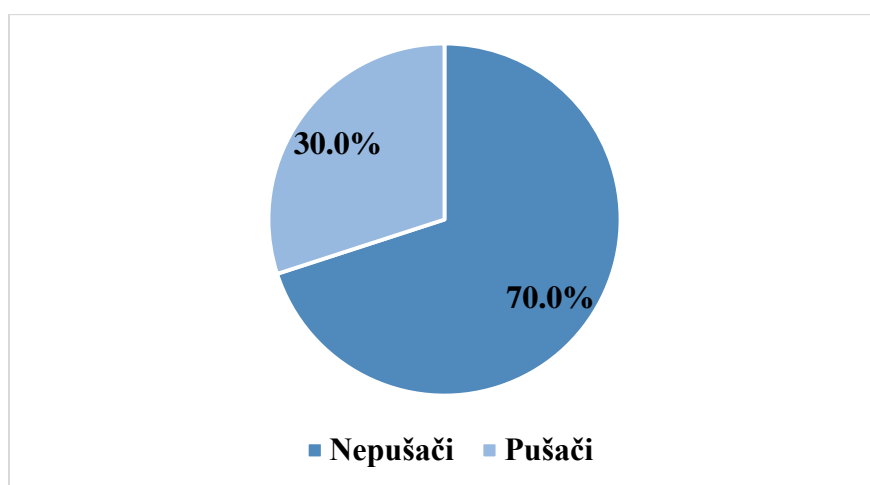
Tabela 3. Srednje vrednosti BMI ispitanika sa TKI i bez TKI

Grupe ispitanika	$\bar{x} \pm SD \text{ (kg/m}^2\text{)}$	Minimum	Maksimum
TKI grupa	$27,67 \pm 4,57$	17,51	37,86
Kontrolna grupa	$24,88 \pm 4,94$	17,71	39,10



Grafikon 3. Prosečne vrednosti BMI ispitanika sa i bez TKI (* $p < 0,05$)

Od ukupnog broja ispitanika iz našeg istraživanja, 56 (70%) su bili nepušači, dok su 24 (30%) ispitanika bili pušači (Grafikon 4). Sa totalnom kontaktnom imobilizacijom je bilo 27 (33,8%) nepušača, dok je u kontrolnoj grupi bilo 29 (36,2%) nepušača. U grupi pušača, 13 (16,2%) je nosilo totalnu kontaktnu imobilizaciju, dok je 11 (13,8%) ispitanika bilo bez totalne kontaktne imobilizacije. Nije pronađena statistički značajna razlika između TKI grupe I kontrolne grupe kod ispitanika sa različitim pušačkim navikama (Fisher's exact test = 0,24; p = 0,81) (Tabela 4).

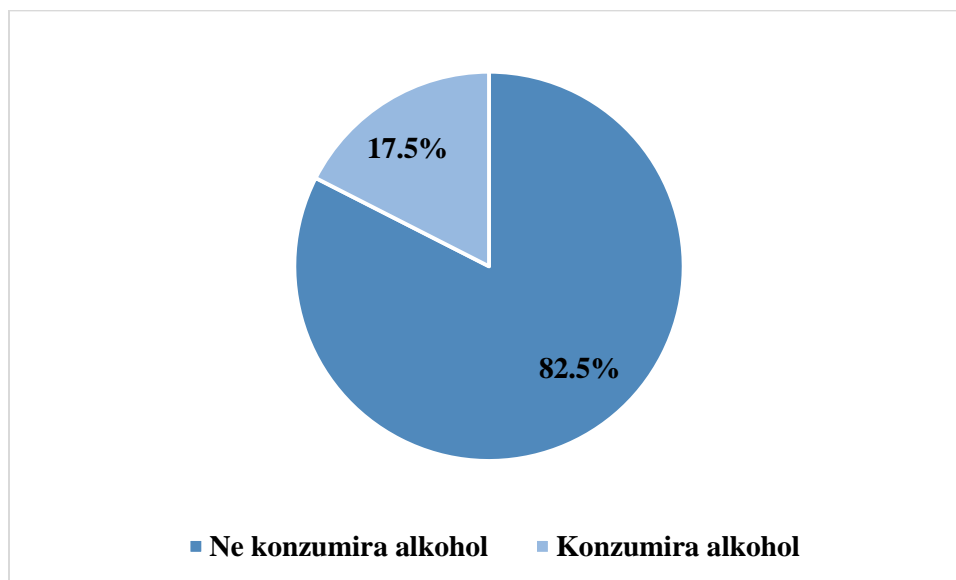


Grafikon 4. Zastupljenost pušača i nepušača sa hroničnom ulceracijom

Tabela 4. Distribucija pušača i nepušača u odnosu na tretman ispitanika

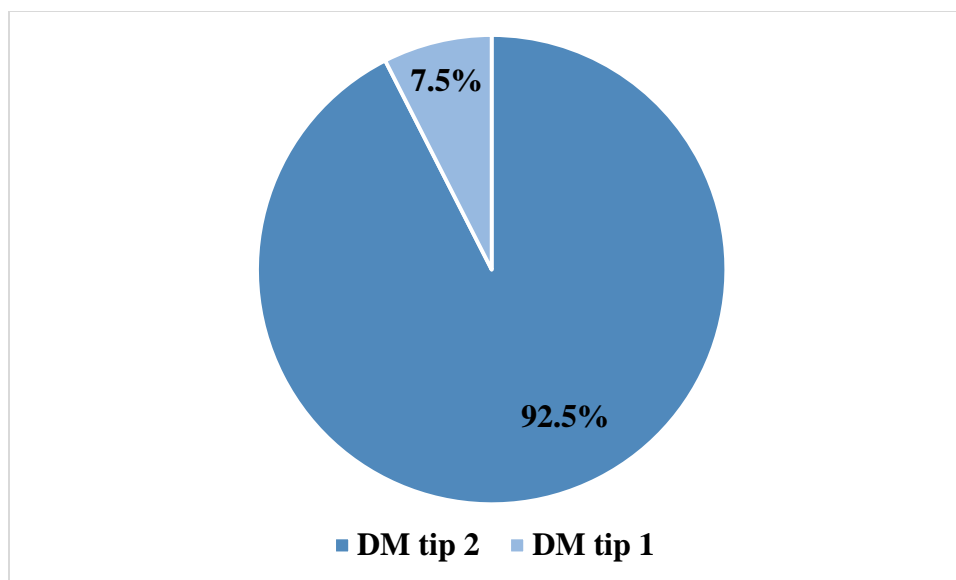
Pušačke navike	Tretman ispitanika		Ukupno	p
	TKI grupa	Kontrolna grupa		
Nepušači	27 33,8%	29 36,2%	56 70,0%	0,81
Pušači	13 16,2%	11 13,8%	24 30,0%	
Ukupno	40 50,0%	40 50,0%	80 100,0%	

Alkohol ne konzumira 66 (82,5%) ispitanika našeg istraživanja, dok 14 (17,5%) ispitanika konzumira alkohol (Grafikon 5). Podjednak broj ispitanika iz kontrolne grupe i grupe sa totalnom kontaktnom imobilizacijom ne konzumira alkohol (33; 41,25%). Takođe, podjednak broj ispitanika iz obe grupe konzumira alkohol (7; 8,75%).



Grafikon 5. Zastupljenost ispitanika sa hroničnom ulceracijom plantarne strane stopala koji konzumiraju i ne konzumiraju alkohol

Većina ispitanika iz naše studije ima dijabetes melitus tip 2 (74; 92,5%), dok manji broj ispitanika ima dijabetes melitus tip 1 (6; 7,5%) (Grafikon 6). Od ukupnog broja ispitanika, dijabetes melitus tip 2 ima 38 (47,5%) ispitanika koji su nosili totalnu kontaktnu imobilizaciju, dok 36 (45%) ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2, nije nosilo totalnu kontaktnu imobilizaciju. Ne postoji statistički značajna razlika u tipovima dijabetes melitusa kod pacijenata sa i bez totalne kontaktne imobilizacije (Fisher's exact test = 0,72; $p = 0,68$) (Tabela 6).



Grafikon 6. Zastupljenost ispitanika različitih tipova DM sa hroničnom ulceracijom plantarne strane stopala

Tabela 6. Distribucija različitih tipova DM u odnosu na tretman ispitanika

Tip DM	Tretman ispitanika		Ukupno	p
	TKI grupa	Kontrolna grupa		
DM tip 1	2 2,5%	4 5,0%	6 7,5%	0,68
DM tip 2	38 47,5%	36 45,0%	74 92,5%	
Ukupno	40 50,0%	40 50,0%	80 100,0%	

Medijana sistolnog pritiska je ista kod pacijenata sa i bez totalne kontaktne imobilizacije i iznosi 130 mmHg; najmanje vrednosti sistolnog pritiska su iznosile 90 mmHg, dok su najveće vrednosti iznosile 180 mmHg. Nije pronađena statistički značajna razlika u vrednostima sistolnog pritiska između ispitanika sa totalnom kontaktnom imobilizacijom i ispitanika iz kontrolne grupe ($U = 686,00$; $p = 0,27$).

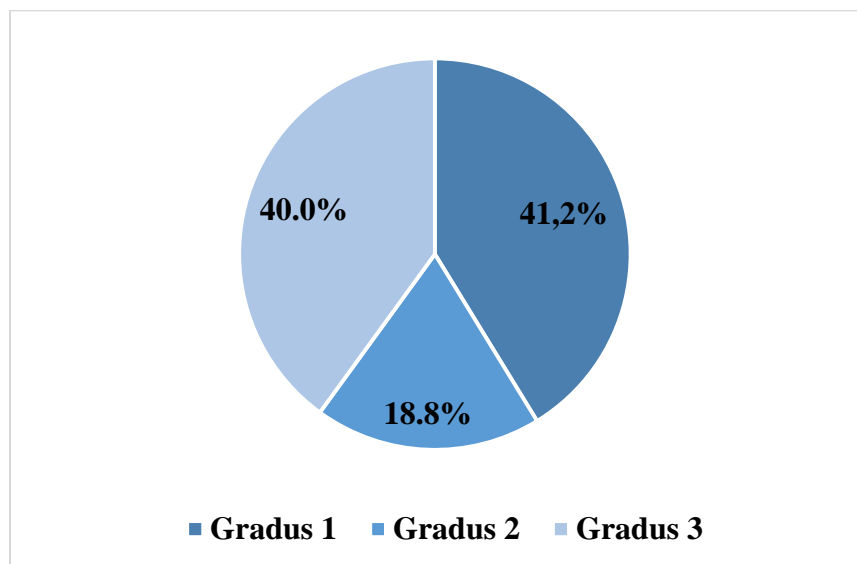
Kao i kod sistolnog pritiska, medijana dijastolnog pritiska je kod obe grupe ista i iznosi 80 mmHg; najmanje vrednosti dijastolnog pritiska su iznosile 60 mmHg, dok su najveće vrednosti iznosile 110 mmHg. Mann Whitney test nije pokazao statistički značajnu razliku u vrednostima dijastolnog pritiska između ispitanika sa totalnom kontaktnom imobilizacijom i ispitanika iz kontrolne grupe ($U = 776,50$; $p = 0,82$).

Srednja vrednost ABI indeksa kod ispitanika sa totalnom kontaktnom imobilizacijom je iznosila $0,90 \pm 0,19$, najniža vrednost indeksa je iznosila 0, dok je najveća vrednost indeksa iznosila 1,20. Prosečna vrednost ABI indeksa kod ispitanika iz kontrolne grupe iznosila $0,91 \pm 0,14$, najniža vrednost indeksa je iznosila 0,70, dok je najveća vrednost indeksa iznosila 1,20. Nije utvrđena statistički značajna razlika između ove dve grupe ($U=755,50$; $p = 0,66$) (Tabela 7).

Tabela 7. Srednje vrednosti ABI ispitanika sa TKI i bez TKI

Grupe ispitanika	$\bar{x} \pm SD$	Minimum	Maksimum
TKI grupa	$0,90 \pm 0,19$	0	1,20
Kontrolna grupa	$0,91 \pm 0,14$	0,70	1,20

Svi ispitanici iz naše studije su gradirani prema SINBAD klasifikaciji. Gradus 1 se javlja kod 33 (41,2%) ispitanika, gradus 2 se javlja kod 15 (18,8%) ispitanika, dok se gradus 3 javlja kod 32 (40,0%) ispitanika (Grafikon 7). Od ukupnog broja ispitanika sa totalnom kontaktnom imobilizacijom najčešći je gradus 1 (19; 23,8%), dok je kod ispitanika iz kontrolne grupe najčešći gradus 3 (19; 23,8%). Nije utvrđena statistički značajna razlika između ispitanika sa totalnom kontaktnom imobilizacijom i ispitanika iz kontrolne grupe sa različitim SINBAD gradusima (χ^2 test = 1,95; p = 0,38) (Tabela 8).



Grafikon 7. Zastupljenost ispitanika različitog SINBAD gradusa sa hroničnom ulceracijom plantarne strane stopala

Tabela 8. Distribucija različitih SINBAD gradusa u odnosu na tretman ispitanika

SINBAD	Tretman ispitanika		Ukupno	p
	TKI grupa	Kontrolna grupa		
Gradus 1	19 23,8%	14 17,5%	33 41,3%	0,38
Gradus 2	8 10,0%	7 8,8%	15 18,8%	
Gradus 3	13 16,2%	19 23,8%	32 40,0%	
Ukupno	40 50,0%	40 50,0%	80 100,0%	

Kod grupe koja je nosila totalnu kontaktnu imobilizaciju, medijana trajanja hronične ulceracije pre tretmana je bila 5 meseci, najkraće trajanje hronične ulceracije iznosilo je 1 mesec, dok je najduže trajanje bilo 24 meseca.

U kontrolnoj grupi, kod pacijenata bez totalne kontaktne imobilizacije, medijana trajanja hronične ulceracije je bila 3 meseca, najkraće trajanje hronične ulceracije iznosilo je 1 mesec, dok je najduže trajanje bilo 19 meseci.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u trajanju hronične ulceracije pre tretmana, između pacijenata sa totalnom kontaktnom imobilizacijom i pacijenata iz kontrolne grupe (U=637,00; p = 0,11) (Tabela 9).

Tabela 9. Srednje vrednosti trajanja hronične ulceracije ispitanika pre tretmana sa TKI i bez TKI

Grupe ispitanika	Medijana (meseći)	Minimum	Maksimum
TKI grupa	5	1	24
Kontrolna grupa	3	1	19

Srednja vrednost površine hronične ulceracije na početku istraživanja kod ispitanika sa totalnom kontaktnom imobilizacijom je iznosila $2,46 \pm 1,22 \text{ cm}^2$, najveća površina rane bila je $6,10 \text{ cm}^2$, (Slika 6.) dok su najmanje vrednosti bile $0,98 \text{ cm}^2$ (Slika 7).

Kod ispitanika bez totalne kontaktne imobilizacije, srednja vrednost površine hronične ulceracije na početku istraživanja je bila $2,52 \pm 1,14 \text{ cm}^2$, najveće vrednosti su bile $6,25 \text{ cm}^2$, dok su najmanje vrednosti bile $0,90 \text{ cm}^2$ (Tabela 10). Mann Whitney test nije pokazao statistički značajnu razliku u vrednostima površine hronične ulceracije na početku istraživanja između ispitanika sa totalnom kontaktnom imobilizacijom i ispitanika iz kontrolne grupe ($U = 752,50$; $p = 0,65$) (Grafikon 8).



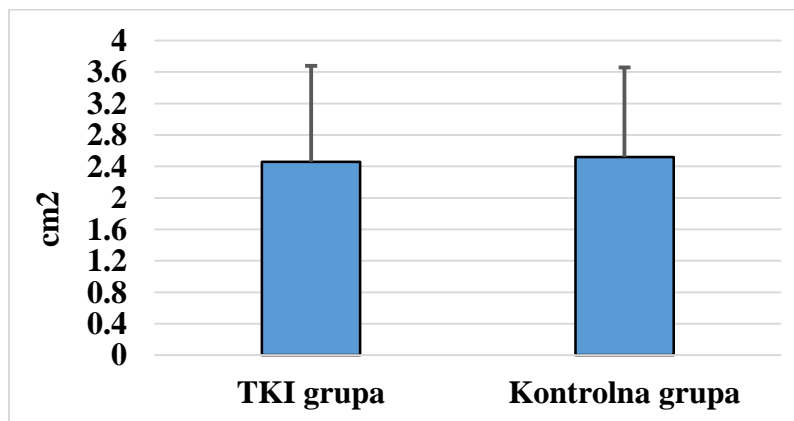
Slika 6. Hronična ulceracija najveće površine - $6,10 \text{ cm}^2$



Slika 7. Hronična ulceracija najmanje površine - $0,98 \text{ cm}^2$

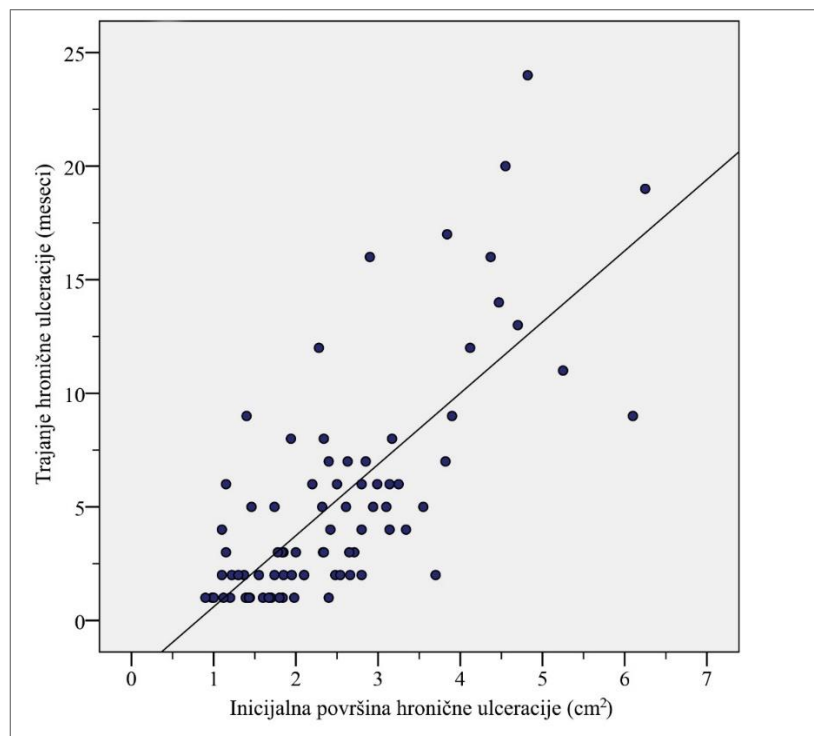
Tabela 10. Srednje vrednosti površine hronične ulceracije na početku istraživanja kod ispitanika sa i bez TKI

Grupe ispitanika	$\bar{x} \pm SD$ (cm ²)	Minimum	Maksimum
TKI grupa	2,46 ± 1,22	0,98	6,10
Kontrolna grupa	2,52 ± 1,14	0,90	6,25



Grafikon 8. Prosečne vrednosti površine hronične ulceracije na početku istraživanja kod ispitanika sa i bez TKI

Ispitana je povezanost između dužine trajanja hronične ulceracije i inicijalne površine hronične ulceracije. Pearson-ov korelacioni koeficijent je pokazao jaku pozitivnu korelaciju između dužine trajanja ulkusa i inicijalne površine rane ($r = 0,74$; $p < 0,001$).



Grafikon 9. Korelacija između trajanja hronične ulceracije i inicijalne površine hronične ulceracije ($r = 0,74$; $p < 0,001$)

Srednja vrednost površine hronične ulceracije nakon tri nedelje nošenja totalne kontaktne imobilizacije je iznosila $1,81 \pm 1,13 \text{ cm}^2$, najniža vrednost je iznosila 0 cm^2 , dok je najveća vrednost iznosila $4,8 \text{ cm}^2$ (Tabela 11).

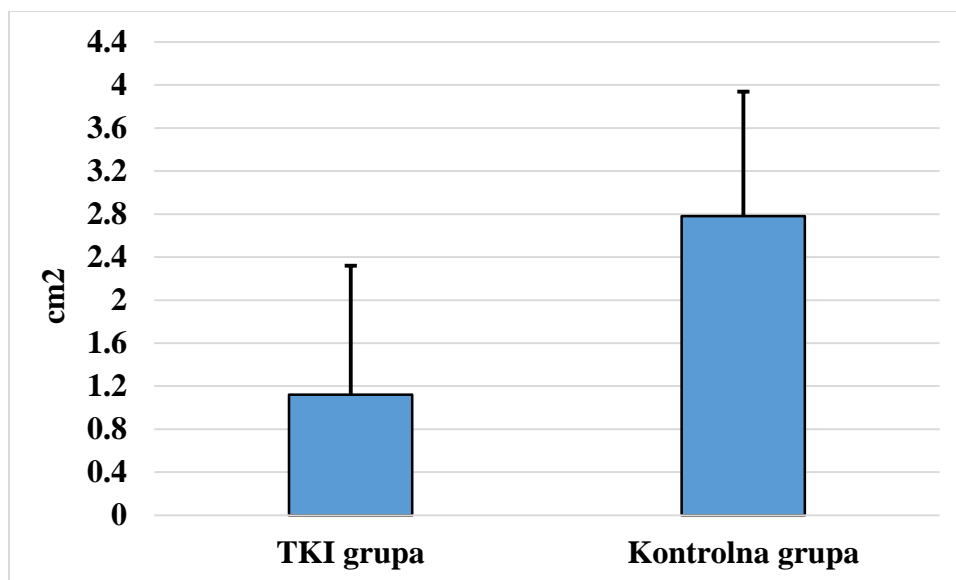
Tabela 11. Srednje vrednosti površine hronične ulceracije nakon tri nedelje od nošenja TKI

Grupa ispitanika	$\bar{x} \pm SD$ (cm ²)	Minimum	Maksimum
TKI grupa	1,81 ± 1,13	0	4,80

Srednja vrednost površine hronične ulceracije nakon završenog tretmana kod ispitanika koji su nosili totalnu kontaktnu imobilizaciju je iznosila $1,12 \pm 1,20$ cm², najveće vrednosti su bile 4,8 cm², dok su najmanje vrednosti bile 0 cm². Kod ispitanika čija je rana tretirana bez prethodnog postavljanja totalne kontaktne imobilizacije, srednja vrednost površine hronične ulceracije na početku istraživanja je bila $2,78 \pm 1,16$ cm², najveće vrednosti su bile 6,37 cm², dok su najmanje vrednosti bile 1,00 cm² (Tabela 12). Utvrđena je statistički značajna razlika u vrednostima površine hronične ulceracije nakon završenog tretmana između ispitanika koji su nosili totalnu kontaktnu imobilizaciju i ispitanika iz kontrolne grupe ($U = 230,00$; $p < 0,001$) (Grafikon 10).

Tabela 12. Srednje vrednosti površine hronične ulceracije nakon završetka istraživanja kod ispitanika sa i bez TKI

Grupe ispitanika	$\bar{x} \pm SD$ (cm ²)	Minimum	Maksimum
TKI grupa	1,12 ± 1,20	0	4,80
Kontrolna grupa	2,78 ± 1,16	1,00	6,37



Grafikon 10. Prosečne vrednosti površine hronične ulceracije nakon završetka istraživanja kod ispitanika sa i bez TKI

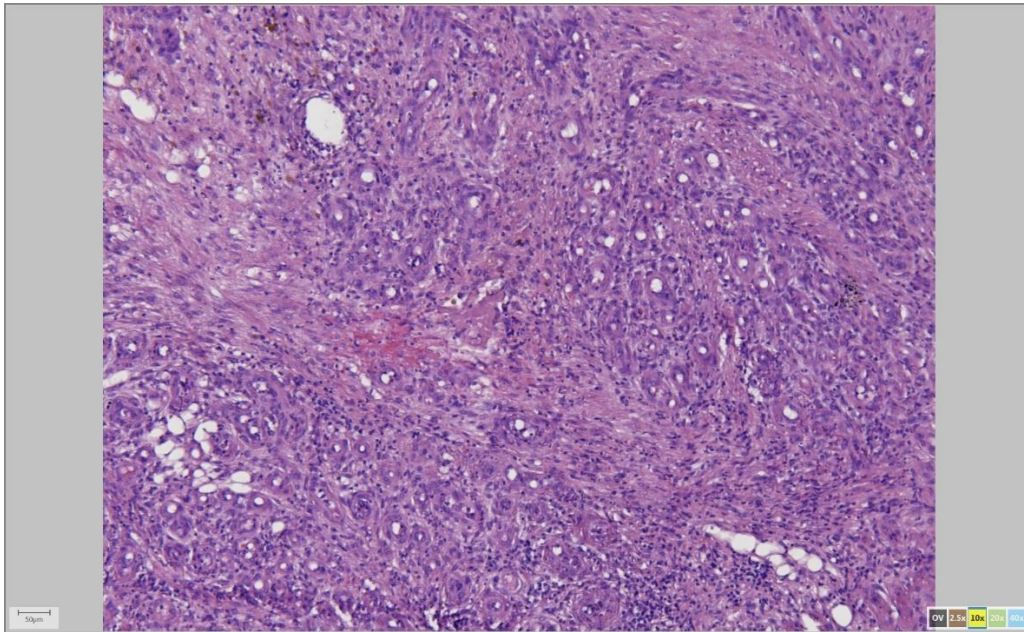
Određen je prosečan procenat smanjivanja površine hronične ulceracije kod ispitanika koji su prethodno nosili totalnu kontaktnu imobilizaciju i kod ispitanika iz kontrolne grupe tokom perioda od četiri nedelje.

Kod ispitanika kojima je prvobitno postavljena totalna kontaktna imobilizacija je došlo do smanjena površine rane, već tokom prve tri nedelje, za $28,23 \pm 20,03\%$ u odnosu na prosečnu inicijalnu površinu hronične ulceracije. Nakon skidanja imobilizacije je rana tretirana tokom četiri nedelje na isti način kao i u kontrolnoj grupu, što je rezultiralo smanjenu površine ulceracije za $61,87 \pm 32,09\%$ u odnosu na prosečnu inicijalnu površinu hronične ulceracije (Slika 8). Nasuprot tome, posle četiri nedelje od početka istraživanja, kod ispitanika bez prethodno primenjene totalne kontaktne imobilizacije je došlo do povećanja prosečne površine hronične ulceracije za $13,05 \pm 19,86\%$ u odnosu na prosečnu inicijalnu površinu hronične ulceracije.

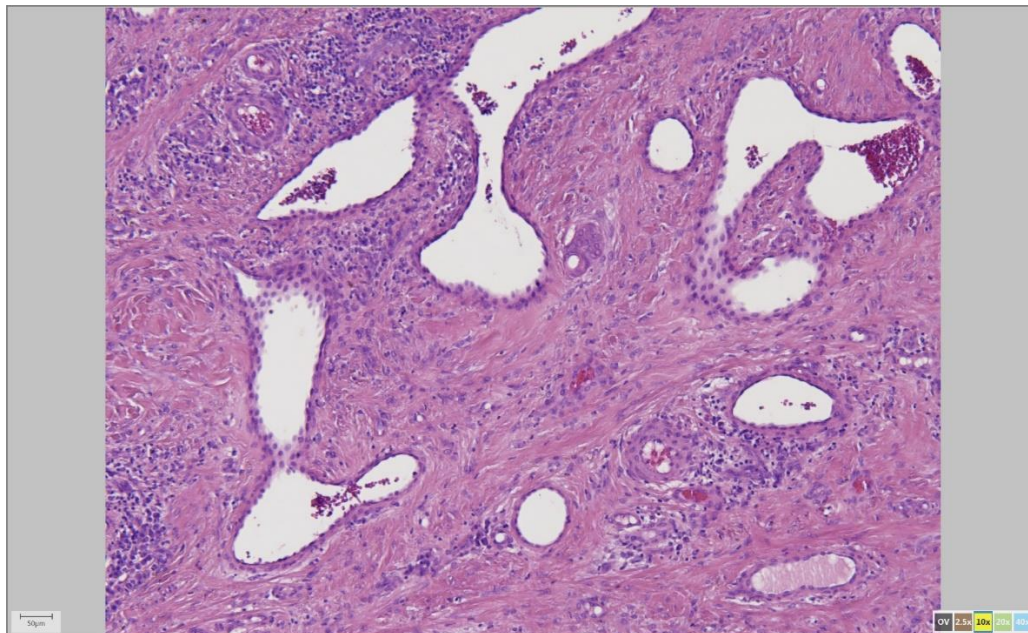


Slika 8. Prikaz smanjenja površine i poboljšanja stanja rane : A – inicijalno stanje rane; B – nakon 3 nedelje nošenja TKI; C – četiri nedelje nakon skidanja TKI

Uz pomoć Fisher's exact testa, utvrđena je povezanost indeksa regeneracije sa vrstom tretmana ulceracije dijabetesnog stopala (Fisher's exact test = 71, 81; $p < 0,001$). Korelacioni koeficijent (Cramer's $V = 0,89$; $p < 0,001$) ukazuje na jaku pozitivnu korelaciju između indeksa regeneracije i vrste tretmana ulceracije dijabetesnog stopala. Od ukupnog broja pacijenata sa totalnom kontaktnom imobilizacijom, čak 38 (95%) ispitanika ima indeks regeneracije koji je ≥ 4 . Rezultat nošenja toatlne kontaktne imobilizacije verifikovan je i patohistološki, gde je uočena distribucija granulacionog tkiva i neovaskularizacije na više od 66% površine pregledanog uzorka (Slika 9, Slika 10).



Slika 9. Mikroskopski prikaz patohistološkog uzorka biopsije ulkusa sa izraženim granulacionim tkivom (10x uvećanje).



Slika 10. Mikroskopski prikaz patohistološkog uzorka biopsije ulkusa sa izraženom neovaskularizacijom (10x uvećanje).

Nasuprot tome, od ukupnog broja ispitanika iz kontrolne grupe, 37 (92,5%) ispitanika ima indeks regeneracije < 4 (Tabela 13). Ovi rezultati nam govore da se u našem istraživanju kod najvećeg broja ispitanika sa totalnom kontaktnom imobilizacijom indeks regeneracije povećava, dok kod najvećeg broja ispitanika iz kontrolne ostaje nizak.

Tabela 13. Distribucija različitih indeksa regeneracije u odnosu na tretman hronične ulceracije ispitanika

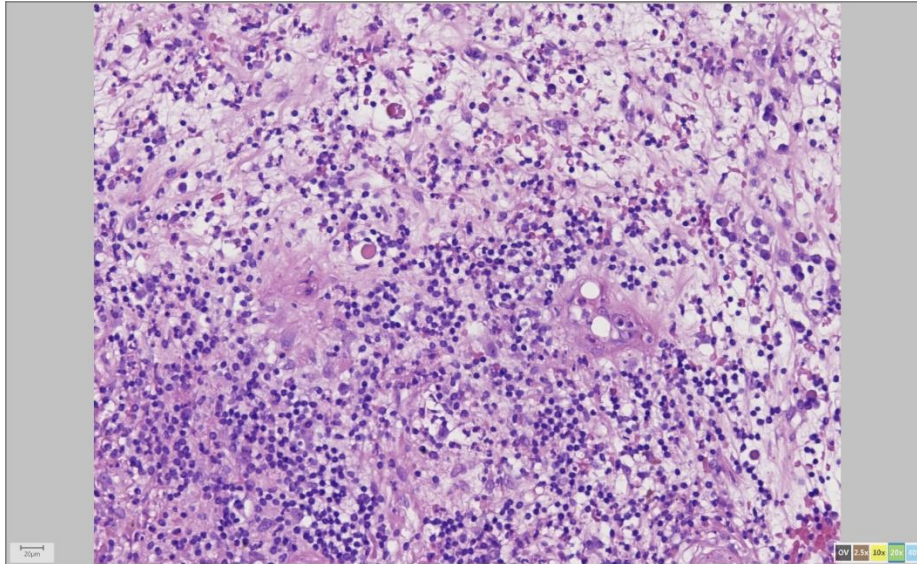
Indeks regeneracije	Tretman ispitanika		Ukupno	p
	TKI grupa	Kontrolna grupa		
0	0 0,0%	10 25,0%	10 12,5%	< 0,001
1	0 0,0%	15 37,5%	15 18,8%	
2	1 2,5%	6 15,0%	7 8,8%	
3	1 2,5%	6 15,0%	7 8,8%	
4	5 12,5%	2 5,0%	7 8,8%	
5	15 37,5%	1 2,5%	16 20,0%	
6	18 45,0%	0 0,0%	18 22,5%	
Ukupno	40 100,0%	40 100,0%	80 100,0%	

Uz pomoć Fisher's exact testa, takođe je utvrđena povezanost indeksa inflamacije sa vrstom tretmana ulceracije dijabetesnog stopala (Fisher's exact test = 61,22; $p < 0,001$). Korelacioni koeficijent (Cramer's $V = 0,86$; $p < 0,001$) ukazuje na jaku pozitivnu korelaciju između indeksa regeneracije i vrste tretmana ulceracije dijabetesnog stopala. Od ukupnog broja pacijenata koji su nosili totalnu kontaktnu imobilizaciju, 36 (90%) ispitanika ima indeks inflamacije koji je ≤ 4 . Nasuprot tome, od ukupnog broja ispitanika iz kontrolne grupe, čak 38

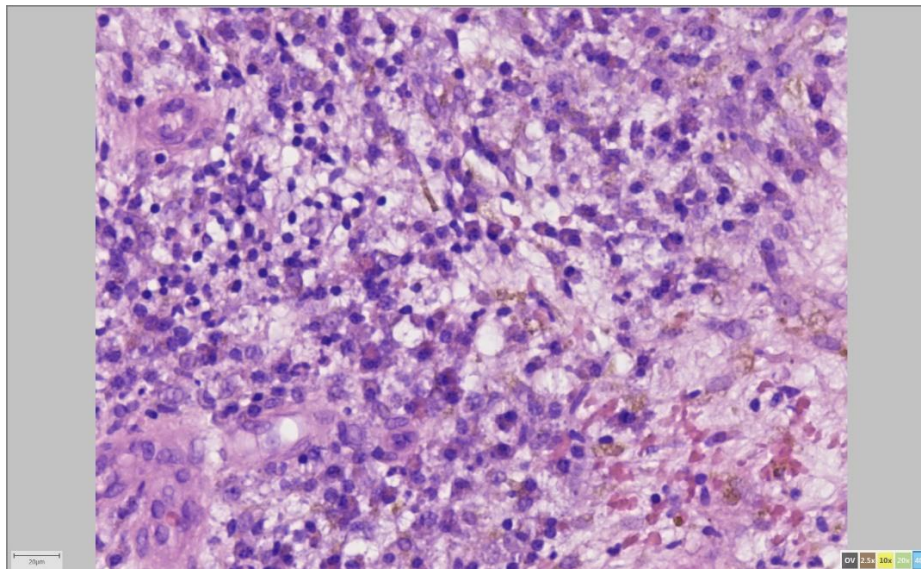
(95%) ispitanika ima indeks inflamacije > 4 (Tabela 14). U kontrolnoj grupi je patohistološkom analizom biopsija ulkusa, dobijen rezultat najveće distribucije inflamatornih ćelija, ćelijskog debris, hiperkeratoze i fibroze (Slika 11, Slika 12, Slika 13, Slika 14). Dakle, indeks inflamacije se kod najvećeg broja ispitanika sa totalnom kontaktnom imobilizacijom smanjio, dok je kod najvećeg broja ispitanika bez totalne kontaktne imobilizacije bio na visokom nivou.

Tabela 14. Distribucija različitih indeksa inflamacije u odnosu na tretman hronične ulceracije ispitanika

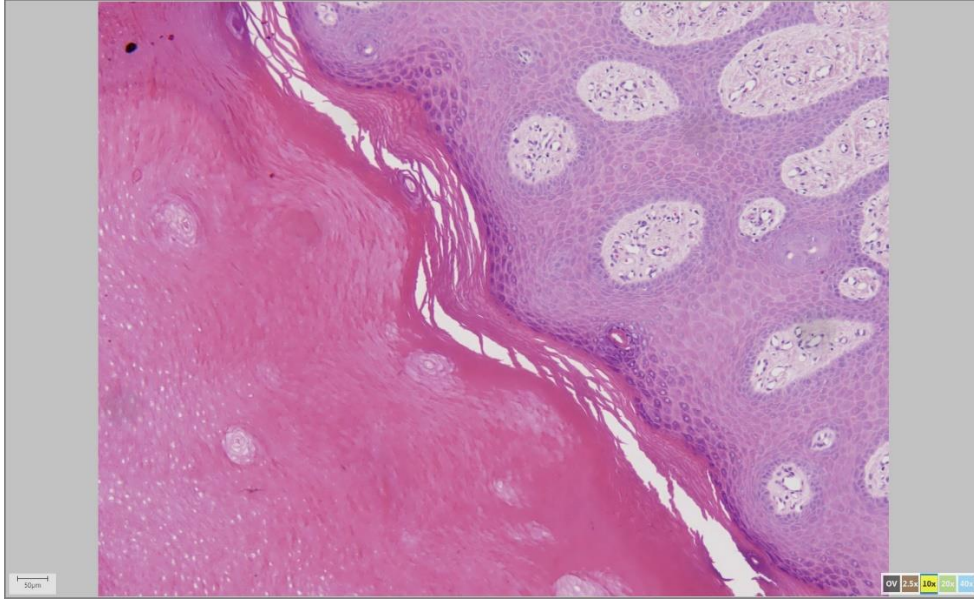
Indeks inflamacije	Tretman ispitanika		Ukupno	p
	TKI grupa	Kontrolna grupa		
0	5 12,5%	0 0,0%	5 6,3%	
1	6 15,0%	0 0,0%	6 7,5%	
2	10 25,0%	0 0,0%	10 12,5%	
3	7 17,5%	1 2,5%	8 10,0%	
4	8 20,0%	1 2,5%	9 11,3%	
5	0 0,0%	2 5,0%	2 2,5%	
6	0 0,0%	1 2,5%	1 1,3%	< 0,001
7	2 5,0%	4 10,0%	6 7,5%	
8		9 22,5%	10 12,5%	
9	1 2,5%	12 30,0%	13 16,3%	
10	0 0,0%	5 12,5%	5 6,3%	
11	0 0,0%	5 12,5%	5 6,3%	
Ukupno	40 100,0%	40 100,0%	80 100,0%	



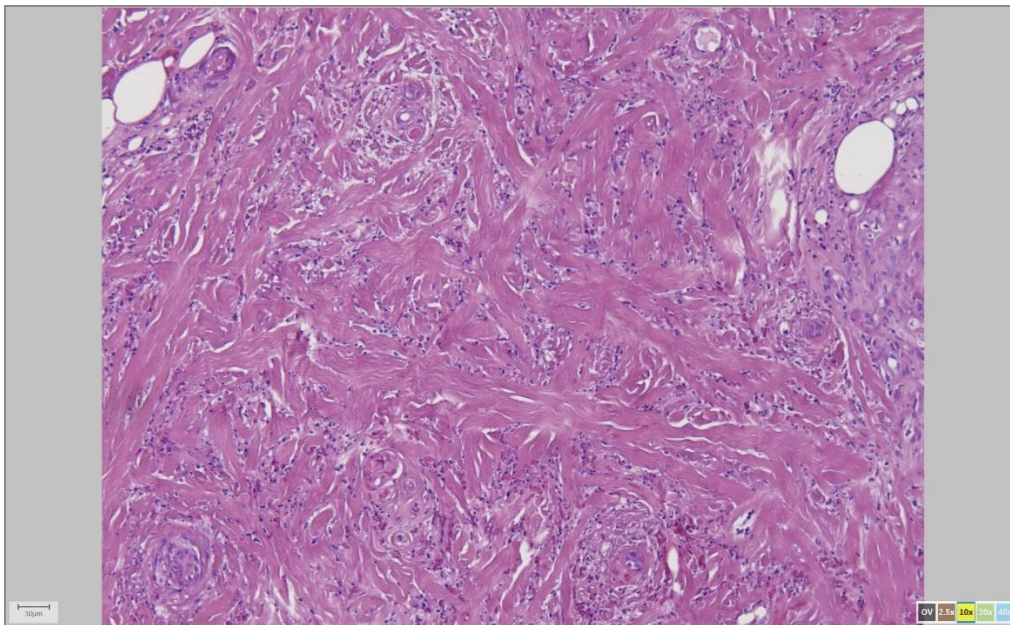
Slika 11. Mikroskopski prikaz patohistološkog uzorka biopsije ulkusa sa izraženim infiltratom zapaljenskih ćelija (20x uvećanje).



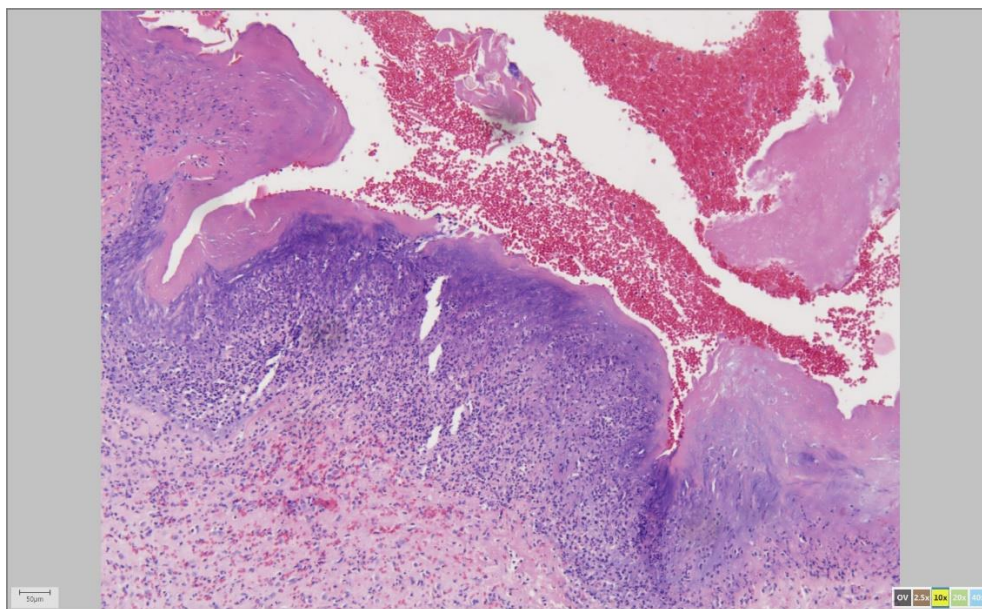
Slika 12. Mikroskopski prikaz patohistološkog uzorka biopsije ulkusa sa izraženim infiltratom zapaljenskih ćelija (40x uvećanje).



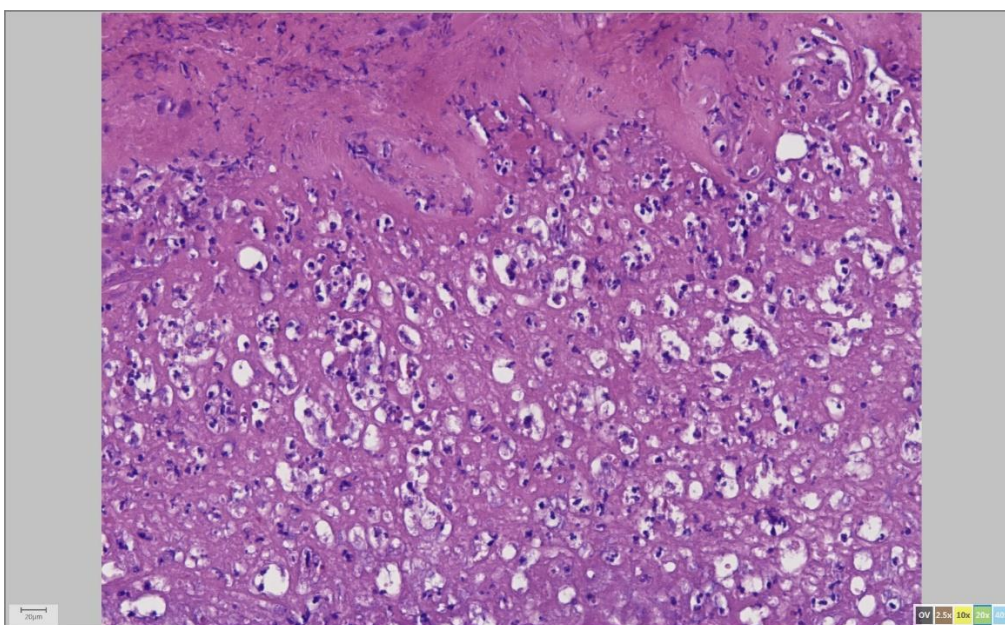
Slika 13. Mikroskopski prikaz patohistološkog uzorka biopsije ulkusa sa izraženom hiperkeratozom (10x uvećanje).



Slika 14. Mikroskopski prikaz patohistološkog uzorka biopsije ulkusa sa izraženom fibrozom (10x uvećanje)

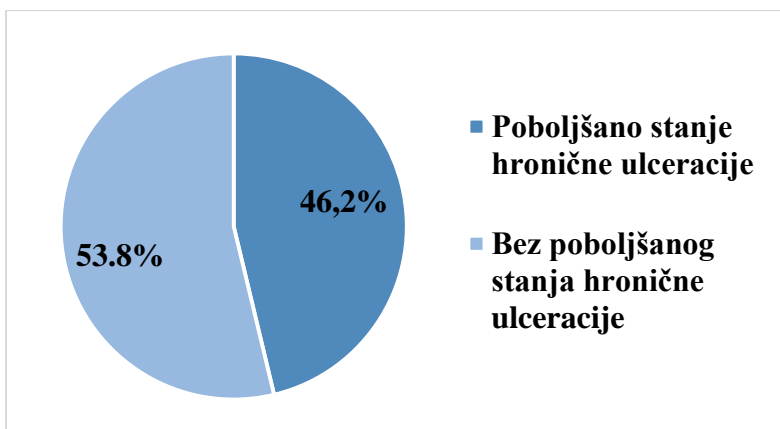


Slika 15. Mikroskopski prikaz patohistološkog uzorka biopsije ulkusa sa izraženim ćelijskim debrisom (10x uvećanje)



Slika 16. Mikroskopski prikaz patohistološkog uzorka biopsije ulkusa sa izraženim ćelijskim debrisom (20x uvećanje)

U našem istraživanju poboljšano stanje hronične ulceracije je imalo 37 (46,2%) ispitanika, dok je 43 (53,8%) ispitanika imalo hroničnu ulceraciju bez poboljšanja (Grafikon 11). Utvrđena je statistički značajna povezanost između vrste tretmana i konačnog ishoda nakon tretmana (Fisher's exact test = 61,59; $p < 0,001$). Korelacioni koeficijent (Cramer's $V = 0,88$; $p < 0,001$) ukazuje na jaku pozitivnu korelaciju između ove dve varijable. Od ukupnog broja ispitanika sa poboljšanim stanjem hronične ulceracije, čak 36 (97,3%) ispitanika pripada grupi koja je nosila totalnu kontaktnu imobilizaciju, dok je samo 1 (2,7%) ispitanik iz kontrolne grupe imao poboljšano stanje hronične ulceracije. Bez poboljšanog stanja hronične ulceracije, bilo je samo 4 (9,3%) ispitanika koji su nosili totalnu kontaktnu imobilizaciju, dok je 39 (90,7%) ispitanika bilo iz kontrolne grupe (Tabela 15).



Grafikon 11. Zastupljenost konačnog ishoda nakon tretmana hronične ulceracije

Tabela 15. Distribucija konačnih ishoda nakon tretmana u odnosu na tretman hronične ulceracije ispitanika

Konačan ishod hronične ulceracije	Tretman ispitanika		Ukupno	p
	TKI grupa	Kontrolna grupa		
Poboljšano stanje	36 97,3%	1 2,7%	37 100,0%	
Bez poboljšanog stanja	4 9,3%	39 90,7%	43 100,0%	< 0,001
Ukupno	40 50,0%	40 50,0%	80 100,0%	

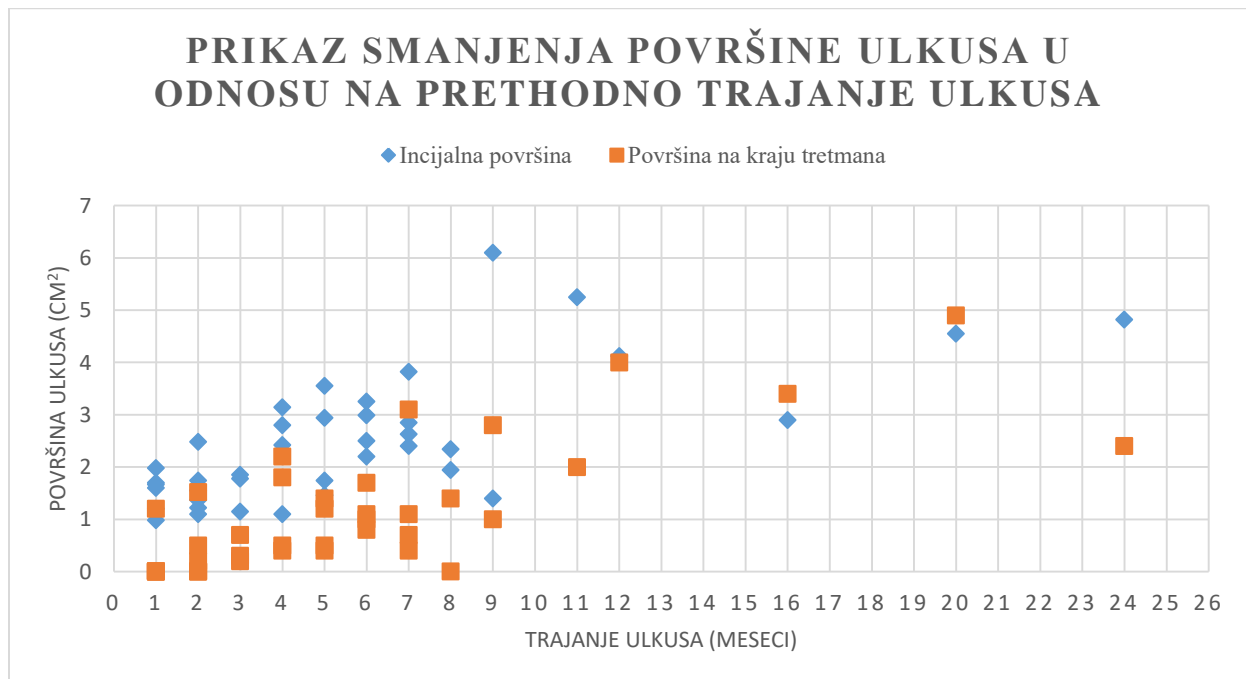
Od ukupnog broja pacijenata koji su nosili imobilizaciju (TKI), kod 23 (57,5%) pacijenta se stopalna ulceracija pojavila pre manje od 5 meseci do početka lečenja, a kod 17 (42,5%) ispitanika je ulceracija postojala više od 5 meseci.

Prosečna površina hronične ulceracije kod pacijenata koji su nosili TKI čije je trajanje ulkusa bilo do 5 meseci je iznosila $0,56 \pm 0,14 \text{ cm}^2$. S druge strane površina hronične ulceracije kod pacijenata koji su nosili TKI i čije je trajanje ulkusa bilo više od 5 meseci je iznosila $1,87 \pm 0,33 \text{ cm}^2$ (Tabela 16). Mann Whitney test je pokazao da je površina ulceracije kod pacijenata koji su imali trajanje ulkusa manje od 5 meseci bila statistički značajno manja nego kod pacijenata koji su imali trajanje ulkusa duže od 5 meseci ($U = 73,00$; $p = 0,001$).

Tabela 16. Srednje vrednosti površine hronične ulceracije kod pacijenata sa TKI podeljenih prema trajanju stopalne ulceracije pre početka lečenja

Period trajanja ulkusa	$\bar{x} \pm SD$ (cm ²)	Minimum	Maksimum
Do 5 meseci	0,56 ± 0,14	0	2,20
Više od 5 meseci	1,87±0,33	0	4,90

Kod pacijenata sa TKI sa ulkusima do 5 meseci medijana indeksa regeneracije je iznosila 6,00, dok je medijana kod pacijenata sa TKI sa ulkusima koji su trajali duže od 5 meseci iznosila 5,00. Nije dokazana statistički značajna razlika u indeksu regeneracije između ove dve grupe (U = 131,50; p = 0,08).



Grafikon 12. Prikaz smanjenja površine ulkusa kod grupe ispitanika koji su nosili TKI u odnosu na trajanje ulkusa pre početka lečenja.

6. DISKUSIJA

Uprkos velikim naporima i anagažovanju lekara svih specijalnosti na prevenciji i lečenju šećerne bolesti, broj obolelih od šećerne bolesti svake godine raste. Trenutno više od 10% svetske populacije boluje od dijabetesa a gotovo 240 miliona živi sa nedijagnostikovanim dijabetesom (7). Ovakav trend oboljevanja signifikantno utiče na smanjenje radne sposobnosti, umanjenje kvaliteta života i skraćen životni vek svetske populacije. Pored navedenih konsekvenci, značajno opterećenje trpi i zdravstveni sistem u lečenju pacijenata obolelih od dijabetesa. Pored uvođenja terapije za glikoregulaciju, jednako važan aspekt lečenja je i edukacija obolelih o promeni životnih navika u cilju postizanja balansirane i zdrave ishrane, povećanja fizičke aktivnosti ali i ranog prepoznavanja komplikacija šećerne bolesti. Rano prepoznavanje komplikacija šećerne bolesti i pravovremeno javljanje lekaru povećava procenat uspešnog lečenja komplikacija i smanjuje morbiditet i trajni invaliditet (69).

Jedna od čestih komplikacija predstavljaju hronične rane - ulkusi na stopalima. Najveći procenat ulkusa su neuropatske etiologije, kao posledica razvoja periferne neuropatije (64). Ulkusi dijabetesnog stopala često se komplikuju infekcijom čije lečenje zahteva amputaciju stopala. Prava učestalost ulkusa dijabetesnog stopala i amputacija zbog dijabetesa je podcenjena u mnogim studijama, kao rezultat pogrešne klasifikacije bolesti. Često se događa da je u ispitivanom uzorku prijemna dijagnoza flegmona ili gangrena stopala, iako je inicijalno sve počelo od ulkusa stopala. Takav primer je i studija iz Konga gde je od 1654 hospitalizovana pacijenta sa dijagnostikovanim dijabetesom i komplikacijama na stopalima, prepoznato svega 1,2% stopalnih ulceracija, a 70,4% pacijenata sa abscesom stopala i vlažnom gangrenom (155).

6.1 Osobine uzorka

Studijom je obuhvaćeno 80 ispitanika koji su ispunjavali rigorozne inkluzione kriterijume, u cilju što veće homogenosti uzorka i bolje reprezentativnosti rezultata lečenja. Dobijeni uzorak svojim karakteristikama značajano odgovara osobinama uzoraka ispitanika u relevantnim Evropskim i svetskim studijama (15,48,60,62,100,126,132,156–159).

U studiju su uključeni pacijenti oba pola, ali je uočena češća pojava neuropatske ulceracije kod muškaraca što su i drugi autori u svojim studijama zabeležili. Ovakav trend se može objasniti manjom telesnom masom kod žena i posledično manjim mehaničkim stresom na stopalo, blažim stepenom neuropatije i pokretljivijim zglobovima. Ukoliko se navedene prednosti ženskog pola isključe, rizik za razvoj stopalne ulceracije se izjednačava sa muškim polom. (160,161,161,162). Najveći broj pacijenata je bio normalne uhranjenosti ili sa prekomernom težinom ($BMI < 29.99$), i nije uočena signifikantna korelacija između incijalne površine ulceracije i većeg BMI, uprkos tome što su neki od autora opisali pozitivnu korelaciju između ovih faktora (162–165).

Konzumiranje cigareta nesumnjivo predstavlja zdravstveni rizik u svakom aspektu i značajano narušava zdravlje, dok u Sjedinjenim Američkim Državama doprinosi svakoj petoj smrti. Pušenje je ujedno i najbitniji uzrok smrti na koji se može u potpunosti uticati (166,167). Skorašnji podaci istraživanja pokazuju da je konzumiranje cigareta češće kod pacijenata koji boluju od hroničnih bolesti, kao i kod adolescenata i odraslih koji boluju od dijabetesa. Pušači kao i ljudi iz njihove okoline koji su izloženi pasivnoj ekspoziciji duvanskom dimu su u većem riziku da razviju mikrovaskularne, kardiovaskularne i cerebrovaskularne komplikacije, postižu lošiju kontrolu glikemije i u riziku su od prevremene smrti u odnosu na nepušače. Pušenje ima

uticaj i na razvoj tip 2 dijabetesa kod zdravih osoba (167). Većina dosadašnjih studija nije uspjela da pokaže direktnu uzročnu povezanost pušenja cigareta i nastajanja stopalne ulceracije, ali je nesumnjivo da pušenje doprinosi razvoju faktora rizika koji mogu pogoršati postojeću stopalnu ulceraciju (166,168). Iako je u ovoj studiji veći broj ispitanika konzumirao cigarete, nije uočena statistički značajana razlika u brzini zarastanja između pušača i nepušača, kao što je to uočeno analizom postojeće literature (169).

Jedan od bitnih preduslova za uključivanje u studiju je da su pacijenti imali dobru glikoregulaciju. Preporuke Američkog udruženja za dijabetes je da se idealna vrednost HbA1c održava ispod 7%, a najbolje 6% i manje, sa prevencijom epizoda hipoglikemije (170). U našoj studiji smo uključili sve pacijente koji su imali vrednost HbA1c $\leq 8\%$, shodno nekim od ranije izvedenih multicentričnih studija u kojima je uočena signifikantna progresija i pogoršanje mikrovaskularnih, neuroloških i makrovaskularnih komplikacija iznad ove vrednosti (171–176). Moss i saradnici su kao i drugi autori dokazali signifikantnu pozitivnu korelaciju između povišene vrednosti HbA1c i pojave stopalne ulceracije, navodeći 1,6 puta veću incidencu pojave stopalne ulceracije za svaka 2% povećanja HbA1C (177,178).

6.2 Histomorfološke promene

Ova studija opisuje glavne histomorfološke promene neuropatskih stopalnih ulceracija kod dijabetičara, nakon što je primenjena terapija rasterećenja od pritiska, korišćenjem totalne kontaktne imobilizacije. Osnovno delovanje totalne kontaktne imobilizacije je zaustavljanje hroničnog inflamatornog procesa, otklanjanjem mehaničkog stresa na stopalo. Ovim postupkom se prekida „circulus vitiosus“ koji sprečava zarastanje rane. Rasterećenje od pritiska je udruženo sa pokretanjem aktivnih reparatornih procesa, na šta ukazuje više prisutno granulacino tkivo,

aktivna neovaskularizacija, regeneracija kutanih adneksa i opšta ćelijska replikacija. Pozitivni aspekti su po svoj prilici posledica rasterećenja od pritiska, pošto nije bilo razlika u svojstvu glikemijske kontrole u bilo kojoj fazi studije. Ova studija je poredila histomorfološke karakteristike u odvojenim grupama, tako što je uzimana biopsija ulkusa jednoj grupi ispitanika odmah po započetom tretmanu, kako bi se pokazale histomorfološke karakteristike nelečene ulceracije dijabetesnog stopala, dok je drugoj grupi biopsija ulceracije uzimana nakon tri nedelje primene terapije rasterećenja, nošenjem totalne kontaktne imobilizacije. Time su dokumentovane histomorfološke promene koje nastaju kao posledica terapije rasterećenja od pritiska. Više direktno poređenje bi zahtevalo poređenje istih ulkusnih promena pre i nakon terapije rasterećenja, što u ovoj studiji nije učinjeno, kako se delimično ili potpuno zarasla rana ne bi ponovo traumatizovala uzimanjem biopsije i time ugrožavao oporavak pacijenta. Ipak u studiji su pacijenti pažljivo odabrani preciznim definisanjem karakteristika lezija, identifikacijom zajedničkog mehanizma etiopatogeneze (neuropatija), isključenjem klinički inficiranih ulceracija i komparabilnom glikemijskom kontrolom što sve podržava homogenost inicijalnih lezija u dve grupe. Otuda ima osnova za pretpostavku da su inicijalne lezije bile slične u svih pacijenata bez razlike između dve randomizovane grupe. Ovoj pretpostavci govori u prilog i sličnost naših rezultata i onih prethodno saopštenih na istu temu. U prošlosti, Ferguson i sar. dobili su biopsije od heterogenih uzoraka ulceracija u dijabetesnih bolesnika. Oni su opisali zadebljanje zida krvnog suda, prekid lamine elastike i depozite materijala koji formiraju „kafove“ (manžetne) oko krvnog kapilara. Ti rezultati su bili veoma slični onima koje su isti autori dobili u biopsijama venskih ulceracija (156). Međutim, zbog velike nehomogenosti njihovog uzorka ne može se definitivno zaključivati. Loots i sar. (159) su izveli studiju na hroničnim ulceracijama, uključujući dijabetesne i venske ulceracije, i poredili ih sa akutnim ranama. Njihovi rezultati su

pokazali da su hronične ulceracije, koje su i pored dugog trajanja od (duže od 8 meseci), imale više inflamatornih ćelija i ekstracelularnog matriksa nego kod akutno nastalih rana nakon 19 dana. Autori su interpretirali ovaj nalaz kao ekspresiju nesposobnosti hronične ulceracije da progredira iz akutne inflamatorne faze u stadijum reparacije. Oni su opisivali hronične lezije koje su se činile kao "zamrznute" u stanju hronično niskog stepena inflamacije. Isti autori, u novijem istraživanju, nalaze da fibroblasti koji su uzorkovani iz ulceracije dijabetesnog stopala imaju mnogo manji potencijal proliferacije od onih kod normalnih kontrolnih pacijenata ali i onih uzetih sa različitih tačaka na kontralateralnoj nozi istih pacijenata, nezavisno od glukoze koncentracije u kulturi medijuma. Štaviše, fibroblasti uzeti sa dna ulkusa pokazuju nekoliko strukturnih abnormalnosti. Zaključeno je da se unutar ulceracije formiraju signali koji utiču na funkciju fibroblasta (179). Histološkom analizom biopsija neuropatskih ulkusa dobijeni su rezultati koji nisu specifični samo za neuropatske ulkuse, već se mogu uočiti i kod drugih stanja, kao što su venski ulkusi. Zajednička karakteristika im je inflamatorna komponenta. Inflamatorne ćelije su uglavnom činili neutrofil i makrofagi koji su infiltrovali sve ispitivane uzorke. Ćelijski debris, degradacija i prekid normalne ćelijske arhitekture, prekid krvnih sudova i odsustvo evidentnih pokazatelja reparacije i reproduktivnih procesa su sve znaci dosledni sa hipotezom kontinuirane, repetitivne traume, uzrokovane pritiskom na gaznu površinu. Kod ulkusa koji su duži vremenski period trajali uočena je izraženija fibroza i hiperkeratoza. Kako bi sve navedeno kvantifikovali i omogućili direktnije poređenje formiran je arbitrarni bodovni sistem. Na osnovu bodovanja dominantne histološke slike formiran je indeks regeneracije i indeks inflamacije, na osnovu koga smo mogli da zaključimo da li je određena rana u poboljšanju ili pogoršanju. Iako je rana biopsirana kod svake grupe ispitanika samo jednom, indirektno smo mogli da zaključimo da su regenerativne promene i evidentan dominirajući indeks regeneracije u grupi sa totalnom

kontaktnom imobilizacijom posledica rasterećenja ulceracije od mehaničkog stresa i zaustavljanog inflamatornog odgovora. U kontrolnoj grupi je biopsija učinjena odmah bez prethodne terapije rasterećenja od pritiska, tako da kontrolna grupa oslikava histološke karakteristike netretirane neuropatske ulceracije i kod ovih ispitanika dominira indeks inflamacije. Ovakvi rezultati su skladu sa dobijenim rezultatima, retkih studija, koje su istovremeno pratile histomorfološke promene i makroskopske promene zarastanja neuropatskih ulkusa nakon primenjene terapije rasterećenja od mehaničkog pritiska. Tako su Piaggese i sar. dobili komparabilne rezultate, ali se u njihovoj studiji činila kompletna ekscizija ulkusa, što je omogućilo adekvatniju histomorfološku procenu bioptata. U pomenutoj studiji nije praćeno zarastanje ulkusa per secundam, manji je uzorak ispitanika uz redukovane inkluzione kriterijume, gde su selektovani samo pacijenti sa ulkusima manje površine, nakon čije ekscizije je sekundarno nastao defekt moguće bilo zatvoriti primarnim suturama, bez korišćenja naprednih rekonstruktivnih tehnika (100). Koreyba i sar. su u multicentričnoj studiji sprovedenoj tokom 6 godina ispitivali histomorfološke promene uz imunohistohemijsku analizu uzoraka kod tretmana stopalnih ulceracija dijabetičara. Njihovo istraživanje je imalo najslabije inkluzione kriterijume ovoj studiji uz manji uzorak ispitanika. Ustanovili su da ulkusi sa izraženom infiltracijom fibroblasta, neoangiogenezom kao i prisustvom granulacionog tkiva brže zarastaju, za razliku od ulkusa kod kojih dominira nekrotični tkivni detritus, bakterije i neutrofilni granulociti. Prediktor povoljnog ishoda lećenja je bila i ravnomerno distribuirana limfocitna infiltracija. Prednost pomenutog istraživanja, u odnosu na ovu studiju je u tome što je biopsija uzimana sa rubova, središnjeg dela i dna ulceracije. Ovakvim načinom heterotopnog uzorkovanja i imunohistohemijskom analizom je dobijena potpunija histomorfološka slika, bez potrebe za kompletnom ekscizijom ulkusne promene i izvođenja kompleksnih rekonstruktivnih zahvata.

Vreme praćenja pacijenata je kod Ruskih autora bilo godinu dana, čime su zabeležili i pojavu drugih nepovoljnih ishoda (amputacije, kardiovaskularnih incidenata, smrti), ali i prediktornu ulogu pomenutih histomorfoloških promena u nepovoljnom toku bolesti (158). Naša studije je podrazumevala kratko vreme praćenja, nakon sprovedenog tretmana, ali je to ujedno omogućilo uključivanje većeg i reprezentativnijeg broja ispitanika. Prethodna istraživanja Armstronga, Boultona i Pieggesia predstavljaju retke studije koje su pored praćenja promene površine i makroskopskih karakteristika ulceracije pratili i histomorfološke promene. U ovim studijama je broj ispitanika bio manji, grupe su manje koherentne odnosno inkluzioni kriterijumi nisu bili jasno definisani (69,100,107,180). Uočena je jaka pozitivna korelacija između trajanja ulkusne promene i površine ulceracije pre početka tretmana bez signifikantne statističke razlike između ispitivanih grupa. Time je pokazano da se površina ulceracije povećava njenim trajanjem. Kod grupe ispitanika kod koje je sprovedena terapija rasterećenja od pritiska, već nakon tri nedelje, došlo je do statistički značajnog smanjenja površine ulceracije, u odnosu na kontrolnu grupu. Kod ove grupe ispitanika je prosečna površina rane smanjena za prosečno 28,23% u odnosu na incijalnu. Na kraju tretmana obe grupe ispitanika, kod grupe koja je nosila totalnu kontaktnu imobilizaciju došlo je do smanjenja prosečne površine rane za 61,87% u odnosu na incijalnu, što je statistički značajno poboljšanje u odnosu na kontrolnu grupu gde je prosečna vrednost površine rane bila veća nego na početku tretmana. U izvedenoj studiji smo uočili da trajanje ulceracije pre započinjanja tretmana utiče i na obim i brzinu zarastanja rane. Ulkusi koji su trajali kraće od 5 meseci, pre otpočinjanja tretmana, su statistički značajnije smanjili površinu u odnosu na one koji su trajali duže. Naši rezultati su u skladu sa literaturom drugih autora, čiji rezultati pokazuju da ulkusi manje površine i kraćeg trajanja pre početka terapije imaju bolji ishod lečenja. Margolis i sar. su analizom pet sličnih randomizovanih studija i preko 30 000 pacijenata,

zaključili da će ulkusi koji su trajali duže od 6 meseci i veće površine od 2cm², bez obzira na pol, starost i vrednost glikemije, zarastati duže od 5 meseci. Kao i u našoj studiji i literaturni podaci pokazuju da je najbolji ishod lečenja bio kod pacijenata koji su terapiju započeli unutar dva meseca od pojave ulceracije stopala (132,181–184).

6.3 Terapija rasterećenja od mehaničkog pritiska

Terapija rasterećenja od pritiska predstavlja kamen temeljac lečenja ulceracije dijabetesnog stopala kao i prevencije nastanka ulceracije (131,185,186). Terapeutska obuća i prilagodljive ortoze pravljene po meri su efikasne u prevenciji ponovnog javljanja ulkusa stopala, dokle god se pacijenti pridržavaju terapije (109). Jedan od najvećih izazova u primeni terapije rasterećenja jeste komplijansa pacijenata. Neophodno je da pacijenti sve vreme nose imobilizaciju radi postizanja pozitivnog efekta i zarastanja ulceracije. Međunarodna radna grupa za dijabetesno stopalo (IWGDF - The International Working Group on the Diabetic Foot) je dala preporuku da je najbolji oblik imobilizacije za lečenje ulceracije dijabetesnog stopala totalna kontaktna imobilizacija (187). Analizom 13 različitih studija, uočeno je bolje zarastanje ulkusa kod primene totalne kontaktne imobilizacije u odnosu na imobilizaciju (ortoze) koje pacijenti mogu samostalno da skinu. Pacijenti su bili više motivisani za nošenje totalne kontaktne imobilizacije zbog pozitivnog efekta na zarastanje rane (188). Ovaj vid terapije je kontraindikovano kod pacijenata koji imaju aktivnu infekciju rane, osteomijelitis, tešku perifernu arterijsku bolest, ataksičnih pacijenata, slepih i ekstremno gojaznih pacijenata (187). Uprkos pozitivnom efektu na zarastanje ulceracije, treba imati u vidu da dugotrajno korišćenje totalne kontaktne imobilizacije sa povišenom kalkanelnom regijom (gumenom petom) može dovesti do stvaranja diskrepance u dužini donjih ekstremiteta. Ovaj efekat nastaje usled lateralne fleksije kičmenih pršljenova L5 – S1 što uzrokuje bol u donjem delu leđa. Vremenom dolazi do unutrašnje rotacije natkolenice što

dovodi do rotacije karlice unapred a pacijent se kompenzatorno odupire navedenim silama savijanjem lumbalnog segmenta kičmenog stuba anteriorno, što dovodi do razvoja hiperlordoze lumbalnog segmenta kičmenog stuba. Sve navedene promene dovode do razvoja posturalne nestabilnosti, promene biomehanike hoda i bola u donjem delu leđa, zglobu kuka i kolena (160,188–190). U našoj studiji smo koristili totalnu kontaktnu imobilizaciju sa gumenom petom visine 2 cm i u trajanju 3 nedelje, s obzirom da su se tegobe sa indukovanom diskrepancom dužine donjih ekstremiteta javljale posle nošenja imobilizacije duže od 4 nedelje i visine pete od 3-4 cm (160,191). Primenom ovakvog vida imobilizacije u našoj studiji nijedan od ispitanika se nije žalio na bol u donjem delu leđa i/ili zglobu kuka i kolena niti je razvio poremećaj biomehanike hoda. Kao rezultat subjektivno dobrog osećaja ispitanika se može objasniti i visok nivo kompljanse na ovaj vid terapije, što je u skladu sa rezultatima drugih istraživača (160,188–190,192).

6.4 Praćenje promene površine ulceracije

Uporedo sa praćenjem histomorfoloških promena praćena je i promena površine rane tokom tretmana. Sistematskim pregledom literature su Smet i sar. identifikovali trinaest raspoloživih programskih sistema za planimetriju rana, od kojih su se tri pokazala kao najtačniji i najsveobuhvatniji (PUSH v 3.0; PWAT; revPWAT). Mana ovih programskih paketa je što su tehnički zahtevni, jer je neophodno da se fotografije rana uzimaju uvek istim fotoaparatom, sa istom distancom i uglom između objektiva i rane i pod približno istim osvetljenjem. Pored tehničkih uslova neophodna je kompleksna edukacija korisnika (193). U ovoj studiji je korišćena softverska platforma Tissue Analytics ® koja se pokazala kao vrlo egzaktna planimetrijska metoda, koja omogućava praćenje promene površine rane ali i analizu promene makroskopskog izgleda rubova i dna ulceracije. Prednost ovog programskog paketa je u tome što koristi

kodiranje veštačke inteligencije (AI coding), te je moguće dokumentovanje fotografijama načinjenim sa svakog savremenog mobilnog telefona uz manje zahtevnu obuku korisnika. Korišćenjem referentnog markera koji se postavlja na kožu pored rane nije neophodno održavati istu distancu i uslove osvetljenja pri svakom fotografisanju. Nedostatak ovog programskog paketa je što ne može da proceni površinu i zapreminu kavitacija i dubokih rana (194–196). S obzirom na inkluzione kriterijume naše studije, koji su podrazumevali SINBAD skor ≤ 3 , a time i odsustvo kavitiranih velikih ulkusa, pomenuti nedostatak nije ograničavao korišćenje ovog programskog paketa. Ovaj vid telemedicine omogućava asinhrono/sinhrono slanje visokokvalitetnih fotografija na daljinu i time omogućava rano prepoznavanje razvoja komplikacija i ranije, pravovremeno upućivanje pacijenta sa primarnog nivoa zdravstvene zaštite na specijalistički nivo. Omogućeno je adekvatnije praćenje većeg broja pacijenata, s obzirom da se smanjuje učestalost kontrolnih pregleda kod specijaliste, a praćenje se može realizovati pravljenjem i slanjem fotodokumentacije od strane izabranog lekara na primarnom nivou ili medicinske sestre/tehničara nadležnom specijalisti. Ovim se smanjuju i troškovi putovanja pacijenata do specijalističkih centara, naročito onih nastanjenih u udaljenim ruralnim sredinama. Ovakav vid komunikacije olakšava i interdisciplinarnu specijalističku konsultaciju, gde uz korišćenje adekvatne fotodokumentacije i klasifikacionog sistema (WiFi, SINBAD), podijatrijski tim može da sprovodi kvalitetnije lečenje pacijenata.

6.5 Lokalni tretman stopalne ulceracije

Tretman pacijenata je podrazumevao kontrolu dva puta nedeljno, što je bilo suficijentno za praćenje napretka zarastanja kao i pravovremenu dijagnostiku potencijalnih komplikacija. Interval kontrolnih pregleda je u našem istraživanju bio učestaliji u odnosu na druge autore.

Armstrong i sar. su pokušali da preciznije odrede kolika frekvencija kontrolnih pregleda je dovoljna za uspešno praćenje pacijenata sa DFU. Ovo su definisali kreiranjem grupa pacijenata koje su formirane na osnovu kliničkog nalaza i prisustva faktora rizika za loš ishod lečenja. Intervali kontrolnih pregleda su varirali od jednom godišnje do jednom nedeljno (197). Piaggese i sar. su u svom istraživanju kontrolne preglede imali jednom nedeljno (100). Previjanje rane je u našoj studiji vršeno uz antiseptični rastvor oktenidin-fenoksietanola 1mg/g+20mg/g (Octenisept[®], Schülke & Mayr GmbH). Sistematskim pregledom literature zaključeno je da previjanje rane bilo kojim antiseptičnim rastvorom nema superiornije delovanje na zarastanje hroničnih rana u odnosu na fiziološki rastvor aplikovan na ranu, koji održava vlažnu sredinu neophodnu za zarastanje. Potrebna su detaljnija ispitivanja kako bi se pokazala superiornost nekog od postojećih antiseptika (198). Prednost korišćenja antiseptičnog rastvora je u njegovom baktericidnom, fungicidnom i virocidnom dejstvu i smanjenju kolonizacije hroničnih rana mikroorganizmima, kao i smanjenju verovatnoće razvoja infekcije rane (198–200). U ovoj studiji smo se odlučili za korišćenje rastvora oktenidin-fenoksietanola kao potentnog antiseptika protiv gram-pozitivnih i gram negativnih bakterija, na koji do sada nije poznata razvijena rezistencija mikroorganizama (200). Time smo smanjili verovatnoću razvoja infekcije ulkusa tokom tretmana, čime bi pacijent morao biti isključen iz studije. Pored povoljnog baktericidnog dejstva, ovaj antiseptik se pokazao dovoljno bezbedan za primenu kako na koži tako i na sluzokoži, bez sistemske resorpcije aktivne supstance, sa aktivnim dejstvom u širokom spektru acido-baznog statusa rane (pH 1,6 – 12,2) i sa manjom citotoksičnim efektom na fibroblaste u odnosu na druge antiseptike (198–201). Pored navedenih svojstava oktenidin-fenoksietanol se lako skladišti u fabričkom pakovanju, na sobnoj temperaturi i nije podložan hemijsko-fizičkim promenama svojstava tokom dužeg stajanja ili izlaganja svetlu (199).

7. ZAKLJUČCI

1. Lečenje hronične ulceracije dijabetesnog stopala primenom totalne kontaktne imobilizacije dovodi do redukcije inflamatornog procesa, koji se histomorfološki odlikuje redukcijom inflamatornih ćelija, ćelijskog i bakterijskog debrisa, fibroze i hiperkeratoze u ulkusu.
2. Lečenje hronične ulceracije dijabetesnog stopala primenom totalne kontaktne imobilizacije dovodi do povećanja neoangiogeneze i stvaranja granulacionog tkiva u ulkusu.
3. Rasterećenje od mehaničkog pritiska, postignuto primenom totalne kontaktne imobilizacije, pokreće reparativne procese u hroničnoj ulceraciji i dovodi do bržeg smanjenja površine i dubine rane.
4. Mehanički debridman i previjanje antiseptičnim rastvorom dovodi do većeg obima i bržeg zarastanja hronične ulceracije kod pacijenata kod kojih je pre tretmana primenjena totalna kontaktna imobilizacija, u odnosu na grupu pacijenata kod kojih nije primenjeno rasterećenje od mehaničkog pritiska na ulkus.
5. Raniji početak terapije rasterećenja od mehaničkog pritiska i kraće trajanje ulkusa povoljno utiču na brže zarastanje rane.

8. LITERATURA

1. Scholz A. Historical aspects. In: Westerhof W, editor. Leg ulcers : diagnosis and treatment. 1st ed. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1993. p. 5–18.
2. Majno G. Asu (Mesopotamia). In: The healing hand man and wound in the ancient world. 2nd ed. Cambridge Massachusetts: Harvard University Press; 1975. p. 29–67.
3. Falabella A, Kirsner R, editors. Wound healing. 1st ed. Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2005.
4. Mustoe TA, O’Shaughnessy K, Kloeters O. Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Jun;117(7 Suppl):35S-41S.
5. Gupta S, Andersen C, Black J, de Leon J, Fife C, Lantis Ii JC, et al. Management of chronic wounds: diagnosis, preparation, treatment, and follow-up. *Wounds a Compend Clin Res Pract*. 2017 Sep;29(9).
6. Järbrink K, Ni G, Sönnergren H, Schmidtchen A, Pang C, Bajpai R, et al. The humanistic and economic burden of chronic wounds: a protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2017 Jan;6(1):15.
7. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas Tenth*. 2021. 168 p.
8. Sorber R, Abularrage CJ. Diabetic foot ulcers: epidemiology and the role of multidisciplinary care teams. *Semin Vasc Surg*. 2021 Mar;34(1):47–53.
9. Gupta A. Classification of Wounds and the Physiology of Wound Healing. In: Kumar P, Kothari V, editors. *Wound Healing Research: Current Trends and Future Directions*. Singapore: Springer Singapore. 2021. pp. 3–53.
10. Irfan-maqsood M. Classification of Wounds: Know before Research and Clinical Practice. In 2016.
11. Jacobson L, Johnson MB, Dedhia RD, Niknam-Bienia S, Wong A. Impaired wound healing after radiation therapy: A systematic review of pathogenesis and treatment. *JPRAS Open*. 2017;13:92–105
12. Altinbasak I, Jijie R, Barras A, Golba B, Sanyal R, Bouckaert J, et al. Reduced graphene-oxide-embedded polymeric nanofiber mats: an “on-demand” photothermally triggered antibiotic release platform. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2018 Dec;10(48):41098–106.
13. Olsson M, Järbrink K, Divakar U, Bajpai R, Upton Z, Schmidtchen A, et al. The humanistic and economic burden of chronic wounds: a systematic review. *Wound Repair Regen*. 2019 Jan;27(1):114–25.
14. Stefanov I, Hinojosa-Caballero D, MasPOCH S, Hoyo J, Tzanov T. Enzymatic synthesis of a thiolated chitosan-based wound dressing crosslinked with chicoric acid. *J Mater Chem B*. 2018;6(47):7943–53.
15. Alexiadou K, Doupis J. Management of diabetic foot ulcers. *Diabetes Ther*. 2012 Nov;3(1):4
16. Morton LM, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds: differential diagnosis and evaluation of chronic wounds. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Apr;74(4):589–605
17. Powers JG, Higham C, Broussard K, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds: chronic wound care and management. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Apr;74(4):607–25.
18. Mustoe T. Understanding chronic wounds: a unifying hypothesis on their pathogenesis and implications for therapy. *Am J Surg*. 2004 May;187(5 5A):65S–70S.

19. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiol Rev.* 2019 Jan;99(1):665–706.
20. Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts. *Eur Surg Res.* 2017;58(1-2):81–94.
21. Singh S, Young A, McNaught CE. The physiology of wound healing. *Wound Manag.* 2017 Sep;35(9):473–7.
22. Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: initiation of the clotting cascade. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2015;50(4):326–36.
23. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017 Sep;37(9):e108–14.
24. Golebiewska EM, Poole AW. Platelet secretion: from haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev.* 2015 May;29(3):153–62.
25. Suzuki-Inoue K, Tsukiji N, Shirai T, Osada M, Inoue O, Ozaki Y. Platelet CLEC-2: Roles Beyond Hemostasis. *Semin Thromb Hemost.* 09.10.2017. 2018 Feb 22;44(02):126–34.
26. Tomaiuolo M, Brass LF, Stalker TJ. Regulation of Platelet Activation and Coagulation and Its Role in Vascular Injury and Arterial Thrombosis. *Interv Cardiol Clin.* 2017 Jan;6(1):1–12.
27. Watson N, Ding B, Zhu X, Frisina RD. Chronic inflammation - inflammaging - in the ageing cochlea: A novel target for future presbycusis therapy. *Ageing Res Rev.* 2017 Nov;40:142–8.
28. Kuprash DV, Nedospasov SA. Molecular and cellular mechanisms of inflammation. *Biochemistry (Mosc).* 2016 Nov;81(11):1237–9.
29. Hughes EL, Becker F, Flower RJ, Buckingham JC, Gavins FN. Mast cells mediate early neutrophil recruitment and exhibit anti-inflammatory properties via the formyl peptide receptor 2/lipoxin A4 receptor. *Br J Pharmacol.* 2017 Jul;174(14):2393–408.
30. Oliveira TH, Marques PE, Proost P, Teixeira MM. Neutrophils: a cornerstone of liver ischemia and reperfusion injury. *Lab Invest.* 2018 Jan;98(1):51–62.
31. Jorch SK, Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat Med.* 2017 Mar;23(3):279–87.
32. Westby MJ, Norman G, Watson RE, Cullum NA, Dumville JC. Protease activity as a prognostic factor for wound healing in complex wounds. *Wound Repair Regen.* 2020 Sep;28(5):631–44.
33. Baranoski S, Ayello EA. *Wound Care Essentials: Practice Principles.* Vol. Fourth edi. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2016.
34. Lynch MD, Watt FM. Fibroblast heterogeneity: implications for human disease. *J Clin Invest.* 2018 Jan;128(1):26–35.
35. Greaves NS, Ashcroft KJ, Baguneid M, Bayat A. Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. *J Dermatol Sci.* 2013 Dec;72(3):206–17.
36. Chawla K, Lamba AK, Tandon S, Faraz F, Gaba V. Effect of low-level laser therapy on wound healing after depigmentation procedure: A clinical study. *J Indian Soc Periodontol.* 2016;20(2):184–8.
37. Wernig G, Chen SY, Cui L, Van Neste C, Tsai JM, Kambham N, et al. Unifying mechanism for different fibrotic diseases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017 May;114(18):4757–62.
38. Kohale BR, Agrawal AA, Raut CP. Effect of low-level laser therapy on wound healing and

- patients' response after scalpel gingivectomy: A randomized clinical split-mouth study. *J Indian Soc Periodontol.* 2018;22(5):419–26.
39. Schreml S, Szeimies RM, Prantl L, Karrer S, Landthaler M, Babilas P. Oxygen in acute and chronic wound healing. *Br J Dermatol.* 2010 Aug;163(2):257–68.
 40. Lee D, Lim J, Woo KC, Kim KT. PIPERONYLIC ACID stimulates keratinocyte growth and survival by activating epidermal growth factor receptor (EGFR). *Sci Rep.* 2018 Jan;8(1):162.
 41. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AM, Baan C, Forouhi NG, et al. Diabetes in Europe: an update. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Feb;103(2):206–17.
 42. van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, Grobbee DE, Neal B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010 May;17 Suppl 1:S3–8.
 43. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clin Diabetes.* 2008 Apr;26(2):77–82.
 44. Veves A, Giurini JM, Logerfo FW. The diabetic foot: medical and surgical management. *Br J Surg.* 2002;89(12):1623–1623.
 45. Mieczkowski M, Mrozkiewicz-Rakowska B, Kowara M, Kleibert M, Czupryniak L. The Problem of Wound Healing in Diabetes-From Molecular Pathways to the Design of an Animal Model. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul;23(14):7930.
 46. Szabo C. Role of nitrosative stress in the pathogenesis of diabetic vascular dysfunction. *Br J Pharmacol.* 2009 Mar;156(5):713–27.
 47. Kizub IV, Klymenko KI, Soloviev AI. Protein kinase C in enhanced vascular tone in diabetes mellitus. *Int J Cardiol.* 2014 Jun;174(2):230–42.
 48. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro J, Ribeiro I, Dinis-Ribeiro M. Predictive factors for diabetic foot ulceration: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012 Oct;28(7):574–600.
 49. Van Dam PS, Cotter MA, Bravenboer B, Cameron NE. Pathogenesis of diabetic neuropathy: focus on neurovascular mechanisms. *Eur J Pharmacol.* 2013 Nov;719(1-3):180–6.
 50. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol.* 2011 Sep;7(10):573–83.
 51. Peters EM, Ericson ME, Hosoi J, Seiffert K, Hordinsky MK, Ansel JC, et al. Neuropeptide control mechanisms in cutaneous biology: physiological and clinical significance. *J Invest Dermatol.* 2006 Sep;126(9):1937–47.
 52. Schaper NC, Huijberts M, Pickwell K. Neurovascular control and neurogenic inflammation in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(S1 Suppl 1):S40–4.
 53. Roosterman D, Goerge T, Schneider SW, Bunnnett NW, Steinhoff M. Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ. *Physiol Rev.* 2006 Oct;86(4):1309–79.
 54. Shepherd AJ, Downing JE, Miyan JA. Without nerves, immunology remains incomplete -in vivo veritas. *Immunology.* 2005 Oct;116(2):145–63.
 55. Kolluru GK, Bir SC, Kevil CG. Endothelial dysfunction and diabetes: effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing. *Int J Vasc Med.* 2012;2012:918267.
 56. Marhoffer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care.* 1992 Feb;15(2):256–60.
 57. Christman AL, Selvin E, Margolis DJ, Lazarus GS, Garza LA. Hemoglobin A1c predicts

- healing rate in diabetic wounds. *J Invest Dermatol*. 2011 Oct;131(10):2121–7.
58. Witko-Sarsat V, Rieu P, Descamps-Latscha B, Lesavre P, Halbwachs-Mecarelli L. Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects. *Lab Invest*. 2000 May;80(5):617–53.
 59. Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Lipsky BA, Bakker K; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Prevention and management of foot problems in diabetes: A Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF guidance documents. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Feb;124:84–92.
 60. Litzelman DK, Marriott DJ, Vinicor F. Independent physiological predictors of foot lesions in patients with NIDDM. *Diabetes Care*. 1997 Aug;20(8):1273–8.
 61. Frykberg RG, Lavery LA, Pham H, Harvey C, Harkless L, Veves A. Role of neuropathy and high foot pressures in diabetic foot ulceration. *Diabetes Care*. 1998 Oct;21(10):1714–9.
 62. Armstrong DG, Boulton AJ, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017 Jun;376(24):2367–75.
 63. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Nabuurs-Franssen MH, Schaper NC; International Working Group on the Diabetic Foot. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16(S1 Suppl 1):S84–92.
 64. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. *Diabetes Care*. 1990 May;13(5):513–21.
 65. Morbach S, Eckhard M, Lobmann R, Müller E, Reike H, Risse A, et al. Diabetisches Fußsyndrom. *Diabetol Stoffwechs*. 2021 Oct 21;16(S 02):S362–72.
 66. Bohn B, Grünerbel A, Altmeier M, Giesche C, Pfeifer M, Wagner C, et al. Diabetic foot syndrome in patients with diabetes. A multicenter German/Austrian DPV analysis on 33 870 patients. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018 Sep;34(6):e3020.
 67. Jeffcoate WJ, Macfarlane RM, Fletcher EM. The description and classification of diabetic foot lesions. *Diabet Med*. 1993;10(7):676–9.
 68. Richard JL, Lavigne JP, Sotto A. Diabetes and foot infection: more than double trouble. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Feb;28 Suppl 1:46–53.
 69. Boulton AJ, Armstrong DG, Kirsner RS, Attinger CE, Lavery LA, Lipsky BA, et al. *Diagnosis and Management of Diabetic Foot Complications* Arlington, VA: American Diabetes Association; 2018.
 70. van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Lipsky BA, Hinchliffe RJ, Game F, et al.; International Working Group on the Diabetic Foot. Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar;36(S1 Suppl 1):e3268.
 71. Uccioli L, Gandini R, Giurato L, Fabiano S, Pampana E, Spallone V, et al. Long-term outcomes of diabetic patients with critical limb ischemia followed in a tertiary referral diabetic foot clinic. *Diabetes Care*. 2010 May;33(5):977–82.
 72. Morley RL, Sharma A, Horsch AD, Hinchliffe RJ. Peripheral artery disease. *BMJ*. 2018 Feb;360:j5842.
 73. Coppelli A, Abbruzzese L, Goretti C, Iacopi E, Riitano N, Piaggese A. Does Microangiopathy Contribute to the Pathogenesis of the Diabetic Foot Syndrome? *Front Diabetes*. 2018;26:70–70.
 74. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, et al.; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and

- diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar;36(S1 Suppl 1):e3276.
75. Fagher K, Katzman P, Löndahl M. Transcutaneous oxygen pressure as a predictor for short-term survival in patients with type 2 diabetes and foot ulcers: a comparison with ankle-brachial index and toe blood pressure. *Acta Diabetol*. 2018 Aug;55(8):781–8.
 76. Boulton AJ, Armstrong DG, Hardman MJ, Malone M, Embil JM, Attinger CE, et al. *Diagnosis and Management of Diabetic Foot Infections*. Arlington (VA): American Diabetes Association; 2020.
 77. Afonso AC, Oliveira D, Saavedra MJ, Borges A, Simões M. Biofilms in Diabetic Foot Ulcers: Impact, Risk Factors and Control Strategies. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul;22(15):8278–8278.
 78. Han G, Ceilley R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Adv Ther*. 2017 Mar;34(3):599–610.
 79. Jamal M, Ahmad W, Andleeb S, Jalil F, Imran M, Nawaz MA, et al. Bacterial biofilm and associated infections. *J Chin Med Assoc*. 2018 Jan;81(1):7–11.
 80. Neethirajan S, Clond MA, Vogt A. Medical biofilms—nanotechnology approaches. *J Biomed Nanotechnol*. 2014 Oct;10(10):2806–27.
 81. Kumar A, Alam A, Rani M, Ehtesham NZ, Hasnain SE. Biofilms: survival and defense strategy for pathogens. *Int J Med Microbiol*. 2017 Dec;307(8):481–9.
 82. Ledwoch K, Dancer SJ, Otter JA, Kerr K, Roposte D, Rushton L, et al. Beware biofilm! Dry biofilms containing bacterial pathogens on multiple healthcare surfaces; a multi-centre study. *J Hosp Infect*. 2018 Nov;100(3):e47–56.
 83. Marinković M, Nikolić J, Gusman V, Jovanović M, Rašović P. Silicon breast implants' texture affecting bacterial biofilm formation. *Srp Arh Celok Lek*. 2022;150(00):65.
 84. Wi YM, Patel R. Understanding Biofilms and Novel Approaches to the Diagnosis, Prevention, and Treatment of Medical Device-Associated Infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2018 Dec;32(4):915–29.
 85. Koo H, Allan RN, Howlin RP, Stoodley P, Hall-Stoodley L. Targeting microbial biofilms: current and prospective therapeutic strategies. *Nat Rev Microbiol*. 2017 Dec;15(12):740–55.
 86. Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappin-Scott HM. Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol*. 1995;49(1):711–45.
 87. Harika K, Shenoy VP, Narasimhaswamy N, Chawla K. Detection of biofilm production and its impact on antibiotic resistance profile of bacterial isolates from chronic wound infections. *J Glob Infect Dis*. 2020 Aug;12(3):129–34.
 88. Steed DL. Debridement. *Am J Surg*. 2004 May;187(5A Supplement 1):71S–4S.
 89. Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, Driver VR, Giurini JM, Kravitz SR, et al.; American College of Foot and Ankle Surgeons. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg*. 2006;45(5 Suppl):S1–66.
 90. Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil J, Kono S, Lavery L, et al.; International Working Group on the Diabetic Foot. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Jan;32 Suppl 1:45–74.
 91. Schultz G, Bjarnsholt T, James GA, Leaper DJ, McBain AJ, Malone M, et al.; Global Wound Biofilm Expert Panel. Consensus guidelines for the identification and treatment of biofilms in chronic nonhealing wounds. *Wound Repair Regen*. 2017 Sep;25(5):744–57.
 92. Hjort A, Gottrup F. Cost of wound treatment to increase significantly in Denmark over the

- next decade. *J Wound Care*. 2010 May;19(5):173–4.
93. Kerr M, Rayman G, Jeffcoate WJ. Cost of diabetic foot disease to the National Health Service in England. *Diabet Med*. 2014 Dec;31(12):1498–504.
 94. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis †. *Ann Med*. 2017 Mar;49(2):106–16.
 95. van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, Grobbee DE, Neal B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010 May;17 Suppl 1:S3–8.
 96. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005 Nov;366(9498):1719–24.
 97. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AM, Baan C, Forouhi NG, et al. Diabetes in Europe: an update. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Feb;103(2):206–17.
 98. Caravaggi C, Sganzeroli A, Fabbi M, Cavaiani P, Pogliaghi I, Ferraresi R, et al. Nonwindowed nonremovable fiberglass off-loading cast versus removable pneumatic cast (AircastXP Diabetic Walker) in the treatment of neuropathic noninfected plantar ulcers: a randomized prospective trial. *Diabetes Care*. 2007 Oct;30(10):2577–8.
 99. Nabuurs-Franssen MH, Slegers R, Huijberts MS, Wijnen W, Sanders AP, Walenkamp G, et al. Total contact casting of the diabetic foot in daily practice: a prospective follow-up study. *Diabetes Care*. 2005 Feb;28(2):243–7.
 100. Piaggese A, Viacava P, Rizzo L, Naccarato G, Baccetti F, Romanelli M, et al. Semiquantitative analysis of the histopathological features of the neuropathic foot ulcer: effects of pressure relief. *Diabetes Care*. 2003 Nov;26(11):3123–8.
 101. Steed DL, Attinger C, Colaizzi T, Crossland M, Franz M, Harkless L, et al. Guidelines for the treatment of diabetic ulcers. *Wound Repair Regen*. 2006;14(6):680–92.
 102. Wang SC, Anderson JA, Evans R, Woo K, Beland B, Sasseville D, et al. Point-of-care wound visioning technology: reproducibility and accuracy of a wound measurement app. *PLoS One*. 2017 Aug;12(8):e0183139.
 103. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg*. 2016 Feb;63(2 Suppl):3S–21S.
 104. Stojadinovic O, Landon JN, Gordon KA, Pastar I, Escandon J, Vivas A, et al. Quality assessment of tissue specimens for studies of diabetic foot ulcers. *Exp Dermatol*. 2013 Mar;22(3):216–8.
 105. Tokmakova AY, Zaitseva EL, Voronkova IA, Shestakova MV. Clinical, pathomorphological and immunohistochemical evaluation of tissue repair in diabetic foot ulcers. *Diabetes mellitus*. 2019 Feb 18;21(6):490-6.
 106. Öztürk AM, Uysal S, Süer O, Şimşir IY, Taşbakan M. Is Total Contact Cast with Opening a Window on the Ulcer Site Still a Contraindication for Diabetic Foot Wounds with Infection? *Flora Enfeksiyon Hastalık Ve Klin Mikrobiyoloji Derg*. 2019 Mar;24(1):37–45.
 107. Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, van Schie CH, Boulton AJ, Harkless LB. Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2001 Jun;24(6):1019–22.
 108. Caravaggi C, Faglia E, De Giglio R, Mantero M, Quarantiello A, Sommariva E, et al. Effectiveness and safety of a nonremovable fiberglass off-bearing cast versus a therapeutic shoe in the treatment of neuropathic foot ulcers: a randomized study. *Diabetes*

- Care. 2000 Dec;23(12):1746–51.
109. Cavanagh PR, Bus SA. Off-loading the diabetic foot for ulcer prevention and healing. *J Vasc Surg*. 2010 Sep;52(3 Suppl):37S–43S.
 110. Mukhopadhyay A, Sikka MP, Midha VK. Speciality dressings for managing difficult-to-heal wounds. In: Rajendran S, editor. *Advanced textiles for wound care*. 2nd ed. Elsevier; 2019. p. 391–421.
 111. Sahu B, Prusty A, Tudu B. Total contact casting versus traditional dressing in diabetic foot ulcers. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2018;26(3):2309499018802486.
 112. Tonge XN, Widnall JC, Jackson G, Platt S. A ten-year retrospective study investigating the rate of venous thromboembolism in patients who require immobilization in a total contact lower limb cast. *Bone Joint J*. 2019 Jun;101-B(6):691–4.
 113. Zwaferink JB, Custers W, Paardekooper I, Berendsen HA, Bus SA. Optimizing footwear for the diabetic foot: data-driven custom-made footwear concepts and their effect on pressure relief to prevent diabetic foot ulceration. *PLoS One*. 2020 Apr;15(4):e0224010.
 114. Health Quality Ontario. Fibreglass Total Contact Casting, Removable Cast Walkers, and Irremovable Cast Walkers to Treat Diabetic Neuropathic Foot Ulcers: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2017 Sep;17(12):1–124.
 115. Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil JM, et al.; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar;36(S1 Suppl 1):e3280.
 116. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Margolis DJ, Pecoraro RE, Rodeheaver G, et al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Arch Dermatol*. 1994 Apr;130(4):489–93.
 117. Phillips PL, Yang Q, Schultz GS. The effect of negative pressure wound therapy with periodic instillation using antimicrobial solutions on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm on porcine skin explants. *Int Wound J*. 2013 Dec;10(Suppl 1 Suppl 1):48–55.
 118. Yang C, Goss SG, Alcantara S, Schultz G, Lantis Ii JC. Effect of Negative Pressure Wound Therapy With Instillation on Bioburden in Chronically Infected Wounds. *Wounds*. 2017 Aug;29(8):240–6.
 119. Weed T, Ratliff C, Drake DB. Quantifying bacterial bioburden during negative pressure wound therapy: does the wound VAC enhance bacterial clearance? *Ann Plast Surg*. 2004 Mar;52(3):276–9.
 120. Chen CE, Shih ST, Fu TH, Wang JW, Wang CJ. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of chronic refractory osteomyelitis: a preliminary report. *Chang Gung Med J*. 2003 Feb;26(2):114–21.
 121. Stone JA. The adjunctive role of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of lower extremity wounds in patients with diabetes. *Diabetes Spectr*. 1997;10:118–23.
 122. Levin ME, Bowker JH, Pfeifer MA. Levin and O’Neal’s the diabetic foot. Elsevier Health Sciences; 2008.
 123. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro J, Ribeiro I, Dinis-Ribeiro M. Risk stratification systems for diabetic foot ulcers: a systematic review. *Diabetologia*. 2011 May;54(5):1190–9.
 124. Jeon BJ, Choi HJ, Kang JS, Tak MS, Park ES. Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation. *Int Wound J*. 2017 Jun;14(3):537–45.

125. Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Morbach S, et al.; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 Mar;36(S1 Suppl 1):e3273.
126. Bus SA. Priorities in offloading the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012 Feb;28 Suppl 1:54–9.
127. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. Delivery of care to diabetic patients with foot ulcers in daily practice: results of the Eurodiale Study, a prospective cohort study. *Diabet Med.* 2008 Jun;25(6):700–7.
128. Ince P, Kendrick D, Game F, Jeffcoate W. The association between baseline characteristics and the outcome of foot lesions in a UK population with diabetes. *Diabet Med.* 2007 Sep;24(9):977–81.
129. Audit C. Registries Management Service. National diabetes foot care audit report 2014-2015. 2014.
130. American Diabetes Association. 9. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care.* 2016 Jan;39 Suppl 1:S72–80.
131. Bus SA, van Netten JJ, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, et al.; International Working Group on the Diabetic Foot. IWGDF guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 Jan;32 Suppl 1:16–24.
132. Margolis DJ, Allen-Taylor L, Hoffstad O, Berlin JA. Diabetic neuropathic foot ulcers: the association of wound size, wound duration, and wound grade on healing. *Diabetes Care.* 2002 Oct;25(10):1835–9.
133. Lamchahab FZ, El Kihal N, Khoudri I, Chraibi A, Hassam B, Ait Ourhroui M. Factors influencing the awareness of diabetic foot risks. *Ann Phys Rehabil Med.* 2011 Sep;54(6):359–65.
134. Sanders AP, Stoeldraaijers LG, Pero MW, Hermkes PJ, Carolina RC, Elders PJ. Patient and professional delay in the referral trajectory of patients with diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013 Nov;102(2):105–11.
135. Cerqueira LO, Duarte EG, Barros AL, Cerqueira JR, de Araújo WJ. Wifl classification: the Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system, a literature review. *J Vasc Bras.* 2020 May;19:e20190070.
136. Téot L, Geri C, Lano J, Cabrol M, Linet C, Mercier G. Complex Wound Healing Outcomes for Outpatients Receiving Care via Telemedicine, Home Health, or Wound Clinic: A Randomized Controlled Trial. *Int J Low Extrem Wounds.* 2020 Jun;19(2):197–204.
137. Wootton R. Twenty years of telemedicine in chronic disease management—an evidence synthesis. *J Telemed Telecare.* 2012 Jun;18(4):211–20.
138. Hsieh MW, Lee CC, Ou SF, Kuo YR. Telemedicine algorithm for chronic wound care during COVID-19. *Int Wound J.* 2020 Oct;17(5):1535–7.
139. Smith-Strøm, Hilde., 2018, Diabetic foot ulcers-predictors of healing time and aspects of telemedicine, Thesis for the Degree of Philosophiae Doctor, University of Bergen, Norway
140. Ribu L, Wahl A. How patients with diabetes who have foot and leg ulcers perceive the nursing care they receive. *J Wound Care.* 2004 Feb;13(2):65–8.
141. Verhoeven F, Tanja-Dijkstra K, Nijland N, Eysenbach G, van Gemert-Pijnen L.

- Asynchronous and synchronous teleconsultation for diabetes care: a systematic literature review. *J Diabetes Sci Technol*. 2010 May;4(3):666–84.
142. Verhoeven F, van Gemert-Pijnen L, Dijkstra K, Nijland N, Seydel E, Steehouder M. The contribution of teleconsultation and videoconferencing to diabetes care: a systematic literature review. *J Med Internet Res*. 2007 Dec;9(5):e37.
 143. World Health Organization. Telemedicine: opportunities and developments in member states. Report on the second global survey on eHealth. World Health Organization; 2010.
 144. Jones SS, Rudin RS, Perry T, Shekelle PG. Health information technology: an updated systematic review with a focus on meaningful use. *Ann Intern Med*. 2014 Jan;160(1):48–54.
 145. Larsen SB, Sørensen NS, Petersen MG, Kjeldsen GF. Towards a shared service centre for telemedicine: telemedicine in Denmark, and a possible way forward. *Health Informatics J*. 2016 Dec;22(4):815–27.
 146. Dorsey ER, Topol EJ, Topol E. State of Telehealth. *N Engl J Med*. 2016 Jul;375(2):154–61.
 147. Currell R, Urquhart C, Wainwright P, Lewis R. Telemedicine versus face to face patient care: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2).
 148. Fatehi F, Wootton R. Telemedicine, telehealth or e-health? A bibliometric analysis of the trends in the use of these terms. *J Telemed Telecare*. 2012 Dec;18(8):460–4.
 149. Kvedar J, Coye MJ, Everett W. Connected health: a review of technologies and strategies to improve patient care with telemedicine and telehealth. *Health Aff (Millwood)*. 2014 Feb;33(2):194–9.
 150. Bashshur R, Shannon G, Krupinski E, Grigsby J. The taxonomy of telemedicine. *Telemed J E Health*. 2011;17(6):484–94.
 151. Foltynski P, Wojcicki JM, Ladyzynski P, Migalska-Musial K, Rosinski G, Krzymien J, et al. Monitoring of diabetic foot syndrome treatment: some new perspectives. *Artif Organs*. 2011 Feb;35(2):176–82.
 152. Consultation W. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i–xii.
 153. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018 Mar;137(12):e67–492.
 154. Yoon SS, Fryar CD, Carroll MD. Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2011–2014. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics; 2015 Nov 1.
 155. Monabeka HG, Nsakala-Kibangou N. [Epidemiological and clinical aspects of the diabetic foot at the Central University Hospital of Brazzaville]. *Bull Soc Pathol Exot* 1990. 2001 Aug;94(3):246–8.
 156. Ferguson MW, Herrick SE, Spencer MJ, Shaw JE, Boulton AJ, Sloan P. The histology of diabetic foot ulcers. *Diabet Med*. 1996;13 Suppl 1:S30–3.
 157. Katz IA, Harlan A, Miranda-Palma B, Prieto-Sanchez L, Armstrong DG, Bowker JH, et al. A randomized trial of two irremovable off-loading devices in the management of

- plantar neuropathic diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 2005 Mar;28(3):555–9.
158. Koreyba K, Silina E, Tsyplakov D, Litvitskiy P, Manturova N, Balkizov Z, et al. Prognostic Value of Histological and Immunohistochemical Data in Diabetic Foot Ulcers. *J Clin Med*. 2022 Dec;11(23):7202.
 159. Loots MA, Lamme EN, Zeegelaar J, Mekkes JR, Bos JD, Middelkoop E. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *J Invest Dermatol*. 1998 Nov;111(5):850–7.
 160. Crews RT, Shen BJ, Campbell L, Lamont PJ, Boulton AJ, Peyrot M, et al. Role and Determinants of Adherence to Off-loading in Diabetic Foot Ulcer Healing: A Prospective Investigation. *Diabetes Care*. 2016 Aug;39(8):1371–7.
 161. Al-Mohaithef M, Abdelmohsen SA, Algameel M, Abdelwahed AY. Screening for identification of patients at high risk for diabetes-related foot ulcers: a cross-sectional study. *J Int Med Res*. 2022 Mar;50(3):3000605221087815.
 162. Eltilib A a. E. The association between body mass index and foot ulcer among patients with diabetes mellitus, Wad Medani, Sudan. *South Sudan Med J*. 2021;14(4):122–6.
 163. Basiri R, Spicer MT, Ledermann T, Arjmandi BH. Effects of Nutrition Intervention on Blood Glucose, Body Composition, and Phase Angle in Obese and Overweight Patients with Diabetic Foot Ulcers. *Nutrients*. 2022 Aug;14(17):3564.
 164. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Armstrong DG, Harkless LB, et al. The effects of ulcer size and site, patient’s age, sex and type and duration of diabetes on the outcome of diabetic foot ulcers. *Diabet Med*. 2001 Feb;18(2):133–8.
 165. Lin CW, Hsu BR, Tsai JS, Yang HM, Lin JR, Lin CH, et al. Effect of limb preservation status and body mass index on the survival of patients with limb-threatening diabetic foot ulcers. *J Diabetes Complications*. 2017 Jan;31(1):180–5.
 166. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL; American Diabetes Association. Smoking and diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jan;27 Suppl 1:S74–5.
 167. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al.; American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan;45 Suppl 1:S60–82.
 168. Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM. Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care*. 1998 Dec;21(12):2161–77.
 169. Xia N, Morteza A, Yang F, Cao H, Wang A. Review of the role of cigarette smoking in diabetic foot. *J Diabetes Investig*. 2019 Mar;10(2):202–15.
 170. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al.; American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan;45 Suppl 1:S83–96.
 171. Eastman RC, Cowie CC, Harris MI. Undiagnosed diabetes or impaired glucose tolerance and cardiovascular risk. *Diabetes Care*. 1997 Feb;20(2):127–8.
 172. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA*. 1988 Nov;260(19):2864–71.
 173. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. Relationship of hyperglycemia to the long-term incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med*. 1994 Oct;154(19):2169–78.
 174. Klein R, Klein BE, Moss SE. Relation of glycemic control to diabetic microvascular

- complications in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1996 Jan;124(1 Pt 2 1_Part_2):90–6.
175. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al.; Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993 Sep;329(14):977–86.
 176. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes.* 1995 Aug;44(8):968–83.
 177. Moss SE, Klein R, Klein BE. The prevalence and incidence of lower extremity amputation in a diabetic population. *Arch Intern Med.* 1992 Mar;152(3):610–6.
 178. Boyko EJ, Ahroni JH, Cohen V, Nelson KM, Heagerty PJ. Prediction of diabetic foot ulcer occurrence using commonly available clinical information: the Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care.* 2006 Jun;29(6):1202–7.
 179. Loots MA, Lamme EN, Mekkes JR, Bos JD, Middelkoop E. Cultured fibroblasts from chronic diabetic wounds on the lower extremity (non-insulin-dependent diabetes mellitus) show disturbed proliferation. *Arch Dermatol Res.* 1999;291(2-3):93–9.
 180. Boulton AJ. Clinical presentation and management of diabetic neuropathy and foot ulceration. *Diabet Med.* 1991;8(Spec No):S52–7.
 181. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Armstrong DG, Harkless LB, et al. The effects of ulcer size and site, patient’s age, sex and type and duration of diabetes on the outcome of diabetic foot ulcers. *Diabet Med.* 2001 Feb;18(2):133–8.
 182. Margolis DJ, Kantor J, Santanna J, Strom BL, Berlin JA. Risk factors for delayed healing of neuropathic diabetic foot ulcers: a pooled analysis. *Arch Dermatol.* 2000 Dec;136(12):1531–5.
 183. Sheehan P, Jones P, Caselli A, Giurini JM, Veves A. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care.* 2003 Jun;26(6):1879–82.
 184. Pecoraro RE, Ahroni JH, Boyko EJ, Stensel VL. Chronology and determinants of tissue repair in diabetic lower-extremity ulcers. *Diabetes.* 1991 Oct;40(10):1305–13.
 185. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al.; American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022 Jan;45 Suppl 1:S185–94.
 186. Bus SA. Offloading the diabetic foot: the evolution of an integrated strategy. In *The Diabetic Foot Syndrome*. Volume 26. Karger Publishers; 2018. pp. 97–106.
 187. Yalla SV, Crews RT, Patel NA, Cheung T, Wu S. Offloading for the Diabetic Foot: considerations and Implications. *Clin Podiatr Med Surg.* 2020 Apr;37(2):371–84
 188. Health Quality Ontario. Fibreglass Total Contact Casting, Removable Cast Walkers, and Irremovable Cast Walkers to Treat Diabetic Neuropathic Foot Ulcers: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2017 Sep;17(12):1–124.
 189. Dananberg HJ; American Diabetes Association. Sagittal plane biomechanics. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2000 Jan;90(1):47–50.
 190. Searle A, Spink MJ, Chuter VH. Prevalence of ankle equinus and correlation with foot plantar pressures in people with diabetes. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2018 Dec;60:39–44.

191. Racaru S, Bolton Saghdaoui L, Roy Choudhury J, Wells M, Davies AH. Offloading treatment in people with diabetic foot disease: A systematic scoping review on adherence to foot offloading. *Diabetes Metab Syndr*. 2022 May;16(5):102493.
192. Jarl G, van Netten JJ, Lazzarini PA, Crews RT, Najafi B, Mueller MJ. Should weight-bearing activity be reduced during healing of plantar diabetic foot ulcers, even when using appropriate offloading devices? *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 May;175:108733.
193. Smet S, Probst S, Holloway S, Fourie A, Beele H, Beeckman D. Professor, 1982. The measurement properties of assessment tools for chronic wounds: A systematic review. *Int J Nurs Stud*. 2021 Jan;•••:121.
194. Nazaroff J, Solis D, Barriga M, Dutt-Singh Y, Li S, Marinkovich PM, et al. Validity and accuracy of a mobile phone application for the assessment of wounds in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Aug;85(2):468–9.
195. Fong KY, Lai TP, Chan KS, See IJ, Goh CC, Muthuveerappa S, et al. Clinical validation of a smartphone application for automated wound measurement in patients with venous leg ulcers. *Int Wound J*. 2022 Aug;iwj.13918.
196. Barakat-Johnson M, Jones A, Burger M, Leong T, Frotjold A, Randall S, et al. Reshaping wound care: evaluation of an artificial intelligence app to improve wound assessment and management amid the COVID-19 pandemic. *Int Wound J*. 2022 Oct;19(6):1561–77.
197. Armstrong DG, Harkless LB. Outcomes of preventative care in a diabetic foot specialty clinic. *J Foot Ankle Surg*. 1998;37(6):460–6.
198. Barrigah-Benissan K, Ory J, Sotto A, Salipante F, Lavigne JP, Loubet P. Antiseptic Agents for Chronic Wounds: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Mar;11(3):350.
199. Babalska ZŁ, Korbecka-Paczkowska M, Karpiński TM. Wound Antiseptics and European Guidelines for Antiseptic Application in Wound Treatment. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Dec;14(12):1253.
200. Venkatesan J, Noufal T. kumar Subramaniam S, Sarveswaran V. Octenidine dihydrochloride dressing versus saline dressing in diabetic foot ulcers: a prospective comparative study. *Int J Surg*. 2020;4(3):28–30.
201. Begum FA, Borg TM, Mazoochy H, Heidari N. Antiseptic Use in Orthopaedic Wounds. *Antiseptic*. 2020;32(30).

9. PRILOZI

Prilog 1.

INFORMACIJA ZA ISPITANIKU

Poštovani Gospodine/Gospođo:

Pozvani ste da učestvujete u kliničkom istraživanju koje se sprovodi na Klinici za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju Kliničkog centra Vojvodine pod nazivom “Kliničke i histomorfološke promene hronične ulceracije dijabetičnog stopala nakon otklanjanja mehaničkog stresa na stopalo”. Pre nego što odlučite da li želite da učestvujete u ovom istraživanju, molimo Vas da pažljivo pročitate sledeće informacije, koje objašnjavaju cilj ovog istraživanja i uticaj Vašeg potencijalnog učešća.

Ulkus dijabetesnog stopala predstavlja hroničnu ranu koja se pojavljuje zbog poremećaja u krvnim sudovima i nervima stopala kao posledice šećerne bolesti. Kada ova rana ne zarasta duže od 2 meseca smatra se hroničnom ranom.

Lečenja ulkusa dijabetesnog stopala predstavlja dugotrajan i zahtevan zadatak. Osnovni principi lečenja ulkusa stopala jesu redovno previjanje, odstranjivanje odumrlog tkiva i rasterećenje pritiska na ranjavoj površini. Rasterećenje se postiže postavljanjem gipsane imobilizacije koja sprečava dalje oštećenje gazne površine stopala. Drugi oblik terapije predstavlja odstranjenje odumrlog tkiva hirurškom tehnikom uz adekvatno previjanje. Cilj ovog istraživanja je da ispita da li postoji klinički značajna razlika u efektima terapije rasterećenja od pritiska na stopalo pre odstranjenja devitalizovanog tkiva, da objektivizira napredak u zarastanju mikroskopskom analizom uzorka tkiva (biopsije) i merenjem pomoću programskog paketa za digitalnu analizu površine rane. Rezultati ovog istraživanja bi mogli da pomognu da se unapredi i poboljša terapija svih pacijenata sa ulkusom dijabetesnog stopala a da se pri tome ne ugrozi bezbednost pacijenata.

Početak učestvovanja u kliničkom istraživanju je na dan Vašeg inicijalnog pregleda, nakon potpisanog informisanog pristanka. Tog dana će biti zabeleženo nekoliko parametara u vezi sa Vašim zdravstvenim stanjem i dosadašnjom bolesti. Nakon toga će Vam biti zakazan termin pregleda kada će se otpočeti sa terapijom, kao i termini dodatnih kontrolnih pregleda tokom kojih će se vršiti previjanje rane kao i beleženje potrebnih podataka vezano za rutinske pretrage koje se sprovode kod svih pacijenata u toku lečenja. Ovo istraživanje razmatraće već postojeće podatke i ne uključuje nikakve nestandardizovane i eksperimentalne lekove i sredstva.

Bez obzira da li odlučite da učestvujete ili ne učestvujete u ovom kliničkom istraživanju, to neće izmeniti zdravstvene usluge koje će Vam biti pružene. Ako izaberete da ne učestvujete u studiji, to ni na koji način neće uticati na Vaše lečenje. Vaši doktori ni na koji način neće promeniti svoje odluke tokom Vašeg boravka u bolnici, kao ni nakon Vašeg otpusta iz bolnice, bez obzira na to da li ste ili niste učestvovali u ovom istraživanju.

Kako bi smo sproveli ovo istraživanje, biće neophodno da iskoristimo neke podatke iz Vaše medicinske dokumentacije, pri čemu neće biti otkriveni bilo kakvi podaci koji se odnose na Vaš lični identitet. Pristup informacijama će imati samo istraživači koji su uključeni u istraživanje. Nakon završetka istraživanja, imate pravo da vam budu saopšteni rezultati. Informacije o Vašem zdravstvenom stanju koje će biti prikupljene tokom studije će biti arhivirane i niko neće imati pristup osim istraživača koji su uključeni u istraživanje.

Nikakva novčana niti bilo kakva druga nadoknada nije predviđena ukoliko prihvate učešće u ovom istraživanju.

Ako pristanete na učešće u ovom istraživanju u svakom trenutku možete odustati od daljeg učešća u njemu. Istraživanje možete napustiti kada god poželite i to bez ikakvog objašnjenja. Nikom nećete morati da pravdate svoju odluku.

Sve što Vas interesuje u vezi ovog istraživanja možete pitati doktore koji budu učestvovali u Vašem lečenju. O učešću u istraživanju možete razgovarati prijateljima, rođacima. Ukoliko imate bilo kakva pitanja u vezi sa Vašim pravima kao učesnika u ovom istraživanju možete stupiti u kontakt sa istraživačem i putem telefona – dr Miroslav Tomić, broj telefona 062/332-660

S poštovanjem,
dr Miroslav Tomić

Prilog 2.

IZJAVA O INFORMISANOM PRISTANKU

Potvrđujem da sam pročitao/la obrazac Informacija za ispitanika, za istraživanje “Kliničke i histomorfološke promene hronične ulceracije dijabetičnog stopala nakon otklanjanja mehaničkog stresa na stopalo”. Imao/la sam mogućnost da razmotrim informacije, postavim pitanja i dobijem adekvatne odgovore. Shvatam da je moje učestvovanje dobrovoljno i da sam slobodan/na u bilo koje vreme, bez ikakvog razloga i bez uticaja na moje dalje lečenje i moja prava kao pacijenta da odustanem od lečenja. Shvatam da će moji relevantni medicinski podaci iz moje medicinske dokumentacije biti korišćeni u svrhe ovog istraživanja, te dajem dozvolu istraživaču za pristup i korišćenje tih podataka. Pristajem da učestvujem u navedenom istraživanju.

Ime i prezime: _____

Datum: _____

Ime i prezime istraživača:

Asist. dr Miroslav Tomić
specijalista plastične, rekonstruktivne i estetske hirurgije

Prilog 3.

PROTOKOL ISTRAŽIVANJA

Informisani pristanak:

Ime i prezime: _____

Šifra pacijenta: _____

Godina rođenja: _____

Pol: M Ž

Visina: _____ cm Telesna masa: _____ kg BMI: _____

Pušač: Broj cigareta dnevno: _____

Alkohol: Količina nedeljno: _____ (dl)

Tip dijabetesa: tip 1 tip 2

Porodični riziko faktori:

KKS:		Lipidski status:		SMA II:	
Erci $\times 10^{12}/l$		Uk. holesterol (mmol/l):		Urea (mmol/l):	
Hgb g/l		Trigliceridi (mmol/l):		Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$):	
Htc /l		HDL-holesterol (mmol/l):		Ac.uricum ($\mu\text{mol/l}$):	
Lkci $\times 10^9/l$		LDL-holesterol (mmol/l):		Bilirubini uk. ($\mu\text{mol/l}$):	
Trci $\times 10^9/l$		non HDL hol. (mmol/l):		Bilirubini dir. ($\mu\text{mol/l}$):	
HbA1c (%)		LDL/HDL holesterol:		ALP (J/l):	
ŠUK (mmol/l)		Non-HDL/HDL holesterol:		AST (J/l):	
		Ukupni/HDL holesterol:		ALT (J/l):	
Inflamatorni markeri :		Serumski proteini (g/l):			
SE (mm) :		Ukupni proteini :		γ GT (U/l):	
CRP (mg/l) :		Albumini :		LDH (U/l):	
Fibrinogen (g/l):				Amilaza u serumu (U/l):	

Grupa: 1. Grupa – TKI 2. Grupa – K

Vreme pojave ulkusne promene (u mesecima): _____

ABI: _____ **TPI:** _____ **TA:** _____ mmHg

SINBAD	Definicija	Skor
Mesto (site)	- Prednji deo stopala	0
	- Srednji i zadnji deo stopala	1
Ishemija (ischemia)	- Intaktan pedalni puls	0
	- Klinički evidentan redukovanog pedalnog protoka	1
Neuropatija (neuropathy)	- Intaktan senzibilitet	0
	- Gubitak senzibiliteta	1
Bakterijska infekcije (bacterial infection)	- Nema infekcije	0
	- Infekcija	1
Površina (area)	- Ulkus < 1cm ²	0
	- Ulkus > 1 cm ²	1
Dubina (depth)	- Zahvata kožu i potkožno tkivo	0
	- Zahvata mišić, tetivu i dublje strukture	1
Ukupan skor		

Pregled	Površina ulkusa (cm²)	Zapremina ulkusa (cm³)
Inicijalni pregled		
Kontrola nakon skidanja imobilizacije (samo za TKI)		
Završna kontrola		

Bris rane: _____

RTG: _____

Biopsija

Histološki elementi	Skor
Hiperkeratoza	
Fibroza	
Kapilari	
Inflamatorne ćelije	
Granulaciono tkivo	
Ćelijski debris	

- * 0 – odsutno
- * 1 – malo prisutno, < 33% preparata
- * 2 – umereno prisutno, 33%-66% preparata
- * 3 – izraženo prisutno, > 66% preparata

10. LISTA SKRAĆENICA

MKB	Međunarodna klasifikacija bolesti
DFU	Diabetic foot ulcer / Ulkus dijabetesnog stopala
PDGF	Platelet-derived growth factor / Faktor rasta porekla trombocita
ADP	Adenosine diphosphate
TGF- β	Transforming growth factor β / Transformišući faktor rasta β
IGF	Insulin-like growth factor / Inuslinu sličan faktor rasta
EGF	Epidermal growth factor / Epidermalni faktor rasta
VCAM	Vascular cell adhesion molecule / Vaskularni ćelijski adhezivni molekul
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1 / Intraćelijski adhezivni molekul 1
IL-1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin 6
TNF- α	Tumor necrosis factor - α / Tumor nekrozis faktor
IL-1 β	Interleukin 1 β
MMP	Matrix metalloproteinases
IgG	Imunoglobulin G
FGF	Fibroblast growth factor / Faktor rasta fibroblasta
TGF- α	Transforming growth factor- α / Transformišući faktor rasta α
VEGF	Vascular endothelial growth factor / Vaskularni endotelni faktor rasta
SMA	Smooth muscle actin / Aktin porekla galkomišićnih ćelija
CTGF	Connective tissue growth factor / Faktor rasta vezivnog tkiva
HGF	Hepatocyte growth factor / Faktor rasta hepatocita
PAI	Plasminogen activator inhibitor / Inhibitor aktivatora plazminogena
tPA	Tissue plasminogen activator / Tkivni aktivator plazminogena
ROS	Reactive oxygen species / Reaktivni kiseonični radikali
uPA	Urokinase plasminogen activator / Urokinazni aktivator plazminogena
Ang	Angiopoietin
BM-MSC	Bone marrow mesenchymal stem cell / Mezenhimna matična ćelija kostne srži
DETC	Dendritic epidermal T-cell / Dendritična T ćelija epiderma
GH	Growth hormone / Hormon rasta
PA	Plasminogen activator / Aktivator plazminogena
PGE2	Prostaglandin E2
CGRP	Calcitonin gene-related peptide / Kalcitonin genski povezan peptid
IWGDF	The International Working Group on the Diabetic Foot
DFS	Diabetic foot syndrome / Sindrom dijabetesnog stopala
WHO	World Health Organisation / Svetska zdravstvena organizacija
PAB	Periferna arterijska bolest
ABI	Ankle-brachial index / člankovno-nadlaktatni indeks
TBI	Toe-brachial index / palčano-nadlaktatni indeks

TcPO ₂	Interleukin 2
PRR	Pattern recognition receptors / Receptori koji prepoznaju šablon
TCP	Tissue culture plate
TM	Tube methode
CRA	Congo Reg Agar
PCR	Polymerase chain reaction / Reakcija lančane polimeraze
TCC	Total contact cast / Totalna kontaktna imobilizacija
NPWT	Negative pressure wound therapy / Terapija rane negativnim pritiskom
DUSS	Diabetic ulcer severity score
UT	University of Texas diabetic wound classification
PEDIS	Perfusion, Extent (size), Depth (tissue loss), Infection and Sensation (neuropathy);
SINBAD	Site, ischemia, neuropathy, bacterial infection and depth score
WIFI	Wound, ischemia, foot infection score
ICT	information communications technology
BEON	Best Effective Care Level / Nivo najefikasnije nege
TV	Telesna visina
TM	Telesna masa
BMI	Body mass index
ITM	Indeks telesne mase
TKI	Totalna kontaktna imobilizacija
HbA1c	Hemoglobin A1c
AI	Artificial intelligence / Veštačka inteligencija

11. PLAN TRETMANA PODATAKA

Назив пројекта/истраживања
Клиничке и хистоморфолошке промене хроничне улцерације дијабетичног стопала након отклањања механичког стреса на стопало
Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање
а) Универзитетски клинички центар Војводине
Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање
Докторске академске студије – клиничка истраживања
1. Опис података
1.1 Врста студије <i>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</i> Дизајн студије је проспективна, апликативна, интервенцијска кохортна студија у оквиру докторске дисертације.
1.2 Врсте података квантитативни
1.3. Начин прикупљања података а) анкете, упитници, тестови б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи в) генотипови: навести врсту _____ г) административни подаци: историје болести д) узорци ткива: ексцизионе биопсије улкуса стопала ђ) снимци, фотографије: дигиталне фотографије улкуса стопала, микроскопске фотографије патохистолошке анализе е) текст, навести врсту _____ ж) мапа, навести врсту _____ з) остало: описати _____

1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

- a) Excel фајл, датотека .xlsx
- b) SPSS фајл, датотека .spss
- c) PDF фајл, датотека .pdf
- d) Текст фајл, датотека .docx
- e) JPG фајл, датотека .jpg
- f) Остало, датотека _____

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

- a) број варијабли - велик број варијабли
- б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.)

У истраживању је учествовало 80 испитаника. Сваки од испитаника је имао инцијални преглед, након чега је једна група испитаника, код којих је коришћена тотална контакта имобилизација, имала 14 додатних прегледа, док је контролна група имала 9 прегледа. На сваком прегледу је учињена фотодокументација хорничне ране. Укупно 960 процена. Укупно 1920 фотографија.

1.3.3. Поновљена мерења

- a) да
- б) не

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

- a) временски размак између поновљених мера је 21 дан
- б) варијабле које се више пута мере односе се на површину хроничне улцерације
- в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као baza.xlsx

Напомене: мерења су уписивана у један ексел фајл под различитим колонама (П-иницијално, П-Зрд и П-Финал)

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

- a) Да
- б) Не

2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

а) експеримент, навести тип _____

б) корелационо истраживање, навести тип _____

ц) анализа текста, навести тип _____

д) остало, Проспективна, апликативна, интервенцијска студија. Испитивање примене технике растерећења од механичког притиска на стопало код популације оболеле од дијабетеса, са развијеном стопалном улцерацијом.

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да Не

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) Колики је број недостајућих података? _____

б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да Не

в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Квалитет података је контролисан применом статистичких тестова, валидацијом добијених података и одбацивањем екстрема.

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Контрола уноса података у матрицу је вршена уз помоћ више супервизора и независних процењивача.

3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у репозиторијуму докторских дисертација Универзитета у Новом Саду.

3.1.2. URL адреса <https://cris.uns.ac.rs//searchDissertations.jsf>

3.1.3. DOI _____

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

- a) Да
- б) Да, али после ембарга који ће трајати до _____
- в) Не

Ако је одговор не, навести разлог _____

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

3.2. Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? _____

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? Трајно

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да **Не**

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да **Не**

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да **Не**

Образложити

4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности (https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? **Да** Не

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

Етички одбор Клиничког центра Војводине, 26.12.2019. решење број: 00-1181

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? **Да** Не

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

а) Подаци нису у отвореном приступу

б) Подаци су анонимизирани

ц) Остало, навести шта

5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

а) јавно доступни

б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области

ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

Мирослав Томић, miroslav.t.tomic@hotmail.com

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

Мирослав Томић, miroslav.t.tomic@hotmail.com

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

Мирослав Томић, miroslav.t.tomic@hotmail.com