Gangrena u radu lekara

Dragan B. Marinković
Zdravstveni centar Negotin, Srbija
Služba za zaštitu zdravlja odraslog stanovništva

Sažetak

Uvod. Gangrena je stanje koje se karakteriše nekrozom i odumiranjem tkiva, čiji je najčešći uzrok loša cirkulacija krvi. Neblagovremeno prepoznata i lečena, može imati fatalan ishod. Kod dijabetičara predstavlja jednu od najtežih komplikacija koja, u osnovi, ima hronično lošu glikoregulaciju. U razvijenim društvima predstavlja vodeći uzrok amputacija sa posledičnom invalidnošću i povećanom stopom mortaliteta. Takođe, utiče najpre na kvalitet života pacijenata, kao i na zdravstvene i socijalne sisteme.

Prikaz slučaja. Zapuštena vlažna gangrena desnog stopala kod pacijenta starosti 63 godine, dugogodišnjeg insulin-zavisnog dijabetičara poreklom iz ruralne oblasti. Na predlog izabranog lekara da se hospitalizuje, pacijent zahteva da se sprovede kućno lečenje. Debridman hronične rane započinje se alginatnim oblagama sa srebrom, uz peroralnu i lokalnu antibiotsku terapiju. Lečenje se nastavlja čišćenjem rane i primenom antibiotičkih masti, te odstranjivanjem kalusa oštrim debridmanom da bi se već u fazi značajnog povlačenja i za-rastanja hronične rane upotreblile i hidrofilne oblocale od poliuretanske pene. Nakon šesnaestomesečnog lečenja postiže se zarastanje hronične rane uzrokovane vlažnom gangrenom desnog stopala.

Zaključak. Pacijenta je lečio tim opšte medicine, pri čemu savremena sredstva za lečenje hroničnih rana značajno ubrzavaju zarastanje rana i mogu se primenjivati i u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Vremenski dugo i teško lečenje je bilo posledica pacijentovih nezadovoljavajućih socio-epidemioloških i ekonomskih uslova i, najvažnije, odbijanja pacijenta da sa lekarom uspostavi potpunu saradnju koja je preduslov uspešnog lečenja. U sistemu zdravstvene zaštite primarna zdravstvena zaštita čini njen nezamenljiv deo ne samo u sprečavanju nastanka gangrene, već i u samom lečenju.

Ključne reči: vlažna gangrena, hronična rana, autolitički debridman, primarna zdravstvena zaštita.

Gangrene in the PCP setting

Dragan B. Marinkovic
Health Center Negotin, Serbia
Department of adult health services

Abstract

Introduction: Gangrene is a condition of necrosis and tissue death, mainly caused by poor circulation. If it’s not recognized and treated early on it may end fatally. It’s one of the most severe complications in diabetic patients and is caused by poor diabetes control. Gangrene is the leading cause of amputation in developed countries with a subsequent disability and an increased mortality rate. Most of all, it affects a patient’s life quality but it also has a huge impact on health and social system.

Case report: Male, 63, presents with dilapidated, wet gangrene of the right foot. The patient is a long term diabetic, on insulin, and lives in the rural area. His PCP (primary care physician) suggested sending him to a hospital, but the patient refused and wanted to be treated at home. The treatment started with a local application of the alginate-argent compresses and oral and local antibiotic therapy. The wound was cleaned regularly and antibiotic ointment was applied. Sharp debridement of the callus was performed so we could use compressed hydrophilic polyurethane foams in the early phase of wound healing. After sixteen months of treatment, the wound healed completely.

Conclusion: The patient was treated by the PCP team and we used all the up-to-date equipment used for the treatment of the chronic wounds. They are easily used in the PCP setting. The treatment was long and hard, mostly due to the patient’s unsatisfactory socio-epidemiological and economic conditions. Most importantly, the patient refused to cooperate fully with his PCP, which is the crucial precondition for successful treatment. The primary health care (PHC) is an irreplaceable part of every health system and it may play an important role not only in gangrene prevention but its treatment, as well.

Keywords: Wet gangrene, chronic wound, autolytic debridement, primary health care
Uvod

Gangrena je potencijalno smrtonosno stanje koje se karakterište nekrozom dela tela usled loše cirkulacije krvi. Najčešće uzrok okluzije arterijskih krvnih sudova sa posledičnom ishemijom a potom i nekrozom tkiva, pogotovo u dijabetičara, jeste ateroskleroza, zatim povrede, promrzline, opekotine, bakterijske infekcije. Pušenje takođe predstavlja značajan uzrok koji vodi narušavanju cirkulacije. Javlja se i u heman tološkim poremećajima, kao što je policitemija. Deli se na suvu, vlažnu i gasnu gangrenu, od kojih je vlažna gangrena najčešći oblik. Patofiziološki mehanizmi uključeni u nastanak vlažne gangrene, imaju osnovu u složenim neuroischemijskim promenama, sa gubitkom protektivnog senzibiliteta. Osim toga, nastaju i povrede i ulceracija na koži, koje predstavljaju ulazna vrata mikroorganizmima i razvoju infekcije. Može nastati i infekcijom već postojče suve gangrene. Tkivo zatvara vlažnom gangrenom je edematozno, macerisano, sa prodornim neprijatnim mirisom, bolno, sa znacima gnojenja i prati je porast telesne temperature. Razvoj vlažne i gasne gangrene je veoma brz usled cirkulišućih toksina, uzrokujući sepsu sa fatalnim ishodom, za razliku od suve gangrene čije je napredovanje sporo. Ukoliko se blagovremeno ne primesti adekvatno lečenje, amputacija obolelog ekstremiteta u takvim slučajevima se često nameće kao jedino terapijsko rešenje. Gangrenozni proces je najčešće lokalizovan na distalnim delovima ekstremiteta, međutim, lokalizacija gangrenoznog procesa može biti i na unutrašnjim organima. Za sve zdravstvene sisteme čak i razvijenih zemalja, troškovi lečenja i posledične invalidnosti usled amputacija obolelog ekstremiteta, predstavljaju značajno finansijsko opterećenje. Savremene obloge za lečenje hroničnih rana svojom strukturom omogućavaju autolitički debridman rane konceptom vlažnog zaraštanjara. Time se ubrzava epitelizacija, angiogeneza i sinteza vezivnog tkiva, adekvatno lečenje. amputacija obolelog ekstremiteta u takvim slučajevima se često nameće kao jedino terapijsko rešenje. Gangrenozni proces je najčešće lokalizovan na distalnim delovima ekstremiteta, međutim, lokalizacija gangrenoznog procesa može biti i na unutrašnjim organima. Za sve zdravstvene sisteme čak i razvijenih zemalja, troškovi lečenja i posledične invalidnosti usled amputacija obolelog ekstremiteta, predstavljaju značajno finansijsko opterećenje. Savremene obloge za lečenje hroničnih rana svojom strukturom omogućavaju autolitički debridman rane konceptom vlažnog zaraštanjara. Time se ubrzava epitelizacija, angiogeneza i sinteza vezivnog tkiva, adekvatna razmena gasova između rane i okruženja, sprečavaju penetraciju mikroorganizama u ranu. Njihovo uklanjanje je atraumatsko i bezbolno.

U širok spektar ovih obloga ubrajaju se i alginati sa srebrnim ioni. Alginati sa srebrnim ioni se dobijaju od morskih alg i u svojoj strukturi sadrže manuronsku kiselinu i anjonske polisaharide i impregnirane su jonom srebra. U kontaktu sa ranom, formira se gel koji omogućava autolitički debridman rane, dok joni srebra imaju snažan antimikrobički efekat. Hidrofilne poliuretanske obloge su višeslojne obloge. Njihova unutrašnja komponenta ima veliku upijajuću moć eksudata iz rane, dok je spoljašnja nepropusna za tečnost i bakterije, ali omogućava razmenu gasova. Svojom koncepcijom i prednostima koje donose, mogu se primeniti i na osnovnom nivelu zdravstvene zaštite. Pri tome, članovi porodica pacijenata mogu biti obučeni za njihovu primenu, pogotovo u ruralnim oblastima i okolnostima bez patronažnih službi uko-
liko je lezija lokalizovana na površnom tkivu bez zahvatanja koštanih struktura.

Njihovom upotrebom značajno se skraćuje vreme potrebno za lečenje, jednostavne su za upotrebu, te donose značajne uštede zdravstvenom sistemu kao i pacijentima, čineći proces zarastanja znatno bržim.

**Prikaz slučaja**

Pacijent starosti 63 godine iz ruralne sredine, od izabranog lekara traži kućnu posetu zbog vlažne gangrene desnog stopala. Pacijent je dugogodišnji insulinzavisni dijabetičar i na kombinovanoj terapiji humanim insulinom brzodelujućeg i dugodelujućeg dejstva i metforminom.

Objektivni nalaz: bolesnik stvesan, orijentisan u prostoru, vremenu i prema ličnostima, afibrilan, eupnoičan, pokretan samo na nivou postelje, normalne osteomuskularne grade; koža i vidljive sluznice bleđe prebojene, odaje utisak teškog bolesnika.

Glava normalne konfiguracije, palpatorno i perkutano neosjetljiva, vrat cilindričan aktivno i pasivno pokretan u svim pravcima; ne zapada se prepuštenost velikih krivih sudova vrata, karotidni puls se obostrano palpira, štitasta žlezda u svojoj loži i neuvećana.

Grudni koš cilindričan, bez deformiteta, obostrano simetrično respiratorno pokretan, auskultatorno normalan djsajni šum.

Srećna akcija ritmična, tonovi jasni bez šumova, iktus normalna lokalizacija bez titraju, TA 220/120 mmHg, puls 80/min. Abdomen u ravni sa grudnim košem, mek, neosetljiv na površnu i duboku palpaciju, jetra i slezina se ne palpiraju, lumbalne lože neosetljive na grubi perkusuju, ekstremiteti normalno konfigurisani.

Godine 2012. učinjena amputacija palca levog stopala zbog gangrene; desno stopalo i lateralna strana desne distalne potkolenice zahvaćeni vlažnom gangrenom iz koje se širi do sklonice klizea i neprijatan miris. Glikemija izmerena u kućnoj poseti je 13.4 mmol/l. Donji ekstremiteti su teško pokretni.

Pacijentu se odmah predočava potreba za hitnim transportom u regionalnu bolnicu zbog gangrene u radu lekara opšte medicine.

### Case report

A male patient, 63, asks for a home visit from his GP (general physician) due to the wet gangrene of his right foot. He is a diabetic, on insulin therapy for quite a long time. His diabetes therapy includes human insulin (with fast and slow-acting component) and metformin.

Physical examination: the patient is alert, oriented in time, space and person, afibril, eupnöeic, moves only within the confines of his bed, with the normal musculoskeletal constitution; the skin and mucosa are a bit paler and he looks very sick.

His head is of normal configuration, non-tender to palpation and percussion; the neck is cylindrical and moves actively and passively in all directions; no noticeable overload of the big neck blood vessels, carotid puls palpable, on both sides; thyroid gland is in its place and shows no signs of enlargement.

His chest is cylindrical, no deformities, moves symmetrically during breathing and lungs are clear to auscultation.

Regular heart rhythm, no murmurs, icteric cordis in its regular position, BP 220/120 mmHg, HR 80 bpm. Abdomen flat, soft, non-tender to palpitation, liver edge and spleen not felt, kidney percussion non-tender; extremities are of normal configuration.

The big toe of his left foot was amputated in 2012, due to gangrene. At the moment, his right foot and the lateral side of the distal part of the right lower leg are affected by the wet gangrene, with a very foul smell. His blood sugar level, on this home visit, is 13.4 mmol/l. His lower legs are hardly moveable. The patient was informed of the urgency of being transported to the regional hospital for further evaluation and treatment. The patient refused the suggestion and asked to be treated at home. His at-home treatment started at the beginning of October 2018. His diabetes was poorly regulated and the correction of antidiabetic therapy was suggested, which he also refused, but was willing to correct his antihypertensive therapy. The angiotensin 2 receptor blockers (ARBs) were introduced twice daily, diuretic, selective beta-blocker, acetysalicilic acid, and alpha-lipoic acid. The newly introduced antihypertensive therapy led to the regulation of his blood pressure. During the following visit, the patient complained of dyspnoea attacks in the evening hours. He felt they were connected to the use of ARBs, so he stopped using them. So the new antihypertensive drugs were introduced – the fixed combination of perindopril and indapamide (maximum dose) in the morning, and calcium channel blocker,
pamida ujutru u maksimalnoj dozi i antagonist kalcijumovih kanala 20 mg uveče. Ovu terapiju pacijent prihvata, navodi da je dobro toleriše i redovno koristi. U daljim kontrolama krvi pritisak postepeno dostiže normalne vrednosti. Pacijent uvede selektivne betablokatore i acetilsalicilnu kiselinu smatra za nepotrebne i samooinicijativno ih isključuje iz terapije. Uprkos hronično lošoj glikoregulaciji i na kontrolama konstantno visokim vrednostima glikemije koja se kretala između 13 i 14 mmol/l, pacijent za sve vreme lečenja nije dozvolio korišćenje antidiabetskih terapija. Pristupa se lečenju vlažne gangrene desnog stopala najpre čišćenjem rane dostupnim sredstvima, fiziološkim rastvorom i povidoniodom. Predloženo da se debridman vlažne gangrene započne alginatnim oblogama sa srebrom, što pacijent prihvata. Zbog raširene infekcije idesnog stopala, započeta je peroralna antibiotička terapija klindamicinom 600 mg dva puta dnevno na dvanaest sati i u trajanju od dve nedelje. Debridmanom hronične gangrenozne rane alginatnim oblogama sa srebrom od sredine oktobra do sredine novembra 2018. godine, postiže se uklanjanje nekrotičnog i macerisanog tkiva. Sredinom novembra 2018. lečenje rane se nastavlja topikalnom antibiotičkom terapijom, najpre ciprofloksacincima a zatim fusidinom, uz regularno čišćenje i previjanje rane.

Krajem decembra 2018., primetno je povlačenje gangrene te formiranje kalusa na ivicama hronične rane, te je potreban debridman. Tokom 2019. godine, sprovode se ostri debridmani u kućnim uslovima radi uklanjanja kalusa sve do postizanja zarastanja i epitelizacije. Nezadovoljavajući socioepidemiološki uslovi i higijena stopala doprinose kožnom i hiperkeratotičnom tkiva. Krajem jula 2019., zbog znakova infekcije, lokalno se primenjuje beta-laktamski antibiotik i ordinira peroralna antibiotička terapija Clindamycinom 600 mg dva puta dnevno. Radi bržeg zarastanja, krajem septembra 2019. godine, debridman rane se sprovodi hidrofilnom poliuretanom oblogom, dok se potpuno zarastanje hroničnog ulkaza-rane postiže početkom februara 2020. godine. Koža zadnjeg dela planarne strane desnog stopala je suva i hiperkeratotična, te se pacijentu predočava potreba za prevencijom povređivanja i upotrebom sredstava za regeneraciju kože.
Slika 1. Zapuštena gangrena desnog stopala pacijenta starosti 63 godine, insulinskog dijabetičara. 09.10.2018. prvi pregled u kućnoj poseti; pacijent odbija hospitalno lečenje.

Figure 1. Neglected right foot gangrene in a diabetic patient, 63 years. On October 9th 2018 the first home visit; the patient refused hospital treatment.

Slika 2. Proliferativna faza zarastanja hronične rane i lokalno primenjen antibiotik. 13.11.2018. stopalo nakon dvonedeljnog debridmana alginatnim oblogama sa srebrom i stvaranjem granulacionog tkiva sa delimičnim fibrinskim naslagama.

Figure 2. The proliferative phase of the wound healing and a local application of an antibiotic. On November 13th, 2019. The foot after a two week debridement with alginate-argent dressings and appearance of the granulation tissue with partial fibrine deposits.
Slika 3. Lateralna strana distalnog dela desne potkolenice i granulacijama ispunjeno dno rane. 25.12.2018. povlačenje gangrenoznog procesa i zarastanje hronične rane na lateralnoj strani distalnog dela desne potkolenic i granulaciono tkivo koje ispunjava dno rane na plantarnoj strani desnog stopala. Rubovi rane su blago zaobljeni i izmenjenog koloriteta.

Figure 3. Lateral side of the distal part of the right lower leg and granulation tissue that fills the bottom of the wound. On December 25th, 2018. The withdrawal of the gangrenous process and wound healing, the edges of the wound are slightly rounded and show the change in coloring the wound.

Slika 4. Formiranje kalusa na rubovima rane. 12.02.2019. Uslad formiranja kalusa na rubovima rane, primenjuje se oštri debridman radi uklanjanja kalusa i nesmetanog zarastanja rane da bi se od kraja septembra 2019. debridman rane nastavio upotrebom hidrofilne poliuretanske obluge.

Figure 4. Callus formation on wound edges. On February 12th, 2019. Due to the callus formation on the wound edges the sharp debridement was used to remove the callus and enable unobstructed wound healing; since the end of September 2019 the debridement was performed by using hydrophilic polyurethane compresses.
Figure 5. Hydrophilic polyurethane coating accelerates the healing process. On September 24th, 2019. The coating is molded to the wound and matches its shape; sharp wound debridement is performed prior to the coating; the wound is noticeably smaller due to the formation of the granulation tissue which in time transforms into the scar which is mechanically stress proof.

Figure 6. The gradual healing of a chronic wound. On October 29th, November 22nd, December 27th. The chronic wound, due to the wet gangrene is reducing with its edges nearing, the edges are of an irregular shape which is the characteristics of the neuropathic ulceration.
Diskusija

Lečenje hemodinamski dekompenzovanog pacijenta dugogodišnjeg insulinzavisnog dijabetičara sa zapuštenom gangrenom desnog stopala, sprovedeno je na primarnom nivoju zdravstvene zaštite. Iako je sveukupno zdravstveno stanje pacijenta zahtevalo da se uputi na viši nivo zdravstvene zaštite, pacijent odbija. Posebno otežavajuće okolnosti su bile i teška saradnja sa pacijentom, neprihvatanje celokupne predložene terapije, kao i nezadovoljavajući socioepidemiološki uslovi pacijenta poreklom iz ruralne sredine, koji doprinose niskoj prosvećenosti i neadekvatnom odnosu pacijenta prema samoj bolesti. On je long term diabetic on insulin i had already undergone a partial amputation of his left foot. The neglected gangrenous wound, along with the bad overall health led to social isolation and consequent depression.

Discussion

The treatment of the hemodynamically decompensated patient, a long term diabetic on insulin, with a neglected, gangrenous wound on his right foot was performed in the primary care setting. Although a grave state of the patient’s health required hospital treatment, the patient refused it. The patient’s lack of cooperation, refusal of some medications, and unsatisfactory socio-epidemiologic conditions aggravated the situation even more. The patient lived in a rural area and was more likely to be undereducated and therefore have an inadequate attitude towards his illness. He was a long term diabetic on insulin and he had already undergone a partial amputation of his left foot. The neglected gangrenous wound, along with the bad overall health led to social isolation and consequent depression.
Sprovedena antibiotska terapija je zbog već navedenih okolnosti bila zasnovana na iskustvu\textsuperscript{9,10}. Obuka pacijenata sa rizikom nastanka gangrene, kao i rad terenskih i patronažnih službi koje su sve u domenu primarne zdravstvene zaštite, predstavlja veoma važna koraka u rasterećenju zdravstvenog sistema u smislu prevencije i ranog otkrivanja gangrenoznih promena, kao i daljeg lečenja\textsuperscript{11}. Kod dijabetičara optimalna glikoregulacija predstavlja najbolji način prevencije ove teške bolesti\textsuperscript{12}. Srednji medicinski kadar ima značajnu ulogu u prosleđivanju informacija o promenama na koži lekaru, pogotovu u ruralnim oblastima i okolnostima gde ordiniranje lekara nije svakodnevno\textsuperscript{13,14}. Uvođenje savremenih obloga za debridman hronične rane, inicijalno alginita sa srebrom i poliuretanskih obloga u fazama zarastanja rane, sa oskudom topikalnom antibiotski terapiji, najpre je dovelo do sprečavanja daljeg napredovanja gangrenoznog procesa i mogućeg razvoja sepse a potom i do epitelizacije. U lečenju su korišćene i standardne pamučne gaze mada bi mogućnosti kontinuiranog korišćenja savremenih obloga i sredstava za zarastanje hroničnih rana značajno ubrzale zarastanje. Alfa lipoinska kiselina, koja je kao peroralna terapija pacijentu uvedena u lečenju od samog početka lečenja, jedan je od najpotentnijih antioksidanata sa dokazanim antiinflamatornim dejstvom\textsuperscript{15,16}. Ne može se sa sigurnošću tvrditi u kojoj meri je ovaj preparat doprinio zarastanju rane jer je pacijent koristio neredovno, što je lečenje još dužim.

Zaključak

Lečenje hronične rane u uznapredovalom stadiumu nastale gangrenom, nameće holistički pristup pacijentu, odnosno lečenje osnovne bolesti i komorbiditeta. Pri tome, spremnost pacijentana na saradnju preduslov je uspešnog lečenja. I u okolnostima ograničenih terapeutski mogućnosti, nezadovoljavajućih socioepidemioloških uslova i ruralne sredine, potpuna saradnja pacijenta sa lekarom samo lečenje bi učinilo znatno kraćim. Iako se istrženo i teško lekari opšte medicine su nadležni za suočavanje sa ovakvom ozbiljnom i teškim zdravstvenim stanjem usled gangrene i dijabetesa koje je uspešno lečeno na nivou primarne zdravstvene zaštite.
Literatura / Reference

1. Vithoulkas G, Mahesh S, Mallappa M. (2015). Gangrene: Five case studies of gangrene, preventing amputation through Homoeopathic therapy. Indian Journal of Research in Homoeopathy, [cited 2019 Nov4] 9(2), 114 Available from: https://doi.org/10.4103/0974-7168.159544

2. Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. Semin Vasc Surg [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2020 Jan 7];31(2–4):43–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30876640/

3. Štančić MM, Man GM, Rogozina LM, Domnariu CD, Pleșa FC, Trăscă DM, et al. Diabetic foot – Epidemiological and histopathological aspects. Rom J Morphol Embryol [Internet]. 2018 [cited 2020 Jan 20];59(3):895–902. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30534831/

4. Dhivyas, Padma VV, Santhini E. Wound dressings - A review [Internet]. Vol. 5, BioMedicine (Netherlands). China Medical University; 2015 [cited 2020 Jan 20]. p. 24–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26615539/

5. Souliotis K, Kalemikerakis I, Saridi M, Papageorgiou M, Kalokerinou A. A cost and clinical effectiveness analysis among moist wound healing dressings versus traditional methods in home care patients with pressure ulcers. Wound Repair Regen [Internet]. 2016 May 1 [cited 2020 Aug 20];24(3):596–601. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27037729/

6. Tsang KK, Kwong EW-Y, To TSS, Chung JW-Y, Wong TKS. A Pilot Randomized, Controlled Study of Nanocrystalline Silver, Manuka Honey, and Conventional Dressing in Healing Diabetic Foot Ulcer. [Internet]. [cited 2019 Dec 21]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28239398/

7. Aderibigbe BA, Buyana B. Alginate in wound dressings [Internet]. Vol. 10, Pharmaceuticals. MDPI AG; 2018 [cited 2020 Jul 25]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29614804/

8. Borović S. Hronična rana – definicija i lečenje 2014. U: Lečenje hroničnih ran. Urednici Borović S, Vučetić CD, Matić M. Zavod za udžbenike Beograd 2014; pp 13–45. Available from: https://www: datastatus.rs/proizvod/10964/lecenje-hronicnih-rana/

9. Barwell ND, Devers MC, Kennon B, Hopkinson HE, McDougall C, Young MJ, et al. Diabetic foot infection: Antibiotic therapy and good practice recommendations. Int J Clin Pract [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2020 Jul 25];71(10). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28892282/

10. De Vries MG, Ekkelenkamp MB, Peters AJG. Are clindamycin and ciprofloxacin appropriate for the empirical treatment of diabetic foot infections? Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 2014 Mar [cited 2020 Jan 09];33(3):453–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24220767/

11. Činar BS. Chronic limb ischemia: Clinical qualities and treatment [Internet]. Timočki medicinski glasnik. [cited 2019Nov11]. Available from: https://sciindexs.ceon.rs/article.aspx/artid=0350-28990901034C

12. Vatanakhah N, Jahangiri Y, Landry GJ, Moneta GL, Azarbal AF. (2017). Effect of systemic insulin treatment on diabetic wound healing. Wound Repair and Regeneration, [cited 2020Jan23] 25(2): 288–291. Available from: https://doi.org/10.1111/wrr.12514

13. Friman A, Edström DW, Edelbring S. General practitioners' perceptions of their role and their collaboration with district nurses in wound care: Primary Health Care Research &amp; Development [Internet]. Cambridge Core. Cambridge University Press; 2018 [cited 2020Feb2]. Available from: https://doi.org/10.1017/S1463423618000464

14. MacRury S, Stephen K, Main F, Gorman J, Jones S, Macfarlane D. Reducing amputations in people with diabetes (RAPID): Evaluation of a new care pathway. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2018 May 16 [cited 2020 Jul 25];15(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29772673/

15. Alpha-Lipoic Acid Monograph Alternative Medicine Review 2006 [cited 2019 september 30] 11(3): 232-237. Available from: http://www.almedrev.com/archive/publications/11/3/232.pdf

16. Gorča S, Huk-Kolega H, Piechota A, Kleniewska P, Ciejka E, Skibska B. Lipoic acid - Biological activity and therapeutic potential [Internet]. Vol. 63, Pharmacological Reports. Elsevier B.V.; 2011 [cited 2020 Jul 25]. p. 849–58. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22001972/

Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa Conflict of Interest: None declared

Primljen - Received 22.03.2020. Ispravljena - Corrected 02.07.2020. Prihvaćen - Accepted 20.07.2020.