

Studi Pendahuluan Terapi Hiperbarik Terhadap Penyembuhan Ulkus Kaki Diabetik Penderita Diabetes Melitus Tipe-2 dengan Penanda Interleukin 6 dan Skor PEDIS

Stianila Woinangin Sedu^{1*}, Mendy Hatibie Oley², Djony Edward Tjandra³, Fima Fredrik Langi⁴

¹PPDS Ilmu Bedah Umum, Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Rumah Sakit Umum Pusat Prof.Dr.R.D.Kandou, Manado, Indonesia

²Divisi Bedah Plastik, Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Rumah Sakit Umum Pusat Prof.Dr.R.D.Kandou, Manado, Indonesia

³Divisi Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Rumah Sakit Umum Pusat Prof.Dr.R.D.Kandou, Manado, Indonesia

⁴Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

*Penulis korespondensi: nilasedu.ic@gmail.com.

ABSTRAK

Tujuan: Membuktikan bahwa terapi oksigen hiperbarik (TOHB) dapat mempercepat proses penyembuhan ulkus kaki diabetik (UKD) melalui peningkatan kadar IL 6 serum dan dapat memperkecil ukuran serta kedalaman luka dinilai melalui skor PEDIS. **Metode:** 20 pasien UKD dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok kontrol menjalani penanganan holistik UKD tanpa TOHB, kemudian dilakukan dua kali pemeriksaan kadar IL 6 serum dengan selisih waktu 1 hari, sedangkan kelompok TOHB menjalani penanganan holistik UKD dengan TOHB dan dilakukan pemeriksaan kadar serum IL 6 dua kali yaitu satu hari sebelum TOHB dan 2 jam sesudah TOHB hari pertama. **Hasil:** Perubahan kadar IL 6 serum terlihat lebih besar pada pasien dengan TOHB dibandingkan pasien kontrol ($b=5,82$ pg/mL; $p=0,025$). Sementara untuk skor PEDIS dan ukuran luka, kelompok TOHB jelas lebih kecil dibanding pasien kontrol; Skor PEDIS ($p<0,001$) dan ukuran luka ($p=0,004$). **Simpulan:** TOHB dapat membantu mempercepat proses penyembuhan luka yang dinilai melalui peningkatan kadar IL 6 serum dan penurunan skor PEDIS.

Kata kunci: TOHB, IL 6, skor PEDIS, ulkus kaki diabetik.

DOI: <https://doi.org/10.24843/JBN.2020.v04.i01.p04>

ABSTRACT

Aim: To prove that hyperbaric oxygen therapy (HBOT) can accelerate the process of healing diabetic foot ulcer (DFU) by increasing serum IL 6 levels and can reduce the size and depth of the wound was assessed through a PEDIS Score. **Methods:** The 20 DFU patients were divided into two groups. The control group underwent holistic treatment of DFU without HBOT, then performed two checks of serum IL 6 levels with a difference of 1 day, while the HBOT group underwent holistic treatment of DFU with HBOT and carried out examination of serum IL 6 levels twice, one day before HBOT and 2 hours after the first day of HBOT. **Results:** The changes in serum IL 6 levels were greater in patients with HBOT compared to control patients ($b=5.82$ pg/mL; $p=0.025$). As for the PEDIS score and wound size, the TOHB group was clearly smaller than the control patients; PEDIS score ($p<0.001$) and wound size ($p=0.004$). **Conclusion:** HBOT can help accelerate the wound healing process which is assessed through increasing serum IL 6 levels and decreasing PEDIS score.

Keywords: HBOT, IL 6, PEDIS score, diabetic foot ulcer.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kelainan endokrin yang paling sering, dikenal karena komplikasinya yang beragam, termasuk ulkus kaki diabetik (UKD).¹ UKD merupakan masalah kesehatan yang besar dan memberikan kontribusi bagi permasalahan sosial terkait biaya pada penderita diabetes. UKD memiliki angka morbiditas 40-80%, mempunyai risiko infeksi tinggi, dan 14-20% pasiennya memerlukan amputasi.²⁻⁴ Angka amputasi pada ekstremitas bawah pada populasi pasien diabetes meningkat 10-20 kali dibandingkan penderita non diabetes.^{5,6} Sekitar 70%-80% dari semua amputasi non trauma terjadi pada pasien dengan diabetes.⁷

UKD memerlukan waktu penyembuhan lama dan penanganan multidisiplin yang komprehensif, mulai dari kontrol kadar gula darah, penggunaan antibiotik, debrideman ulkus, perawatan luka, *off loading*, dan revaskularisasi pada ulkus diabetik iskemik, namun sampai saat ini belum ada yang memuaskan.^{8,9} Hal ini mendorong pencarian metode yang membantu percepatan penyembuhan luka, salah satunya dengan terapi oksigen hiperbarik (TOHB).¹⁰

TOHB adalah penggunaan 100% oksigen pada tekanan yang lebih tinggi dari pada tekanan atmosfer permukaan air laut, yaitu pada tekanan 2-3 *atmosphere absolute* (ATA) di dalam ruang hiperbarik.⁹⁻¹¹ Berbagai laporan menyebutkan bahwa ulkus kronis dapat disembuhkan dengan oksigen hiperbarik, termasuk ulkus diabetik. Penyembuhan luka merupakan proses yang kompleks dan melibatkan serangkaian fase yang saling bertumpang tindih, yaitu inflamasi, epitelisasi, angiogenesis, dan deposit matriks.¹² Terdapat interaksi antara stress oksidatif dengan aktivitas sitokin pada proses penyembuhan luka.¹³

Interleukin 6 (IL 6) adalah sitokin multifungsi yang tidak hanya memainkan peran kunci dalam sistem kekebalan tubuh tetapi juga dalam berbagai proses biologis, sebagai regulator baik untuk infeksi akut maupun kronis. IL 6 merupakan sitokin pleiotropik, secara hipotesis berperan penting dalam memodulasi respons imun seperti mendorong deposit kolagen dan angiogenesis.¹⁴ Penelitian ini bertujuan membuktikan bahwa TOHB dapat membantu proses penyembuhan UKD yang dinilai melalui peningkatan kadar IL 6 serum dan skor PEDIS.

METODE

Penelitian ini merupakan studi pendahuluan yang menerapkan desain *Randomized Controlled Trial* (RCT). Waktu penelitian dimulai pada bulan April – Agustus 2019 di Bagian Bedah RSUP Prof.R.D. Kandou. Kriteria inklusi adalah Penderita DM dengan UKD dan sedang atau telah mendapatkan terapi holistik terhadap DM, nilai *Ankle Brachial Index* $\geq 0,9$, HbA1c $\leq 8\%$, albumin serum $>3,5$ g%, dan nilai Hb ≥ 8 g%. Kriteria eksklusi terdiri dari penderita DM tipe 1 dan DM gestasional, Ulkus kaki tanpa riwayat penyakit DM tipe 2, koagulopati, ulkus akibat trauma, keganasan, penderita dengan penyakit vaskular perifer lain, dan kontraindikasi terhadap TOHB.

Dilakukan dua kali pemeriksaan kadar IL 6 serum dengan selisih waktu 1 hari pada kelompok kontrol setelah menjalani penanganan holistik UKD sedangkan untuk kelompok TOHB dilakukan pemeriksaan kadar serum IL 6 dua kali yaitu satu hari sebelum TOHB dan 2 jam sesudah TOHB hari pertama. Skor PEDIS dinilai pada kelompok TOHB sebelum intervensi dan sesudah TOHB sesi ke-3, sedangkan kelompok kontrol dinilai pada hari ke-1 dan ke-3. TOHB menggunakan inhalasi oksigen berkonsentrasi 100% pada

tekanan 2,4 ATA dalam ruangan oksigen hiperbarik selama 60 menit yang dibagi dalam dua durasi masing-masing 30 menit dengan jeda 10 menit, dilakukan setiap hari selama 3 hari.

Analisis statistik menggunakan *software* statistik R versi 3.5.1. Tabulasi deskriptif dilakukan menurut jenis variabel. Variabel

berskala numerik disajikan sebagai nilai mean dan standard deviasi, atau median dan jarak antar kuartil (*interquartile range*, IQR) bila uji Shapiro Wilk menunjukkan bahwa distribusi mereka tidak normal. Variabel berskala kategori ditampilkan dalam jumlah total dan proporsi.

Tabel 1. Karakteristik pasien diabetes melitus tipe 2 dalam penelitian.

Variabel	Total (N = 20)		Kelompok Terapi				Pa
			TOHB (n=10)		Kontrol (n=10)		
	$\mu \pm SD$	Med (Q ₁ ;Q ₃)	$\mu \pm SD$	Med (Q ₁ ;Q ₃)	$\mu \pm SD$	Med (Q ₁ ;Q ₃)	
Kelamin, n (%)	6 (30)	*	2 (20)	*	4 (40)	*	0,628
Wanita							
Pria	14 (70)	*	8 (80)	*	6 (60)	*	
Usia (tahun)	56,7 $\pm 9,5$	*	54,8 $\pm 9,7$	*	58,6 $\pm 9,4$	*	0,385
Berat (kg)	*	59,0 (55,8;64,2)	*	57,5 (56,2;63,8)	*	60,0 (55,2;65,2)	0,820
Tinggi (cm)	163,8 $\pm 7,8$	*	163,2 $\pm 7,8$	*	164,5 $\pm 8,1$	*	0,708
IMT (kg/m ²)	*	22,5 (20,7;23,5)	*	22,5 (21,4;23,2)	*	21,8 (20,5;23,9)	0,791
Onset DM (tahun)	*	10,0 (5,0;20,0)	*	16,5 (6,2;20,0)	*	7,5 (5,0;10,0)	0,088
Onset Luka (minggu)	*	8,0 (4,0;30,0)	*	30,0 (9,0;48,0)	*	4,0 (4,0;8,0)	0,023
Merokok, n (%)	4 (20)	*	3 (30)	*	1 (10)	*	0,582
Hemoglobin (g/dL)	9,9 \pm 1,6	*	9,8 \pm 1,9	*	10,0 \pm 1,4	*	0,774
Eritrosit (10 ⁶ / μ L)	3,6 \pm 0,6	*	3,4 \pm 0,7	*	3,8 \pm 0,5	*	0,228
Trombosit (10 ³ / μ L)	394,0 \pm 114,3	*	424,0 \pm 137,2	*	364,0 \pm 820,3	*	0,251
HbA1c (%)	6,4 \pm 0,9	*	6,5 \pm 0,9	*	6,3 \pm 0,8	*	0,640
Albumin	*	3,5 (3,5;3,6)	*	3,5 (3,5;3,6)	*	3,6 (3,5;3,6)	0,730
ABI	*	0,9 (0,9;1,0)	*	1,0 (0,9;1,0)	*	0,9 (0,9;1,0)	0,671

Keterangan: μ =rerata; SD=standar deviasi; Med=median; Q1=kuartil I; Q3=kuartil III; IMT=indeks massa tubuh; DM=diabetes melitus; ABI=ankle brachial index; Pa=Uji t atau Mann-Whitney U pada variabel numerik dan uji χ^2 pada variabel kategori; TOHB=terapi oksigen hiperbarik.

HASIL

20 penderita DM tipe 2 dengan UKD yang berpartisipasi dalam penelitian ini, dibagi masing-masing 10 orang di kelompok TOHB

dan kontrol. Karakteristik penderita dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Perubahan (delta) nilai penanda proses penyembuhan luka, masing-masing kadar

interleukin 6 serum, skor PEDIS diperlihatkan **Tabel 2**. Secara keseluruhan para pasien dalam penelitian mengalami peningkatan kadar serum interleukin 6 dari nilai median baseline sebesar 8,1 pg/mL menjadi 19,7

pg/mL pada pengukuran kedua (satu hari setelah tindakan klinik dimulai), dengan median kenaikan 11,7 (IQR 10,5–16,4 pg/mL).

Tabel 2. Perubahan Interleukin 6 dan skor PEDIS.

Variabel	Total (N = 20)		Kelompok Terapi				Pa
			TOHB (n=10)		Kontrol (n=10)		
	$\mu \pm SD$	Med (Q ₁ ;Q ₃)	$\mu \pm SD$	Med (Q ₁ ;Q ₃)	$\mu \pm SD$	Med (Q ₁ ;Q ₃)	
Interleukin 6 (pg/mL)	*	8,1 (3,6;11,9)	*	12,1 (11,1;12,7)	*	3,5 (3,0;4,8)	<0,001
Baseline							
Hari 1	*	19,7 (14,8;25,7)	*	27,1 (22,3;34,0)	*	14,5 (13,3;15,5)	<0,001
Delta	*	11,7 (10,5;16,4)	*	14,9 (11,6;20,4)	*	11,2 (9,5;12,0)	0,025
Skor PEDIS	*	5,0 (4,8;7,0)	*	6,0 (5,0;6,8)	*	5,0 (4,2;6,5)	0,412
Baseline							
Hari 3	4,4 ± 1,3	*	3,9 ± 1,1	*	4,9 ± 1,3	*	0,078
Delta	*	-1,0 (-2,0;0,0)	*	-2,0 (-2,0; -1,0)	*	0,0 (0,0;0,0)	0,001

Keterangan: μ =rerata; SD=standar deviasi; Med=median; Q1=kuartil I; Q3=kuartil III; Pa=Uji t atau Mann-Whitney U, menurut normalitas distribusi; TOHB=terapi oksigen hiperbarik.

Kelompok TOHB memiliki perubahan IL 6 yang cenderung lebih besar daripada kontrol (median 14,9 vs 11,2 pg/mL; $p=0,025$). Tingkat IL 6 para pasien kelompok TOH memang terlihat lebih tinggi daripada kontrol baik pada baseline (median 12,1 vs 3,5 pg/mL, $p<0,001$) maupun satu hari setelah tindakan ($27,1 \pm 14,5$ pg/mL). Skor PEDIS, pengukuran kedua pada hari ketiga pasca tindakan klinik tampak menurun dibandingkan hasil pengukuran *baseline*. Penurunan nilai yang terjadi pada kelompok TOHB secara keseluruhan lebih besar dibandingkan dengan kontrol (-2 vs 0 , $p=0,001$).

Pada **Gambar 1** diperlihatkan perubahan kadar IL 6 serum antara baseline dan hari pertama sesudah tindakan, dengan membandingkan kelompok pasien yang mendapat terapi oksigen hiperbarik (TOH) dan kontrol. Terlihat bahwa pasien dengan TOHB memiliki tingkat IL 6 serum yang lebih

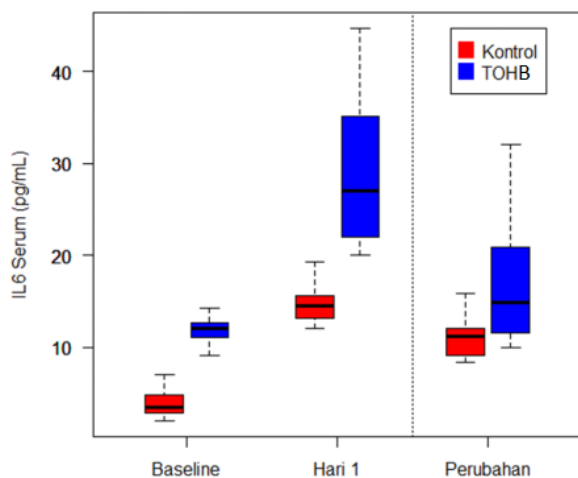
tinggi dari kontrol sejak baseline ($p=0,025$).

Gambar 2 menunjukkan perubahan skor PEDIS kelompok TOHB ebih besar (ke arah negatif, yakni terjadi penurunan) dibanding kelompok kontrol ($p=0,001$).

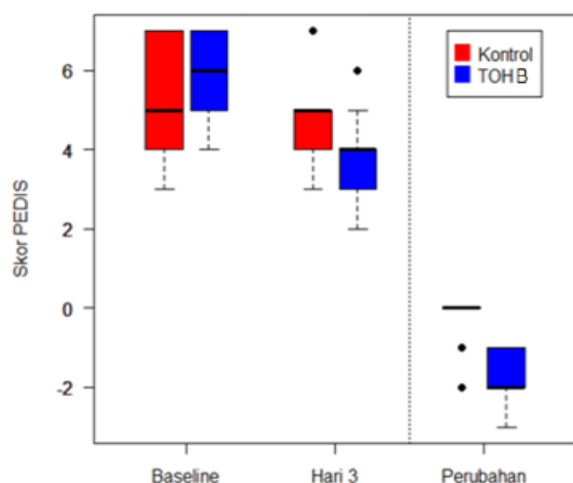
DISKUSI

Pada kelompok TOHB, dilakukan pengukuran kadar IL 6 serum setelah TOHB sesi pertama menunjukkan peningkatan yang bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol. Selanjutnya dilakukan pengukuran nilai skor PEDIS setelah TOHB sesi ketiga dan didapatkan hasil penurunan secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Ini menunjukkan bahwa TOHB dapat meningkatkan sintesis fibroblast dan deposit kolagen serta memacu makrofag pada jaringan yang rusak ke fase resolusi proses penyembuhan luka melalui peningkatan IL 6,

dimana hasil ini sesuai dengan laporan pada penelitian lain.



Gambar 1. Perubahan kadar IL 6 pasien kelompok TOHB vs kelompok kontrol.



Gambar 2. Perubahan skor PEDIS pasien kelompok TOHB vs kelompok kontrol.

Sureda dkk.,⁵ telah melakukan penelitian terhadap 14 penderita dengan luka kronis, terdiri dari 10 pria dan 4 wanita dimana 7 penderita diantaranya mengidap penyakit DM mendapatkan TOHB sebanyak 20 sesi dalam 1 bulan (5 sesi/minggu dari senin sampai jumat), Pasien menghirup oksigen murni 100% pada tekanan 2,2 ATA di ruang hiperbarik selama 1 jam. Hasil yang mereka dapatkan bahwa kadar IL 6 menunjukkan peningkatan yang signifikan setelah setiap sesi HBOT dibandingkan nilai awal saat pra-sesi (p<0,05), tanpa perbedaan nilai awal antara

sesi HBOT ke-1, ke-5 dan ke-20.⁵ Penelitian Abidia dkk., mendapatkan median penurunan luka luas permukaan pada 6 minggu secara signifikan lebih tinggi pada kelompok TOHB dibandingkan pada kelompok kontrol (100% vs 52%, p=0,027). Ma dkk.,¹⁵ menemukan peningkatan dalam pengurangan rata-rata ukuran ulkus setelah 2 minggu pada pasien dengan TOHB (42% vs 18%, p<0,05).

Dasar penggunaan TOHB sebagai metode penanganan UKD adalah karena TOHB dapat meningkatkan jumlah oksigen terlarut yang dibawa oleh darah sehingga menyebabkan peningkatan jumlah oksigen dalam jaringan tubuh secara signifikan. Konsentrasi oksigen yang tinggi dapat meningkatkan produksi ROS yang dapat memediasi ekspresi dari molekul kunci pada inflamasi, resolusi, dan perbaikan luka. Dengan cara ini, peningkatan ini dapat dianggap sebagai mekanisme utama kerja TOHB dalam penyembuhan luka.¹⁶

IL 6 adalah sitokin pleiotropik yang memiliki fungsi pro-inflamasi dan anti-inflamasi. IL 6 telah dilaporkan berperan dalam fase resolusi inflamasi dan membantu memberikan hasil penyembuhan luka yang memuaskan. IL 6 meningkatkan induksi makrofag melalui jalur alternatif, yang memiliki sifat antiinflamasi dan penyembuhan luka. TOHB dapat meningkatkan kadar IL 6 di plasma, sehingga memacu aktivasi makrofag pada jaringan yang rusak ke fase resolusi proses penyembuhan luka. Sesi TOHB yang dilakukan secara terus-menerus menghasilkan input IL 6 yang berkelanjutan yang berperan dalam proses penyembuhan luka.¹⁶

Kadar oksigen yang tinggi pada luka yang hipoksik sangat dibutuhkan oleh sel-sel yang terlibat dalam proses penyembuhan luka (neutrofil, fibroblas, dan makrofag) agar dapat melakukan proses perbaikan jaringan. Berdasarkan hal ini, TOHB telah terbukti menurunkan jumlah kasus amputasi ekstremitas bawah pada pasien diabetes.

Kadar oksigen yang meningkat selama TOHB menjadi faktor perantara yang penting dalam proses deposisi kolagen pada luka, tautan silang, dan neovaskularisasi.¹⁶

IL 6 telah dilaporkan berperan dalam fase resolusi inflamasi dan membantu memberikan hasil penyembuhan luka yang memuaskan. IL 6 meningkatkan induksi makrofag melalui jalur alternatif, yang memiliki sifat anti-inflamasi dan penyembuhan luka. Terapi HBOT dapat meningkatkan kadar IL 6 di plasma, sehingga memacu aktivasi makrofag pada jaringan yang rusak ke fase resolusi proses penyembuhan luka. Sesi HBOT yang dilakukan secara terus-menerus menghasilkan input IL 6 yang berkelanjutan yang berperan dalam proses penyembuhan luka.¹⁶

Untuk menilai proses penyembuhan luka pada penderita UKD digunakan klasifikasi PEDIS. Kriterianya adalah **a) Perfusi**, ditentukan oleh kombinasi pemeriksaan fisik dan studi vaskular noninvasif, termasuk ankle-brachial index (ABI), toebrachial index (TBI), tekanan oksigen transkutan (TcPO₂) dan ankle/toe pressure. **b) Luas luka**, diperkirakan dengan mengalikan diameter terbesar dengan diameter terbesar kedua yang diukur tegak lurus terhadap diameter pertama dan dinyatakan sebagai cm². **c) Kedalaman luka**, dievaluasi secara klinis dan tes pencitraan. **d) Infeksi**, diagnosis terutama didasarkan pada ada atau tidak adanya gejala dan tanda-tanda peradangan, dan adanya sekresi, hasil tes laboratorium dan tes pencitraan. **e) Sensasi**, dievaluasi dengan monofilamen 10-g dan / atau sensasi garpu tala 128-Hz pada satu atau lebih lokasi kaki. Berdasarkan penelitian Chuan dkk.,¹⁷ menunjukkan bahwa nilai ambang batas yang memaksimalkan sensitivitas dan spesifisitas untuk hasil yang merugikan (*adverse outcomes*) untuk skor PEDIS adalah 7. Untuk identifikasi hasil yang merugikan (*adverse outcomes*), skor PEDIS

memiliki sensitivitas 93% dan spesifisitas 82%.¹⁷

SIMPULAN

Berdasarkan hasil dari penelitian ini didapatkan bahwa penanganan UKD dengan TOHB dapat meningkatkan proses penyembuhan luka. Hal ini berhubungan dengan efek TOHB yang dinilai melalui peningkatan kadar IL 6 serum dan penurunan skor PEDIS.

SARAN

TOHB dapat menjadi salah satu standar prosedur penatalaksanaan UKD dalam mempercepat proses penyembuhan UKD dan sekaligus untuk mencegah komplikasi lebih lanjut. Agar dapat melihat efektifitas TOHB yang lebih baik dapat dilakukan penelitian lebih lanjut dengan waktu terapi yang lebih panjang.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pembimbing, keluarga, teman-teman, dan semua pihak yang telah mendukung penelitian ini. Penelitian ini didanai secara pribadi oleh penulis.

PERNYATAAN

Penulis menyatakan bahwa tidak ada pihak yang memiliki konflik kepentingan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pelayun TG, Naibaho RM, Novitasari D, dkk. Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: a hospital-based case-control study. *Diabet Foot Ankle*. 2015;6:29629.
2. Yasa KP. Debridemen dengan fasiotomi pada kaki diabetik menurunkan tumour necrosis factor- α (TNF- α) dan meningkatkan vascular endothelial

- growth factor (VEGF) plasma disertai perbaikan klinis. [disertasi]. Denpasar: Universitas Udayana; 2014.
3. Chidiac C, Bru JP, Choutet P, dkk. Clinical practice guidelines: Management of diabetic foot infections. *Medicine et Maladies Infectieuses*. 2007;37:14-25.
 4. Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, dkk. Diabetic foot disorders: A clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg*. 2006;45:1-66.
 5. Sureda A, Batle JM, Martorell M, dkk. Antioxidant Response of Chronic Wounds to Hyperbaric Oxygen Therapy. *PLoS One*. 2016;11:e0163371.
 6. World Health Organization. *Global Report on Diabetes*. Switzerland: World Health Organization; 2016.
 7. Nouvong A, Armstrong DG. Diabetic Foot Ulcers. In: Cronenwett JL, Johnston KW, editors. *Rutherford's Vascular Surgery*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.
 8. Kessler L, Bilbault P, Ortega F, dkk. Hyperbaric Oxygenation Accelerates the Healing Rate of Nonischemic Chronic Diabetic Foot Ulcers: A prospective randomized study. *Diabetes Care*. 2003;26:2378-82.
 9. Flood MS. Hyperbaric Oxygen Therapy for Diabetic Foot Ulcers. *The Journal of Lancaster General Hospital*. 2007; 2:140-5.
 10. Vishwanath G, Bhutani S. Hyperbaric oxygen and wound healing. *Indian J Plastic Surg*. 2012;45:316-24.
 11. Sahni T, Hukku S, Jain M, dkk. Recent Advances in Hyperbaric Oxygen Therapy. *Medicine Update*. 2004;14:632-9.
 12. Folkman J, Brem H. Angiogenesis and inflammation. In: Gallin J, Goldstein I, Snyderman R, editors. *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1992. p.821-39.
 13. Halliwell B, Gutteridge C, Cross CE. Free radicals, antioxidants and human disease: where are we now?. *J Lab Clin Med*. 1992;19:598-620.
 14. Tian YW, Stacey MC. Cytokines and growth factors in keratinocytes and sweat glands in chronic venous leg ulcers: an immunohistochemical study. *Wound Repair Regen*. 2003;11:316-25.
 15. Stoekenbroek RM, Santema TB, Legemate DA, dkk. Hyperbaric oxygen for the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;47:647-55.
 16. Sallam AAW, El-Sharawy AMH. Role of Interleukin-6 (IL 6) and Indicators of Inflammation in the Pathogenesis of Diabetic Foot Ulcers. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*. 2012;6:430-5.
 17. Chuan F, Tang K, Jiang P, dkk. Reliability and validity of the perfusion, extent, depth, infection and sensation (PEDIS) classification system and score in patients with diabetic foot ulcer. *PLoS One*. 2015;10:e0124739.