

İNFeksiyon Hastalıkları ve Kl nik Mikrobiyoloji
ANABİLİM DALI
DİYABETİK AYAK İNFeksiyonu Olan Hastalarda Kl nik ve
Mikrobiyolojik Değerlendirme
TIPTA Uzmanlık Tezi
Arş. Gör. Dr. Petek ŞARLAK KONYA
DANIŞMAN
Prof. Dr. Neşe DEMİRT RK
İNFeksiyon Hastalıkları ve Kl nik Mikrobiyoloji Ana
BİLİM DALI
AFYONKARAHİSAR 2017

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

DİYABETİK AYAK İNFEKSİYONU OLAN
HASTALARDA KLİNİK VE MİKROBİYOLOJİK
DEĞERLENDİRME

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Petek ŞARLAK KONYA

DANIŞMAN
Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

Bu tez Afyon Kocatepe Üniversitesi, BAP Birimi Tarafından “14.TUS.11”
No’lu Proje İle desteklenmiştir.

AFYONKARAHİSAR 2017

TEZ JÜRİ TUTANAĞI

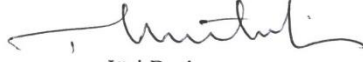
Araştırma Görevlisinin:

Adı ve Soyadı: Petek ŞARLAK KONYA

Anabilim Dalı :Enfeksiyon Hastalıkları

Tez Savunma Tarihi : 18.07.2017

Dr. Petek ŞARLAK KONYA'nın "Diyabetik Ayak Enfeksiyonu Olan Hastalarda Klinik ve Mikrobiyolojik Değerlendirme" isimli tezini inceleyen komisyonumuz tezin araştırma kurallarına uygun olarak yapıldığını, adayın literatür bilgilerinden faydalanmasını bildiğini saptayıp oybirliği / oy çokluğu ile tezin kabulüne karar verildi.



Jüri Başkanı

Prof.Dr. Neşe DEMİRTÜRK

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı



Üye

Yrd.Doç.Dr. Havva TUNAY
Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Yrd.Doç.Dr. Pınar KORKMAZ
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitiminin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımın zarar vermeden faydalı olmak için önümde aşmam gereken birçok engel olduğunun farkında olarak;

Uzmanlık eğitimi boyunca ilimlerinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim ve tecrübelerinden yararlanırken göstermiş oldukları hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocalarım; Prof.Dr.Neşe DEMİRTÜRK, Yrd.Doç.Dr.Havva Tünay'a ,

Diğer branş rotasyon eğitiminde bana yardımcı olan hocalarıma ve ekiplerindeki herkese; birlikte çalışmaktan zevk duyduğum arkadaşım Dr. Emine TÜRKOĞLU'na, çalışmamızın istatistiklerinde bize yardımcı olan Doç.Dr. Nurhan Doğan'a, hemşire , klinik ve poliklinik sekreterlerine ve personelimize,

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan annem Hatice ŞARLAK ve babam Özcan ŞARLAK, kardeşlerim İpek YABUZ ve Çiçek MİHRİOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimi ve tez yazma sürecim boyunca her zaman destekçim olan sevgili eşim Dr.Mehmet Nuri KONYA'ya ve hayatımıza asistanlık dönemimizde katılıp dünyamızı güzelleştiren canım kızım Nehir KONYA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Arş. Gör. Dr.Petek ŞARLAK KONYA
AFYONKARAHİSAR / 2017

İÇİNDEKİLER

<u>KISALTMALAR</u>	III
<u>TABLolar ÇİZELGESİ</u>	VI
<u>ŞEKİLLER ÇİZELGESİ</u>	VII
<u>GİRİŞ VE AMAC</u>	1
<u>GENEL BİLGİLER</u>	3
<u>2.1 DİYABETES MELLİTUS</u>	3
<u>2.2 DİYABETES MELLİTUS ETİYOLOJİSİ VE PATOGENEZİSİ</u>	3
<u>2.3 DİYABETES MELLİTUSUN EPİDEMİYOLOJİSİ VE TANISI</u>	4
<u>2.4 DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI</u>	4
<u>2.5 DİYABETES MELLİTUS VE İNFEKSİYON</u>	5
<u>2.6. DİYABETİK AYAK YARALARI</u>	6
<u>2.6.1. Diyabetik Ayak Yaralarının Oluşumda Risk Faktörleri</u>	6
<u>2.6.2. Patogenez</u>	7
<u>2.6.3. DAI Sınıflandırılması</u>	9
<u>2.6.4. DAI'larının Tanısı</u>	18
<u>2.6.4.1. Klinik Tanı</u>	18
<u>2.6.4.2. Laboratuvar Tanı</u>	18
<u>2.6.4.3. Radyolojik Tanı</u>	19
<u>2.6.4.4. Diyabetik Ayakta Osteomyelit</u>	20
<u>2.6.5 DAI'NUNDA ETKEN MİKROORGANİZMALAR</u>	21
<u>2.9. DAI TEDAVİ YAKLAŞIMLARI</u>	24
<u>2.9.1. Metabolik Kontrol</u>	24
<u>2.9.2. Antibiyoterapi</u>	24
<u>2.9.3. Cerrahi Tedavi</u>	29
<u>2.9.4. Diğer Destekleyici Tedaviler</u>	30
<u>2.10. KORUNMA VE KONTROL</u>	31
<u>IV. BULGULAR</u>	38
<u>4.1. MİKROBİYOLOJİK VERİLER</u>	41

<u>V.TARTIşMA</u>	48
<u>VI.SONUÇLAR</u>	58
<u>VII.ÖZET</u>	60



KISALTMALAR

ABD Amerika Birleşik Devletleri

BT Bilgisayarlı Tomografi

CRP C- reaktif Protein

DAİ Diyabetik Ayak İnfeksiyonu

DM Diyabetes Mellitus

Dk Dakika

E.coli Escherichia coli

EGF Epidermal büyüme faktörü

EMB Eosin Methylene Blue

GSBL Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz

ESH Eritrosit Sedimentasyon Hızı

HBOT Hiperbarik oksijen tedavisi

HbA1c Hemoglobin A1c

Hz Hertz

IDSA Infectious Diseases Society of America

MİK Minimal İnhibitor Konsantrasyon

MRG Magnetik Rezonans Görüntüleme

MRSA Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*

MSSA Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*

NADPH Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat

OGTT Oral Glukoz Tolerans Testi

OAD Oral Antidiyabetik

PAH Periferik Arter Hastalığı

PEDIS Perfüzyon, Extent, Depth/Tissue Loss, Infection, Sensation

PaCO₂ Karbondioksit Oksijen Basıncı

P. aeruginosa *Pseudomonas aeruginosa*

Spp Species pulural

SPECT/BT Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi

S. maltophilia *Stenotrophomonas maltophilia*

T1 Transvers Relaksasyon

USG Ultrasonografi

VAC Vakum yardımcı yara kapama

V Vibrasyon eşiği

% Yüzde

mmHg Milimetre Civa

cm Santimetre

cm² Santimetre kare

°C Santigrad derece

< Küçük

> Büyük

mm³ Milimetre küp

ß Beta

mg/dl Miligram/desilitre



TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo I: DM komplikasyonları.....	4
Tablo II: DAİ patogenezi	8
Tablo III: PEDIS sınıflaması.....	10
Tablo IV: DAİ'lerinin klinik sınıflaması	13
Tablo V: Teksas Üniversitesi diyabetik yara sınıflandırma sistemi.....	14
Tablo VI: Wagner-Meggitt sınıflandırma sistemi.....	14
Tablo VII: MRSA etkenli DAİ için risk faktörleri	22
Tablo VIII: Ülkemizde DAİ'lerinde saptanan etken mikroorganizmalar ve yıllara göre dağılımı	23
Tablo IX: Diyabetik Ayak İnfeksiyonu Tedavisinde Önerilen Antibiyotikler ve Dozları.....	27
Tablo X: Diyabet Eğitiminde Öğretilmesi Gerekenler	31
Tablo XI: Hastaların demografik verileri.....	38
Tablo XII: DAİ'lerinin yerleşim bölgeleri.....	39
Tablo XIII: İzole edilen tüm etkenlerin dağılımı	42
Tablo XIV: Hasta prognozları ve cerrahi tedaviler arasındaki ilişki	47

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil I:Kallus zemininde ülser gelişimi	8
ŞekilII :Wagner Evre 0 diyabetik ayak ülseri	15
ŞekilIII:Wagner Evre 1 diyabetik ayak ülseri	15
ŞekilIV:Wagner Evre 2 diyabetik ayak ülseri	16
ŞekilV: Wagner Evre 3 diyabetik ayak ülseri	16
ŞekilVI: Wagner Evre 4 diyabetik ayak ülseri.....	17
ŞekilVII:Wagner Evre 5 diyabetik ayak ülseri	17
Şekil VIII. Form 1: Çalışmada kullanılan takip formu	34
Şekil IX. DAİ ataklarının Wagner ve PEDİS sınıflamasına göre dağılımı.....	40
Şekil X. İzole edilen mikroorganizmaların dağılım yüzdesi.....	41
Şekil XI. İzlenen DAİ ataklarında prognoz.....	46
Şekil XII. Hastaların prognozlarının Wagner ve PEDİS ile ilişkisi.....	47

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus(DM),insulin hormonunun yetersiz salınımı ve periferik dokuların insuline olan direnci nedeni ile oluşan karbonhidrat,yağ ve glukoz metabolizmasında bozukluklara yol açabilen, erken ve geç dönemde değişik komplikasyonlar ile seyreden önemli bir sağlık problemidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2014 yılında Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi verilerine göre 29.1 milyon kişinin(nüfusun %9.4'ü) diyabet ile yaşamını sürdürdüğü bildirilmiştir(1).Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'na yapılan 2003 Hane Halkı Araştırması sonuçlarına göre 18 yaş ve üzeri kişilerde beyana dayalı olarak diyabet sıklığı %4.75 (kadınlarda %5.75; erkeklerde %3.42) olarak bulunmuştur. 'Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması' kapsamında 2006 yılında yapılan analizlerde ise Türkiye'de diyabet prevalansı toplumda yaklaşık %5'tir (2). En son 2015 yılında yapılan uluslararası bir çalışmada ise bu oran %14.8 olarak saptanmıştır (3).

DM'un en önemli komplikasyonlarından biri diyabetik ayak infeksiyonudur(DAİ). DAİ'lerinin etiolojisinde, periferik anjiopati ve nöropatiye eklenen infeksiyonlar rol oynamaktadır. Ayrıca, infeksiyon gelişimi ile diyabetik hastalardaki ekstremitte amputasyonlarının sıklığı yakın ilişkilidir. Travmaya bağlı olmayan ayak amputasyonlarının yarısından fazlası diyabetik hastalarda görülmektedir. DAİ'ları, alt ekstremitayı ve hayatı tehdit eden önemli bir sağlık sorunu olmalarının yanı sıra, hastaların uzun süre hastanede yatmalarına da neden oldukları için ekonomik ve sosyal bir halk sağlığı problemi de olmaktadır(4) Ülkemizde yapılan bir çalışmada DAİ tedavisinin hasta başına ortalama yıllık maliyeti, 14287.70 Amerikan Doları olarak hesaplanmıştır(5).

DAİ, multidispliner yaklaşım gerektirir ve tedavisi oldukça güçtür. Bu nedenle, tedavide, plastik cerrahi, ortopedi, endokrinoloji, radyoloji, mikrobiyoloji ve infeksiyon hastalıkları birimlerinin ortak hareket etmesi gerekmektedir (6).Tedavinin en önemli parametrelerinden biri infeksiyonların ortadan kaldırılmasıdır. Doğru infeksiyon tedavisi ve gereksiz antibiyotik kullanımının engellenmesi için de mikrobiyolojik tanı çok önemlidir (7).

Bu alışmada Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde DAI tanısı ile izlenen hastaların demografik özelliklerinin belirlenmesi, bu hastalardan uygun ve doğru teknikle kültür alınmasıyla etkenlerin dağılımının belirlenmesi ve verilen ampirik antibiyotiklerin uygunluğunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Elde edilecek sonuçlar DAI'da tedavi yaklaşımımızın belirlenmesi için yol gösterici olacaktır.



II. GENEL BİLGİLER

2.1 Diyabetes Mellitus

DM, en sık görülen endokrin ve metabolizma hastalığıdır ve pankreastan insülinin salgılamasındaki bozukluklardan kaynaklanır. İnsülin salınımında bozukluk olması sonucu ortaya çıkan hiperglisemi, nöropati, mikrovasküler ve makrovasküler değişikliklerin yol açtığı komplikasyonlar nedeni ile önemli morbidite ve mortaliteye sahiptir(8). DM'un uzun dönem komplikasyonları arasında potansiyel görme kaybına neden olan retinopati, böbrek yetmezliğine neden olabilen nefropati, Charcot ayağı ve periferik nöropati nedeniyle amputasyonlara neden olabilen ayak ülserleri, gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler sistem üzerinde etkisi olan otonom nöropatiler bulunmaktadır(9).

2.2 Diyabetes Mellitus Etiyolojisi ve Patogenezi

DM etiyolojisinde çevresel ve genetik faktörler rol oynamaktadır. Çevresel faktörler arasında ilaçlar, toksik ajanlar, obezite ve viral enfeksiyonlar sayılabilir(10). DM, tip 1 ve tip 2 olarak ikiye ayrılmaktadır.

Tip 1 DM; pankreasın insülin üreten beta hücrelerine karşı otoimmün yanıt gelişmesi sonucu oluşur. Uzun süren bir aktif otoimmünite fazı, ilerleyici β hücre kaybı ve insülin sekresyonunda azalma ile karakterizedir. İnsülin üretilemez ve dışarıdan insülin desteği gereklidir. Her yaştan insanı etkilemesine rağmen genç erişkin ve çocukluk çağında daha sık görülür(11). Tip 2 DM; en sık görülen diyabet tipidir. İnsülin direnci ya da insülin sekresyon bozukluğu nedeniyle olur. İleri yaş, obezite, fiziksel aktivite azlığı, gestasyonel diyabet öyküsü, hipertansiyon ve dislipidemisi olan kişilerde daha sık görülür. Hiperglisemi yavaş gelişir ve semptomların ortaya çıkması uzun sürebilir (10).

2.3 Diyabetes Mellitusun Epidemiyolojisi Ve Tanısı

Uluslararası diyabet federasyonunun (IDF) 2014 yılında altıncı diyabet atlas çalışmasına göre tanısı konulmuş 387 milyon diyabet hastası olduğu ve 2035 yılında bu sayının 592 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Türkiye Avrupa’da DM prevalansının %14.8 ile en yüksek seyrettiği ülkedir(3).

DM tanısı için kullanılan 3 farklı kriter vardır:

1. Poliüri, polidipsi ve zayıflama gibi, diyabetin klasik semptomlarını gösteren bir kişide, rastlantısal bakılan plazma şekerinin 200 mg/dl veya üzerinde olması
2. En az sekiz saatlik açlıktan sonra bakılan plazma şekerinin 2 kez 126 mg/dl veya üzerinde olması
3. Yetmiş beş gr glukoz ile uygulanan oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2.saatteki plazma sekerinin 200 mg/dl ve üzerinde olması(10).

Bu kriterlerden herhangi birini karşılayan kişi DM tanısı alır.

2.4 Diyabetin Komplikasyonları

DM akut ve kronik seyirli birçok komplikasyona neden olabilir. Hastalığın süresi uzadıkça komplikasyon görülme sıklığı artmaktadır(12). Olası DM komplikasyonları Tablo I’de gösterilmiştir(13).

Tablo I: DM komplikasyonları

Akut komplikasyonlar	Kronik komplikasyonlar
• Diyabetik ketoasidoz • Nonketotik hiperosmolar koma • Laktik asidoz koması • Hipoglisemi koması	• Mikrovasküler komplikasyonlar (nefropati, nöropati, retinopati vb.) • Makrovasküler komplikasyonlar (ateroskleroz, miyokard infarktüsü, serebrovasküler hastalık, periferik arter

	hastalığı vb.) • Nöropati (Simetrik periferik polinöropati otonom nöropati, radikülopati asimetrik mononöropati, amiyotrofi) • İnfeksiyonlar • Dermopatiler • Depresyon • Diyabetik ayak ülseri
--	--

2.5 Diyabetes Mellitus ve İnfeksiyon

Diyabetik hastalar çeşitli nedenlerle infeksiyonlara daha yatkındırlar. Otonomik ve periferik nöropatiler bu hastaların alt ekstremitelerinin tekrarlayan travmalara maruz kalmalarına sebep olur. Bu da diyabetik ayak infeksiyonu gelişimine zemin hazırlar. Nörojenik mesane disfonksiyonu rezidüel idrar kalmasına ve dolayısıyla idrar yolu infeksiyonlarına yatkınlığa yol açmaktadır.

DM’da immun sistemde çok sayıda disfonksiyon vardır. Bunlardan en önemlisi lökosit fonksiyonlarındaki bozulmadır. Miyeloperoksidaz eksikliği, kompleman yolağı ve sitokin etkilerindeki değişikliklere bağlı olarak nötrofillerin adherans, kemotaksi, fagositoz ve mikrobisidal fonksiyonlarında bozukluk diyabetik hastalarda sıklıkla görülmektedir. Mikroorganizmalar lökositlerce fagosit edildikten sonra, toksik radikallerin, süperoksidlerin ve hidrojen peroksidin salınması ile intrasellüler olarak yok edilir. Süperoksit radikallerin oluşması için gereken nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) , DM’de glukoz metabolizmasında artma nedeni ile fazla harcanmaktadır. Hiperglisemi varsa bu şekilde lökositlerin oksidatif öldürme kapasitesi azalır (14).

DM’da infeksiyon oluşumunu artıran diğer nedenler ise ketoasidoz oluşumu, intravasküler girişimler, hastaneye sık yatış, üriner kateter varlığı, periferik vasküler hastalık, nöropati, gastroparezi, kronik renal yetmezlik ve diyaliz, total parenteral beslenme varlığı olarak sayılabilir. Diyabetik hastalarda

özellikle ciddi seyreden önemli infeksiyonlar rinoserebral mukormikoz, malign eksternal otit, amfizematöz kolesistit, nekrotizan fasiit, idrar yolu infeksiyonları ve pnömonidir(15).

2.6. Diyabetik Ayak Yaraları

Her diyabetik hastada yaşamı boyunca %12-15 oranında diyabetik ayak ülseri gelişme riski vardır. Diyabetik ayak ülserleri, hastanın yaşam kalitesinin bozulmasına, tedavi maliyetinin yükselmesine, alt ekstremitte amputasyonlarına ve mortalite artışına neden olur. Non-travmatik ayak amputasyonlarının %40 - %60'ı diyabete bağlıdır; bunların %85'inde sorun, bir yaralanma ya da ülser ile başlamıştır. Tüm dünyada diyabetik ayak komplikasyonu ile 30 saniyede bir ayak kaybı yaşanmaktadır. Ayak ülseri olan bir diyabetik hastanın ortalama hastanede yatış süresi, ülseri olmayan bir diyabetliden en az %50 daha fazladır. İlk amputasyondan sonraki 4 yıl içinde, %50'den fazla hastanın diğer ekstremitesi için de amputasyon söz konusu olmaktadır (16).

Bu nedenlerle, diyabetik ayak ülserine yaklaşımda amaç, ülsere bağlı amputasyonların mümkün olduğunca azaltılmasıdır. Bunun için hastanın multidisipliner bir anlayış içinde yakın takip ve tedavisi şarttır. Ayrıca, yeni ülser gelişiminin önlenmesi için hasta, hasta yakınları ve tıbbi ekibin düzenli olarak eğitimi gereklidir. Koruyucu hekimlik, diyabetik ayak tedavisinin merkezinde yer almalıdır(17).

2.6.1.Diyabetik Ayak Yaralarının Oluşumda Risk Faktörleri

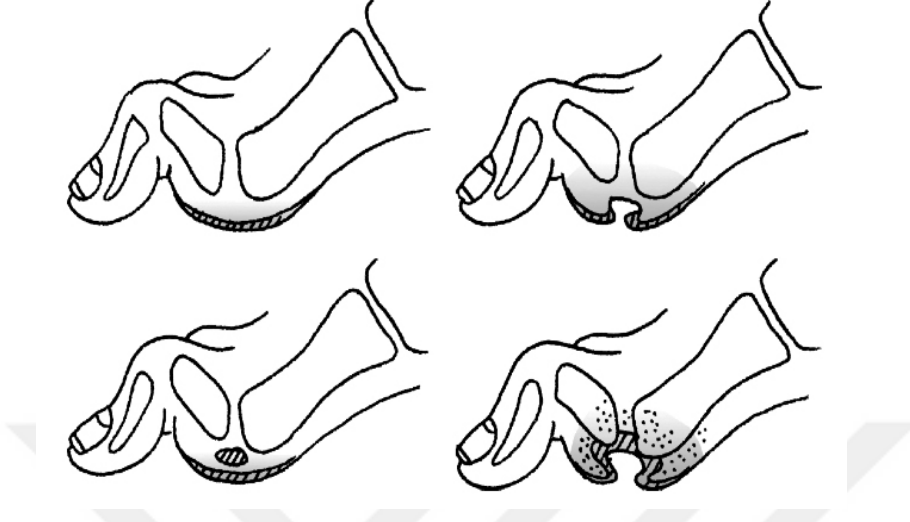
Diyabetik ayak yaralarına sebep olabilen ülserasyon gelişimi sistemik ve bölgesel nedenlere bağlı olarak oluşabilir. Sistemik nedenler arasında; kontrolsüz hiperglisemi, uzun süreli diyabet varlığı, periferik vasküler hastalık varlığı, kronik böbrek yetmezliği ve yaşlılık vardır. Bölgesel nedenler arasında ise; periferik nöropati, yapısal ayak deformiteleri, travma, uygunsuz ayakkabı kullanımı, kallus varlığı, önceden ülserasyon ve amputasyon varlığı ve azalmış eklem hareketleri sayılabilir(18).

2.6.2. Patogenez

Diyabetik ayak patogeneğinde hiperglisemi nedeniyle oluşan nöropati ve vaskülopati yer alır. Diyabeti olan hastalarda kapillerlerin bazal membranında kalınlaşma, arteriyoller hyalinoz ve endotel proliferasyonu sonucunda ortaya çıkan ateroskleroz, büyük ve orta boy arterleri tutar. Periferik arter hastalığı (PAH)'yla birlikte oluşan yara kan akımının yetersiz olması nedeniyle hızla gangrene ilerler. Ayrıca kapiller beslenme, kutanöz arteriyovenöz kaçaklarla arteriyel tıkanma olmadan da bozulabilir. Bu durum nöropatik ödeme ve sıcaklık artışına neden olur; interlökinlerin de salıverilmesiyle inflamatuvar bir yanıt ortaya çıkar. Tüm bunların yanında osteoklastik aktivite de artar. Bu olaylar dizisi, Charcot ayağı olarak bilinen nöroartropatiyle sonlanır (19).

Diyabetik ayak ülserleri, nöropatik (%35), iskemik(%15) ya da nöroiskemik (%50) olabilirler. Diyabetik sensorimotor nöropati diyabetik ayak yaralarının en sık nedenidir. Nöropati daha çok metabolik polinöropati şeklinde görülür. Simetrik, kronik ve distal yerleşimli olup alt ekstremitelerde daha belirgindir; çorap şeklinde tutulum gösterir. Nöropati yürüme biyomekaniğini değiştirdiğinden hiperkeratoza yol açar ve tüm plantar basınç bir noktada, yani kallusta yoğunlaşır. Ancak eşlik eden ağrı duyusunun olmaması, lezyon üstüne basmamayı engeller ve böylece yara gelişimi ile sonuçlanır. Duyusal tutulum ağrı ve sıcaklık algısının bozulmasına yol açıp; ayağı travmalara açık hale getirir. Ağrı duyusu kaybı nedeniyle uygunsuz ayakkabı, yanıklar, kesiler, minör travmalar gibi nedenler kolayca kronik yara gelişimini tetikler. Ağrı duyusunun kaybı, hastanın sağlık kuruluşuna başvurmasını geciktirir. Otonom nöropati ise deride kuruluğa ve çatlaklara neden olur; kallus oluşumuna katkıda bulunur. Kallus gelişimi, yumuşak doku hasarı ve infeksiyonu açısından ciddi bir risk oluşturur. Kallus altındaki yumuşak dokuda zamanla kanama ve iskemiyeye bağlı yaralar gelişir ve tablo kronik ayak yarasına ilerler(19).Kallus zemininde ülser gelişmesi Şekil I'de gösterilmiştir(13).

Şekil I: Kallus zemininde ülser gelişimi



Vasküler yetmezlik nötrofil göçünün azalmasına, doku canlılığının kaybolmasına ve yara iyileşmesinin gecikmesine neden olur. Kan şekerinin kontrolsüz olması ve nötrofil işlevlerinin bozulması, yara iyileşmesi ve kollajen yapımında yetersizliğe yol açarak yaranın kronikleşmesine neden olur(14).

Hijyen kurallarına ve ayak bakımına uymama gibi uyumsuz hasta davranışları, obezite, kronik hastalık psikolojisi gibi sebepler iyileşmeyi daha da zorlaştırır. İyileşmeyen kronik yara yüzeyinde kolaylıkla kolonize olan mikroorganizmalar DAI'larının gelişimine neden olur. Tüm bu faktörler Tablo II'de gösterilmiştir (16).

Tablo II: DAI patogenezi

Risk faktörü	Yol açtığı patolojiler
Periferal motor nöropati	Pençe ayak, yüksek ayak arkı, metatarso-falangeal eklemden çıkıklık nedeniyle bozulmuş anatomi ve biyomekanik denge nedeniyle aşırı basınç, kallus ve ülser gelişimine yol açar
Periferal duyuşal nöropati	Koruyucu duyunun yokluğu, aşırı basınç, mekanik ya da

	ısı ile oluşan küçük hasarların algılanamaması ülser gelişimine yol açar
Periferal otonom nöropati	Nemliliğin azalmasına bağlı kuru deride oluşan çatlaklar
Nöroosteoartropodik deformiteler	Artmış ayak basıncına bağlı (özellikle midplantar bölgede) anormal ayak deformitesi, Charcot ayağı
Vasküler yetmezlik	Nötrofil göçünün azalması, doku canlılığının kaybı ve yara iyileşmesinin gecikmesi
KontROLSÜZ hiperglisemi ve metabolik bozukluklar	Nötrofil fonksiyonlarında bozukluk, kollojen yapımında yetmezlik
Hasta özellikleri	İleri yaş, geçirilmiş amputasyonlar, görme kaybı
Uyumsuz hasta davranışları	Hijyen kurallarına uymama, yetersiz ayak bakımı, obezite, uygunsuz ayakkabı kullanımı

2.6.3. DAİ Sınıflandırılması

DAİ olan bir hastayı değerlendirirken ayak ülserinin durumunun belirlenmesi yaklaşım için önemlidir. Günümüzde bu amaçla kullanılan birçok sınıflandırma sistemi vardır. Wagner sınıflaması, Teksas Üniversitesi sınıflaması ve KLİMİK DERNEĞİ Ulusal Diyabetik Ayak Çalışma Grubu'nun önerdiği PEDIS sınıflaması en çok kullanılan sınıflamalardır(7).

PEDIS, Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu tarafından ayak infeksiyonlarının sınıflandırılması amacıyla geliştirilen ve yaygın olarak tercih edilen bir sınıflandırmadır. Bu sınıflamada ayak ülserleri beş farklı açıdan

değerlendirilir; kanlanma (**perfüzyon**), yaranın büyüklüğü (**extent**), yaranın derinliği ve doku kaybının derecesi (**depth**), enfeksiyonun varlığı (**infection**) ve duyu kaybı (**sensation**). PEDIS yöntemine göre enfekte diyabetik ayak ülserlerinin sınıflandırılması tablo III'de gösterilmiştir(20).

Tablo III:PEDIS sınıflaması

DOKU BESLENMESİ (PERFÜZYON)	Derece 1	Etkilenen ayakta periferik arter hastalığı (PAH) belirtileri yok ve bununla beraber - Arteria dorsalis pedis ve arteria tibialis posteriorun palpabl olması - Ankle-brachial indeks (ayak bileği/kol basınç indeksi) 0,9-1,1 veya toe brachial indeks (ayak parmağı/kol basınç indeksi) > 0,6 olması veya - Transkutanöz O₂ basıncı >60 mmHg olması
	Derece 2	PAH belirtileri var ancak ciddi iskemi yok ; - Claudicatio intermitens (aralıklı topallama) var veya, - Ankle- brachial indeks (ayak bileği/kol basınç indeksi) < 0,9 fakat sistolik ayak bileği basıncı > 50 mmHg veya, - Toe –brachial indeks (ayak parmağı/kol basınç indeksi) < 0,6 fakat sistolik ayak parmağı basıncı > 30 mmHg veya, - Transkutanöz O₂ basıncı 30-60 mmHg
	Derece 3	Ciddi iskemi var - Sistolik ayak bileği basıncı <50 mmHg veya, - Sistolik ayak parmağı basıncı < 30 mmHg veya, - Transkutanöz O₂ basıncı < 30 mmHg

YAYILIM/BÜYÜKLÜK (EXTENT/SIZE)		Yara büyüklüğü cm ² olarak debridman sonrasında belirlenmelidir. Yaranın dış sınırı, yarayı çevreleyen sağlam deriden itibaren ölçülmelidir.
	DERİNLİK(DEPTH)	
	Derece 1	Dermisten daha derin dokulara penetre olmamış, yüzeysel tam kat yara
	Derece 2	Dermisin altında, deri altı yapılara penetre olmuş, fasya, kas veya tendon tutulumu olan derin yara
İNFeksiYON (INFECTION)	Derece 3	Kemik ve eklemi de içerecek şekilde ayağın tamamının tutulması (direkt muayene veya “probing to bone” yöntemi ile)
	Derece 1	İnfeksiyon belirti ve bulgusu olmaması
	Derece 2	İnfeksiyonun yalnız deri ve deri altı dokuları tutması (daha derin dokuların tutulumu veya sistemik bulgular olmaksızın) ve aşağıdakilerden en az ikisi: • Yerel şişlik veya endurasyon • Yara çevresinde 0.5-2 cm eritem • Yerel duyarlılık veya ağrı • Yerel sıcaklık artışı • Pürülan akıntı
	Derece 3	Genişliği > 2 cm olan eritem ve yukarıda sayılan bulgulardan (şişlik, duyarlılık, sıcaklık, akıntı) en az birisi veya infeksiyonun, apse, osteomyelit, septik artrit veya fasiit biçiminde cilt/cilt altı dokularından daha derin yapıları tutması.

DUYU(SENSATION)	Derece 4	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu belirtileri ile beraber herhangi bir ayak infeksiyonu olması. İnflamatuvar yanıt aşağıdaki koşullardan en az ikisinin varlığıyla açıklanır: • Vücut ısısı > 38 °C veya < 36 °C • Kalp atım hızı > 90 /dk • Solunum hızı > 20 /dk • PaCO₂ < 32 mmHg • Lökosit sayısı > 12000 /mm³ veya < 4000/mm³ • Periferik yaymada %10 bant formu olması
	Derece 1	Etkilenen ayakta duyu kaybı yok
	Derece 2	Etkilenen ayakta duyu kaybı var. Aşağıdaki testlerden biri pozitif (+) ; • 10 g-monofilament olarak belirlenen ayağın plantar yüzeyinin 2/3'ünde basınç duyusu kaybı, • Ayak başparmağında vibrasyon duyusu kaybı (vibrasyon eşiği > 25 V ve diyapazon ile 128 Hz testleri birlikte yapıldıktan sonra)

PAH: Periferik arter hastalığı, **V:** Vibrasyon eşiği

İnfekte diyabetik ayak ülserlerinin sınıflandırılması için kullanılan ve PEDIS ile birlikte değerlendirilen diğer bir sınıflandırma yöntemi de Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği tarafından geliştirilen (Infectious Diseases Society of America; IDSA) klinik sınıflandırma yöntemidir. Bu yöntemde sınıflandırma için klinik bulgular esas alınmaktadır(21)."IDSA" DAİ sınıflandırması Tablo IV'te gösterilmiştir.

Tablo IV: DAI'larının klinik sınıflaması

İnfeksiyonun klinik göstergeleri	IDSA	PEDIS
İnflamasyon bulgusu olmayan yara	İnfeksiyon yok	1
En az 2 inflamasyon bulgusu varlığı (pürülan akıntı, eritem, endurasyon, hassasiyet, ısı artışı, ağrı) fakat ülserin çevresinde <2 cm alanda selülit ve eritem var, infeksiyon deri ve yüzeysel subkutan dokuda sınırlı, sistemik hastalık ya da diğer lokal semptomlar yok	Hafif infeksiyon	2
Sistemik olarak iyi durumda, metabolik olarak stabil infekte ayak yarası ve aşağıdaki bulgulardan en az biri olan hasta; 2 cm ² 'den büyük selülit, lenfanjit, gangren, yumuşak dokuda apse ve fasia altına yayılmış kas, tendon, eklem ve/veya kemiği içeren infeksiyon	Orta düzeyde infeksiyon	3
Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu bulguları bulunan ve/veya metabolik olarak stabil olmayan infekte ayak yarası bulunan hasta (ateş veya hipotermi, taşikardi, hiptansiyon, lökositoz veya lökopeni, asidoz gibi)	Ciddi düzeyde infeksiyon	4

IDSA: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, **PEDIS:** Perfüzyon, Extent, Depth/Tissue Loss, Infection, Sensation

Diyabetik ayak yarasının derinliği ile yaradaki iskeminin durumuna göre yapılan diğer bir sınıflama yöntemi olan ve Teksas Üniversitesi tarafından geliştirilen "Teksas Sınıflandırması" Tablo V'te gösterilmiştir (22).

Tablo V: Teksas Üniversitesi diyabetik yara sınıflandırma sistemi

	DERECE-0	DERECE-1	DERECE-2	DERECE-3
EVRE-A	Epitelize,pre/post ülseratif lezyon	Tendon,eklem veya kemiği içermeyen yüzeysel ülser	Tendon veya eklem kapsülüne ilerleyen ülser	Kemik veya ekleme ilerlemiş ülser
EVRE-B	İnfeksiyon	İnfeksiyon	İnfeksiyon	İnfeksiyon
EVRE-C	İskemi	İskemi	İskemi	İskemi
EVRE-D	İnfeksiyon+ İskemi	İnfeksiyon+ İskemi	İnfeksiyon+ İskemi	İnfeksiyon+ İskemi

Sınıflama sistemleri arasında en çok kullanılan ve tüm dünyaca kabul gören sınıflama 1976 yılından beri kullanılan Wagner-Meggitt sınıflamasıdır. Wagner sınıflamasına ayak ülseri olmayan, ancak risk faktörleri saptanan olgular da dahil edilmekte ve bu olgular "evre 0" olarak kabul edilmektedir. Açık ülserler ise infeksiyon veya gangrenin varlığına göre (ŞekilIII-VII) sınıflandırılmaktadır. "Wagner-Meggitt" sınıflama sistemi Tablo VI'da gösterilmiştir(22).

Tablo VI: Wagner-Meggitt sınıflandırma sistemi

Evre 0	Sağlam deri ile birlikte kemik çıkıntısı ve/veya kallus oluşumu (ülserasyon için risk)
Evre 1	Derin dokulara yayılımın olmadığı yüzeysel ülser
Evre 2	Tendon, kemik, ligament veya eklemi içeren derin ülser
Evre 3	Apse ve/veya osteomiyeliti içeren derin ülser
Evre 4	Parmakları ve/veya metatarsı kapsayan gangren
Evre 5	Kurtarılamayacak düzeyde ve amputasyon gerektiren topuk ve/veya ayağın bütününün gangreni



ŞekilIII :Wagner Evre 0 diyabetik ayak ülseri



ŞekilIII:Wagner Evre 1 diyabetik ayak ülseri



ŞekilIV:Wagner Evre 2 diyabetik ayak ülseri



ŞekilIV: Wagner Evre 3 diyabetik ayak ülseri



ŞekilVI: Wagner Evre 4 diyabetik ayak ülseri



ŞekilVII:Wagner Evre 5 diyabetik ayak ülseri

2.6.4. DAI'larının Tanısı

2.6.4.1. Klinik Tanı

DAI'ları klinik olarak sellülit, erizipel, infekte ülser, apse, nekrozitan fasiit gibi morbiditeye neden olan değişik klinik tablolarla ortaya çıkar. İnfeksiyonun tanısı mikrobiyolojik, laboratuvar ve radyolojik tetkiklerden de yardım alarak öncelikle klinik olarak konulur (23). Değerlendirme dikkatli bir şekilde, sistematik olarak yapılmalıdır. Ayak derisinin rengi, parmak aralarında mantar ve yara mevcudiyeti inspeksiyonla incelenmelidir. Ayaklarda iki taraflı ısı değerlendirmesi yapılmalıdır, dolaşım problemi varsa ayak soğuk ve soluk görünümlüdür. Yara yerinde pürülan akıntı, kızarıklık, sıcaklık, ağrı veya gerginlik, şişlik veya endurasyon gibi inflamasyon belirtilerinden en az iki tanesinin varlığında infeksiyon düşünülmelidir. Palpasyon ile arteria dorsalis pedis, arteria femoralis, arteria tibialis posterior nabızları muayene edilmelidir (24).

2.6.4.2. Laboratuvar Tanı

Özgül Laboratuvar Testleri

Diyabetik ayak yarasında kültür örneği, yalnız klinik olarak infeksiyon düşünüldüğü zaman ve mümkünse antibiyotik tedavisi başlanmadan önce alınmalıdır. İnfeksiyon düşünülmeyen yaralardan kültür örneği alınmamalıdır(25). Yara temizlenip, steril bir bisturi ile varsa kallus, nekrotik doku ya da debris yara bölgesinden uzaklaştırıldıktan sonra steril serum fizyolojikle yıkanır. Daha sonra biyopsi ya da küretajla yara tabanından derin doku örnekleri alınır. Biyopsi, hasta yatağının başında ya da cerrahi debridman sırasında alınabilir. Biyopsi öncesi yara temizliği ve debridman yapıldıktan sonra yara tabanındaki canlı kısımdan “punch” biyopsi aletiyle yaklaşık 4-6 mm boyutunda bir doku örneği alınarak steril transport kaplarında aerop ve anaerop kültür yapılması için en kısa sürede laboratuvara ulaştırılır. Pürülan akıntı ya da apse olan yaralarda serum fizyolojikle

temizlenen yarada, steril bir enjektörle yara tabanındaki pürülan akıntı aspire edilerek kültür alınır(26).

Sistemik toksisite bulguları ve yüksek ateşi olan, şiddetli infeksiyon düşünülen hastalarda yara kültürüne ek olarak kan kültürleri de alınmalıdır.

Özgül Olmayan Laboratuvar Testleri

Laboratuvarda lökosit sayısı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve prokalsitonin gibi inflamasyon belirteçleri, infeksiyonla kolonizasyonun ayırt edilmesinde yararlı olabilir. Bu belirteçler tek başına DAİ tanısı koydurmamakla beraber tanıya katkı sağlar ve infeksiyonun ciddiyeti hakkında fikir verebilir(27).

2.6.4.3. Radyolojik Tanı

DAİ tanısı için kullandığımız diğer bir yardımcı yöntem radyolojik tetkiklerdir. Öncelikle lezyon bölgesindeki kemik deformitelerini, radyoopak yabancı cisimleri ya da yumuşak dokudaki gaz oluşumlarını saptamak amacıyla direkt grafi çekilmelidir. Tedaviye yanıt alınamayan, osteomyelit ya da derin yumuşak doku apsesi düşünülen hastalarda manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) daha duyarlı ve daha özgündür. MRG'nin kontrendike olduğu ya da çekilemediği hastalarda işaretli lökosit sintigrafisi yapılabilir (7). İn-vivo olarak antigranülosit antikorları ve antikor fragmanları ile işaretlenen lökositlerle yapılmış çalışmaların, görüntü rezolüsyonunun kötü olması ve değerlendirilen yapıların küçük olması gibi kısıtlılıkları vardır. Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/ bilgisayarlı tomografinin (SPECT/BT) prosedüre dahil edilmesi ile işaretli lökosit tutulum odağı kesin bir şekilde saptanmakta, yumuşak doku ve kemik infeksiyon ayrımı kolaylaşmakta ve değerlendirmenin güvenilirliği artmaktadır. Yakın zamandaki gelişmeler, diyabetik ayak osteomyeliti olan hastalarda antibiyotik tedavisinin başarısını değerlendirmede SPECT/BT'nin yararlı olabileceğini göstermiştir (28). Ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT), diyabetik ayak hastalıklarının değerlendirilmesinde sınırlı bir rol

alır. Ultrasonografi yumuşak dokudaki sıvı koleksiyonları, eklem efüzyonu ve yabancı cisimlerin varlığını tespit etmek için kullanılabilir. BT kortikal erozyon, kemik nekrozu ve yumuşak doku gazının değerlendirilmesinde direkt grafiye göre daha etkindir .MRG ile karşılaştırıldığında, yumuşak doku kontrastı daha düşüktür ve sağlıklı ve infekte doku ayırımı daha zordur(29).

2.6.4.4.Diyabetik Ayakta Osteomiyelit

Osteomiyelit, DAI'larının ileri evrelerinde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Osteomiyelit genellikle komşu yumuşak dokudaki infeksiyonun alttaki kemiğe yayılması ile ortaya çıkar. Bakteriler yumuşak dokudan girerek kemik iliğinden önce kortekse penetre olur. Pek çok çalışmada ayak infeksiyonu olan diyabetik hastaların yarısından fazlasında osteomiyelite ait kanıtlar bulunmuştur (30).

Osteomiyelit tanısını kesin olarak koyacak özgül bir klinik ya da laboratuvar bulgu yoktur. Birçok parametreyi bir arada değerlendirmek gerekir. Hastanın öyküsünde aynı ayakta önceden diyabetik ayak yarası ya da geçirilmiş amputasyon öyküsünün bulunması osteomiyelit olma riskinin fazla olduğunu düşündürür (31). Fizik muayenede yaranın genişliğinin $\geq 2 \text{ cm}^2$, derinliğinin ise $\geq 3 \text{ mm}$ olmasının osteomyelit riskini arttırdığı söylenmektedir. Aynı zamanda fizik muayene sırasında ucu künt bir metal telle yapılacak kemik sondajı (“probing to bone”) yöntemi de osteomyelit tanısında kullanılır. Bu yöntemde ucu künt steril bir metal telle yara bölgesinden girilerek telin kemiğe dokunup dokunmadığı kontrol edilir. Tel kemiğe dokunuyorsa, osteomiyelit açısından anlamlı kabul edilir. Bu yöntemin en önemli dezavantajı, probun infekte bir yaradan içeri doğru sokulması sırasında yara yüzeyindeki bakterilerin derin dokuya doğru itilmesidir (7,32).

Osteomiyelit tanısı için kullanılan labaratuvar bulgularından biri eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)'dır. ESH $>70 \text{ mm/saat}$ olması tanı için iyi bir göstergedir. Lökosit sayısı, C- reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin gibi diğer inflamatuvar göstergeler, osteomiyelit için zayıf belirteçler olup, daha çok sistemik infeksiyon veya yumuşak doku infeksiyonunda yükselirler. Non-infeksiyöz

patolojiler (Charcot ayağı gibi) ile infeksiyon varlığının ayırımında kullanılabilirler (27).

Osteomyelit tanısında altın standart her zaman kemik biyopsisi ile histopatolojik ve mikrobiyolojik incelemedir. Alınan kemik dokusunun incelenmesinde inflamatuvar hücreler (nötrofil, lenfosit, histiyosit ve plazma hücreleri gibi), kemiğin trabeküler yapısında erozyon ve kemik iliği değişiklikleri görülmesi, osteomyelit lehindeki histopatolojik bulgulardır (33).

Klinik değerlendirme dışında direkt ayak grafisi, yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi (USG), üç veya dört fazlı kemik sintigrafisi ve işaretli lökosit sintigrafisi, MRG osteomyelit tanısında kullanılan radyolojik yöntemlerdir. MRG'de osteomyelitteki karakteristik değişiklik, inflamasyonla ilişkili kemik iliği ödemi olup T1(transvers relaksasyon) ağırlıklı görüntülerde yağ sinyal intensitesinde azalma ve T2 ağırlıklı görüntülerde kontrast tutulumuna bağlı yüksek sinyal intensitesi saptanır (29).

2.6.5.DAİ'nunda Etken Mikroorganizmalar

Derideki çatlaklarda kolonize olan aerobik GRAM-pozitif koklar, akut infeksiyona en sık yol açan mikroorganizmalardandır. En sık izole edilenler *Staphylococcus aureus* ve β -hemolitik streptokoklardır. Kronik yaralar ise enterokok, çeşitli enterik bakteriler, zorunlu anaeroblar, *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer non-fermentatif GRAM-negatif basillergibi çok çeşitli mikroorganizmalarla kolonize olabilir (34). Uzun süre hastanede yatış, cerrahi işlemler ile uzun süre ve/veya geniş spektrumlu antibiyoterapi, hastaların dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon ve infeksiyonuna neden olur. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), hastane kaynaklı infeksiyon etkeni olması ile birlikte son yıllarda toplum kaynaklı DAİ etkeni olarak da bildirilmektedir. Etken olarak MRSA düşünülmesi gereken durumlar Tablo VII' de belirtilmiştir (35).

Tablo VII: MRSA etkenli DAI için risk faktörleri

1. Şiddetli infeksiyon
2. Altı haftanın üzerinde yara varlığı
3. Son bir yıl içerisinde hastaneye yatış
4. Uzun süreli antibiyotik (kinolon gibi) kullanımı öyküsü
5. Önceki MRSA kolonizasyonu ya da infeksiyonu
6. Yüksek yerel MRSA oranları (orta derece infeksiyon için %30; hafif infeksiyon için %50)
7. Osteomyelit kronik böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize girmek ya da bakım merkezinde kalmak

MRSA :Metisilin dirençli *S. aureus*

P. aeruginosa, yarada sıklıkla kolonize olan bir bakteridir. Fakat ülkemiz gibi abdest alma alışkanlığı yaygın olan, hastanın ayak parmak aralarının çoğu kez ıslak kaldığı durumlarda ya da nemli iklimlerde yaşayan hastalarda yaygın olarak karşılaşılan infeksiyon etkenlerinden biridir. Yüzeyi aşınmış yaralar, ayağın nemli kalması ve bakımsız ayaklarda da *pseudomonal* infeksiyon riski artmaktadır(36,37).

Dirençli GRAM-negatif enterik çomaklar, özellikle genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oluşturan enterik bakteriler son yıllarda oldukça sık görülen patojenlerdir. Bu patojenler daha önce hastanede yatan, özellikle sefalosporin ve kinolon grubu antibiyotikleri kullanan ve uzun süre hastanede yatış öyküsü olan hastalarda daha yaygındır(38).*Acinetobacter baumannii* son yıllarda sıklığı giderek artan , hastane kaynaklı bir infeksiyon etkenidir ve direnç nedeniyle tedavisi son derece güçtür(39).

Derin veya penetran ülserler ile belirgin doku nekrozu veya gangrenin eşlik ettiği ülserlerde mikst infeksiyon varlığı düşünülür. *Clostridium perfringens* gazlı gangren etkenidir. Ancak *A grubu beta-hemolitik streptokok* veya *Streptococcus pyogenes*de diyabetik hastalarda nekrotizan fasiite neden olabilir(40).

DAİ'lerinde mantarlar, ayakta veya tırnakta öncesinde mantar infeksiyonu bulunan hastalarda nadiren etken olarak saptanmaktadır(41).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık rastlanılan etkenler, Tablo VIII'de belirtilmiştir(7).

Tablo VIII: Ülkemizde DAI'larında saptanan etken mikroorganizmalar ve yıllara göre dağılımı

Yıllar	2000– 2004 n (%)	2005– 2009 n (%)	2010–2014 n (%)
Hasta sayısı	(n=207)	(n=442)	(n=1023)
Toplam GRAM pozitifler	139(40.5)	227(50.4)	460 (47.4)
<i>S.aureus</i>	101(29.4)	130(28.9)	173 (17.8)
<i>Koagülaz negatif stafilokoklar</i>	6 (1.7)	36 (8)	101 (10.4)
<i>Enterococcus spp.</i>	5 (1.5)	25 (5.6)	87 (9)
<i>Streptococcus spp.</i>	15 (4.4)	30 (6.7)	65 (6.7)
Diğer GRAM pozitifler	12 (3.5)	6 (1.3)	9 (0.9)
Toplam GRAM negatifler	204(59.5)	219(48.7)	505 (52)
<i>Pseudomonas spp.</i>	67 (19.5)	75(16.7)	150(15.4)
<i>E.coli</i>	59(17.2)	55(12.2)	111(11.4)
<i>Proteus spp.</i>	15(4.4)	22(4.9)	47(4.8)
<i>Klebsiella spp.</i>	15(4.4)	14(3.1)	62(6.4)
<i>Acinetobacter spp.</i>	10(2.9)	23(5.1)	20(2.1)
<i>Enterobacter spp.</i>	14(4.1)	13(2.9)	45(4.6)
<i>Citrobacter spp.</i>	0	1(0.2)	7(0.7)
<i>Morganella spp.</i>	0	5(1.1)	23(2.4)
<i>S. maltophilia</i>	0	2(0.4)	1(0.1)
Diğer GRAM negatifler (anaeroblar dahil)	18(5.2)	3(0.7)	39(4)
<i>Candida spp.</i>	0	4 (0.9)	6 (0.6)
Toplam	343	450	971

2.9. DAİ Tedavi Yaklaşımları

DAİ tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Uygun antibiyotik tedavisinin yanı sıra ardışık debridmanlar ile ölü dokular uzaklaştırılarak kaynak kontrolü sağlanmalı, uygun yara bakımı uygulanmalı, metabolik bozukluklar düzeltilmeli ve periferik arter hastalıkları tedavi edilmedir(7).

2.9.1. Metabolik Kontrol

Diyabetik ayak yarası olan tüm hastalarda iyi bir glisemik kontrol olmalıdır. Yarası yüzeysel olup hastanede yatmayan, komorbiditesi olmayan ve yaşam beklentisi uzun olan düşük riskli hastalarda HbA1c düzeyi %6.5'i aşmamalıdır. Açlık kan glukoz düzeyinin 70-120 mg/dl arasında ve ikinci saat tokluk kan glukoz düzeyinin 140 mg/dl'nin altında olması hedeflenir.

Hastanede yatmayan ve Wagner evre 3 yarası olan orta riskli hastalarda ek komorbiditeler yoksa açlık kan glukoz düzeyinin 130 mg/dl'yi aşmaması, tokluk ikinci saatinde 160 mg/dl'nin altında tutulması ve HbA1c hedefinin %7.0-7.5 olması yeterlidir(42).

Wagner Derece 4 ve 5'te (PEDIS İnfeksiyon Derece 3-4) cerrahi girişim gerekebileceğinden bazal bolus insulin tedavisi yapılması önerilir(43).

2.9.2. Antibiyoterapi

Antimikrobiyal tedavi, infeksiyonun ciddiyetine, yaraya ve infeksiyona ait özelliklere, alınmış kültür ve duyarlılık sonuçlarına göre seçilmelidir. Hastaya ait hepatik ve renal yetmezlik durumu, ilaç alerjisi gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Kültür ve duyarlılık sonuçları belli olana kadar ampirik tedavi başlanmalıdır. Ampirik tedavi, geniş spektrumlu olmalı, alınan kültür ve antibiyotik duyarlılık sonuçları ile klinik cevaba göre yeniden düzenlenmelidir (44).

Hafif ve orta derece infeksiyonu olan hastalar ayaktan takip edilebilir. Son bir ayda antibiyotik kullanım öyküsü yoksa yalnız aerob GRAM-pozitif bakterileri hedeflemek yeterlidir. Hafif infeksiyon (PEDIS 2-Wagner 2) için ilk

seçenek olarak oral amoksisilin-klavulanat veya klindamisin, alternatif tedavi olarak isekotrimoksazol, doksisisiklin, levofloksasin veya moksifloksasin enerilir. Parenteral olarak sefazolin kullanılabilir. MRSA riski olan hastalarda oral kotrimoksazol, linezolid ya da fusidik asid verilebilir. Duyarlı olduğu gösterilen MRSA suşlarına karşı klindamisin de enerilir(7,21).

Orta derece ve şiddetli infeksiyonlarda hastaneye yatırma ve geniş spektrumlu ampirik intravenöz antimikrobiyal tedavi enerilir. Seçilecek antibiyotikler, *Staphylococcus* ve *Streptococcus* türleri gibi aerop GRAM-pozitif kokları ve *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* ve *Proteus* türleri gibi Enterobacteriaceae ailesi üyelerini; bir risk söz konusuysa ya da infeksiyon şiddetliyse *P. Aeruginosa* gibi nonfermentatif GRAM-negatif bakterileri ve nekrotik lezyonlar varsa *Bacteroides* türleri gibi anaeroplara kapsamalıdır. Ampisilin/sulbaktam, piperasilin/tazobaktam, imipenem, ertapenem, moksifloksasin, siprofloksasin/levofloksasin+ klindamisin, tigesiklin, vankomisin, linezolid, daptomisin tedavi seçenekleri içinde yer alır(45).

Sistemik ve yaşamı tehdit eden şiddetli infeksiyonda anti-*pseudomonal* bir beta laktam antibiyotik (karbapenem ya da piperasilin-tazobaktam) ile MRSA'ya etkili bir antibiyotik kombine edilmelidir (6,43).

MRSA'ya etkili antimikrobikler: Etken mikroorganizma olarak MRSA hedeflendiğinde kullanılabilircek antibiyotikler daptomisin, linezolid, vankomisin, teikoplanin, tigesiklin, kotrimaksazol, fusidik asit, klindamisin(46).

Daptomisin *Streptomyces roseosporus*'tan elde edilen siklik lipopeptid yapısında bir ilaçtır. Konsantrasyona bağlı bakterisidal etki gösterir. Önerilen doz 4-6mg/kg/gündür; orta derece veya şiddetli MRSA infeksiyonlarında 8-10 mg/kg/gün dozuna çıkılabilir. Kronik yarada biyofilme nüfuz eden, vejetatif bakterilere etkili ve böbrek toksisitesi olmayan bir antibiyotik olması nedeniyle uygun bir seçenektir(47). Kemik dokusuna iyi geçebildiği ve hızlı bakterisidal etki gösterdiği için osteomyeliti olan, orta ve şiddetli, Wagner evre 3-5 DAİ olgularında öncelikle tercih edilir (48).

Diğer bir seçenek olan Oksazolidinonlar grubundan linezolid, bakteriyel replikasyonun erken dönemlerinde protein sentezini inhibe ederek etki gösterir.

Linezolid, hem oral hem parenteral formu olan, böbrek yetmezliğinde de kullanılabilen bir antibiyotiktir. Bakteriyostatik olması ve uzun süreli tedavide trombositopeni yapabilmesi en önemli dezavantajıdır(49).Doku penetrasyonu iyi olup, orta şiddetteki DAİ tedavisinde monoterapi olarak, ağır infeksiyonlarda ise kombine tedavide kullanılabilir(50).

MRSA infeksiyonlarının tedavisinde klinikte kullanımda olan vankomisin ve teikoplanin olmak üzere iki glikopeptid grubu antibiyotik bulunmaktadır.Glikopeptid grubu ilaçlar, hücre duvar sentezini inhibe ederek etki gösterirler.En önemli dezavantajları nefrotoksik olmalarıdır. Vankomisinin daptomisine göre daha yavaş bakterisid etkisi vardır ve tedavide minimal inhibitor konsantrasyon (MİK) değerleri izlenmelidir. MİK ≥ 1 mg/lt ise vankomisinin yüksek dozda kullanılması gerekir. Teikoplanin ayaktan parenteral tedavi şeklinde de kullanılabilir. MRSA düşünülen Wagner 3-5 olgularda tedaviye eklenmelidir.(51).

Tigesiklin, yapısal olarak tetrasiklinlere benzeyen glisilsiklin sınıfı bir antibiyotiktir. *P. aeruginosa*'ya etkili değildir. Dokulara dağılımı iyidir. En önemli yan etkisi bulantı ve dispeptik yakınmalardır. Bakteriyostatik etkilidir bu yüzden ciddi infeksiyonlarda tercih edilmez. Sistemik semptomları olmayan , orta şiddetli DAİ olan olgularda tercih edilir(52).

Son yıllarda değişik ülkelere vankomisin, tigesiklin ve linezolid dirençli *S. aureus* olguları bildirilmiştir(53)

Toplumda son yıllarda GRAM-negatif enterik bakterilerde GSBL oranı giderek artmaktadır. Altmış beş yaş üzerinde olmak, kadın hasta olmak, daha önce hastanede yatış öyküsü, tekrarlayan üriner sistem infeksiyonu, önceden kinolon kullanımı, GSBL üreten GRAM negatif bakterilerle infeksiyon için risk faktörleri olarak bildirilmiştir. GSBL oluşturan enterik bakterilere karşı bir karbapenem grubu tercih edilebilir. Karbapenemlerden ertapenem, GSBL oluşturan bakteri riski yüksek olduğunda parenteral günde bir kez kullanım kolaylığı, yumuşak dokuya penetrasyonunun iyi olması nedeniyle ilk seçenektir.Ertapenem, hastada *Pseudomonas* söz konusu değilse DAİ'lerinde kanıtlanmış etkinliği ve güvenilirliği nedeniyle anaeroplara da etkili hızlı bakterisid bir ajandır(54).

P. aeruginosa, yaşamı tehdit eden ciddi infeksiyonlarda, uzun süreli kronik yaralarda, eksudatif yaralarda, bandaj veya hidroterapi kullanıldığında, sıcak iklimlerde ve yakın zamanlarda antibiyotik kullanımı söz konusu olduğunda akla gelmelidir. *Pseudomonas*'ın etken olduğundan kuşkulaniyorsa piperasilin-tazobaktam veya bir karbapenem (ertapenem hariç) veya anti-*pseudomonal* bir sefalosporin (sefepim veya seftazidim) tercih edilir. Piperasilin-tazobaktam veya karbapenemin uzamış infüzyon şeklinde verilmesinin şiddetli *pseudomonas* infeksiyonunda tedavi yanıtını olumlu yönde etkilediği saptanmıştır. Karbapenem, piperasilin-tazobaktam veya dördüncü kuşaksefalosporin gibi β -laktamlarla yüksek doz monoterapi β -laktam + aminoglikozid kombinasyonundan daha güvenli ve benzer etkinlikte bulunmuştur(36).

Ülkemizde DAİ'lerinde son yıllarda *Acinetobacter baumannii* infeksiyonlarının arttığı dikkati çekmektedir(55). Tedavide ertapenem haric diğer karbapenemler, sulbaktam, aminoglikozidler, rifampisin, kolistin ve tigesiklin kullanılabilir(56).

DAİ'nun ciddiyetine göre önerilen ampirik tedavi rejimleri Tablo IX' da gösterilmiştir(21).

Tablo IX: Diyabetik Ayak İnfeksiyonu Tedavisinde Önerilen Antibiyotikler ve Dozları

İnfeksiyonun ciddiyeti	Olası patojenler	Antibiyotik tedavisi	Doz
Hafif-orta (Oral tedavi)	<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA); <i>Streptococcus spp</i>	Amoksisilin-klavulanat Klindamisin Kotrimoksazol Levofloksasin Sefazolin Doksisiklin	2X1 gr 3x600 mg 2x400 mg 1x500 mg 3x1gr 2x100 mg
	MRSA	Linezolid Klindamisin Kotrimoksazol	2x600 mg 3x600mg 2x80/400 mg

		Fusidik asid	3x500 mg
Orta derece infeksiyon (Başlangıç tedavisi parenteral olmalı)	<i>MSSA;</i> <i>Streptococcus spp;</i> <i>Enterobacteriace,</i> <i>Anaerobes</i>	Levofloxacin Seftriakson Ampicillin-sulbactam Moxifloxacin Ertapenem Tigecycline Levofloxacin veya ciprofloksasin klindamisin ile kombine	1x500mg 2x1 gr 4x1gr 1x400 mg 1x1 gr 100 mg yükleme 2x50 mg idame
	<i>MRSA</i>	Linezolid	2x600 mg
		Daptomisin	1x500 mg
		Vankomisin	2x1 gr
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperacillin-tazobactam	3x4,5gr
Şiddetli infeksiyon (Parenteral olmalı)	<i>MRSA,</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas, ve anaeroblar</i>	seftazidim, sefepim, piperacillin tazobactam veya karbapenemler in mrsa etkili ajanlarla kombinasyonu	
Coğul direncli <i>Acinetobacter</i> infeksiyonu (Parenteral tedavi)		Kolistin + Aminoglikozid / Sulbaktam / Tigesiklin	4x1 gr 2x50 mg

MRSA :Metisilin dirençli *S. aureus*

Antibiyotik tedavisine, infeksiyon bulguları ortadan kalkana kadar devam edilmelidir. Tedavi, yara tümüyle iyileşene kadar değil; hafif infeksiyonlarda 7-10 gün, orta derece olanlarda 2-3 hafta sürdürülmelidir. Şiddetli infeksiyonlarda tedavi süresi 2-4 hafta arasında değişir(57).

Akut osteomyelitte tedavi süresi, en az iki haftası parenteral olmak üzere 4-6 haftadır. Radikal rezeksiyon yapılmış ve infekte doku kalmamış olgularda 2-5 günlük kısa süreli antibiyotik tedavisi yeterlidir. İnfeksiyon bulguları devam ediyorsa veya nekrotik kemik dokusu varsa tedavi süresi en az iki haftası parenteral olmak şartı ile ≥ 4 hafta olmalıdır. Kronik osteomyelitte ise infekte kemik dokusu uzaklaştırılmadığı takdirde en az üç aylık bir tedavi verilmelidir(58).

2.9.3. Cerrahi Tedavi

Metabolik kontrol ve stabilizasyon sağlandıktan sonra, diyabetik ayak tedavisinde en önemli basamak debridmandır. Cerrahi debridmandaki amaç, derin doku infeksiyonunun kontrol altına alınması, pürülan materyalin drenajı, nekrotik veya infekte dokuların temizlenmesi ve sağlıklı bir yara yatağı oluşmasıdır. Yara içindeki ölü dokular antibiyotik ve ağrı kesiciler gibi topikal preparatların etkilerini azaltır. Debridman sırasında cilt, cilt altı dokusunun canlılığı, fasia, kemik, tendon gibi yapılar da değerlendirilmektedir. Asıl amaç bütün nekrotik, cansız, infekte dokuların temizlenmesidir. Diğer önemli nokta yara kenarlarında oluşan keratolitik dokuların alınıp yüzey epitelizeasyonu hızlandırmaktır. DAI'larındaapse oluşumunun saptanması, açık yarası olmayan hastada derialtı veya daha derin yerleşimli gaz gölgesi saptanması, kompartman sendromu bulgularının varlığı, acil girişim endikasyonlarıdır. Acil cerrahi girişimin hedefi infeksiyonun ilerlemesini durdurmak ve hastanın infeksiyondan dolayı zarar görmesini önlemektir. Hastanın genel durumunun bozukluğu, cerrahi girişim için kontraendikasyon değil, aksine endikasyon olarak kabul edilmelidir(59). İlk debridmanın yeterince geniş uygulanması ek debridman veya ileri dönemde amputasyon gereksinimini azaltır.

İskemik ayaklarda aktif infeksiyon varsa, revaskularizasyon gereksinimi olup olmadığına bakılmadan yara acilen debride edilmelidir. İnfeksiyonun klinik belirtileri olmaksızın bir yara veya kuru gangren varsa önce revaskularizasyon yapılmalıdır. Debridman öncesi yara bölgesine yeterli kan akımı sağlanarak, canlı dokuların eksize edilmesi engellenir.

Periferik arter hastalığı olan ve fizik muayenede popliteal nabızları alınan hastalarda, anjiyografinin olumsuz etkileri nedeniyle yara, konservatif yöntemlerle 4-6 hafta süreyle tedavi edilebilir. Bu sürenin sonunda yarada beklenen iyileşme görülüyorsa veya yara yerinde yeterli kanlanma saptanmıyorsa intraarteriyel dijital substraksiyon anjiyografisi(DSA) ile vaskularizasyon değerlendirilmelidir. Popliteal nabızları alınamayan olgularda ise öncelikli olarak DSA yapılır(60).

Debridmanla infekte dokunun tamamen temizlenmesinin mümkün olmadığı durumlarda, infeksiyon bulunmayan güvenli bir düzeyden amputasyon yapılması yaşam kurtarıcıdır. Yine uzun süredir yürümediği bilinen, yatalak veya yaşam beklentisi kısa olan hastalarda primer amputasyon düşünülebilir. Amputasyon kararı, ortopedi ve travmatoloji, kalp ve damar cerrahisi ve infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlarının ortak görüşü ile alınmalıdır(61).

2.9.4. Diğer Destekleyici Tedaviler

Hiperbarik Oksijen Tedavisi: Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT);basınç odası adı verilen kapalı tedavi yerinde, basıncın artırılması ve hastalara %100 oksijen verilerek uygulanan tedavi yöntemidir. HBOT plazmada çözülmüş halde taşınan oksijen miktarını artırarak dokularda hiperoksijenasyon sağlar. Tekrarlayan tedaviler sonrasında yarada oluşan neovaskülerizasyon ile doku oksijenasyonu kalıcı olarak artar. Yeterli dolaşımın olmadığı iskemik yaralar HBOT'den fayda görecektir asıl hasta grubudur.DAİ'lerinde antibiyoterapi ile kombine edilen HBOT'nin yara iyileşmesine ve amputasyon oranlarının azaltılmasına olumlu katkıları vardır. Özellikle anaerob mikroorganizmalar üzerinde etkilidir ve lökositlerin bakterileri öldürmek için kullandığı oksijene

bağımlı peroksidaz sistemini hızlandırır. Ayrıca bazı antibiyotiklerin bakteriyel hücre duvarından oksijene bağımlı transportunu kolaylaştırır(62).

Negatif Basıncı Yara Tedavileri: Vakum yardımcı yara kapama (VAC) yöntemi, yara bölgesinin steril bir şekilde kapatılarak sürekli veya aralıklı negatif basınç uygulama temeline dayalı bir yöntemdir. Lokal kan akımını artırma, ödemi azaltma, granülasyon dokusu gelişimini artırma, bakteri kolonizasyonunu azaltma gibi etkileri vardır(63).

Büyüme Faktörü Tedavisi: Epidermal büyüme faktörü (EGF), infeksiyon kontrol altına alınmış olgularda lokal enjeksiyon uygulamasıyla diyabetik ayak yaralarında kapanma oranını artırdığı, kapanma süresini kısalttığı ve cerrahiye gidişi azalttığı olduğu ortaya konmuştur (64). Maliyet göz önüne alındığında seçilmiş olgularda kullanımında fayda vardır.

Maggot Tedavisi: Lucilia (Phaenicia) sericata sineğinin steril hale getirilmiş larvalarının kronik yaraların tedavisinde kullanılması olayına verilen addır. Kurtçukların kronik yara tedavisinde nekrotik doku debridmanını hızlandığı, iyileşmeyi hızlandığı, amputasyon oranını azalttığı ve antibiyotiksiz gün sayısını artırdığı gösterilmiştir. Ağrı ve kanama gibi yan etkileri vardır(65).

2.10.Korunma ve Kontrol

DAİ, diyabetin eğitimle önlenemeyen en önemli komplikasyondur. Diyabeti olan birey ve yakınlarına diyabet eğitimi verilmelidir. Diyabet eğitiminde öğretilmesi gerekenler Tablo X’da gösterilmiştir(7).

Tablo X.Diyabet Eğitiminde Öğretilmesi Gerekenler

Ayaklar her gün kontrol edilmeli, bir ayna yardımıyla ayağın taban ve üst kısmına bakılmalıdır

Ayaktaki nasırlar ve kalluslar için kimyasal maddeler, makas ya da törpü, nasır ilaçları flasterler kullanılmaması, sorun varsa sağlık kuruluşuna başvurulması önerilir

Ayakları ısıtmak için sıcak su torbaları, ısıtıcı pedler veya diğer ısı kaynakları uygulanmamalıdır.

Ayak temizliğine özen gösterilmelidir. Ayakların yıkıldığı suyun sıcaklığı olası yanıkları önlemek

icin 37°C'yi geçmemelidir. Ayaklar her gün ılık suda tahriş etmeyen bir sabunla yıkanarak temizlenmelidir.

Ayaklar sabunla temizledikten sonra durulanıp, özellikle parmak araları olmak üzere iyice kurulmalıdır. Parmak aralarının iyi kurulması mantar enfeksiyonlarının oluşmasını önler

Yıkama işleminden sonra ayak derisinde kurumaları önlemek için nemlendirici losyon kullanarak ayak derisi yumuşak tutulmalı, ayak parmak aralarına losyon sürülmemelidir. Parmak aralarına sürülen losyon mantar enfeksiyonlarının oluşmasına neden olabilir.

Tırnaklar banyodan sonra yumuşakken düz kesilmeli, etrafında kızarıklık, şişlik olup olmadığı kontrol edilmelidir. Görme problemi olan bireyler kendi tırnağını kesmemeli, yakınlarından yardım almalıdır.

Mümkünse her hastanın kendi ayak kalıpları alınarak özel olarak üretilen ayakkabılar giyilmelidir. Mümkün değilse, ayağı sıkmayan deri veya bez ayakkabılar giyilmelidir. Ayakkabı genişliği ayak genişliği kadar olmalı, ayağı tam kavramalıdır; onu sivri, yüksek topuklu, açık burunlu ayağı rahatsız edecek ayakkabılar giyilmemelidir.

Çoraplar her gün değiştirilmelidir. Pamuklu, yünü veya koton, olası yara akıntılarını erken fark edebilmek için açık renkli çoraplar giyilmelidir

Kan şekeri düzeyinin normal sınırlarda kalmasına özen gösterilmelidir. Sigara içilmemelidir.

Diyabetik hastalar muayeneye her geldiklerinde çorapları ve ayakkabıları çıkartılarak ayrıntılı ayak muayenesi yapılmalıdır. Bu muayene sırasında koruyucu duyu, ayağın yapısı ve biyomekanikleri, damar yapısı, cilt bütünlüğü, parmak araları ve tırnaklar değerlendirilmelidir. Muayenesinde risk faktörü saptanan hastalar yakın takip edilmelidir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Mart 2015 - Eylül 2016 tarihleri arasında prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya Afyon Kocatepe Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran DAI'lı hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylere çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verildi. Bireylerin hepsine "Gönüllüleri Bilgilendirme ve Olur (Rıza) Formu" imzalatılarak izinleri alındı.

Çalışmamızın, T.C. Afyonkarahisar Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 08.01.2015 tarih ve 2015/01-03 sayılı kararı ile amaç, yöntem ve yaklaşım bakımından etik ilkelere uygun olduğuna karar verildi.

Çalışmaya, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde takip edilen DAI'lı hastalardan, ayak lezyonu PEDIS sınıflamasına göre $\geq$ sınıf 3 ve Wagner sınıflandırmasına göre $\geq$ sınıf 2 olan tüm hastalar dahil edildi. Farklı zamanlarda birden fazla DAI ile başvuran hastalarda her DAI atağı ayrı ayrı değerlendirmeye alındı. Tüm hastalardan ayrıntılı anamnez ve özgeçmiş bilgisi alındı; tümüne sistemik muayene yapılarak veriler kaydedildi. Hastaların demografik verileri, ayak lezyonlarının klinik muayene bulguları (pürülan drenaj, eritem, fluktuasyon, ısı artışı, ağrı veya hassasiyet, endürasyon, derin dokular ve kemiğe yayılım), laboratuvar bulguları (hematolojik ve biyokimyasal kan incelemeleri, CRP ve sedimentasyon), görüntüleme tetkiklerinin sonuçları ile ayak lezyonlarının çalışmada kullanılan sınıflandırmalara göre değerlendirilme bulguları da kaydedildi. Bu amaçla kullanılan kayıt formları (form 1) Şekil VIII'de gösterilmiştir. Klinik olarak gereklilik duyulan hastalarda görüntüleme ve kan akımını değerlendirmek için arterial doppler ultrasonografi yapıldı.

Şekil VIII. Form 1: Çalışmada kullanılan takip formu

DİYABETİK AYAK HASTA TAKİP FORMU

Dosya No : Yatış Tarihi :...../...../.....

Ad Soyadı: Yattığı gün sayısı :

Cinsiyeti :

Yaşı : Mesleği/ Telefonu :

DM tipi:

DM süresi:

Kullanılan antidiyabetik ajan:

Kronik rahatsızlıklar:

Fiziki muayene

Yaranın Büyüklüğü :

Eritem :

Ödem :

Ağrı :

Isı artışı :

Pürülan akıntı :

Nekroz varlığı :

Bül, vesikül :

WAGNER EVRE:

PEDIS EVRE:

Laboratuvar

WBC:

Hb:

PLT:

ESH:

Glukoz:

Kreatinin:

CRP:

Radyoloji

Ultrasonografi:

BT / MR:

Kültür

Üreyen Mikroorganizma:

Antibiyotik Duyarlılığı:

Antibiyotik:

Başlama Tarihi:

Doz :

Bitiş Tarihi:

Klinik Yanıt:

Uygulanan Cerrahi:

Kronik vasküler yaraları olan hastalar, Wagner evre 0-1 ve PEDIS evre 1-2 olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan hastalarda DAI etkenlerini saptamak için, infekte lezyonlardan debridman sonrasında yara yatağından punch biyopsi iğnesi ile doku kültürü için örnek; debridman gerektirmeyen kapalı lezyonlardan da iğne aspirasyonu ile kültür örneği alındı. Aspirasyon örnekleri alınmadan önce örnek alınacak yüzey % 70'lik alkol ile silindi. Daha sonra % 10'luk povidon iyot ile temizlendi. Yüzeyde kalan iyot tekrar alkolle temizlendi ve kuruması beklendikten sonra örnek alındı. Açık yaralarda ise yüzey steril serum fizyolojik ile temizlendi. Kapalı apselerden enjektör ile aspirasyon yapıldı. Açık yaralardan lezyonun tabanından punch biyopsi iğnesi ve bisturi ile doku örneği alındı.

Hastalardan alınan klinik örnekler aerop (steril stuart besiyeri) ve anaerop kültür (Portagerm vial, BioMerieux, Fransa) için uygun taşıma taşıma besi yerlerine ekilerek mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Anaerop kültür için kabul edilen materyalden GRAM boyama yapıldı ve 100-X oküler ile ışık mikroskopunda incelendi. Aynı örnekler %5 koyun kanlı Schaedler agar (BioMerieux, Marcy l'Etoile, Fransa) ve Schaedler broth (BioMerieux, Marcy l'Etoile, Fransa) besi yerlerine ekildi. Daha sonra Schaedler agar besiyerleri anaerop kavanoz içerisine (Anaero-Jar-Oxoid) konularak, kavanozlar içerisine anaerop atmosferin temini amacıyla Gas-Pak (GENbox anaer, bioMerieux) ve bir

adet anaerop indikatör (Anaerobic Indicator, Oxoid) konuldu ve 48 saat 37 °C etüvde inkübe edildi. Aerop kültür için ise kabul edilen steril silgiçlerden genel üretim amacı ile koyun kanlı agar (Columbia Agar with 5 % Sheep Blood BioMerieux, Marcy l'Etoile, Fransa), Eosin methylene blue (EMB) agar (BioMerieux, Marcy l'Etoile, Fransa) ve çikolata agar (Chocolate agar PolyVitek, BioMerieux, Marcy l'Etoile, Fransa)) besiyerlerine ekim yapılarak aerop şartlarda 37 °C de etüvde inkübe edildi. Aerop kültürde üreyen bakteriler için GRAM boyama yapılarak ışık mikroskobu ile 100 X okülerde incelendi. GRAM pozitif ve GRAM negatif bakterilere ait kolonilerin tanı ve duyarlılık testleri için tam otomatik bakteri tanı ve duyarlılık sistemi (VITEK2 kullanıldı). Bu amaçla GRAM pozitif (GP ID Card) ve GRAM negatif (GN ID Card) bakteriler için Vitek 2 tanı panelleri kullanıldı. Antibiyotik duyarlılık testleri için ise farklı bakteri grupları ile uyumlu olan çeşitli VITEK2 duyarlılık panelleri (AST P640, AST P641, AST P ST 01) kullanıldı. Her iki amaç için; genç kolonilerden, firma talimatlarına göre hazırlanan VITEK2 kitinin özel besiyerine saf koloniden iğne öze ile bir kaç koloni alınarak inoküle edildi; bakteri tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testi için için 0.5 McFarland, numaralı tüpünün bulanıklığında süspansiyon hazırlandı. McFarland bulanıklığı Densimat (bio Merieux) cihazı ile değerlendirildi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların, ilk değerlendirme sırasında o zamana kadar kullanmış olduğu antibiyotik tedavileri sorgulanarak kaydedildi. Hastalarda mikrobiyolojik değerlendirme için örnek alındıktan sonra başlanan ampirik antibiyotik tedavileri kaydedilerek hastalar klinik ve laboratuvar parametreleri ile tedavi yanıtı açısından takip edildi. Tedavi yanıtı ya da alınan kültürde üretilen etkenle ampirik tedavi uyumsuzluğu durumunda antibiyotik tedavileri değiştirildi. Sadece antibiyotik tedavi ve yara bakımı ile yanıt alınamayan hastalara uygulanan cerrahi girişimler de değerlendirildi. Tüm hastalara uygulanan medikal ve cerrahi girişimler irdelenerek hastaların prognozları belirlendi.

Bulguların analizi için IBM SPSS Statistics 20.0 programı kullanıldı. Verilerin normallik kontrolünde *Shapiro-wilk testi* kullanıldı. Normal dağılan veriler için grup karşılaştırılmasında *Student-t testi*, normal dağılmayan verilerin

karşılaştırılmasında ise *Mann-Whitney U* testinden yararlanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında *Ki-kare analizi* kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük ve en büyük değer kullanıldı. istatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak alındı.



IV.BULGULAR

Çalışmaya 68 DAİ olan hasta dahil edildi.Bu hastaların 45'i (%66.2) erkek, 23'ü (%33.8) kadındı. Erkek/kadın oranı 1.95 olarak saptandı. Hastaların yaş ortalaması 61.59 ± 11.93 yıl idi. Tip 1 DM'li hastaların sayısı 2 (%2.9), Tip 2 DM'li hastaların sayısı ise 66 (%97.1) idi. Verilerine ulaşılan 68 hastanın ortalama diyabet yaşı 16.7 ± 8 yıl idi.Diyabet yaşı, Wagner evre 3-5 arasında olup osteomiyeliti olan olgularda, olmayanlara oranla anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.013$).

Toplam 68 hastanın 28'i (%41.2) insulin, 11'i (%16.2) sadece oral antidiyabetik (OAD) ilaç, 29'u (%42.6) ise her ikisini birlikte kullanıyordu . Bir hastada ise diyabet diyetle regüleydi. Eşlik eden hastalıklar incelendiğinde, 68 hastadan 18 'inde (%26.4) hipertansiyon, 14'ünde (%20.5) böbrek yetmezliği, 11'inde (%16.1) ise koroner kalp hastalığı vardı. Hastalardan 28'inin (%41.1) herhangi bir kronik rahatsızlığı yoktu. Hastaların demografik verileri tablo XI' de gösterilmiştir.

Tablo XI: Hastaların demografik verileri

	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	23	33.8
Erkek	45	66. 2
Yaş		
65 yaş >	30	44.1
65 yaş ≤	38	55.9
Diyabet tipi		
Tip 1	2	2.9
Tip 2	66	97.1
Antidiyabetik tedavi		
İnsulin	28	41.2
OAD	11	16.2
İnsulin + OAD	29	42.6

Toplam	68	
--------	----	--

OAD: Oral antidiyabetik

Çalışmada; çalışmaya alınan 68 diyabetik hastada saptanan 80 DAİ atağı değerlendirilmeye alındı. On hasta farklı zamanlarda iki kez, bir hasta da üç kez DAİ atağı ile başvurmuştu. Değerlendirmeye alınan DAİ ataklarından 27'si (%33.75) ilk DAİ atağı; 7'si (%8.75) ikinci DAİ atağı ve 46'sı (%57.5) üçüncü ya da daha fazla DAİ atağı idi. Atak sayısı ile prognoz arasındaki ilişkiyi değerlendirildiğinde; tek atak geçirenlerin %68.75'i, iki atak geçirenlerin %75'i, üç atak geçirenlerin %48.3'ü iyileşme ile sonuçlanmış olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p=0.41$)

Değerlendirilen 80 DAİ atağının klinik takibi incelendiğinde, 12 (%15) atakta hastaların ayaktan takip edildiği; 68 (%85) atakta ise hastaneye yatırılarak izlendiği tespit edildi. Hastaların yattığı bölümler incelendiğinde 34 (%50) hasta Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisinde, 18 (%26.5) hasta Ortopedi ve Travmatoloji servisinde, 5 (%7.4) hasta Plastik Cerrahi servisinde, 11 (%16.1) hasta İç Hastalıkları servisinde takip edildi.

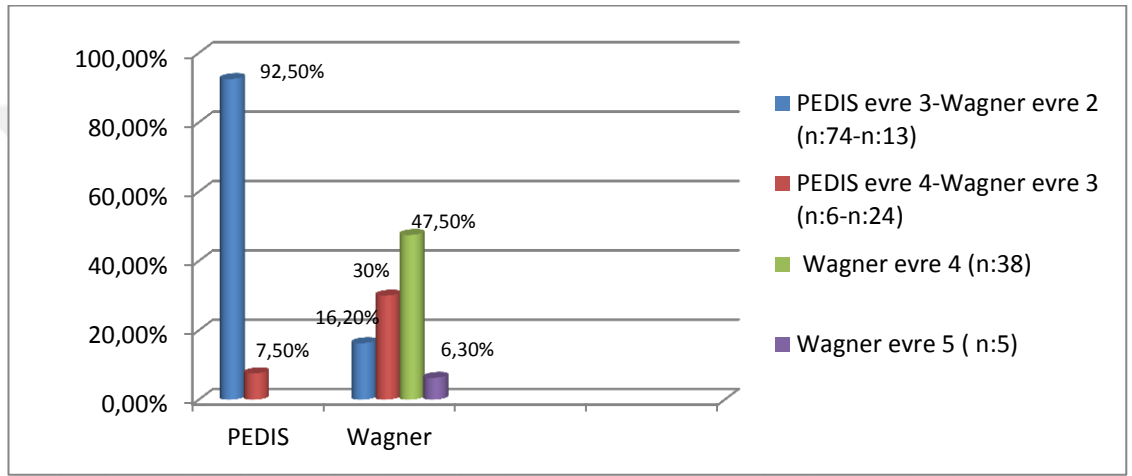
Çalışmaya alınan hastalardaki 80 DAİ'nun yerleşim bölgeleri incelendiğinde, ülserin en sık (%43.75) parmak bölgesinde yerleştiği görüldü. DAİ'lerinin saptandığı ayak bölgeleri tablo XII'de gösterilmiştir.

Tablo XII: DAİ'lerinin yerleşim bölgeleri

Lokalizasyon	Sayı (n)	Yüzde (%)
Parmak	35	43.75
Metatars	14	17.5
Topuk	11	13.75
Ayak sırtı	11	13.75
Ayak tabanı	9	11.25
Toplam	80	100

Çalışmaya alınan DAİ ataklarının Wagner ve PEDİS sınıflamasına göre dağılımı Şekil IX'da gösterilmiştir. Osteomiyelit saptanan DAİ atakları incelendiğinde; atakların %94.7'sinin Wagner evre 3 ve üzeri olgularda olduğu tespit edildi (p=0.011).

Şekil IX. DAİ ataklarının Wagner ve PEDİS sınıflamasına göre dağılımı



Çalışmada değerlendirilen 80 DAİ atağının başvuru anındaki laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde, 44 (%55) atakta lökositoz varken, 36 (%45) atakta beyaz küre sayısı normal sınırlardaydı. Ortalama ESH değeri 74.48 ± 27.99 mm/saat, ortalama CRP değeri 11.66 ± 10.3 g/L olup 5 hastanın CRP değeri normal aralıkta saptandı. Osteomiyeliti bulunan hastaların %92.1'inin ESH'sı normal aralıktan (0-15 mm/s) yüksek olarak bulundu. Osteomiyeliti olan hastaların sedimentasyon değerleri osteomiyeliti olmayanlarla lojistik regresyon analizi yöntemi ile değerlendirildiğinde osteomiyelit için sedimentasyon sınır değeri 70 mm/sa olarak belirlendi. Osteomiyeliti olan 38 hastanın %76.6'sında $ESH \geq 70$ mm/sa olarak bulundu.

Atakların 62'sinin (%77.5) kreatinin değeri normal aralıkta iken, 18'inin (%22.5) kreatinin değeri yüksekti. Atakların başvuru anındaki kan şekerleri

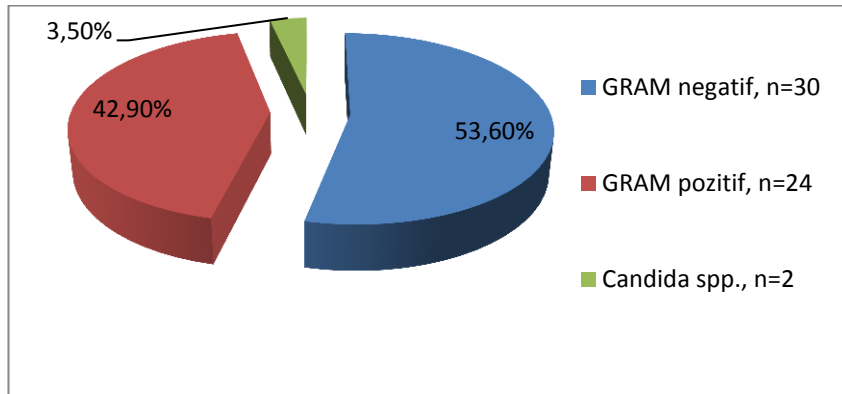
değerlendirildiğinde, 14 (%17.5) atağın kan glukozu diyabet tanı kriterlerine göre regüle iken, 66'sında (%82.5) regüle değildi. HbA1C değerleri incelendiğinde yalnızca 6 (%7.5) olgunun düzeyi normal aralıkta iken diğer olguların düzeyi yüksek olup ortalama HbA1C değeri 8.2 ± 2.3 saptandı.

Değerlendirilen 80 DAİ atağından 55'ine MRG ile görüntüleme, 56'sına da doppler USG ile inceleme yapılmıştı. MRG yapılan 55 atağın 38'inde (%69) osteomyelit saptandı. Doppler USG yapılan 56 atağın 37'sinde (%66) farklı seviye ve düzeylerde arterial yetmezlik bulguları vardı.

4.1. Mikrobiyolojik Veriler

Toplam 65 hastada saptanan 80 DAİ atağının tümünden mikrobiyolojik örnekleme yapıldı. Alınan 80 kültürün 73'ü (%91.2) doku kültürü, 7'si (%8.8) apse aspirat kültürü idi. Toplam 80 kültürün 24'ünden (%30) mikroorganizma izole edilmedi. Geri kalan 56 (%70) kültürden 56 etken izole edildi, polimikrobiyal üreme olmadı. Örneklerin hiçbirinde anaerob mikroorganizma üretilmedi. İzole edilen mikroorganizmaların dağılımı Şekil X'da gösterilmiştir.

Şekil X. İzole edilen mikroorganizmaların dağılım yüzdesi



En sık izole edilen mikroorganizmalar; *S.aureus*, *Proteus spp*, ve *E.coli* idi. Mikroorganizmaların dağılımı Tablo XIII’da gösterilmiştir.

Tablo XIII. İzole edilen tüm etkenlerin dağılımı

	n	%
GRAM pozitif etkenler		
<i>S.aureus (MSSA)</i>	13	23.2
<i>Enterococcus spp.</i>	5	8.9
<i>Streptococcus spp</i>	3	5.4
<i>MRSA</i>	3	5.4
Toplam	24	42.9
GRAM negatif etkenler		
<i>Proteus spp</i>	9	16
<i>E.coli</i>	6	10.7
<i>Klebsiella spp.</i>	5	8.9
<i>Morganella morganii</i>	4	7.1
<i>Acinetobacter spp</i>	3	5.4
<i>GSBL(+)</i> <i>E.coli</i>	2	3.6
<i>P.aeruginosa</i>	1	1.8
Toplam	30	53.6
<i>Candida spp.</i>	2	3.5
Toplam	56	100

MSSA:Metilisilin duyarlı *S.aureus*, **MRSA:**Metilisilin dirençli *S.aureus*, **GSBL:** Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz

Başvuran olguların 47’si(%58.7) başvurudan önce antibiyotik kullanıyordu, 33(%41.3) olgunun ise herhangi bir antibiyotik kullanma öyküsü yoktu. Antibiyotik alan hastaların 44’ü monoterapi, 3’ü kombine antibiyotik tedavisi alıyordu. Kullanılan antibiyotikler sıklık sırasına göre amoksisilin-klavunik asit, sefalosporinler, moksifloksasin, siprofloksasin, fusidik asit,

rifampisin olarak belirlendi. GRAM pozitif etken üremesi olan atakların %33.3'ünde daha önce antibiyotik kullanma öyküsü varken, GRAM negatif etken üremesi olan atakların %66.6'sında daha önce antibiyotik kullanma öyküsü vardı. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.009$).

Çalışmada değerlendirilen tüm DAİ ataklarına, mikrobiyolojik örnekleme yapıldıktan hemen sonra ampirik antibiyotik tedavisi başlandı. Ampirik tedavide tercih edilen seçenekler sıklık sırasına göre ampisilin-sulbaktam, moksifloksasin, ertapenem, daptomisin, tigesiklin, sefazolin, siprofloksasin, piperasilin tazobaktam, meropenem, sefepim, trimetoprim-sulfometaksazol idi. Atakların 70'inde monoterapi, 10'unda kombine tedavi başlandı. Tedavi izleminde atakların 48'inde (%60) tedaviye başlanan ampirik antibiyoterapi ile devam edildiği, 17'sinde (%21.25) alınan örnekteki üreme sonucuna göre tedavinin yeniden düzenlendiği, 14 (%17.5) olguda da alınan örnekte üreme olmamasına karşın klinik yanıt alınmadığı için tedavinin yeniden düzenlendiği saptandı. Bir (%1.25) olguda kültürde üreyen *Candida spp.* klinik olarak etken kabul edilmeyip, tedavi klinik yanıt göz önüne alınarak değiştirildi.

Kültüründe üreme olan DAİ olgularına başlanan ampirik antibiyotik tedavilerinin uygunluğu değerlendirildiğinde, kültüründe üreme olan 56 olgudan 22'sinde (%39.2) tedaviye mevcut ampirik antibiyotik ile devam edildiği, 34'ünde (%60.7) kültür sonucuna göre tedavinin yeniden düzenlendiği saptandı.

Verilen ampirik tedaviler Wagner evrelerine göre değerlendirildiğinde; Wagner 2 olan 5 hastaya ampisilin-sulbaktam, 1 hastaya amoksisilin klavunat, 2 hastaya amoksisilin klavunat ve kotrimaksazol, 3 hastaya moksifloksasin, 1 hastaya tigesiklin, 1 hastaya ertapenem Tablo IX'da önerilen dozlarda verildi. Tedavi izleminde 13 olgudan 1'inin alınan örnekteki üreme sonucuna göre tedavisi yeniden düzenlendi, 12'sinin (% 92.3) tedavisine ise başlanan ampirik antibiyoterapi ile devam edildi. Hastaların prognozları değerlendirildiğinde tedavisi yeniden düzenlenen 1 hastada infeksiyon kontrolü sağlandığı, ampirik tedavi ile devam edilen 12 hastanın ise 11'inde tam iyileşme ya da infeksiyon kontrolü sağlandığı saptandı.

Wagner 3 olan olgulara verilen ampirik tedaviler incelendiğinde, en sık kullanılan 3 antibiyotik, ampisilin-sulbaktam, moksifloksasin ve tigesiklindi. Tedavi izleminde 24 olgudan 4'ünün (%16.6) alınan örnekteki üreme sonucuna göre tedavisinin yeniden düzenlendiği, 4'ünün (%16.6) alınan örnekte üreme olmamasına karşın klinik yanıt alınmadığı için tedavilerinin yeniden düzenlendiği, kalan 16'sının(%66.6) tedavisine başlanan ampirik antibiyoterapi ile devam edildiği saptandı. Hastaların prognozları değerlendirildiğinde tedavisi yeniden düzenlenen 8 hastadan 7'sinde (%87.5) tam iyileşme ya da enfeksiyon kontrolü sağlandığı, ampirik tedavi ile devam edilen 16 hastanın tamamında tam iyileşme ya da enfeksiyon kontrolü sağlandığı saptandı.

Wagner 4 olan olgulara verilen ampirik tedaviler incelendiğinde, en sık kullanılan 3 antibiyotik, ampisilin-sulbaktam, moksifloksasin ve ertapenemdi. Tedavi izleminde 38 olgudan 11'inin (%29) alınan örnekteki üreme sonucuna göre tedavisinin yeniden düzenlendiği, 10'unun (%26.3) alınan örnekte üreme olmamasına karşın klinik yanıt alınmadığı için tedavilerinin yeniden düzenlendiği, kalan 16'sinin (%42.1) tedavisine başlanan ampirik antibiyoterapi ile devam edildiği saptandı. Hastaların prognozları değerlendirildiğinde tedavisi yeniden düzenlenen 21 hastadan 9'unda (%42.8) tam iyileşme ya da enfeksiyon kontrolü sağlandığı, ampirik tedavi ile devam edilen 16 hastadan, 9'unun (%56.2) tam iyileşme ya da enfeksiyon kontrolü ile sonuçlandığı saptandı.

Wagner 5 olan 5 olgu değerlendirildiğinde,1 hastaya meropenem, 2 hastaya piperasilin tazobaktam, 1 hastaya sefepim, 1 hastaya meropenem+daptomisin verildiği saptandı. Dört (%80) hastanın tedavisine başlanan ampirik antibiyotikler ile devam edildiği, 1 hastanın üreme sonucuna göre tedavisinin yeniden düzenlendiği saptandı. Hastaların prognozları değerlendirildiğinde sadece tedavisi yeniden düzenlenen 1 hastada tam enfeksiyon kontrolü sağlandığı görüldü.

Tüm Wagner evreleri değerlendirildiğinde, tedavi değişikliği yapılan 32 hastanın 19'unda (%59) tam iyileşme ya da tam enfeksiyon kontrolü sağlandı. Tedavisine ampirik tedavi ile devam edilen 48 hastanın ise 36'sında (%75) tam iyileşme ya da enfeksiyon kontrolü sağlandı.($p=0.02$).

Çalışmada değerlendirilen 80 DAİ atağının 73'ünde (%91.25) antibiyotik tedavisine ek olarak cerrahi tedavi uygulandığı saptandı. Atakların 46'sı (%57.5) sadece cerrahi debridman ile; 15'i (%18.75) önce cerrahi debridman ancak yeterli yanıt alınamaması nedeni ile takiben amputasyon ile; 12'si (%15) de başvuru sırasında hızla amputasyon ile tedavi edildi. Atakların 20'sinde (%25) debridman ve medikal tedaviye ek olarak vakum yardımcı kapama işlemi uygulandı. Üç atakta da antibiyotik tedavisine ek olarak debridmanla birlikte epidermal büyüme faktörü uygulandı.

Amputasyon yapılan 27 DAİ atağının Wagner ve PEDIS sınıflamasına göre dağılımı incelendiğinde; Wagner evre 3 olan 2 (%7.4) hasta, Wagner evre 4 olan 21 (%77.8) hasta, Wagner evre 5 olan 4 (%14.8) hasta varken, PEDIS evre 3 olan 22 (%81.5), PEDIS evre 4 olan 5 (%18.5) hasta vardı. Amputasyon oranı, evreler arasında anlamlı farklılık göstermekte olup, %92.6' sını Wagner evre 4 ve üzerindeydi. ($p=0.001$)

Amputasyon yapılan olguların laboratuvar bulguları incelendiğinde, lökositoz ile amputasyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olup, ESH yüksekliği ile amputasyon arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.09$). Amputasyon yapılan 27 olgunun ortalama ESH değeri 80 mm/saat saptandı.

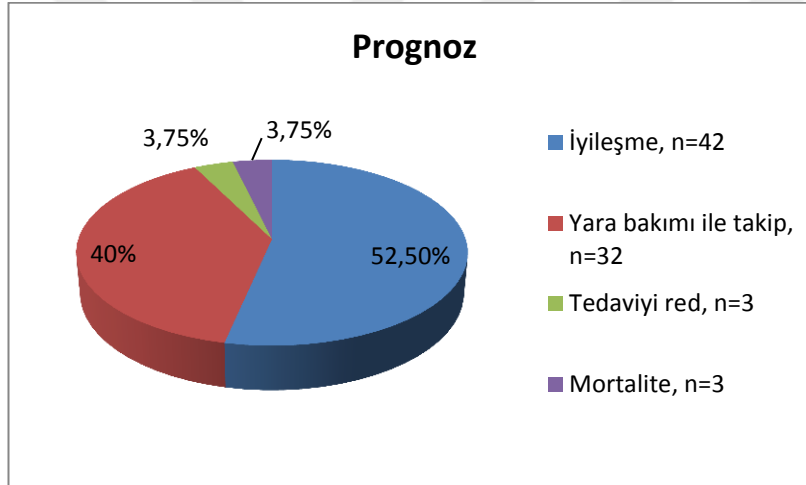
Amputasyon yapılan olgularda vasküler tutulum incelendiğinde, vasküler tutulumu olan olgularda olmayanlara oranla amputasyon oranı anlamlı derecede yüksek bulundu. ($p=0.006$)

Amputasyon yapılan DAİ atakların ülser yerleşim bölgeleri incelendiğinde, ülserin olduğu ayak bölgesine göre amputasyon oranlarında anlamlı farklılık olduğu saptandı ($p=0.019$). Amputasyon oranı en sık (%66) parmak ülserlerinde, 2. sıklıkla (%22.2) ayak tabanı ülserlerinde idi. Amputasyon yapılan olguların atak sayısı sorgulandığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla birlikte ($p=0.657$), amputasyon yapılanların %63'ünün 2 veya daha fazla atak geçirdiği saptandı.

Hastaların tedavi takipleri sırasında 80 ataktan 3'ünün (%3.75) tedaviyi red ederek takipten çıktığı saptandı. Geri kalan 77 DAİ atağının 42'sinde (%52.5)

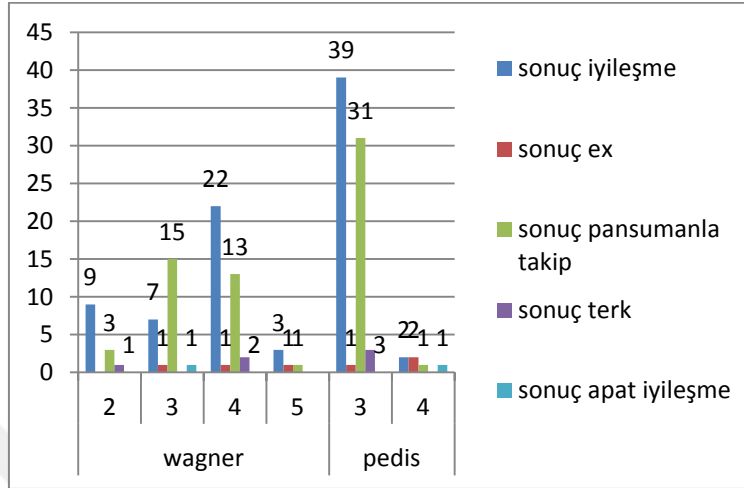
medikal ve/veya cerrahi tedaviler ile iyileşme sağlandığı görüldü. Atakların 32'sinde (%40) ise mevcut infeksiyon tablosunun gerilediği fakat diyabetik yaranın kapanmayıp yara bakımı ile takip edildiği saptandı. Toplam 80 atağın 3'ünde (% 3,75) mortalite görüldü . Bir hastada mortalite hastaneye yatış sırasında geçirdiği pulmoner emboli sebebi ile; 2 hastada ise DAI'na bağlı komplikasyonlar sebebi ile gelişmişti. Çalışmamızın en sonunda takip edilen 80 DAI'nın prognozları Şekil XI'de gösterilmiştir.

Şekil XI. İzlenen DAI ataklarında prognoz



Hastaların prognozlarının Wagner ve PEDIS sınıflaması ile ilişkisi değerlendirildiğinde, evreler arasında iyileşme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. ($p=0.136$) (Şekil XII) Bunun sebebinin çalışmamızdan Wagner evre 2 ve 3 'deki hasta sayısının az olması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Şekil XII. Hastaların prognozlarının Wagner ve PEDIS ile ilişkisi



Cerrahi tedavi uygulanan ataklar ve hasta prognozları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, antibiyoterapi ile eş zamanlı cerrahi tedavi uygulanan hastalarda iyileşme oranının daha yüksek olduğu görüldü. ($p=0.02$) (Tablo XIV)

Tablo XIV. Hasta prognozları ve cerrahi tedaviler arasındaki ilişki

Sonuç	Cerrahi					Toplam
	Yok	Debridman	Amputasyon	Debridman+ Amputasyon	Debridman + EGF	
İyileşme	4	16	10	9	3	42
Ölüm	0	1	0	2	0	3
Pansumanla takip	2	25	2	3	0	32
Tedaviyi terk	1	1	0	1	0	3
Toplam	7	43	12	15	3	80

EGF:Epidermal growth faktör

V.TARTIŞMA

Her geçen gün sıklığı artan DAİ, multidisipliner yaklaşım gerektiren önemli bir sağlık sorunudur. Dünyada her 30 saniyede bir ayak, diyabet komplikasyonları nedeni ile kaybedilmektedir. Diyabetik hasta takibinde ayak yarası ve infeksiyonlarının gelişimini önlemek öncelikli amaçlardan olmalıdır. DAİ gelişmiş hastalarda ise infeksiyonun hızla kontrol altına alınması, DAİ'nuna sekonder gelişebilecek amputasyonlar ile sepsis ve septik şoka bağlı ölümlerin engellenmesi en önemli hedeflerdir. Bu hedefe ulaşabilmek için DAİ'larına hızlı müdahale, erken ve doğru debridman, uygun antibiyotik tedavisi büyük önem taşır(7,16,21). Uygun antibiyoterapi için olası etken mikroorganizmaların bilinmesi gereklidir. Biz de çalışmamızda, öncelikli olarak, DAİ tanısı ile izlenen hastalarda etken mikroorganizmaları belirleyerek verdiğimiz ampirik antibiyotik tedavilerinin etkinliğini değerlendirdik.

DAİ'larının 40 yaş üzeri ve erkek hastalarda daha sık görüldüğü ve yaş ilerledikçe arttığı bilinmektedir(66). Ülkemizde yapılan çok merkezli ve 455 hastayı kapsayan bir çalışmada Saltoğlu ve arkadaşları erkek/kadın oranını 2.1, hastaların yaş ortalamasını 61 olarak tespit etmişlerdir(37). Bizim çalışmamızda da bununla uyumlu olarak erkek/kadın oranını 1.95, hastaların yaş ortalaması 61.5 olarak saptanmıştır.

Tip 1 ve tip 2 DM'li hastalarda DAİ görülme sıklığı ile ilgili bir fark olmadığı bildirilmektedir. Ancak Tip 2 DM'li hastaların Tip1 DM'li hastalara göre genellikle daha yaşlı olması ve hastaneye başvuru sıklıklarının az olmasından dolayı ayak ülserlerinin görülme sıklığı göreceli olarak daha fazladır(67). Al-Mahroos ve arkadaşları 1477 DAİ olan hastada %93 Tip 2 DM'li olduğunu saptamışlardır(68). Bizim çalışmamızda da tip 1 DM'li hastaların sayısı sadece 2 idi ve tip 2 DM'lü hastaların oranı %97.1 olarak saptandı. Elde ettiğimiz bu veri literatür ile uyumlu görünmektedir.

DAİ olan hastalarda prognoza etki eden önemli bir faktör diyabet yaşıdır. Yapılan çalışmalarda diyabet yaşının uzun olması ile osteomyelit ve amputasyon arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu tespit edilmiştir(69). Riaz ve arkadaşları diyabet yaşının 10 yıldan fazla olmasının ayak ülseri gelişiminde risk faktörü

olduğunu bildirmişlerdir (70). Saltoğlu ve arkadaşları ise 455 hastada yaptıkları çok merkezli retrospektif çalışmada 20 yıl üstü diyabet yaşının amputasyona etki eden bir risk faktörü olduğunu saptamışlardır(37). Bizim çalışmamızda da ortalama diyabet yaşı 16.7 ± 8 yıl olup literatürle uyumlu olarak osteomiyeliti olan olgularda, olmayanlara oranla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

DAİ tedavisinde endokrinoloji, nöroloji, dermatoloji, klinik mikrobiyoloji, radyoloji, ortopedi, plastik cerrahi, damar cerrahisi kliniklerinin eşgüdüm içerisinde çalışmasının önemi büyüktür. Kliniklerin uyum içerisinde çalışmasıyla DAİ nedeniyle oluşabilecek alt ekstremitte amputasyon oranları da belirgin olarak azalmaktadır(71). Bizim çalışmamızda da, Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğinde ilk değerlendirmesi yapıp mikrobiyolojik örnekleme yapıldıktan sonra yatırılarak takip edilen 68 hastanın yattığı bölümler incelendiğinde; 34 (%42.5) hastanın Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisinde, 18 (%22.5) hastanın Ortopedi ve Travmatoloji servisinde, 5 (%6.3) hastanın Plastik Cerrahi servisinde, 11 (%13.8) hastanın ise İç Hastalıkları servisinde takip edildiği belirlendi.

DAİ'na eşlik eden makrovasküler, mikrovasküler komplikasyonlar, tedavi yanıtında önemlidir. Gershater ve arkadaşları DAİ olan 2480 hastada hipertansiyon oranının %56, iskemik kalp hastalığının %30 ve nefropatinin %28 olduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada, majör amputasyon uygulanan ya da DAİ iyileşmeden ölüm görülen hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların daha sık olduğu bildirilmektedir(72). Bu nedenle DM ile ilişkili eşlik eden komorbiditelerin varlığı, DAİ'nun iyileşmemesinde risk faktörü olarak görülmektedir. Çalışmamızda DAİ'lu hastalarda eşlik eden komorbiditeler; %26.4 oranı ile en sık hipertansiyon olmak üzere, kronik böbrek yetmezliği ve aterosklerotik kalp hastalıkları olarak belirlendi. Saptanan tüm bu komorbiditeler, özellikle glisemik kontrolü iyi olmayan hastalarda gelişen, DM'un uzun dönem komplikasyonları arasında yer almaktadır. Bu nedenle DAİ ile başvuran hastalarımızın, DM ve komplikasyonları açısından takiplerinin yetersiz olduğu da düşünülebilir.

DAİ nedeniyle tedavi görmüş hastalarda 1-3 yıl sonra ikinci kez ayak ülseri gelişme oranının %61, amputasyon oranının ise %22-42 olduğu belirtilmektedir(73). Bizim çalışmamızda başvuru anında 27 (%33.75) olgunun ilk DAİ iken, 7 (%8.75) olgunun ikinci atağı, 46 (%57.5) olgunun üç veya daha fazla atağı mevcuttu. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına rağmen, ilk DAİ atağı ile gelen hastalardaki iyileşme oranı, üç DAİ geçirenlere göre daha yüksekti. Bu nedenle geçirilen infeksiyon atağı sayısı arttıkça iyileşme oranlarının azalacağı düşünülebilir.

Çalışmamızda DAİ'lerinin en sık parmaklarda yerleştiği tespit edildi. Literatürde de diyabetik ayak ülserlerinin en sık ayağın ön kısmında (%70-90), daha sonra da topuk ve ayağın orta kısmında görüldüğü bildirilmektedir (70). Bu yerleşimin nedeni periferik nöropatiden ilk etkilenen ve en çok travmaya maruz kalan ayak bölgesi olmasıdır (70,74).

DAİ olan bir hastayı değerlendirirken ayak ülserinin durumu ile hastanın sistemik bulgularının belirlenmesi tedavi yaklaşımı için çok önemlidir. Günümüzde bu amaçla kullanılan bir çok sınıflandırma sistemi vardır(7). Çalışmamızda tarafımıza başvuran hastaların tanımlanmasında Wagner ve KLİMİK DERNEĞİ Ulusal Diyabetik Ayak Çalışma Grubu'nun önerdiği PEDİS sınıflamaları kullanılmıştır. Çalışmada değerlendirdiğimiz DAİ ataklarının Wagner sınıflamasına göre dağılımı; Wagner 2 %16.2; Wagner 3 %30, Wagner 4 %47.5 ve Wagner 5 ise %6.3 şeklinde tespit edilmiş olup Wagner 3 ve üzerinde olan atak oranı %83.7 idi. Osteomyelit saptanan DAİ atakları incelendiğinde; atakların %94.7'sinin Wagner evre 3 ve üzeri olgularda olduğu tespit edildi. PEDİS sınıflamasına göre çalışma grubumuzun dağılımı ise PEDİS 3 %92.5, PEDİS 5 %7.5 olarak saptandı. Bu dağılımlar değerlendirildiğinde çalışma grubumuzun çoğunu ağır infeksiyonlu hastaların oluşturduğu görülmektedir. Ülkemizde yapılan bir başka tez çalışmasında Wagner evre 3 ve üstü hasta oranı ise %74.9 olarak bulunmuş olup, saptanan bu oran bizim oranımızın oldukça altındadır. (75). Özkan ve arkadaşlarının 142 olgu ile yaptığı bir çalışmada ise Wagner 3 ve üzeri olguların oranı %46.9 olarak saptanmıştır(73). Bizim çalışmamızda Wagner evre ≥ 3 hasta oranının yüksek olması, hasta

popülasyonunun sosyokültürel düzeyinin düşük olması ve bu nedenle diyabetik ayak yarası nedeni ile hastaneye başvurularının gecikmesine bağlı olabilir. Ayrıca çalışma grubumuzda gözlenen komorbiditelerin diyabetin uzun dönem komplikasyonları olması da hastalarımızın yeterli glisemik kontrolünün olmadığını düşündürülebilir. Yetersiz glisemik kontrol, diyabetik hastalarda tüm infeksiyonlar gibi, DAI'larının ağırlaşmasında önemli bir faktördür.(15). Nitekim, çalışma grubumuzun %82.5'inde, ilk başvuru anında kan glukoz düzeylerinin regüle olmadığı; %92.5'inde de HbA1c düzeylerinin normal sınırların üzerinde olduğu tespit edilmiştir.

DAİ tanısında klinik tanının yanında laboratuvar belirteçlerinden beyaz küre sayısı, CRP ve ESH düzeyleri de tanıya yardımcıdır (76). Literatürde, Lipsky ve arkadaşları lökositozun klinik kötüleşmede risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir(77). Yeşil ve arkadaşları beyaz küre,ESH, CRP değerlerinde yüksekliğin amputasyon için birer risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir(78). Bunun yanında Frykberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ciddi DAI bulunan hastaların yaklaşık olarak %50'sinde lökositoz görülmemiştir(79).Bizim çalışmamızda ise lökositoz ile klinik kötüleşme ve amputasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu nedenle lökosit sayısının normal olması, DAI'nun daha hafif seyirli olacağı konusunda yanılgı yaratmamalıdır. DM'a bağlı immün fonksiyonlardaki yetersizlik, hastaların ağır infeksiyon varlığında bile lökosit yanıtı verememesine neden olabilir.

Osteomiyelit, DAI da ilk akla gelen, erken dönemde laboratuvar testleri ile tanı konulabilen önemli bir komplikasyondur. Örmən ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada osteomiyeliti olan 30 hastanın %86.6'sında ESH>70 mm/s olarak yüksek bulunmuştur(80). Bizim çalışmamızda da osteomiyeliti bulunan hastaların %92.1'inin ESH'sı normal aralıktan (0-15 mm/s) yüksek olarak bulundu.Yine çalışmamızda osteomiyelit tanısı için ESH sınır değeri 70 mm/sa olarak saptanmış olup osteomiyelitli hastaların %76.6'sında ESH bu değerin üzerinde bulundu. Bu nedenle DAI tanısı alan hastalarda, görüntüleme yapmadan önce ESH'nın değerlendirilmesi osteomiyelit ön tanısı açısından fikir verici olacaktır.

DAİ'da etken olan mikroorganizmalar çok çeşitlidir. Literatürde DAİ'ları polimikrobiyal etiyojili olarak değerlendirilir (6,20). Etken olabilecek mikroorganizmaların dağılımı; altta yatan hastalığın ciddiyeti, hastanenin özelliği ve ülkeler arası bölgesel farklılıklara göre değişmektedir. En sık saptanan etkenler *S. aureus*, *streptokok* gibi GRAM-pozitif aeroplara ve *Enterobacteriaceae* ailesine ait GRAM-negatif mikroorganizmalardır. Ertuğrul ve arkadaşlarının 2017'de yaptığı bir çalışmada, 2000 ile 2014 tarihleri arasında Türkiye'de yapılmış çalışmaların sonuçları incelenmiştir. Bu çalışmada DAİ'na yol açan mikroorganizmaların dağılımının 5 yıllık dönemler arasındaki değişimi değerlendirilmiş olup etken olarak %45.8 GRAM-pozitif, %53.7 GRAM-negatif ve %0.05 *Candida* saptanmıştır. En sık saptanan ilk üç mikroorganizma da *Staphylococcus aureus* (%22.8), *Pseudomonas aeruginosa* (%16.7) ve *Escherichia coli* (%12.9) olarak tespit edilmiştir. Toplam 28 çalışma değerlendirilmiş ve 5 yıllık dönemler arasında GRAM-pozitif etkenlerin oranındaki artış ve GRAM-negatif etkenlerin oranındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yine MRSA oranında özellikle son 5 yıllık dönemdeki azalma anlamlı olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmadaki diğer öne çıkan durum, *P. aeruginosa*'nın etken olarak saptanma sıklığının yıllar içinde azalmasıdır (76). Bizim çalışmamızda bu veriden farklı olarak izole edilen etkenlerin %53.6'sını GRAM negatif mikroorganizmalar oluşturmaktadır. Bunun yanında *P. aeruginosa*'nın sadece %1.8 oranında izole edildiği saptanmış olup verimiz, Ertuğrul ve ark tarafından yapılmış olan geniş kapsamlı çalışmanın sonuçları ile örtüşmemektedir. Bizim sonucumuza göre, bölgemizde ampirik antibiyotik tedavisi verirken GRAM negatif bakterileri kapsamına dikkat edilmeli, ancak literatürde de önerildiği şekilde sadece riskli durumlarda anti-pseudomonal spektrum seçilmelidir (6). Ülkemizde 2015 yılında yapılan 17 merkezli ve 455 hastayı kapsayan bir başka çalışmada Saltoğlu ve arkadaşları, DAİ etiyojisinde %44.2 GRAM-pozitif, %54.8 GRAM-negatif etken mikroorganizma saptamışlardır. GRAM-pozitif etkenler arasında MRSA oranı %5.3 olarak bulunmuştur(37). Biz de çalışmamızda DAİ'lu hastalarda %42.9 oranında GRAM pozitif mikroorganizmaların etken olduğunu; etkenler arasında MRSA oranının ise %5.4 olduğunu tespit ettik. Farklı ülkelerde yapılan

çalışmaları incelediğimizde; ABD’de 2007’de yapılan çok merkezli bir çalışmada, DAİ’lerde GRAM-pozitif bakterilerin oranı %77 olarak bulunurken GRAM-negatif bakterilerin oranı %21.2 olarak bulunmuş ve *P. aeruginosa* oranı sadece %6.9 saptanmıştır(81). Hindistan kaynaklı geniş olgu serisini kapsayan bir başka çalışmada, DAİ etiyolojisinde GRAM-negatif etkenlerin oranı %57.1 iken GRAM-pozitiflerin oranı %40.6 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada *P. aeruginosa*’nın %16.9 oranında izole edildiği bildirilmektedir(82). Kuveyt kaynaklı bir çalışmada, GRAM-negatif/pozitif oranı %51/%32’dir ve yine *P. aeruginosa* oranı %17.4 gibi yüksek bir orandır (83). Bizim çalışmamızda da, bu literatür verileri ile uyumlu olarak, DAİ’lu hastalardan izole edilen etken mikroorganizmaların çoğunu GRAM negatif bakterilerin oluşturduğu saptanmıştır. Ancak GRAM pozitif mikroorganizmaların da azımsanmayacak şekilde %42.8 oranında saptanıyor olması, hastalara ampirik tedavi seçerken verilen antibiyotiklerin mutlaka GRAM pozitif ve GRAM negatif bakterileri birlikte kapsaması gerektiği mutlaka göz önüne alınmalıdır.

Biz çalışmamızda, değerlendirdiğimiz 80 DAİ atağının tamamında mikrobiyolojik örnekleme yaptık. Bu örneklemelerin 73’ü (%91.2) doku kültürü, 7’si (%8.8) apse aspirat kültürü idi. Alınan 80 kültürün 24’ünde (%30) etken izole edilemedi. Ertuğrul ve ark. tarafından yaptığı bir çalışmada 86 DAİ olan hastadan derin doku kültürü alınmış ve 15 hastada (%17.4) etken izole edilememiştir (31). Mutluoğlu ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise derin doku kültürü alınan 89 hastanın 20’sinde (%22.4) etken izole edilememiştir. Ata ve ark. tarafından yapılan tez çalışmasında 136 hastanın 38’inde (%27.9) etken izole edilememiş olup bu oran bizim çalışmamızla benzerdir(84).

Çalışmamızda alınan örneklerin %70’inde etken mikroorganizma izole edildi. İzole edilen toplam 56 etkenin dağılımı Saltoğlu ve arkadaşlarının çalışması ile benzer olup, bunların 24’ü (%42.9) GRAM-pozitif bakteri, 30’u (%53.6) GRAM-negatif bakteri ve 2’si (%3,5) ise mantar olarak belirlendi (37). İzole edilen bütün etkenler arasında en sık üreyen ilk üç mikroorganizma; *S.aureus* (n=16,%28.6), *Proteus spp* (n=9,%16) ve *E.coli* (n=6, %10.7) idi. Literatüre bakıldığında DAİ’nu etiyolojisinde yer alan GRAM negatif bakteriler arasında sıklık sırasında *Proteus* türleri sonlarda yer almaktadır (37,76,77,79). Oysaki bizim

çalışmamızda en sık saptanan GRAM negatif bakteri *Proteus* türleri olmuştur. Literatürde Brezilya'dan bir çalışmada, bizim sonucumuza benzer şekilde DAİ'nunda en sık GRAM negatif etkenin *Proteus* olduğu bildirilmektedir(85).DAİ'larında olası etken patojenlerin zaman içinde değişebileceği dikkate alındığında daha geniş hasta serilerini içerecek yeni çalışmalarla bu sonuçlar desteklenebilir (76). Enterik bakteriler arasında yer alan *proteus*lar su, toprak ve dışkıda yaygın olarak bulunan ve açık yaralarda kolonize olarak yara infeksiyonlarında etken olabilen bakterilerdir. Nemli ortamlarda kolaylıkla üreyebilen bu bakteriler indüklenebilir beta laktamaz ve GSBL yapma özelliğine de sahiptir(86)Son yıllarda GSBL pozitif *Proteus* sıklığının arttığı da bildirilmektedir (87). Bu nedenle DAİ'larında antibiyotik tedavisi başlarken dirençli *proteus* türlerinin daha sık etken olabileceği akılda tutulmalıdır.

S. aureus izolatlarında metisilin direnç oranlarını incelediğimizde, Ertuğrul ve ark. tarafından yapılan çalışmada GRAM-pozitif bakterilerde MRSA oranı %10.3, Saltoğlu ve ark.'nın çalışmasında ise %11.9 olup bizim çalışmamızda da %12.5 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda MRSA saptanan olguların tümü Wagner evrelemesine göre Evre 4'de yer almıştır. Çalışmamızın bulguları değerlendirildiğinde GRAM-pozitif bakterilerin ancak %12.5'inde MRSA izole edilmesi nedeniyle ampirik antibiyoterapinin MRSA suşlarını kapsamamasının gerekli olmadığı; sadece MRSA açısından daha önceden literatürde tanımlanmış olan risk faktörlerinin varlığında, Wagner sınıflamasına göre $\geq$ Evre 4 lezyon saptanırsa ve alınan kültürde MRSA izole edilirse tedavide bu mikroorganizmaları da kapsayacak ilaç eklenmesinin uygun olacağı sonucuna varılmıştır.

DAİ'larında etken mikroorganizmaların araştırıldığı özellikle de ülkemizden bildirilen çalışmalara bakıldığında, GRAM negatif bakteriler arasında *Pseudomonas* 'ın ilk sıralarda yer aldığı görülmektedir (37,76,78,79). Ancak bizim çalışmamızda izole edilen GRAM negatif etkenlerin sadece birini *Pseudomonas* oluşturmaktaydı. Literatürde sürüntü yöntemi ile alınan kültür sonuçları ile derin doku kültürü şeklinde alınan kültür sonuçları karşılaştırıldığında, sürüntü ile GRAM negatif mikroorganizmaların gerçek oranlarının tespitin yetersiz olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda tüm kültürler derin doku kültürü şeklinde

alınmış olup, *Pseudomonas* oranının düşük olması bununla ilişkili olabilir. Çalışmada etken üretilebilen olgu sayımızın kısıtlı olması bunun nedenlerinden biri olabilir. Ancak yine de DAİ'lu hastalarda olası etken spektrumunun değişebileceği dikkate alınmalı ve elde ettiğimiz bu ilginç sonuçlar yeni çalışmalar için yönlendirici olmalıdır.

DAİ'lu hastalarda çok sık olmamakla birlikte mantarlar etken olarak saptanabilir. Bunun için, ayakta veya tırnakta, DAİ gelişmeden önce bulunan mantar infeksiyonunun, en önemli risk faktörü olduğu belirtilmektedir(88). Kültüründe mantar üremesi olan olgularda, mevcut antimikrobiyal tedaviye yanıt alınamaması ve hastanın da tinea pedisi olması durumunda, mantar etken olarak kabul edilip antifungal tedavi düşünülmelidir(89). Ertuğrul ve ark.'larının yaptığı çalışmada *Candida spp.* oranı %0.5 olarak bulunmuştur(90). Bizim çalışmamızda da 2 olguda (%3.5) *Candida spp.* izole edilmiş olup, 1 olguda derin doku kültürü alınmasına rağmen, ampirik tedaviye yanıt iyi olduğu için kültür üremesi anlamlı kabul edilmemiştir.

DAİ'da nekrotik, gangrenle seyreden yaralarda anaeroblar etken olarak karşımıza çıkabilir(7). Son 20 yılda DAİ üzerinde yapılan birçok çalışmaya rağmen, DAİ'daki anaerobik patojenlerin gerçek sıklığı belirsizliğini korumaktadır. DAİ'nunda etken mikroorganizmanın alınan kültürde üretilmesi, kültürün alınma yöntemi, alınan numunenin türü, örneklerin mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırılma şekli ve laboratuvarında çalışılan metod gibi birçok parametreye bağlıdır. Yüzeysel sürüntü kültürleri, doku örneklerine kıyasla daha az duyarlılığa sahiptirler. İzolasyondaki en önemli zorluklardan biri de anaerobik atmosferi sürekli olarak korumaktır. Üreme şansının artırılması için numunelerin toplanmasından anaerobik inkübasyona kadar geçen süre en aza indirilmelidir(91). Alınan anaerob örnekler, anaerob transport besi yeri içinde, hava ile temas etmeden laboratuvara ulaştırılmalıdır (92). Laboratuvarında örnekler %5 koyun kanlı Schaedler agar ve Schaedler broth besi yerlerine ekilerek standart yöntemlerle çalışılır. Günümüzde 16s polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi daha yeni teknikler, standart kültür temelli tekniklerden daha çok anaerob bakteri izolasyonu sağlamaktadır (93). Saltoğlu ve ark. tarafından DAİ olan 455 hasta ile yapılan kapsamlı bir çalışmada alınan kültürlerinin %1'inden anaerob

mikroorganizma izole edilmiştir(37). Kandemir ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise izole edilen anaerob mikroorganizma oranı %1.9'dur(94).Bizim çalışmamızda ise anaerob etken izole edilememiş olup bunun sebebinin bahsedilen izolasyon zorlukları olduğu düşünülmüştür.

Daha önce geniş spektrumlu antibiyotik kullanan hastalarda GRAM-negatif etken izole edilme olasılığı yüksektir(95). Bizim çalışmamızda da GRAM pozitif etken üremesi olan DAI ataklarının %33.3'ünde daha önce antibiyotik kullanma öyküsü varken, GRAM negatif etken üremesi olan atakların %66.6'sında daha önce antibiyotik kullanma öyküsü vardı. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.009$). Elde ettiğimiz bu sonuca göre de önceden antibiyotik kullanma öyküsünün DAI'larında GRAM negatiflerin etken olma olasılığını artırdığı desteklenmektedir.

DAI'larının başlangıçtaki antibiyotik seçiminde özellikle sık karşılaşılan mikroorganizmaları kapsamasına özen gösterilmeli, enfeksiyonun ciddiyeti ve daha önceden hastanede yatmış olan hastalarda varsa hastanenin lokal duyarlılık sonuçları dikkate alınmalıdır(7). Çalışmamızda tüm DAI ataklarına, mikrobiyolojik örnekleme yapıldıktan hemen sonra ampirik antibiyotik tedavisi başlanmıştır. Hastalara başlanan ampirik tedaviler değerlendirildiğinde, tedavisine ampirik tedavi ile devam edilen 48 hastanın 34'ünde (%70.8) iyileşme saptanırken tedavi değişikliği yapılan 32 hastanın 19'unda (%59) iyileşme vardı.($p=0.02$). Bu sonuç, uygun ampirik antibiyotik tedavinin, hastaların prognozunda ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Başlangıçta seçilen antimikrobiyal ajanın, olası etkenle uyumlu olması, iyileşme şansını anlamlı düzeyde artırmaktadır.

Laboratuvar parametreleri DAI'da tedavi seçiminde, takibinde ve osteomiyelit tanısında yardımcıdır. Akıncı ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada CRP, ESH ve beyaz küre sayısındaki artışın, amputasyon riskindeki artış ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu tespit edilmiştir (96). Bizim çalışmamızda da amputasyon yapılan olgularda ortalama ESH değeri 80mm/saat saptanmış olup literatürle uyumlu olarak, sedimentasyon yüksekliği amputasyon için bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır.

DAİ'larına yaklaşımda, antibiyotik tedavisi ve yara bakımının yanında, infekte ülserle yapılacak erken cerrahi girişim, tedavinin çok önemli bir parçasıdır. Bu hastalarda uygulanacak cerrahi tedaviler, yumuşak dokuların basit debridmanından, majör amputasyona kadar uzanan geniş bir yelpazeyi kapsar(61).

Uygun antimikrobiyal tedavinin yanında, kaynaktan infeksiyonun kontrolünü sağlayacak olan uygun debridman, başarılı bir tedavinin olmazsa olmazıdır. Nitekim bizim çalışmamızda da antibiyoterapi ile aynı anda kaynak kontrolü sağlayan cerrahi tedavi uygulanan hastalarda iyileşme oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo XIV). Ülkemizde yapılan çalışmalara baktığımızda Yeşil ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 1998- 2008 yılları arasında başvuran 574 hastanın takiplerinde amputasyon oranı %37 olarak bildirilmiştir(78). Saltoğlu ve ark. tarafından 455 hasta ile yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada ise amputasyon oranı %27.6 olarak bildirilmiştir(37). Yine ülkemizde yapılan Durgun ve ark.'nın DAİ olan hastalarda yaptıkları çalışmada amputasyon oranı %33.3 bulunmuştur (97). Bizim çalışmamızda ise amputasyon oranı literatürle uyumlu olarak %33.75 saptanmıştır.

DAİ olan hastalarda amputasyon riskini arttıran faktörler diyabet yaşı, erkek cinsiyet, daha önce DAİ geçirme öyküsü, vasküler yetmezlik, sedimentasyon yüksekliği, osteomyelit varlığı olarak bildirilmektedir (27). Akçay ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, DAİ nedeni ile amputasyon yapılan olguların %94 ü Wagner evre 4 ve üzeri hastalar olarak bildirilmektedir (61). Bizim çalışmamızda da amputasyon oranı, evreler arasında anlamlı farklılık göstermekte olup, %92.6' sını evre 4 ve üzerindedir. Bizim çalışmamızda daha önce DAİ atağı geçirme öyküsü ile amputasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla birlikte amputasyon yapılanların %63'ünün 2 veya daha fazla atak geçirdiği saptandı. Çalışma grubumuzda, vasküler tutulumu olan olgular incelendiğinde, olmayanlara oranla literatürle uyumlu olarak amputasyon oranı anlamlı derecede yüksek bulundu(37). Bu nedenle DAİ'li hastalarda uygun girişimlerle yeterli kan dolaşımının sağlanması prognoz açısından önemlidir.

VI.SONUÇLAR

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar şu şekilde sıralanabilir:

1)Çalışmaya 45'i erkek, 68 hastanın 80 DAİ atağı dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 61.59 ± 11.93 yıl idi. Tip 1 DM'li hastaların sayısı 2, Tip 2 DM'li hastaların sayısı ise 66 idi. Verilerine ulaşılan 68 hastanın ortalama diyabet yaşı 16.7 ± 8 yıl idi.

2)Çalışmamızda başvuru anında 27 (%33.75) olgunun ilk atağı iken, 53 olgunun (%66.25) iki veya daha fazla atağı mevcuttu. İlk atağı olan olguların iyileşme oranı diğerlerine göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

3)Çalışmaya alınan olgular Wagner ve PEDIS sınıflamasına göre sınıflandırıldığında; Wagner 2 %16.2, Wagner 3 %30, Wagner 4 %47.5ve Wagner 5 ise %6.3 şeklinde tespit edildi.olup Wagner 3 ve üzerinde olan atak oranı %83.7 idi. PEDİS sınıflamasına göre ise çalışma grubumuzun dağılımı ise PEDİS 3 %92.5, PEDİS 5 %7.5 olarak saptandı.Osteomiyelit saptanan DAİ atakları incelendiğinde; atakların %94.7'sinin Wagner evre 3 ve üzeri olgularda olduğu tespit edildi.

4)Çalışmaya alınan 80 atağın tümünden mikrobiyolojik örnekleme yapıldı ve 24'ünden (%30) mikroorganizma izole edilmedi. Geri kalan 56 (%70) kültürden 56 etken izole edildi. Elde edilen izolatların 30 tanesi (% 53,6) GRAM-negatif bakteri, 24 tanesi (%42,9) GRAM-pozitif bakteri, 2 tanesi (%3.5) *Candida* spp idi. Anaerob etken izole edilemedi. En sık üreyen üç mikroorganizma; *S.aureus*, *Proteus spp* ve *E.coli* idi. Daha önceden antibiyotik kullanma öyküsünün GRAM negatif etken izole edilme olasılığını artırdığı tespit edildi.

5)Çalışmaya alınan 80 DAİ atağının 7 tanesinde cerrahi müdahaleye gerek görülmedi. Yetmiş üç atağa (%91.25) antibiyotik tedavisine ek olarak cerrahi tedavi uygulandı. Atakların 46'sı (%57.5) sadece cerrahi debridman ile; 15'si

(%18.75) önce cerrahi debridman ancak yeterli yanıt alınamaması nedeni ile takiben amputasyon ile; 12'si (%15) de başvuru sırasında hızla amputasyon ile tedavi edildi.

6)Tedavi takipleri sırasında 42 atakta (%52.5) medikal ve/veya cerrahi tedaviler ile iyileşme sağlandığı görüldü. Atakların 32'sinde (%40) ise mevcut enfeksiyon tablosunun gerilediği fakat diyabetik yaranın kapanmayıp yara bakımı ile takip edildiği saptandı. Toplam 80 atağın 3'ünde (% 3,75) mortalite görüldü.



VII.ÖZET

Amaç: Diyabetik ayak ülserleri ve takiben gelişen infeksiyonlar, DM’lu hastalardaki en önemli komplikasyonlardan biridir. Bu infeksiyonlar, travmatik olmayan ayak amputasyonlarının en sık sebebidir. Bu çalışmada, Afyon Kocatepe Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na DAİ tanısı ile başvuran hastaların demografik özelliklerinin belirlenmesi; etken mikroorganizmaların dağılımının saptanması ve ampirik antibiyotik tedavisinin uygunluğunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmanın prospektif olarak Mart 2015 ve Eylül 2016 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde gerçekleştirilmesi planlandı. Çalışmaya bu tarihler arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine başvuran ayak lezyonu $\geq$ PEDIS 3 ve $\geq$ WAGNER 2 olan DAİ hastalar dahil edildi. Hastaların demografik verileri, diyabetin tipi, PEDIS ve Wagner sınıflamasına göre diyabetik ayak evrelemesi, aldıkları tedaviler, laboratuvar parametreleri, kültür sonuçları ve tedavi sonuçları hazırlanan formlara kayıt edildi. Tüm hastalardan derin doku kültürü alınarak mikrobiyolojik örnekleme yapıldı. Hastaların aldıkları tedaviler ve prognozları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 68 hasta dahil edildi. Bu hastalarda saptanan 80 DAİ atağı değerlendirildi. Hastaların 45’i (%66.2) erkek, 23’ü (%33.8) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 61.59 ± 11.93 yıl idi. Olgular PEDIS sınıflamasına göre değerlendirildiğinde 74 (%92.5) hasta grade 3, 6 (%7.5) hasta grade 4 olarak sınıflandırıldı. Wagner sınıflamasına göre 13 (%16.2) hasta Wagner 2 , 24 (%30) hasta Wagner 3 , 38 hasta (%47.5) Wagner 4 ve 5 hasta (%6.3) Wagner 5 olarak sınıflandırıldı. Çalışmaya alınan 80 ataktan alınan örneklerde 30 (% 53,6) GRAM-(-) bakteri, 24 (%42,9) GRAM-(+) bakteri, 2 (%3.5) *Candida* spp olmak üzere toplam 56 (%70) bakteri izole edildi. En sık üreyen bakteriler ; *S.aureus* ($n=16, \%28.6$), *Proteus spp* ($n=9, \%16$), *E.coli* ($n=6, \%10$) idi. Atakların 73’ünde (%91.25) antibiyotik tedavisine ek olarak cerrahi tedavi uygulandı ve amputasyon oranı %33.75 olarak tespit edildi. Başlangıç ampirik antibiyotik tedavisinde

değişiklik yapılmayan hastalardaki iyileşme oranı, tedavi değişikliği yapılanlardan yüksek bulundu ($p=0.02$).

Sonuç: Çalışmamızda değerlendirilen DAI ataklarının %70'inde etken mikroorganizma izole edilmiş olup etkenlerin çoğu GRAM negatif bakteriler olarak saptanmıştır. Olası etkene uygun antimikrobiyal tedavi, hastaların iyileşme olasılığını arttırmaktadır. Bu nedenle bölgelere göre etken spektrumlarının belirlenmesi, buna göre uygun antibiyoterapi seçimi prognozun daha iyi olmasını sağlayacaktır.



VIII.ABSTRACT

Aim: Diabetic foot infections are one of the most important complications of diabetes mellitus. These infections are the most common cause of foot amputations. In this study we aimed determination of demographic data; detection of causative microorganism and evaluation of the appropriateness of empirical antimicrobial therapy in patients with diabetic foot infections who were admitted Afyon Kocatepe University Medicine Faculty Department of Infectious Disease and Clinical Microbiology with Diabetic foot infection.

Methods: This prospective study was planned in our clinic between March 2015 and September 2016. The inclusion criteria were the patients with DFI (Diabetic foot infections) classified with $\geq$ PEDIS 3 ve $\geq$ WAGNER 2. All patients' demographic data, diabetes type, diabetic foot staging according to PEDIS and Wagner classification, treatment modalities, laboratory parameters, cultures and treatment results were recorded. All patients' deep tissue cultures were taken and microbiological sampling was made.

Results: Eighty diabetic foot infection attacks detected in 68 patients were included in this study. Forty five patient was (%66.2) male and 23 patient was (%33.8) female. The mean age was 61.59 ± 11.93 (30-86) year. When patients were classified according to PEDIS 74 (%92.5) were grade 3, 6(%7.5) were grade 4. According to Wagner classification 13 patients(%16.2) were Wagner 2, 24(%30) patients were Wagner 3, 38 patients were (%47.5) were Wagner 4 and 5 patients were(%6.3) Wagner 5. In 80 diabetic foot infection attacks 56 bacteria ; 30(53.6%) GRAM(-) bacteria, 24 (42.9%) GRAM (+) bacteria, 2(3.5%) *Candida albicans* were isolated. The most common bacteria were *S. Aureus*(n=16, 28.5%), *Proteus spp*(n=9, 16%), *E. Coli*(n=6, 10%). Surgical treatment was applied in addition to antibiotic treatment in 73(91.25%) of the diabetic foot infection attacks

and amputation rate was found 33.75%. The healing was higher in the patients whom empirical treatment was not changed ($p=0.02$).

Conclusion: In this study, the causative mikroorganism was isolated 70% of the evaluated DFI attacks. Most of the isolates were GRAM (-) bacteria. Appropriate empirical antimicrobial therapy increases possibility of healing. For this reason, determination causative mikroorganism in DFI according to regions is important. So empirical antimicrobial therapy would be appropriate and prognosis will also be better.

Key words: Diabetic foot infection, amputation, Wagner classification, sedimentation

KAYNAKÇA

1. Reveles KR, Duhon BM, Moore RJ, Hand EO. Epidemiology of methicillin-resistant staphylococcus aureus diabetic foot infections in a large academic hospital : Implications for Antimicrobial Stewardship. PLoS One. 2016;11:1–8.
2. Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N. Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması. T.C. Sağlık Bakanlığı - Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. Ankara; 2006.
3. International Diabetes Federation. Idf Diabetes Atlas. Idf Diabetes Atlas. 2015;1–527.
4. Aydoğan Ü, Akbulut H DY. Diyabetik ayak. TAF Prev Med Bull. 2010;9:375–82.
5. Oksuz E, Malhan S, Sonmez B, Numanoglu Tekin R. Cost of illness among patients with diabetic foot ulcer in Turkey. World J Diabetes. 2016;7:462.
6. Wukich DK, Raspovic KM. What Role does function play in deciding on limb salvage versus smputation in patients. Plast Reconstr Surg. 2016;138:188–95.
7. Saltoglu N, Kılıçoğlu Onder, Baktıroğlu S, Osar-Siva Z, Aktas S, Altindas, et al. Diyabetik ayak yarasi ve infeksiyonunun tanisi, tedavisi ve önlenmesi: Ulusal uzlasi raporu. Klimik Derg. 2015;28:2–34.
8. Powers AC. “Diabetes mellitus.” In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson, JL LJ, editor. Harrison’s Principles of Internal Medicine. 17th editi. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 2275–304.
9. Bozkurt, F, Tekin R ÇM. Diyabetik ayak infeksiyonlarında tedavi yaklaşımı. Konuralp Tıp Derg. 2012;4:15–9.
10. Türkiye Diyabet Vakfı. Diabetes Mellitus Tanı, Sınıflama ve İzlem İlkeleri. 3. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2013. İstanbul; 2013. 17 p.
11. Eroğlu Altinova A, Yetkin I. Possible genetic factors associated with type 1 diabetes mellitus susceptibility. Marmara Med J. 2011;24:126–30.
12. Lee BK, Kim SW, Choi D, Cho EH. Comparison of age of onset and frequency of diabetic complications in the very elderly patients with Type 2 diabetes. Endocrinol Metab (Seoul, Korea). 2016;31:142–3.
13. Dağlı Ü. Diabetes mellitus’lu hastalarda eklem hareket kısıtlılığı ve kronik komplikasyonlarla ilişkisi. Türkiye Klin Tıp Bilim Derg. 1993;(13):60–2.

14. Top C, Yildiz S, Oncül O, Qydedi T, Cevikbaş A, Soyogul UG CS. Phagocytic activity of neutrophils improves over the course of therapy of diabetic foot infections. *J Infect.* 2007;55:369–73.
15. Sağlam H. Diyabet ve enfeksiyonlar. *Güncel Pediatr.* 2004;2:44–52.
16. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. 2004;39:885–910.
17. Fındıkçioğlu K, Demirtaş Y, Kandal S, Ayhan S, Latifoğlu O ÇC. Diabetik ayak yaralarına multidisipliner yaklaşım: Diabetik Ayak Konseyi. *Türk Plast Rekonstr Est Cer Derg.* 2005;13:119–22.
18. Özkara A, Aktürk M, Delibaşı T, Karaahmetoğlu S. Diyabetik ayaklı 84 hastada risk faktörlerinin incelenmesi. 2002;9:102–5.
19. Kalkan OF, Karakeçili F KA. Diyabetik ayağın fizyopatolojisinde diyabetik ayak enfeksiyonları. *Türkiye Klin J Endocrin-Special Top.* 2015;8:18–24.
20. Schaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes : a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20:90–5.
21. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJG, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clin Infect Dis.* 2012;54:132–73.
22. Jain AKC. A new classification of diabetic foot complications: a simple and effective teaching tool. *J Diabet Foot Complicat.* 2012;4:1–5.
23. Arsanjani Shirazi A, Nasiri M YL. Dermatological and musculoskeletal assessment of diabetic foot: A narrative review. *Diabetes Metab Syndr.* 2016;10:158–64.
24. Çapoğlu İ, Yenidünya MO, Ünüvar N. Diabetik ayağın değerlendirilmesi. *MJAU.* 2001;33:39–42.
25. Huang Y, Cao Y, Zou M, Luo X, Jiang Y, Xue Y, et al. A Comparison of Tissue versus Swab Culturing of Infected Diabetic Foot Wounds. *Int J Endocrinol.* 2016;20-3
26. Mutluoglu M, Uzun G, Turhan V, Gorenek L, Ay H, Lipsky BA. How reliable are cultures of specimens from superficial swabs compared with those of deep tissue in patients with diabetic foot ulcers? *J Diabetes Complications.* 2012;26:225–9.
27. Yesil S, Akinci B, Yener S, Bayraktar F, Karabay O, Havitcioglu H, et al. Predictors of amputation in diabetics with foot ulcer: Single center experience in a large Turkish cohort. *Hormones.* 2009;8:286–95.

28. Palestro CJ. Molecular imaging of diabetic foot infections. *Nükleer Tıp Semin.* 2016;95–103.
29. Eser Sanverdi S, Bilge Ergen F, Oznur A. Current challenges in imaging of the diabetic foot. *Diabet Foot Ankle.* 2012;3:1–15.
30. Oto M. Difficulties in differential diagnosis of diabetic foot osteomyelitis on behalf of clinical and laboratuary findings and expectations from nuclear medicine. *Nükleer Tıp Semin.* 2016;2:90–4.
31. Ertugrul BM, Ozturk B, Oncul O, Tulek N, Willke A, Sacar S, et al. A prospective, multi-center study: Factors related to the management of diabetic foot infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:2345–52.
32. Mutluoglu M, Sivrioglu AK, Eroglu M, Uzun G, Turhan V, Ay H, et al. The implications of the presence of osteomyelitis on outcomes of infected diabetic foot wounds. *Scand J Infect Dis.* 2013;45:497–503.
33. Malhotra R, Shu-Yi Chan C, Nather A. Osteomyelitis in the diabetic foot. *Diabet Foot Ankle.* 2014;5:1–8.
34. Johargy AK. Antimicrobial susceptibility of bacterial and fungal infections among infected diabetic patients. *J Pak Med Assoc.* 2016;66:1291–5.
35. Stanaway S, Johnson D, Moulik P, Gill G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation from diabetic foot ulcers correlates with nasal MRSA carriage. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;75:47–50.
36. Sivanmaliappan TS, Sevanan M. Antimicrobial susceptibility patterns of *Pseudomonas aeruginosa* from diabetes patients with foot ulcers. *Int J Microbiol.* 2011;2011(Article ID 605195,):1–4.
37. Saltoglu N, Yemisen M, Ergonul O, Kadanali A, Karagoz G, Batirel A, et al. Predictors for limb loss among patient with diabetic foot infections: An observational retrospective multicentric study in Turkey. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:659–64.
38. Chaudhry WN, Badar R, Jamal M, Jeong J, Zafar J, Andleeb S. Clinico-microbiological study and antibiotic resistance profile of *mecA* and *ESBL* gene prevalence in patients with diabetic foot infections. *Exp Ther Med.* 2016 Mar;11:1031–8.
39. Turhan V, Mutluoglu M, Acar A, Hatipoğlu M, Önem Y, Uzun G, et al. Increasing incidence of Gram-negative organisms in bacterial agents isolated from diabetic foot ulcers. *J Infect Dev Ctries.* 2013;7:707–12.
40. Kara Z, Ormen B, Turker N, Vardar I, Ural S, El S, et al. Clinical and bacteriological evaluation of diabetic foot infections. *Klimik Derg.* 2015;27:21–5.

41. Wijesuriya TM, Weerasekera MM, Kottahachchi J, Ranasinghe KNP, Dissanayake MSS, Prathapan S, et al. Proportion of lower limb fungal foot infections in patients with type 2 diabetes at a tertiary care hospital in Sri Lanka. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014 Jan;18:63–9.
42. Satman İ, Imamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S DN. Diyabetli hastalarda glisemik kontrol hedefleri. In: *Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2016*
43. Pendsey SP. Insulin in diabetic foot. *J Assoc Physicians India.* 2007;55:66.
44. Lipsky BA, Moran GJ, Napolitano LM, Vo L, Nicholson S, Kim M. A prospective, multicenter, observational study of complicated skin and soft tissue infections in hospitalized patients: clinical characteristics, medical treatment, and outcomes. *BMC Infect Dis.* 2012;12:227.
45. Kosinski MA, Lipsky BA. Current medical management of diabetic foot infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:1293–305.
46. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2011;52(3).
47. Sancak B. *Staphylococcus aureus* ve antibiyotik direnci. *Mikrobiyol Bul.* 2011;45:565–76.
48. Ozaras R. Daptomycin. *Klimik Dergisi/Klimik J.* 2010;23:35–8.
49. Eckmann C, Dryden M. Treatment of complicated skin and soft-tissue infections caused by resistant bacteria: value of linezolid, tigecycline, daptomycin and vancomycin. *Eur J Med Res.* 2010;15:554–63.
50. Majcher-Peszynska J, Haase G, Saß M, Mundkowski R, Pietsch A, Klammt S, et al. Pharmacokinetics and penetration of linezolid into inflamed soft tissue in diabetic foot infections. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64:1093–100.
51. Shorr AF. Epidemiology of staphylococcal resistance. *Clin Infect Dis.* 2007;45:171–6.
52. Lauf L, Ozsvár Z, Mitha I, Regöly-Mérei J, Embil JM, Cooper A, et al. Phase 3 study comparing tigecycline and ertapenem in patients with diabetic foot infections with and without osteomyelitis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;78:469–80.
53. Wong SCY, Tse H, Chen JHK, Cheng VCC, Ho P-L, Yuen K-Y. Colistin-Resistant Enterobacteriaceae carrying the *mcr-1* gene among patients in Hong Kong. *Emerg Infect Dis.* 2016;22:1667–9.
54. Powlson A, Coll A. The treatment of diabetic foot infections. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:949–63.

55. Hatipoglu M, Mutluoglu M, Turhan V, Uzun G, Lipsky BA, Sevim E, et al. Causative pathogens and antibiotic resistance in diabetic foot infections: A prospective multi-center study. *J Diabetes Complications*. 2016;30:910–6.
56. Lee C-R, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:55.
57. Bader MS. Diabetic foot infection. *Am Fam Physician*. 2008;78:71–9.
58. Tone A, Nguyen S, Devemy F, Topolinski H, Valette M, Cazaubiel M, et al. Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for nonsurgically treated diabetic foot osteomyelitis: A multicenter open-label controlled randomized study. *Diabetes Care*. 2015;38:302–7.
59. Setacci C, Sirignano P, Mazzitelli G, Setacci F, Messina G, Galzerano G, et al. Diabetic Foot: surgical approach in emergency. *Int J Vasc Med*. 2013;1–7.
60. Apelqvist JAP, Lepäntalo MJA. The ulcerated leg: when to revascularize. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28:30–5.
61. Akcay S, Satoglu I, Harman E, Kurtulmus A, Kazimoglu C. A retrospective analysis of amputation rates and comorbidity in patients with diabetic foot ulcer. *Med Sci*. 2012;1:331–40.
62. Stoekenbroek RM, Santema TB, Legemate DA, Ubbink DT, van den Brink A, Koelemay MJW. Hyperbaric oxygen for the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;47:647–55.
63. Fırat C, Aytekin AH, Erbatur S. Diabetik ayak sağaltımında vakum destekli kapama (VAC) metodu ve debridmanın birlikte etkinliği. *J Inonu Univ Med Fac*. 2012;19:132–7.
64. Ertugrul BM, Lipsky BA GUTIEGFSG for DFW. An assessment of intralesional epidermal growth factor for treating diabetic foot woundsthe first experiences in Turkey. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2017;107:17–29.
65. Arabloo J, Grey S, Mobinizadeh M, Olyaeemanesh A, Hamouzadeh P, Khamisabadi K. Safety, effectiveness and economic aspects of maggot debridement therapy for wound healing. *Med J Islam Repub Iran*. 2016;30:319.
66. Zukic E, Gojak R, Novakovic A, Gazibera B. Predictive role of preventive measures in preventing the progression of diabetic foot. *Mater Sociomed*. 2015;27:234–6.
67. Muller LMAJ, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AIM, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis*. 2005;41:281–8.

68. Al-Mahroos F, Al-Roomi K. Diabetic neuropathy, foot ulceration, peripheral vascular disease and potential risk factors among patients with diabetes in Bahrain: a nationwide primary care diabetes clinic-based study. *Ann Saudi Med.* 2007;27:25–31.
69. Humphrey AR, Dowse GK, Thoma K, Zimmet PZ. Diabetes and nontraumatic lower extremity amputations. Incidence, risk factors, and prevention--a 12-year follow-up study in Nauru. *Diabetes Care.* 1996;19:710–4.
70. Riaz M, Miyan Z, Zaidi SI, Alvi SFD, Fawwad A, Ahmadani MY, et al. Characteristics and outcomes of subjects with diabetic foot ulceration. *diabetes care.* 2012;35:63–63.
71. Arıkan Y, Kuzgun Ü, Sever C, Armağan R. Diyabetik ayak yarası olan hastalara multidisipliner yaklaşımda ortopedinin yeri. *Med Bull Şişli Etfal Hosp.* 2010;44:106–12.
72. Gershater MA, Löndahl M, Nyberg P, Larsson J, Thörne J, Eneroth M, et al. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia.* 2009 Mar;52:398–407.
73. Ozkan Y, Colak R, Demirdag K, Yıldırım MA, Özalp G KS. Diyabetik ayak sendromlu 142 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Türkiye Klin J Endocrin-Special Top.* 2004;2:191–5.
74. Costa RHR, Cardoso NA, Procópio RJ, Navarro TP, Dardik A, de Loiola Cisneros L. Diabetic foot ulcer carries high amputation and mortality rates, particularly in the presence of advanced age, peripheral artery disease and anemia. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2017;8–12.
75. Karaahmetoglu G. Diyabetik ayak enfeksiyonlu hastalarda sonlanım, mikrobiyolojik etkenlerin hasta üzerine etkisinin değerlendirilmesi. GATA Haydarpaşa Eğt. Hast. İstanbul Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Uzmanlık Tezi, İstanbul. 2015.
76. Moss SE, Klein R, Klein BE. The prevalence and incidence of lower extremity amputation in a diabetic population. *Arch Intern Med.* 1992;152:610–6.
77. Lipsky BA, Sheehan P, Armstrong DG, Tice AD, Polis AB, Abramson MA. Clinical predictors of treatment failure for diabetic foot infections: data from a prospective trial. *Int Wound J.* 2007;4:30–8.
78. Yesil S, Akinci B, Yener S, Bayraktar F, Karabay O, Havitcioglu H, et al. Predictors of amputation in diabetics with foot ulcer: single center experience in a large Turkish cohort. *Hormones.* 2009;8:286–95.
79. Frykberg RG, Armstrong DG, Giurini J, Edwards A, Kravette M, Kravitz S, et al. Diabetic foot disorders: a clinical practice guideline. *American*

College of Foot and Ankle Surgeons. J Foot Ankle Surg. 2000;39:1–60.

80. Örmən, Bahar; Türker N, Vardar İ, Coskun NA, Kaptan F, Ural S, El S TM. Diyabetik ayak infeksiyonlarının klinik ve bakteriyolojik değerlendirilmesi. Turkish J Infect. 2007;21:65–9.
81. Citron DM, Goldstein EJC, Merriam CV, Lipsky BA, Abramson MA. Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents. J Clin Microbiol. 2007;45(9):2819–28.
82. Ramakant P, Verma AK, Misra R, Prasad KN, Chand G, Mishra A, et al. Changing microbiological profile of pathogenic bacteria in diabetic foot infections: time for a rethink on which empirical therapy to choose? Diabetologia. 2011;54:58–64.
83. Al Benwan K, Al Mulla A, Rotimi VO. A study of the microbiology of diabetic foot infections in a teaching hospital in Kuwait. J Infect Public Health. 2012;5:1–8.
84. Ata N. Diyabetik ayak enfeksiyonları tedavisinde risk faktörleri ve mikrobiyolojik tanının önemi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hast ve Klin Mikrobiyoloji ABD Uzm tezi. 2009;
85. Perim MC, Borges J da C, Celeste SRC, Orsolin E de F, Mendes RR, Mendes GO, et al. Aerobic bacterial profile and antibiotic resistance in patients with diabetic foot infections. Rev Soc Bras Med Trop. 2015;48:546–54.
86. Emel Y. Enterobacter Türleri ve Diğer Gram Negatif Enterik Basiller. In: Topcu Willke Ayse, Söyletir Güner DM, editor. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul; 2017.
87. Chaubey M, Shenoy S. Occurrence of TEM, SHV and CTX-M β lactamases in clinical isolates of Proteus species in a tertiary care center. Infect Disord Drug Targets. 2017 Apr 25;
88. Bristow IR, Spruce MC. Fungal foot infection, cellulitis and diabetes: a review. Diabet Med. 2009 May;26:548–51.
89. Eckhard M, Lengler A, Liersch J, Bretzel RG, Mayser P. Fungal foot infections in patients with diabetes mellitus--results of two independent investigations. Mycoses. 2007;50 Suppl 2:14–9.
90. Ertugrul MB, Uyar Gulec G, Baktiroglu S, Corekli E, Ture M. The distribution of causative microorganisms in diabetic foot infection: Has there been any alterations? Klimik Derg. 2017;30:27–31.
91. Charles PGP, Uçkay I, Kressmann B, Emonet S, Lipsky BA. The role of anaerobes in diabetic foot infections. Anaerobe. 2015;34:8–13.
92. Murray PR. 16 - The Clinician and the Microbiology Laboratory A2 -

Bennett, John E. In: Bennet E, Dolin R BM, editor. Mandell , Douglass, and Bennet's Principles and Practice of Infectious Disease. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 191–223.

93. Ng LSY, Lee LK, Yeow SCS, Thean YT. Anaerobic culture of diabetic foot infections: Organisms and antimicrobial susceptibilities. *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37:936–9.
94. Kandemir O, Akbay E, Sahin E, Milcan A, Gen R. Risk factors for infection of the diabetic foot with multi-antibiotic resistant microorganisms. *J Infect*. 2007 May;5:439–45.
95. Motta RN, Oliveira MM, Dias AM, Forti AC, Carvalho CBM. Plasmid-Mediated Extended-Spectrum β -lactamase-producing strains of Enterobacteriaceae isolated from diabetes foot infections in a Brazilian Diabetic Center. *Braz J Infect Dis*. 2003;7:129–34.
96. Akinci B, Yener S, Yesil S, Yapar N, Kucukyavas Y, Bayraktar F. Acute phase reactants predict the risk of amputation in diabetic foot infection. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2011;101:1–6.
97. Durgun O, Durgun AG, Ersoy CÖ, Almacioğlu S, Karadayi D, Özkaya G, et al. Diyabetik ayak gelişmiş olgularda amputasyon gerekliliğini belirleyen faktörlerin retrospektif olarak incelenmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg*. 2012;38:59–62.