

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DİYABETİK AYAK ENFEKSİYONLU HASTALARDA
SÜRÜNTÜ KÜLTÜRÜ İLE DERİN DOKU KÜLTÜRÜNÜN
KARŞILAŞTIRILMASI VE
ANTİMİKROBİK DUYARLILIK DURUMU**

Dr. Sevgi YILMAZ

**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2017**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DİYABETİK AYAK ENFEKSİYONLU HASTALARDA
SÜRÜNTÜ KÜLTÜRÜ İLE DERİN DOKU KÜLTÜRÜNÜN
KARŞILAŞTIRILMASI VE
ANTİMİKROBİK DUYARLILIK DURUMU**

Dr. Sevgi YILMAZ

**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İlhan ÖZGÜNEŞ**

**ESKİŞEHİR
2017**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Sevgi YILMAZ'a ait 'Diyabetik ayak enfeksiyonlu hastalarda sürüntü kültürü ile derin doku kültürünün karşılaştırılması ve antimikrobik duyarlılık durumu' adlı çalışma jürimiz tarafından Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. İlhan ÖZGÜNEŞ
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Nurettin ERBEN
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK
Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ
Dekan

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimlerini ve tecrübelerini benimle paylaşarak, büyük bir emek ile yetişmemi sağlayan tüm hocalarıma ve çalışma ekibime saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Yılmaz, S. Diyabetik ayak enfeksiyonlu hastalarda sürüntü kültürü ile derin doku kültürünün karşılaştırılması ve antimikrobik duyarlılık durumu. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Tıpta Uzmanlık Tezi; 2017. Bu çalışmada diyabetik ayak enfeksiyonlu 40 hastanın sürüntü kültürü (SK) ile derin doku kültürü (DDK) arasındaki ilişkiye bakılarak, patojenlerin antimikrobik duyarlılıkları incelendi. 2015-2016 arasında, hastalardan lezyona uygun yöntemle sürüntü ve derin doku kültürü alındı. Üreme olan örneklerde mikrobiyolojik tanımlama yapıldı. Biyopsiden sonra başlanan ampirik antibiyoterapi mikrobiyolojik sonuçlara göre değerlendirildi ve gerekli olgularda tedavi değişikliği yapıldı. Çalışmanın istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics (V22.0) programı kullanılarak yapıldı. Çalışmadaki hastaların yaş ortalaması 58,9 yıl, ortalama diyabet süresi 16,7 yıl, ortalama kan şekeri 278,5 mg/dl olarak bulundu. Lezyonları topuk ve parmaklarda yoğunlaşan hastaların %35'ine amputasyon yapıldı. Wagner evre 2 ve üzeri çalışmaya alınan olguların %22,5'i evre 2, %57,5'i evre 3, %15'i evre 4, %5'i evre 5'ti. 25 (%62,5) hastada SK ile DDK'ünde aynı sonuçlar raporlandı. 26 (%65) hastanın SK, DDK'ündeki patojenleri içeriyordu. Monomikrobiyal üreme oranları aynı idi. Hem SK hem DDK'lerinde polimikrobiyal üreme oranı %12,5, patojen bakteri üremesi olan hasta başına düşen mikroorganizma sayısı 1,2 ve en çok izole edilen patojen *S. aureus* idi. DDK'ündeki stafilokoklar metisiline, *E. faecalis* suşları ampisiline ve tüm Gram (+) koklar vankomisine duyarlıydı. *Enterobacteriaceae* suşlarının hepsi meropeneme duyarlıydı. *A. baumannii* suşları amikasin ve imipeneme dirençli, kolistine duyarlıydı. *P. aeruginosa* suşlarının ise %40'ı meropeneme duyarlıydı. Sonuç olarak; uygun debritleme yapıldıktan sonra alınan SK sonuçlarıyla tedavi başlanabileceği, tedaviye yanıtız hastalarda DDK alınmasının ve ampirik antimikrobiyal tedavinin hastaların klinik ve tıbbi öyküsünün dikkate alınarak başlanılmasının uygun olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik ayak enfeksiyonu, sürüntü kültürü, derin doku kültürü

ABSTRACT

Yılmaz, S. Comparison of microbiological results of deep tissue culture and superficial swab culture in patients with diabetic foot infections and the status of antimicrobial susceptibility. Eskişehir Osmangazi University School of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, 2017. In this study; the relation between deep tissue culture (DTC) and superficial swab culture (SSC) in 40 patients with diabetic foot infections were analysed and the antimicrobial susceptibility status of the pathogens were evaluated. The cultures of deep tissue biopsy specimens and swab samples were collected simultaneously from all patients between 2016 and 2017. Positive cultures were identified microbiologically. Empirical antibiotic that is started after procedure was reevaluated according to microbiological results and treatment change was considered when necessary. Statistical analysis was performed with IBM SPSS Statistics V22.0. In this study, mean age was 58.9 years. Mean duration of diabetes was 16.7 years and mean blood glucose was 278.5 mg/dl. Patients' lesions were mostly on the heel and toes. 35% of the patients were undergone amputation. Wagner grade ≥ 2 wounds were included to the study. 22.5% of these wounds were grade 2 while 57.5% was grade 3 and 15% was grade 4. The percentage of grade 5 wounds were 5%. The same microbiological results were reported in 25 (62.5%) patients' SSC and DTC. Superficial swab culture of 26 (65%) patients was including the pathogens in DTC. Monomicrobial infection rates were the same. Polymicrobial infection rate in both SSC and DTC was 12.5% and *S. aureus* was the most commonly isolated pathogen. The average number of isolates per culture positive sample was 1.2. *Staphylococci* were sensitive to methicillin, *E. faecalis* species were sensitive to ampicillin, all Gram-positive cocci were sensitive to vancomycin in the DTC. Meropenem was efficient against *Enterobacteriaceae* family. *A. baumannii* species were sensitive to colistin, but resistant to amikacin and imipenem. 40% of *P. aeruginosa* species were sensitive to meropenem. In conclusion, our data shows that treatment could be started according to the result of superficial swab culture that is taken after debridement surgery. If the patient is unresponsive to treatment, DTC should be taken. Empirical antimicrobial therapy should be started considering patients' medical history and clinical examination.

Key Words: Diabetic foot infections, superficial swab culture, deep tissue culture.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Diyabetin Epidemiyolojisi ve Küresel Etkileri	3
2.2.Diyabetin Sınıflaması	4
2.3.Diyabetin Fizyopatolojisi	5
2.4.Diyabetin Patogenezi	6
2.5.Diyabetin Tanısı	7
2.6.Diyabet Taraması	8
2.7.Diyabetin Klinik ve Laboratuvarı	9
2.8.Diyabetin Komplikasyonları	10
2.8.1.Diyabetik Ketoasidoz	11
2.8.2.Hiperosmolar Non-Ketotik Koma	12
2.8.3.Diyabetik Retinopati	12
2.8.4.Diyabetik Nefropati	13
2.8.5.Diyabetik Nöropati	14
2.8.6.Diyabetik Makroanjiopati	15
2.8.7.Diyabet ve Enfeksiyon	16
2.9.Diyabetin Tedavisi	18
2.10.Diyabetik Ayak ile İlgili Genel Bilgiler	18
2.10.1.Diyabetik Ayağın Epidemiyoloji	19
2.10.2.Ayak Anatomisi	19
2.10.3.Diyabetik Ayağın Etyopatogenezi	20
2.10.4.Diyabetik Ayağın Fizyopatolojisi	21

	Sayfa
2.10.5.Diyabetik Ayak Ülserinde Nöropatinin Rolü	23
2.10.6.Diyabetik Ayak Ülserinde Vaskülopatinin Rolü	26
2.10.7.Diyabetik Ayak Ülserinde Kollajenin Non-enzimatik Glikolizasyonu	27
2.10.8.Diyabetik Ayak Ülserinde Deri Lezyonlarının Rolü	27
2.10.9.Diyabetik Ayak Ülserinde İmmünopati	28
2.10.10.Diyabetik Ayak Ülserinde Enfeksiyon Gelişimi	28
2.10.11.Diyabetik Ayak Yaralarında Sınıflama	31
2.10.12.Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında Tanı	38
2.10.13.Diyabetik Ayakta Osteomyelit	40
2.10.14.Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Etkenler	43
2.10.15.Diyabetik Ayağın Tedavisi	45
2.10.16.Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında Adjuvan Tedaviler	55
2.10.17.Diyabetik Ayakta Kullanılan Yara Örtüleri	59
2.10.18.Diyabetik Ayakta Cerrahi Tedavi	61
3.GEREÇ VE YÖNTEM	63
4.BULGULAR	68
4.1.Çalışma Hastalarının Özellikleri	68
4.2.Risk Faktörleri ve Komplikasyonlara Ait Bulgular	71
4.3.Diyabetik Yara ile İlgili Bulgular	74
4.4.İzole Edilen Mikroorganizmalar ile İlgili Bulgular	76
4.5.Uygulanan Tedavi ile İlgili Bulgular	83
5.TARTIŞMA	86
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	97
KAYNAKLAR	99

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABI	Ankle-Brachial İndeks
ADA	American Diabetes Association
AFR	Akut Faz Reaktanları
APG	Açlık Plazma Glukozu
ATPaz	Adenozin Trifosfataz
BAG	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
BMI	Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)
CRP	C-Reaktif Protein
DAE	Diyabetik Ayak Enfeksiyonu
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial (Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması)
DDK	Derin Doku Kültürü
DKA	Diyabetik Ketoasidoz
DM	Diyabetes Mellitus
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
EMB	Eozin Metilen Blue
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDA	Food And Drug Administration (Amerikan İlaç Dairesi)
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GSBL	Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz
HbA1C	Hemoglobin A1C
HBO	Hiperbarik Oksijen Tedavisi
HDL	Yüksek Dansiteli Protein
HLA	Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)

IDSA	Infectious Diseases Society of America
KNS	Koagülaz Negatif Stafilokok
LADA	Latent Autoimmune Diabetes Of Adult
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MDRSA	Multi-drug Rezistans <i>S. aureus</i>
MİK	Minimal İnhibitor Konsantrasyon
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRSA	Metisilin Dirençli <i>S. aureus</i>
MSKNS	Metisilin Duyarlı Koagülaz Negatif Stafilokok
MSSA	Metisilin Duyarlı <i>S. aureus</i>
NADPH	Nikotin Adenin Dihidrofosfohidrojenaz
OAD	Oral Anti-Diyabetik
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
Pa CO2	Parsiyel CO2 Basıncı
PEDIS	Perfusion, Extent / Size, Depth / Tissue loss, Infection, Sensation
pH	Potential of Hydrogen
PRP	Platelet Rich Plazma (Plateletten Zengin Plazma)
PTA	Perkütan Transluminal Anjiyoplasti
S (AD) SAD	S(size), A(area), D(depth), S(sepsis), A(arteriopathy), D(denervation)
SINBAD	Site, Ischemia, Neuropathy, Bacterial Infection, Depth
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndromu
SK	Sürüntü Kültürü
TBI	Toe-Brachial İndeks
Tc PO2	Transkutanöz O2 Basıncı
TEMED	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG	Trigliserid
UDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
US	Ultrasonografi
VRE	Vankomisine Dirençli Enterokok
YDE	Yumuşak Doku Enfeksiyonu

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Ayaktaki Kompartmanlar	19
2.2. Diyabetik Ayak Fizyopatolojisi	22
2.3. Diyabetik Ayakta Görülebilen Ayak Deformiteleri	25
2.4. Diyabetik Ayakta Wagner Evreleri	31

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri	8
2.2. Diyabette Beklenen Enfeksiyon ve Etkenleri	17
2.3. Diyabetli Erişkinlerde Tedavi Hedefleri	18
2.4. Diyabetik Ayakta Wagner Evrelemesi	31
2.5. Teksas San Antonio Üniversitesi Diyabetik Ayak Sınıflaması	33
2.6. S(AD) SAD Sınıflandırması	34
2.7. SINBAD Diyabetik Ayak Sınıflaması	34
2.8. BRODSKY Diyabetik Ayak Sınıflaması	37
2.9. WS. Joseph Diyabetik Ayak Sınıflaması	37
2.10. Gibbons ve Eliopoulos Diyabetik Ayak Sınıflaması	37
2.11. IDSA ve PEDIS Diyabetik Ayak Sınıflaması	38
2.12. Metisilin Dirençli <i>S. aureus</i> İçin Risk Faktörleri	44
2.13. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz İçin Risk Faktörleri	44
2.14. Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında Önerilen Tedavi Süreleri	54
2.15. Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında Önerilen Antibiyotikler	55
4.1. Çalışma Hastalarının Özellikleri	69
4.2. Risk Faktörleri ve Komplikasyonların Wagner Evrelerine Göre Kıyaslaması	71
4.3. Risk Faktörleri ve Komplikasyonların Diyabet Yaşına Göre Kıyaslaması	72
4.4. Glukoz, Hb A1C, BMI ve Diyabet Yaşı Gruplarının Wagner Evrelerine Göre Kıyaslaması	73
4.5. Glukoz, HbA1C, BMI ve Diyabet Yaşı Ortalamalarının Wagner Evrelerine Göre Kıyaslanması	74
4.6. Diyabetik Ayak Yaralarının Oluşum Süresinin ve Osteomyelit Varlığının, Wagner Evrelerine Göre Kıyaslaması	74
4.7. Başvurudaki Akut Faz Reaktanlarının Wagner Evrelerine Göre Kıyaslaması	75
4.8. Osteomyelitin Başvuru Sırasındaki Akut Faz Reaktanları ile İlişkisi	75
4.9. Başvuru Anındaki Akut Faz Reaktanlarının Diyabetik Ayak Takibi ile İlişkisi	76

	Sayfa
4.10. Sürüntü Kültürü İle Derin Doku Kültüründe Üreyen Mikroorganizmaların Karşılaştırılması	77
4.11. Sürüntü Kültüründeki Üremelerin Wagner Evrelerine Göre Dağılımı	78
4.12. Sürüntü Kültüründeki Patojenlerin Wagner Evrelerine Göre Dağılımı	78
4.13. Derin Doku Kültüründeki Üremelerin Wagner Evrelerine Göre Dağılımı	79
4.14. Derin Doku Kültüründeki Patojenlerin Wagner Evrelerine Göre Dağılımı	79
4.15. Derin Doku Kültüründeki Gram (+) Koklarda Duyarlılık Durumu	80
4.16. Derin Doku Kültüründeki Fermentatif Gram (-) Bakterilerde Duyarlılık Durumu	81
4.17. Derin Doku Kültüründeki Non-Fermentatif Gram (-) Bakterilerin Duyarlılık Durumu	82
4.18. Diyabetik Ayak Takibinin Wagner Evreleri ile İlişkisi	83
4.19. Diyabetik Ayak Takibinin Risk Faktörleri ve Komplikasyonlarla İlişkisi	83
4.20. Sigara Kullanımının Risk Faktörleri ve Komplikasyonlarla İlişkisi	84
4.21. Akut Faz Reaktanlarının Tedavi Altındaki Takipleri	85

1. GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM) hasta olan birey, ailesi ve toplum üzerinde sosyal yönden olumsuzluklara neden olan ve ülkelerin sağlık giderlerinde ciddi bir yük oluşturan küresel bir sorundur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1980 yılında 108 milyon olan erişkin diyabetli nüfusun 2014 yılında 422 milyona ulaştığını bildirmektedir (1). Uluslararası Diyabet Federasyonu'na (UDF) göre ise bu rakam 2040 yılında 642 milyona ulaşacaktır (2). Türkiye'de ise 1998 yılında erişkin nüfusunun %7,2'sinde görülen diyabet, 2010 yılında %13,7'ye yükselmiştir ve bu rakamın 7 milyon kadar olduğu belirlenmiştir (3).

DM birincil patoloji yanında diyabete sekonder komplikasyonlar nedeniyle de önemli bir sağlık sorunudur. Diyabetik ayak yaraları da bu komplikasyonlarda önemli bir yere sahiptir. Diyabetik ayak problemi olan hastalarda enfeksiyon gelişimi hastaneye yatış nedenlerinin en başında gelmekte, yatan hastaların yatış süresini uzatmakta, dolayısıyla tedavi giderlerinde belirgin artışlara neden olmaktadır. Ayrıca enfeksiyon gelişimiyle diyabetik hastalardaki ekstremitte amputasyonları arasında çok yakın bir ilişki vardır. Diyabetik ayak ülserleri tüm amputasyonların %25-90'ından sorumlu tutulmaktadır. Diyabetli kişilerde alt ekstremitte amputasyon relatif riski diyabetli olmayan kişilere göre 15 kat daha yüksektir (4). Çoğu gelişmiş ülkede diyabetli kişiler arasında yıllık ayak ülseri insidansı yaklaşık %2'dir. Bu ülkelerde diyabet travmatik olmayan amputasyonların en yaygın nedenidir ve diyabetlilerin yaklaşık yarısı bacak amputasyonu nedeniyle acı çekmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise ayak ülserleri ve amputasyonları ne yazık ki daha yaygındır. Sıklıkla yoksulluk, sanitasyon ve hijyen eksikliği ve yalınayak yürüme diyabetik ayak hasarının etkisini arttırmaktadır (5). Dahası dünyada diyabetli kişilerin sayısının artmasıyla diyabetle ilişkili ayak sorunlarının yükünün artacağı özellikle tip 2 diyabet tanısı konulduğunda en az on kişiden birinde ayak hasarı için risk faktörünün bulunacağı ön görülmektedir (5). Sağlık Bakanlığının verilerine göre ülkemizde yılda 12000 civarında amputasyon yapılmakta, bunların çoğunluğunu da diyabete bağlı amputasyonlar oluşturmaktadır (6).

Diyabetik ayak enfeksiyonları diyabeti olan hastalarda nöropati ve iskemi zemininde oluşan ülserlere enfeksiyon eklenmesi ile oluşur ve bu tabloyu gangren ve amputasyon izler. Ancak ülser oluşmadan önce uygun önlemlerin alınması, ülser ve

enfeksiyon oluştuktan sonra da uygun bakım ve medikasyonun sağlanması ile diyabetik ayak enfeksiyonlarını kontrol altına almak mümkündür. Bu aşamada gerek uygun tedavinin zamanında yapılabilmesi gerekse sıklıkla yapılan uygunsuz ve yanlış antibiyotik kullanımından mümkün olduğunca kaçınılabilmesi amacıyla mikrobiyolojik inceleme son derece önemlidir. Yara yüzeyinden veya yüzey ile ilişkili kısımlardan alınan sürüntü örneklerinde üreyen bakteriler çoğunlukla yüzeyel kolonizasyonu yansıttığından enfeksiyon etkenini belirleyebilme açısından çoğu kez yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle mikrobiyolojik açıdan ideal yöntem, derin doku biyopsi örneği alınmasıdır.

Diyabetik ayak enfeksiyonu olan bir hastada antibiyotik tedavisi seçimi sırasında yaranın durumuna, enfeksiyonun ciddiyetine, ekstremitayı tehdit edip etmediğine ve uygun şartlarda alınmış örneğin kültür ve duyarlılık sonuçlarına bakılır. Bununla birlikte, bu tür enfeksiyonların tedavisine, yumuşak dokudaki enfeksiyon hızla derin dokulara yayılabildiğinden kültür ve duyarlılık sonuçlarının belli olmasını beklemeden ampirik olarak başlanabilir (7,8).

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda diyabetik ayak enfeksiyonu tanısı konan hastaların demografik özellikleri, yeni bir takip formu oluşturmayı ve bu formun yeterliliği, bu hastalarda uygun ve doğru teknikle alınan sürüntü kültürü ile derin doku kültüründe saptanan etkenlerin karşılaştırılması ve bu etkenlerin direnç durumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Elde edilecek sonuçlar diyabetik ayak enfeksiyonlarında tedavi yaklaşımımızın belirlenmesinde yol gösterici olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Diyabetes mellitus, insülin salgılanmasındaki bozukluklardan kaynaklanan ve klinikte hiperglisemi ile seyreden bir karbonhidrat metabolizması hastalığıdır (9). Genetik, çevresel ve yaşam tarzı değişikliklerinin birleşimi ile ortaya çıkan, insülin salgılanmasının kısmi ya da mutlak azlığı veya salgılanan insüline periferik direnç gelişimi ile karakterize bir tablodur. DM ile ilişkili olarak gelişen metabolik düzensizlikler sonucunda birçok organda sekonder patofizyolojik değişiklikler oluşmaktadır. Diyabet Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) son dönem böbrek yetmezliğinin, non-travmatik alt ekstremitte amputasyonlarının ve erişkin körlüğünün önde gelen nedenlerindedir. Aynı zamanda kalp-damar hastalıkları ve serebral hastalıklara da zemin hazırlar. DM'un insidansındaki dünya çapındaki bu artış gelecekte önemli bir morbitide ve mortalite nedeni olacağını göstermektedir (10,11). ABD'de erişkinlerdeki diyabet prevalansı yaklaşık 30,2 milyon (erişkinlerin %12,2) civarındadır (12,13). Türkiye de ise erişkin diyabet prevalansı 2010 yılında %13,7'ye yükselmiştir ve bu rakam 7 milyon civarındadır (3).

2.1. Diyabetin Epidemiyolojisi ve Küresel Etkileri

Diyabet prevalansı dünya genelinde son iki dekatta dramatik olarak yükselmiştir. Diyabetli sayısı 1985 yılında 30 milyon iken, bu rakam 2013 yılında 382 milyona yükselmiştir. UDF'nun görüşüne göre 2035 yılında 592 milyona yükselecektir. Hem tip 1, hem tip 2 diyabetin ikisinin birden artmasına rağmen, yaşlı nüfusun artması, obezite, endüstrileşmeye bağlı olan fiziksel inaktivite nedenli tip 2 diyabet daha fazla artmaktadır. Yüksek diyabet prevalansı olan 10 ülkede, 2013 yılında 20-79 yaş arası diyabet prevalansı %23'ten %37'ye yükselmiştir. Diyabetli kişilerin %80'i gelir düzeyi düşük ve orta olan ülkelerde yaşamaktadır. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'nin tahminine göre ABD popülasyonunun %9,3'ü diyabetlidir.

Diyabet her yaşta görülebilmektedir ve kadın-erkek arasında benzer oranlardadır. Ancak her iki tip için dikkate değer coğrafi farklılıklar mevcuttur. Tip 1 diyabet İskandinav ülkelerinde daha fazla görülürken, Pasifik kıyısında 20-30 kat daha az görülür. Kuzey Avrupa ve ABD'de orta miktarda görülür. Tip 1 diyabetteki bu farklılık, farklı coğrafik bölgelerdeki etnik gruplardaki farklılığa bağlanmaktadır. Tip 2 diyabet ya da onun öncüsü olan bozulmuş glukoz toleransı prevalansı bazı Pasifik

adalarında ve Orta Doğu'da en yüksek, Hindistan ve ABD gibi ülkelerde orta düzeydedir. Bu değişkenlik muhtemelen çevresel, genetik ve kişisel faktörlere bağlıdır. Asya'da diyabet prevalansı hızla artmaktadır, diyabet fenotipi ise ABD ve Avrupa'ya göre biraz farklı görülmektedir. Daha genç yaşta ve vücut kitle indeksi (BMI) daha düşük kişilerde, visseral yağlanması fazla ve insülin salgılaması az olan diyabetliler görülmektedir (10).

Diyabet mortalitenin majör nedenlerinden olup 2010 yılında ABD'de ölüm nedenleri arasında 7. sırada yer almıştır. Son tahminlere göre 2013 yılında dünya genelindeki ölümlerin %8'inden (5,1 milyondan) ve sağlık hizmeti harcamalarının %11'inden (548 milyar dolarının) diyabetin sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde ise Sosyal Güvenlik Kurumunun verilerine göre 2012 yılında diyabet hastalığının maliyeti 10 milyar TL'dir (6).

2.2. Diyabetin Sınıflaması

Diyabetin kaynağı ve patogenezi aydınlatıldıkça sınıflandırmada ilerlemeler olmuştur. Sınıflandırmalar 1979'dan beri yapılmakla birlikte 2014'te, American Diabetes Association (ADA) tarafından diyabetin etyolojik sınıflandırması yapılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre diyabetin en sık görülen formları tip 1 ve tip 2 diyabettir (10):

-Tip 1 diyabet, en sık çocukluk ve genç erişkin yaşlarda gelişen ve insülin eksikliğinden kaynaklanan bir hastalık olarak tanımlanır (14). Tüm diyabetlilerin yaklaşık %5-10'unu oluşturmaktadır. Genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görülür. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin (TEMED) 2016'da yayınlanan klavuzunda son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen 'Latent otoimmün diyabet' (LADA: Latent autoimmune diabetes of adult) formunun, çocukluk çağı (15 yaş altı) tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. Hiperglisemiye ilişkin ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı, yorgunluk gibi semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. Diyabetik ketoasidoz koması, hipoglisemi gibi akut komplikasyonların çok yaşandığı diyabet tipidir. Hastalar sıklıkla düşük ya da normal vücut ağırlığındadır. Bununla beraber, son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hâkim tip 2 diyabete benzeyen, kilolu/obez

kişilerde görülen ve 'Duble diyabet', 'Hibrid diyabet', 'Dual diyabet' veya 'Tip 3 diyabet' olarak adlandırılan tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır (15).

Pankreas adacıklarındaki beta (β) hücrelerinin selektif yıkımı sonucunda ortaya çıkan, yavaş gelişen bir otoimmünite mevcuttur. Uzun süren bir aktif otoimmünite fazı, ilerleyici β hücre kaybı ve insülin sekresyonunda azalma ile karakterizedir (16).

-Tip 2 diyabet ise sıkça erişkin yaşta başlar, ancak TEMD 2016 klavuzuna göre obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk ve adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır. İnsülin bağımsız veya insüline dirençli diyabet olarak anılır (14). Tüm diyabetlilerin %90-95'ini tip 2 diyabetliler oluşturmaktadır. Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur ve hastalar sıklıkla obez ya da kiloludur. Hastalık sinsi başlangıçlıdır; bu yüzden başlangıçta ketoasidoza yatkın değildir, ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya beta hücre rezervinin azaldığı dönemlerde ketoasidoz görülebilir. Hastalar genellikle bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme gibi kronik komplikasyonlar nedeniyle başvurur (15).

Tip 1 DM'da β hücre hasarı, genellikle mutlak insülin eksikliğine neden olurken, tip 2 DM'da insülin direncinin fazla, insülin sekresyon kusurunun az veya insülin sekresyon kusurunun fazla, insülin direncinin az olduğu tablolar görülür (17).

2.3. Diyabetin Fیزیopatolojisi

DM'daki patolojik olaylar, insülin eksikliğine bağlı üç büyük etki oluşturur:

1. Kan glukoz düzeyi 300-1200 mg/dl arasıdayken vücut hücrelerinin glukozdan yararlanma oranı düşer.
2. Yağ depolarında yağ mobilizasyonunun artması, vasküler duvarda lipidlerin birikimi ve ateroskleroz riskinin artmasıyla anormal yağ metabolizması oluşur.
3. Dokulardan protein yıkılımı artar.

Diğer bazı fizyopatolojik problemler ise:

-İdrarda glukoz kaybı: Böbrek tübüllerine glomerüler filtrasyon için giren glukoz 225 mg değerine ulaştığında veya kan glukozu 180 mg/dl olduğunda, böbrekler glukozu reabsorbe edemez ve idrarla atılmaya başlar.

-Kan glukoz seviyesinin yüksekliğine bağlı dehidratasyon etkisi: Kan glukoz düzeyi çok yükseldiğinde, hücre dışı osmotik basınç artarak hücre içinden hücre dışına suyun osmotik transferiyle glukozüriye bağlı osmotik diürez sonucu hem hücre içi hem de hücre dışı sıvı azalarak sürkületör şok tablosu oluşur.

-Metabolik asidozun etkisi: Glukozun hücre içine alınma yetersizliğinde, vücut enerji kaynağı olarak yağları kullanarak vücut sıvılarında asetoasetik asit ve betahidroksibütirik asit oranını artırıp metabolik asidoz oluşturur. Keto asitler ve sodyum idrarda atılmaya başlar. Sodyum hidrojenle yer değiştirerek asidozu daha da artırır. Kompansasyon amacıyla, hücre dışı sıvıdaki bikarbonat azlığına işaret eden, karbondioksiti atmak için hızlı ve derin soluma yani kussmoul solunumu başlar. Kontrolsüz ciddi diyabetlilerde saatler içinde asidotik koma ve ölüm gerçekleşebilir.

-Diyabetteki diğer semptomlar: Diyabetin erken semptomları poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı ve astenidir. Poliüri, glukozun böbrek tübüllerinde oluşturduğu osmotik diürez ile oluşur. Polidipsi, poliürinin oluşturduğu dehidratasyon sonucudur. Kilo kaybı ve polifaji, hücrelerin glukozdan yararlanamamalarıyla oluşur. Asteni ise vücut proteinlerinin azalmasına bağlı meydana gelir (18).

2.4. Diyabetin Patogenezi

Tip 1 diyabette mutlak insülin eksikliği vardır. Genetik yatkınlığı olan bireyler doğumda normal beta hücre kitlesine sahipken, gelişen yıkıma sekonder beta hücrelerini aylar-yıllar içinde kaybetmeye başlarlar. Bu sürecin enfeksiyöz veya çevresel bir uyarı ile tetiklendiği ve beta hücrelerine spesifik bir molekül ile devam ettirildiği düşünülmektedir. Bu dönemde hastalar asemptomatik ve öglisemiktir. Sonrasında beta hücre kitlesi azalmaya başlar ve normal glukoz toleransı devam ettirilmekle birlikte insülin sekresyonu progresif olarak bozulur. Bu uzun latent dönem %80-90 oranına varan beta hücre kaybının yansıması olan hiperglisemiyle son bulur (19). Pankreas beta hücrelerindeki bu yıkım oto-immün tahribattan kaynaklanıyorsa tip 1A diyabet olarak adlandırılır ve tüm tip 1 diyabetlilerin %90'ında görülür. Adacık hücre antikoları ya da diğer adacık hücre oto-antikolarının serumda tespit edilmesi tip 1A DM ya da immün ilişkili DM tanısını koymada yardımcı olabilir (20). Ancak pankreas oto-antikolarının yokluğu tip 1 DM tanısını ekarte ettirmez. Mutlak insülin eksikliği olan bazı hastalarda beta hücre yıkımını açıklayan herhangi bir neden ya da

oto-antikor tespit edilememiştir. Bu tablo da tip 1B DM ya da idiyopatik DM olarak adlandırılmaktadır ve tüm tip 1 diyabetli hastaların %10'unu oluşturmaktadır (21).

Tip 2 diyabet insülin salgılanmasındaki göreceli bozukluk ve insülin direnci ile karakterize hiperglisemi tablosudur. Oluşumunda üç patofizyolojik anormallik söz konusudur: İnsülin sekresyonunda bozulma, periferik insülin direnci ve aşırı hepatik glukoz üretimi. Obezite, tip 2 diyabetle ilişkili olarak yaygın görülen bir hastalıktır. Tip 2 diyabet prevalansının sedanter yaşam ve obezite ile bağlantılı olarak son on yılda endişe verici düzeyde arttığı gözlenmektedir (10). Obeziteyle ilişkili insülin direnci, tip 2 diyabette genetik olarak belirlenen insülin direncini arttırmaktadır. Adipositler insülin sekresyonu, insülin etkisi ve vücut ağırlığı gibi süreçleri ayarlayan bazı biyolojik ürünleri sekrete ederler ve insülin direnci gelişimine katkıda bulunabilirler. İnsülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemi ilerledikçe, pankreas adacıkları hiperinsülinemik durumu sürdürülemezler. Sonrasında postprandiyal glukoz düzeyinde yükselme ile karakterize bozulmuş glukoz toleransı gelişir. İnsülin sekresyonunda artan azalma ve hepatik glukoz üretiminde artış, açlık hiperglisemisi ile birlikte aşikâr diyabete yol açar ve en sonunda β hücre yetersizliği ortaya çıkar (10,21).

Ayrıca tip 2 diyabet genellikle yüksek tansiyon, yüksek Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL) düzeyi, düşük Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) düzeyine eşlik eder ve bunlar kardiyovasküler hastalık riskini artırır. Bu klinik durumların bir arada bulunması metabolik sendrom olarak adlandırılır. İnsülin direncine karşı oluşan hiperinsülinemi bu anormalliklerin oluşumunda önemli rol oynayabilir. Artan serbest yağ asitleri, inflamatuvar sitokinler ve oksidatif faktörler metabolik sendromun tip 2 diyabetin ve onların oluşturduğu kardiyovasküler komplikasyonların patogenezinde de rol oynarlar (22).

2.5. Diyabetin Tanısı

Glukoz toleransı açlık plazma glukozuna (APG) göre, normal glukoz dengesi, DM ve bozulmuş glukoz dengesi olarak 3 gruba ayrılır. APG ≤ 100 mg/dl, oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2.saatteki plazma glukozu ≤ 140 mg/dl ve Glikolize Hemoglobin (Hb A1C) $< 5,7$ olması, normal glukoz toleransını gösterir. Diyabet tanısı ise; poliüri, polidipsi ve zayıflama gibi, diyabetin klasik semptomlarını gösteren bir kişide, herhangi bir zamanda bakılan plazma şekerinin 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/L) veya üzerinde olması, en az sekiz saatlik açlıktan sonra bakılan plazma şekerinin 2 kez

126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/L) veya üzerinde olması, Hb A1C \geq %6,5 olması veya 75 gr glukoz ile uygulanan OGTT sonrası 2. saatteki plazma şekerinin 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/L) ve üzerinde olması ile konulur (9,10). DM tanısı konulamayan, ancak glukoz düzeyi de normal olmayan bir grup mevcuttur. Bozulmuş glukoz dengesi, bozulmuş açlık glukozu (BAG) (APG:100-125 mg/dl arasındadır), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) (OGTT sonrası 140-199 mg/dl arasındadır) ve HbA1C %5,7-6,4 olanları içerir. Bu grup prediyabet grubuna girer ve bunlarda diyabet gelişme riski nispeten daha yüksektir. Benzer şekilde kardiyovasküler hastalık, obezite, hipertansiyon, yüksek trigliserid veya düşük HDL'yi içeren dislipidemiler gibi metabolik hastalıklarla birliktelik gösterir. ADA tarafından atanan üyeleri ile birlikte Uluslararası Uzman Komitesi, Avrupa Diyabet Çalışma Birliği ve UDF 2014 yılında aşağıdaki diyabet tanı kriterlerini yayınladı (10):

Tablo 2.1. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri (10,23)

		HİPERGLİSEMİ		
		Pre-diyabet		Diyabet
	NORMAL	BAG	BGT	DİYABET
APG	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-	≥ 126 mg/dl
	<5,6 mmol/L	5,6-6,9 mmol/L	-	$\geq 7,0$ mmol/L
2-h PG	<140 mg/dl	-	140-199 mg/dl	>200 mg/dl
	<7,8 mmol/L	-	7,8-11,0 mmol/L	$\geq 11,1$ mmol/L
HbA1C	<%5,6	%5,7-6,4		>%6,5

(APG: açlık plazma glukozu, 2-h PG: 2.saat plazma glukozu, Hb A1C: Hemogloblin A1C, BAG: bozulmuş açlık glukozu, BGT: bozulmuş glukoz toleransı)

2.6. Diyabet Taraması

Tip 2 DM için tarama testi olarak yaygın olarak APG ve Hb A1C kullanılması önerilir. Ek olarak tanı için 75 g glukoz ile standart OGTT yapılabilir. ADA, 45 yaş üzerindeki herkesin 3 yılda bir, aşağıdaki risk faktörlerinden herhangi birini taşıyanların ise daha erken yaşta taranmasını önermektedir. TEMD ise, ülkemizde 40 yaş üzeri toplumun %10'dan fazlasında diyabet bulunduğu için kilosu ne olursa olsun, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen açlık plazma glukozu ile diyabet taraması yapılmasını önermektedir (15,23).

Tip 2 DM İçin Risk Faktörleri:

- Ailesel diyabet öyküsü
- Obezite (BMI \geq 25kg/m²)
- Fiziksel inaktivite ve sedanter yaşam
- Yüksek riskli etnik gruptan olmak (Afrika kökenli Amerikalılar, Latin, Yerli Amerikalılar, Asyalı Amerikalılar, Pasifik Adalılar vb.)
- Daha önce BAG, BGT tanısı almak veya HbA1C %5,7-6,4 arasında olmak
- Daha önce gestasyonel diyabet öyküsü ya da >4kg bebek doğum öyküsü
- Hipertansiyon (\geq 140/90 mm Hg)
- HDL <35 mg/dl (0,90 mmol/L) ve/veya Trigliserid (TG) >250 mg/dl (2,82 mmol/L)
- Polikistik over sendromu ya da akantozis nigrikans
- Kardiyovasküler hastalık öyküsü olması (10,23).

Tip 2 diyabetin aksine tip 1 diyabette tanı konmadan önceki asemptomatik hiperglisemi dönemi daha nadirdir. Hastalığın aşikâr klinik başlangıcı nedeniyle tip 1 diyabet tanısı için çoğu kez OGTT yapılması gerekmez. Tip 1 DM'lu hastalarda immünolojik markerler bakılabilir, ancak klinik çalışmalar dışında rutin kullanılmaz, tip 1 DM için yüksek riskli bireylerde birey için yararlı olacağı düşünülüyorsa kullanılabilir.

2.7. Diyabetin Klinik ve Laboratuvarı

Diyabet semptomları hastadan hastaya farklılık gösterir. Genellikle en erken hiperglisemiyle beraber olan poliüri görülür. Beraberinde glukozüri de olabilir. En sık rastlanan semptomlar ise hiperglisemiyi gösteren poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybıdır. Hiperglisemi sonucu, glukozüriye bağlı olarak pyelonefrit ve sistit gibi enfeksiyonlara duyarlılık artar. Dehidratasyona sonucu düşük deri turgoru, mukoza ve cilt kuruluğu görülebilir, lensteki su içeriğinin değişmesine bağlı olarak bulanık görme olabilir. Hasta ilk olarak diyabetik koma ile başvurabilir. Kontrolsüz olan insülin bağımlı diyabette yağ yıkımı sonucu oluşan ketoasidoz tablosu, anoreksi, mide bulantısı, hava ağlığı, aseton kokan hızlı ve derin solunum, tedavi edilmezse bilinç kaybı, koma ve ölüm görülebilir.

Laboratuarda hiperglisemi, hiperketonemi, hiperpotasemi, hiponatremi, yüksek serum ozmolalitesi, glukozüri, ketonüri, asidoz gelişmişse düşük serum

bikarbonat seviyesi, düşük kan pH değeri saptanabilir (23,24,25). Mikroalbüminüri genelde diyabetik nefropatinin ilk belirtisidir. Günümüzde radyoimmünassay yöntemiyle idrarda albümin bakılmasının daha duyarlı olması nedeniyle tercih edilmektedir. 24 saatlik idrarda 30-300 mg/gün albümin varlığı mikroalbüminüri olarak kabul edilir. HbA1C genelde 8-12 haftalık ve fruktozamin ise son 2-3 haftalık glisemi kontrolünü gösterir. Ancak genelde HbA1C kullanılır (26).

2.8. Diyabetin Komplikasyonları

Diyabet ilişkili komplikasyonlar birçok organ sistemini etkiler ve diyabetle ilişkili olan mortalite ve morbititenin çoğundan sorumludur. Diyabetle ilişkili komplikasyonlar genellikle hipergliseminin ikinci dekatına kadar görülmeyebilir. Erken teşhis, agresif glisemik kontrol, komplikasyon riskini en aza indirme çabaları ile bu komplikasyonlardan korunulabilir. Hem tip 1, hem tip 2 DM için komplikasyonları ayrıntılı olarak şu şekilde sıralayabiliriz:

1.Akut Komplikasyonlar

- a. Diyabetik ketoasidoz.
- b. Hiperosmolar nonketotik koma.
- c. Hipoglisemi.

2.Kronik Komplikasyonlar

a. Mikrovasküler: Retinopati (nonproliferatif/proliferatif, maküler ödem), nöropati (duyusal, motor-mononöropati/polinöropati, otonom), nefropati (albuminüri, renal fonksiyon azlığı).

b. Makrovasküler: Koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler arter hastalığı.

c. Diğer nonvasküler komplikasyonlar: Gastrointestinal (gastroparezi, ishal), genitoüriner (üropati/seksüel disfonksiyon), dermatolojik, enfeksiyöz, katarakt, glokom, keryoartropati, peridontal hastalık, işitme kaybı, diğer (depresyon, obstruktif uyku apne sendromu, osteoporoz, karaciğer yağlanması, kalça kırığı, kognitif bozukluk ve demans, erkeklerde testosteron azlığı.) (10).

Tip 1 ve tip 2 diyabete yönelik yapılan çalışmalar, mikrovasküler komplikasyonların oluşmasında kronik hipergliseminin önemli rol oynadığını göstermektedir. Ancak kronik hiperglisemiye makrovasküler komplikasyonların

nedeni olarak destekleyen kanıtlar ise daha azdır. Koroner kalp hastalığı ve mortalite hızı tip 2 diyabetli hastalarda 2-4 kat daha fazladır ve HbA1C'nin yanı sıra açlık plazma glukozu ve postprandiyal plazma glukozu ile doğru orantılı bir şekilde görülür. Dislipidemi ve hipertansiyon gibi diğer faktörler de makrovasküler komplikasyonlarda önemli rol oynar. Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması (Diabetes Control and Complications Trial: DCCT) tip 1 diyabette birçok komplikasyonun önlenmesinde iyi glisemik kontrolün kesin etkili olduğunu kanıtlamıştır (27).

Hipergliseminin süresi ve derecesi komplikasyonlar ile ilişkilidir. 15 yıldan uzun süreli diyabeti olanlarda bu oranın %40-50'ye yükseldiği gözlenmiştir (28). Yoğun glisemik kontrol tüm diyabet tipleri için faydalıdır. Ancak glisemik kontrole rağmen komplikasyonlar ortaya çıkabilmekte ya da diyabet ilişkili komplikasyonlar tüm diyabetlilerde görülmeyebilmektedir. Mesela uzun süre diyabeti olan bir hastada retinopati ya da nöropati gelişmeyebilir. Ya da glisemik kontrol sağlanan hastalarda mikrovasküler komplikasyon gelişebilir, bu da bazı komplikasyonların gelişmesinde genetik yatkınlığın olduğunu düşündürür.

2.8.1. Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz (DKA) diyabetin akut gelişen, zamanında teşhis ve tedavisi yapılmadığı takdirde yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Ağır insülin eksikliğine bağlı olarak hiperglisemi, ketoz, metabolik asidoz, elektrolit düzensizliği ve dehidratasyon görülür. Tip 1 diyabetin bir özelliği olarak kabul edilmiş olsa da tip 1 diyabetin immünolojik özelliklerine sahip olmayan ve oral glukoz düşürücü tedaviler kullanan bireylerde de görülmektedir. Enfeksiyonlar, insülin dozunun atlanması ya da doz azaltılması, yeni başlayan tip 1 diyabet, diyet sırasında yapılan hatalar, infarktüsler (serebral, myokard, mezenterik, periferal), alkol, travma, yanık, kortikosteroidler, tiyazid grubu diüretikler, adrenerjik agonistler gibi karbonhidrat metabolizmasını bozan ilaçlar, yeme bozuklukları, hipertiroidi, feokromasitoma, akromegali gibi presipite eden faktörlerin yanında, vakaların %25'inde DKA'nın nedeni belli değildir.

Patofizyolojisinde mutlak insülin eksikliği ve insülin karşıtı hormonların artışı sorumludur. İnsülin karşıtı hormonların artışı; glukoz kullanımını inhibe eder, glukoneogenezi ve glikojenolizi artırır, yağ ve kas dokusundan serbest yağ asitleri ve aminoasitlerin salınımını artırır, bu da karaciğerde keton cisimlerinin sentezini artırır. Oluşan hiperglisemi ile glukozüri, sıvı kaybı ve elektrolit düzensizliği oluşur.

Klinik olarak karşımıza hiperglisemiye sekonder bulgular ile gelir. Poliüri, polidipsi, halsizlik, bulantı-kusma, karın ağrısı, nefes darlığı, mental durumda değişiklikler görülür. Volüm kaybına bağlı deri turgorunda azalma, taşikardi, hiperventilasyon, hipotansiyon, ileri evre şok tablosu oluşabilir. Metabolik asidoza sekonder derin ve hızlı kussmaul solunumu ve nefeste aseton kokusu görülür. Asidozun artması ile solunum sistemi deprese olabilir. Hastanın bilinci normalden derin komaya kadar gidebilir. Elektrolit imbalansları görülür. Uygun tedavi ile mortalitesi düşüktür (<%1), mortalite daha çok enfeksiyon veya miyokard infarktüsü gibi altta yatan tetikleyici olaya bağlıdır. Tedavisinde i.v sıvı replasmanı ve insülin kullanılır, elektroit düzeyleri ayarlanır ve presipite eden neden ortadan kaldırılır. Tedavisinden sonra hasta ve doktoru altta yatan olayı değerlendirmeli ve tekrarını önleyecek önlemler almalıdır (10,26).

2.8.2. Hiperosmolar Non-Ketotik Koma

Genellikle yaşlı tip 2 diyabetlilerde görülen ciddi hiperglisemi (glukoz >600 mg/dl), ağır hiperosmolarite (>350 mosmol/L) ve derin dehidratasyonla karakterizedir. Myokard infarktüsü, inme, sepsis, pnömoni gibi ciddi enfeksiyonlar, gastrointestinal sorunlar, böbrek yetersizliği, endokrin sistemin hastalıkları (hipertiroidi, akromegali vb), karbonhidrat toleransını bozan bazı ilaçlar, bakımsızlık veya uygulama hataları nedeniyle tedavinin yetersiz olması sonucunda birkaç gün içinde hipergliseminin artması ile oluşmaktadır.

Patofizyolojisini göreceli insülin eksikliği ve yetersiz sıvı alımı oluşturur. Hiperglisemi ile osmotik diürez indüklenir. Birkaç günlük poliüri, kilo kaybı, oral alımda azalma, dehidratasyon, hipotansiyon, taşikardi, hiperosmolarite ve mental durum değişiklikleri görülür. Diyabetik ketoasidozdaki gibi ketoz görülmemektedir, bunun nedeni muhtemelen insülin yetersizliğinin daha az olmasıdır. Kan vizkozitesi yüksek olduğundan tromboembolik olaylar görülebilir. Uygun tedaviye rağmen bazı çalışmalarda mortalitesinin %15'e ulaştığı gösterilmiştir. Tedavisi volüm replasmanı, hipergliseminin tedavisi ve altta yatan nedenin ortadan kaldırılmasıdır (10,26).

2.8.3. Diyabetik Retinopati

Diyabetik hastaların diyabetik olmayanlara göre körlük riskinin 25 kat daha fazla olması retinopatinin önemini ortaya koymaktadır. Körlük primer olarak progresif

diyabetik retinopati ve klinik olarak anlamlı maküler ödemin sonucudur. Diyabetik retinopati ikiye ayrılabilir:

1. Non-proliferatif retinopati: Hastalığın birinci dekatının geç veya ikinci dekatının erken döneminde oluşan retinal vasküler mikroanevrizmalar, leke şeklinde kanamalar ve yumuşak eksüda ile karakterizedir. Patofizyolojisinde retinal perisitlerde kayıp, retinal vasküler permeabilitede artış, retinal kan akımında değişiklikler ve anormal retinal mikrovaskülerite bulunur. Bu mekanizmalar hipoksiye neden olur.

2. Proliferatif retinopati: Retinal hipoksiye cevap olarak neovaskülarizasyonun ortaya çıkışı proliferatif diyabetik retinopatinin ayırt edici özelliğidir. Bu yeni oluşan damarlar kolaylıkla rüptüre olarak vitröz hemorajiye, fibrozise ve nihayetinde retina dekolmanına neden olabilir (10,29).

Retinopati gelişiminde diyabetin süresi ve glisemik kontrol önemli rol oynar. Diyabet süresi >20 yıl olan tip 1 diyabetli hastaların hemen hemen hepsinde, tip 2 diyabetlilerin ise %60'ından fazlasında retinopati mevcuttur (30).

Diyabet süresine bağlı olarak, sık karşılaşılan geç komplikasyonlardan birisi olan retinopatide risk katlanarak artmaktadır. Örneğin 5 yıllık diyabette 100 kişiden 1'inde nonproliferatif retinopati görülürken, 14 yıllık diyabette 100 kişiden 11'inde görülmektedir. 15. yılda ise tip 1 diyabetli hasta için nonproliferatif retinopati riski %100'e yaklaşmaktadır. Nonproliferatif retinopatinin ortaya çıkması kaçınılmaz olmasına rağmen glisemi kontrolü ile oluşumu önemli oranda geciktirilebilmektedir (29). Yeni oluşan damarların lazer fotokoagülasyonu da tedavide kullanılır.

2.8.4. Diyabetik Nefropati

Diyabetli hastaların yaklaşık %20-40'ında görülen diyabetik nefropatinin patogenezinde de kronik hiperglisemi mevcuttur. Diyabetik nefropatiye hemen hemen her hastada retinopati de eşlik eder.

Başlangıçta glomerüller hiperperfüzyon ve renal hipertrofi gelişir, bu da glomerüller filtrasyon hızında (GFR) artışa neden olur. Bu dönem sıkı glisemik kontrolle, sigaranın bırakılması, protein kısıtlaması ve antihipertansif tedavi ile düzeltilebilir. İlk 5 yılda GFR normale dönerken, glomerüller bazal membran kalınlaşması, glomerüller hipertrofi ve mezengial volüm genişlemesi olur.

Tip 1 diyabette 5-10 yıl içinde hastaların %40'ında mikroalbuminüri (30-300 mg/gün) görülür. Bu nefropatinin başlangıcı kabul edilir. Mikroalbuminürinin gelişmesi aşikâr proteinüriye (>300 mg/gün) ilerlemenin önemli bir göstergesidir ve bu hastaların %50'sinde 10 yıl içinde makroalbuminüri gelişir. GFR de hızlı bir düşüş olur ve yarısında 7-10 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Makroalbuminüri geliştiğinde diffüz ve nodüler ilerleyici glomeruloskleroz (kimmelsteil-wilson) görülür ve artık geri dönüşümsüzdür.

Glisemik kontrolde iyileşme tip 1 ve tip 2 diyabetin her ikisinde de mikroalbuminüri hızını ve ilerlemesini yavaşlatır. Ayrıca birçok çalışmada sıkı kan basıncı kontrolünün de albümin ekskresyonunu azaltmada ve renal fonksiyondaki düşüşü yavaşlatmada etkin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ADA proteinürisi olan hastalarda protein kısıtlamasını da önermektedir. Son dönem böbrek yetmezliği gelişenlerde hemodiyaliz ya da böbrek transplantasyonu gerekmektedir.

2.8.5. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati tüm diyabetlilerin yaklaşık %50'sinde görülür. Diğer komplikasyonlar gibi diyabet süresi ve glisemik kontrol ile ilişkilidir. Hiperglisemi nedeniyle dokularda biriken glukoz ve sorbitol sinirleri besleyen kan damarlarına zarar vererek sinirsel iletimi zayıflatmaktadır (31,32). Hem myelinli, hem de myelinli olmayan sinir lifleri etkilenir.

Distal simetrik polinöropati: En sık görülen formudur. Duyusal kayıp genellikle distalde ve simetrik olarak meydana gelir ve eldiven-çorap tarzı duyu kusuru oluşturur. Duyu kaybıyla birlikte uyuşma hissi, karıncalanma ve yanma hissi de olabilir. Ayrıca hiperestezi, pozisyon ve vibrasyon duyusunda azalma olabilir. Nöropatik ayak yaraları, yürüyüş bozuklukları ve charcot eklemi oluşumuna neden olur. Nöropatik ağrılar genellikle alt ekstremitelerde, istirahat halinde olur ve geceleri şiddetlenir. Tedavisinde trisiklik anti depresanlar, anti konvülzanlar kullanılabilir. Amerikan İlaç Dairesi (FDA) tarafından pregabalin ve duloksetin tedavide onaylanmıştır (10,29).

Radikülopati: Bir veya daha fazla sinir kökü trasesinde şiddetli ağrı ile karakterizedir. Genellikle interkostal ve trunkal tutulum sonucu toraks ve abdomende herpes zosterinkine benzer ağrıya neden olur. Hastalık 1 yıla kadar kendini sınırlar (10,29).

Diyabetik amiotrofi: Lomber pleksus ve femoral sinirin tutulumuna bağlı kalçada fleksör ve ekstensör kaslarda güçsüzlüğe neden olan nöropatidir. Kalça ve bacakta ağrıya neden olur. Genellikle 6-12 ay içinde kendiliğinden düzelir (10,33).

Mononöropati: Polinöropatiye oranla daha az görülür. İzole kranial sinir ya da periferik sinir tutulumu görülür. 3, 4, 6 ve 7. kranial sinir tutulumu olur ve diplopi ile farkedilir. En sık ışık refleksinin korunduğu, ptosisin olduğu 3. kranial sinir tutulumu görülür. Genellikle 3-12 ay içinde spontan iyileşir. Periferik nöropatiler genellikle tuzak bölgelerindeki kompresyon ile olur, ağrı ve motor güçsüzlüğe neden olur. Karpal tünel sendromu, düşük el, düşük ayak oluşmasına neden olur. Bunun yanında mononöropatinin dışında aynı anda birden çok sinir de etkilenebilir (mononöritis multipleks) (10,33).

Otonom nöropati: Uzun süreli diyabetlilerde kolinerjik, noradrenerjik ve peptiderjik sistemleri ilgilendiren otonom disfonksiyon bulguları gelişebilir. Otonom nöropati sonucu birçok sistem etkilenir. Kardiyovasküler sistemin etkilenmesi sonucu istirahat taşikardisi ve ortostatik hipotansiyon oluşur. Ani ölümlerin de otonom nöropati ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Erkeklerde retrograd ejakülasyon ve empotans görülür. Diyabetik sistopatiye miksiyon sırasında duraksama, akımda zayıflık, miksiyon arasındaki sürenin uzaması sonucunda mesanede boşalma yetersizliği görülür, bunu da idrar retansiyonu ve taşma inkontinansı izler. Gastrointestinal sistemin otonom nöropatisinde mide boşalması ve barsak motilitesinde bozulmaya bağlı olarak gastroparezi, kabızlık veya ishal görülebilir. Özafagial disfonksiyon, anal sfinkter yetersizliğine bağlı fekal inkontinans ve konstipasyonla dönüşümlü nokturnal diyare de görülebilir. Sempatik sinir sisteminin disfonksiyonuna bağlı olarak üst ekstremitelerde hiperhidroz, alt ekstremitelerde anhidroz görülebilir. Ayaktaki anhidroz sonucu oluşan ciltteki kuruluk ve kaşıntı, ülser riskini artırır. Ek olarak otonom nöropati sonucu kontraregülatuar hormon salınımı azaltılarak hipogliseminin hissedilmesinde yetersizliğe neden olur ve hasta ciddi hipoglisemi riski ile karşılaşır (10,29,33).

2.8.6. Diyabetik Makroanjiopati

Özellikle tip 2 diyabetlilerde kardiyovasküler hastalık sıklığı yüksektir ve diyabetin kendisi kardiyovasküler hastalıklar için majör risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Bu yüzden bu hastalarda kardiyak iskemi semptomları, istirahat

elektrokardiyogramında geçirilmiş enfarktüs bulgusu, periferik ve karotis arter hastalığı, proteinüri ve diyabet dışında diğer iki risk faktörü olan hastalarda ve bir egzersiz programına başlamayı düşünenlerde, aterosklerotik damar hastalığı araştırılmalıdır. Ayrıca diyabetik hastalarda otonom nöropatiye bağlı olarak sessiz iskemi ve tanı konulamayan myokard enfaktüsüne de sık rastlanır. Bu yüzden risk faktörü taşıyan asemptomatik hastalarda kardiyovasküler hastalık açısından değerlendirme gereklidir (10). Dislipidemi, hipertansiyon, obezite, yetersiz fiziksel aktivite ve sigaraya ek olarak, diyabetli hastalardaki mikroalbuminüri, makroalbuminüri, serum kreatin yüksekliği, trombosit fonksiyon bozukluğu ve hiperglisemi kardiyovasküler hastalık riskini artıran faktörlerdir. Diyabetli bireylerde kardiyovasküler mortalite ve morbidite hiperglisemi ile ilişkili olarak artmıştır. Tip 2 diyabet, kardiyovasküler mortaliteyi kadında 4 kat, erkekte 2 kat artırmaktadır.

Periferik arterlerde gelişen ateroskleroz sonucu intermittant kladikasyo, iskemi ve gangren görülebilir. Benzer fizyopatoloji ile serebrovasküler oklüzyon ve felç riski de diyabetlilerde artmıştır.

Tedavisi, sigaranın bırakılması, hipertansiyonun, hipergliseminin ve dislipideminin tedavi edilmesidir. Hipertansiyon varlığında kilo verme, egzersiz, stresle mücadele ve sodyum kısıtlamasına ek olarak, hedef kan basıncı <140/90 mmHg olmalıdır. ADA ve Amerikan Kalp Derneği, 40 yaşın üzerindeki kardiyovasküler hastalığı olmayan diyabetlilerde dislipidemi tedavisinde LDL<100 mg/dl, HDL>40 mg/dl (bayan), HDL>50mg/dl (erkek), TG<150 mg/d'yi hedeflemeyi, kardiyovasküler hastalığı olan diyabetlilerde ise LDL<70 mg/dl'yi hedeflemeyi önermektedir (10).

2.8.7. Diyabet ve Enfeksiyon

Diyabetes mellitusda immun sistemde çok sayıda bozukluk vardır ancak enfeksiyonlara yatkınlık yaratan en önemli faktör lökosit fonksiyonlarındaki bozulmadır. Nötrofillerde adherans, kemotaksis, fagositoz ve mikrobisidal fonksiyonlarında bozukluk (myeloperoksidaz eksikliği, kompleman yollarında bozukluk, sitokin etkilerinde bozukluk) oluşmaktadır (21,34,35). Efektif bir şekilde lökositler tarafından mikroorganizmanın intrasellüler yok edilmesi toksik radikallerin, süperoksidlerin ve hidrojen peroksidin salınması ile gerçekleşir. Diyabetlilerde bu durum hiperglisemi düzeyi ile korele olacak şekilde bozulabilmektedir (21,34).

Hücre içi oksidatif öldürme işlevi için, aktif oksijen radikallerinin oluşması gereklidir. Bunun için heksoz monofosfat şantından enerji sağlanmaktadır. Bu yolda elektron vericisi olarak Nikotin Adenin Dihidrofosfohidrojenaz (NADPH) kullanılır. Normal döngüde glukoz, heksoz monofosfat yoluna girmekte ve NADPH oluşumuna yol açmaktadır. Hücre içi yüksek glukoz konsantrasyonlarında ise NADPH belirgin şekilde azalmaktadır. Bunun sebebi, glukoz metabolizmasının aldoz redüktaz aktivasyonu ile polyol yoluna sapması ve bu yolda da NADPH tüketilmesidir. Bu yüzden hiperglisemi varlığında, polimorfonükleer lökositlerde hücre içi NADPH azalımı ile öldürme fonksiyonu bozulmaktadır (26).

Diyabette bu hücrel bozukluğun yanında humoral immunité de bozulabilmektedir. Diyabeti olan bazı hastalarda IgA ve IgG düzeylerinde azalma, özellikle C4'te yetersizlik saptanmıştır (26).

Diyabetlilerde enfeksiyona yatkınlık yaratan sekonder nedenler içinde hastaneye sık yatış, yapılan intravasküler girişimler, ketoasidoz oluşumu, yanlış antibiyotik kullanımı, üriner kateter uygulanması, periferik vasküler hastalık, nöropati, gastroparezi, kronik renal yetmezlik ve diyaliz, total parenteral beslenme varlığı gelmektedir (16,26). Diyabette kontrolsüz hiperglisemi sonucunda en çok beklenen enfeksiyonlar ve etkenleri tablo 2.2'de görüldüğü gibidir (21,36).

Tablo 2.2. Diyabette Beklenen Enfeksiyon ve Etkenleri

Hastalık	Mikroorganizma	Risk Faktörleri
Rinoserebral Mukormikozis	Rhizopus spp. Rhizomucor	Hiperglisemi
Stafilokok taşıyıcılığı (deri katlantısı ve burunda)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Hiperglisemi
İdrar yolu enfeksiyonları (amfizematöz pyelonefrit ve sistit)	<i>E. coli</i> , diğer Gram negatifler, mayalar	Hiperglisemi, kadın cinsiyet
Pnömoni	<i>S. pneumoniae</i> , influenza, mantarlar, Gram negatifler, <i>S. aureus</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Hiperglisemi, ileri yaş
Malign otitis eksterna	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Hiperglisemi
Amfizematöz kolesistit	<i>Clostridium perfringens</i>	Hiperglisemi, ileri yaş, erkek cinsiyet
Polimikrobiyal yumuşak doku enfeksiyonları (fronkülozis, yüzeysel kandida enfeksiyonları, vulvovaginit, postoperatif yara enfeksiyonu, fornier gangreni, nekrotizan fasiit)	Streptokok, anaeroplara, Gram negatifler	Hiperglisemi, anjiyopati

2.9. Diyabetin Tedavisi

Diyabet tedavisindeki amaç, hiperglisemi semptomlarının giderilmesi, uzun dönemde gelişebilecek mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların azaltılması ya da önlenmesi ve hastanın mümkün olduğunca normal bir hayat tarzı sürmesini sağlamaktır. Bu amaçlara ulaşabilmek için de hekim, gerekli farmakolojik tedavi ve eğitim kaynaklarını hastaya sağlamalı ve diyabetik komplikasyonların takip ve tedavisini yapmalıdır. Merkezinde hastanın olduğu, primer bakım sağlayan kişi, endokrinolog, sertifikalı diyabet eğitmeni ve diyetisyeni içeren multidisipliner bir bakım gereklidir. Diyabetik komplikasyonlar geliştiğinde ise nörolog, nefrolog, kalp-damar cerrahı, kardiyolog, oftalmolog ve podiyatrist gibi komplikasyona özel uzmanlara danışılmalıdır (10).

Diyabetli hastaların tedavideki hedef değerleri tablo 2.3'te gösterilmiştir:

Tablo 2.3. Diyabetli Erişkinlerde Tedavi Hedefleri (37)

Glisemik kontrol	Hb A1C	< %7,0
	Preprandiyal plazma glukozu	80-130 mg/dl (4,4-7,2 mmol/l)
	Postprandiyal plazma glukoz pik'i	< 180 mg/dl (< 10,0 mmol/l)
Kan basıncı		< 140/90 mm Hg
Lipidler	LDL	< 100 mg/dl (<2,6 mmol/l)
	TG	< 150 mg /dl (<1,7 mmol/l)
	HDL (kadın)	>40 mg/dl (>1 mmol/l)
	HDL (erkek)	>50 mg/dl (>1,3 mmol/l)

(Hb A1C: Hemoglobin A1C, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, TG: trigliserid)

Diyetin düzenlenmesi, egzersiz ve risk faktörleriyle mücadele tüm diyabetliler için gereken tedavi biçimidir. Ek olarak, tip 1 diyabetlilere endojen insülin üretimi olmadığından bazal eksojen insülin, tip 2 diyabetlilere ise oral antidiyabetik tedavinin başlanması gerekir. Zaman içinde oral antidiyabetiklerin yetersiz kalması durumunda insülin tedavisi başlanır (10,33,38).

2.10. Diyabetik Ayak ile İlgili Genel Bilgiler

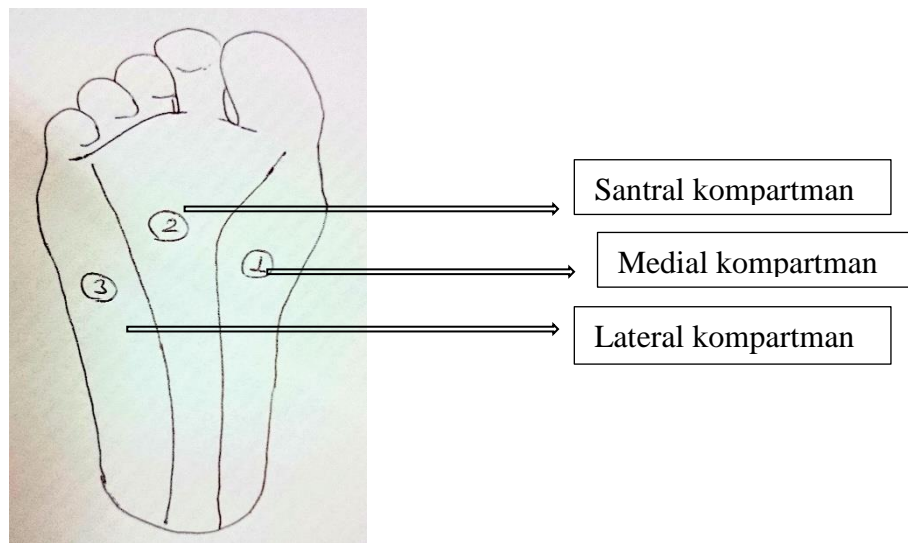
Diyabetik ayak enfeksiyonu en sık ve basit olarak, diyabetli bir hastada tanımlanan paronşi, selülit, myozit, apse, nekrotizan fasiyit, septik artrit, tendinit ve osteomyelit şeklindeki lezyonlar olarak ifade edilebilir (39).

2.10.1. Diyabetik Ayağın Epidemiyoloji

Diyabetik ayak diyabetin en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Altı hastadan birinde hayatları boyunca en az bir kez ayak ülserleri oluşmakta, bunların yarısında da üç yıl içerisinde tekrar yeni ülserler ortaya çıkmaktadır. Bu hastaların üç yıllık mortalite oranları %50 olarak saptanmıştır (40). Bunun yanı sıra diyabetle ilişkili hastanede kalış süresini en çok uzatan ve travmatik olmayan ekstremitte amputasyonlarının en sık nedeni olan diyabet komplikasyonudur (41). Ekstremitte amputasyonu diyabetik hastalarda, diyabetik olmayan hastalardan 15 kat yüksektir (42). Küresel olarak her 30 saniyede diyabetik ayak ülseri yüzünden bir alt ekstremitte kaybedilmektedir. Diyabetik hastaların %9-13'üne ilk amputasyon sonrası 1 yıl içinde yeni bir ipsilateral veya kontralateral amputasyon uygulanır. İlk amputasyondan 5 yıl sonraki mortalite oranı %39-80' e ulaşmaktadır ve bu oran birçok malignitenin ölüm oranından daha yüksektir (43). Amputasyonların %24'ü topuk, %5-8'i bilek altı, %38'i diz altı, %21,4'ü diz üstü ve geri kalanı da kalça, pelvis, diz gibi diğer bölgelerde olur (32).

2.10.2. Ayak Anatomisi

Diyabetik ayak enfeksiyonlarının tam olarak değerlendirilebilmesi ve tedavinin yapılabilmesi için ayak anatomisini iyi bilmek gerekir. Ayağın medial, santral ve lateral olmak üzere 3 adet kompartmanı mevcuttur (şekil 1).



Şekil 2.1. Ayaktaki Kompartmanlar (44)

Herbir kompartmanın tabanı rijid plantar fasyadan oluşur. Tavanı ise metatarsal kemikler ve interosseöz fasya tarafından oluşturulur. Lateral kompartman, lateral intermüsküler septumla santral kompartmandan ayrılır. Lateral intermüsküler septum kalkaneustan 5. metatars başına kadar uzanır. Santral kompartman ise, medial kompartmandan intermüsküler septum ile ayrılır. İntermüsküler septum, medial kalkaneal çıkıntıdan 1. metatars başına uzanır. Bu septum intrinsik kasları yumuşak doku bölümlerinden (ekstrinsik fleksör tendonlar, medial ve lateral plantar sinirler ve plantar vasküler arklar) ayırır. Bu üç kompartmanın rijid fasya ve kemiklerle sarılması nedeniyle akut enfeksiyon sonucunda oluşan ödem kompartman basıncını artırmakta ve dokularda iskemik nekroza yol açabilmektedir (45).

2.10.3. Diyabetik Ayağın Etyopatogenezi

Diyabet hastalarında ayak yaralarının etyolojisinde rol oynayan ve yara evresinin ilerlemesine yardımcı olan birçok faktör mevcuttur. Bu faktörler, diyabetik nöropati, diyabet süresinin 10 yıldan fazla olması, ayakta yapısal anormalliklerin olması ve biyomekaniğinin bozulması (kemik anormallikleri, kallus, kalınlaşmış tırnaklar), kemik ve eklem hastalıkları (eklem hareketlerinde kısıtlılık), yüksek plantar basınç, diyabetik periferik vasküler hastalık, sigara kullanımı, daha önceki ülser öyküsü, kötü glisemik kontrol, deri lezyonları, travma, enfeksiyon ve eğitim eksikliğidir (10,46).

Kronik hiperglisemi diyabetik komplikasyonların gelişmesinde önemli bir etyolojik faktör olmakla birlikte hangi mekanizma ile hücre ve organ disfonksiyonuna yol açtığı bilinmemektedir. Diyabetes Mellitusta hipergliseminin kronik komplikasyonlara nasıl yol açabileceğini açıklayan, birbirine zıt düşmeyen dört farklı teori ileri sürülmüştür (10,29):

Proteinlerin non-enzimatik glikolizasyonu: Artan intraselüler glukoz, proteinlerin amino grubu ile etkileşir ve ileri glikolizasyon son ürünleri oluşur. Oluşan bu ileri glikolizasyon son ürünlerinin proteinlere çapraz bağlandığı, ateroskleroza hızlandırdığı, glomerüler disfonksiyona katkıda bulunduğu, nitrik oksit sentezini azalttığı, endotel disfonksiyonunu indüklediği ve ekstraselüler matriks bileşimi ve yapısını değiştirdiği gösterilmiştir. Hemoglobin, albümin, kollajen, fibrin ve lipoproteinlerin glikolizasyonu sonucu diyabetik vasküler komplikasyonlar ortaya

çıkmaktadır. Serumdaki glikolizasyon ürünleri ile glisemi düzeyi uyumludur ve glomerüler filtrasyon hızı düştükçe glikolizasyon ürünleri birikir.

Aldoz redüktaz ile sorbitol oluşumu: İntraselüler glukoz yükseldiği zaman glukozun bir bölümü aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüştürülür. Sorbitolün artması ile miyoinozitol azaltmakta, früktoz dehidrogenaz ile reaktif şeker olan früktoza oksidasyon artmakta ve glikolizasyon son ürünleri oluşmaktadır. Sorbitolün früktoza dönüşümü oldukça yavaştır ve glukoz yükünün artması ile sorbitol organizmada sinir dokusu, retina ve böbreklerde birikir. Hücre içinde yüksek sorbitol konsantrasyonları redoks potansiyelini değiştirir, hücrel osmolaliteyi artırır, reaktif oksijen türleri oluşturulur ve geri dönüşümsüz hücre zedelenmesi oluşur.

Protein kinaz C aktivasyonu: Hiperglisemi protein kinaz C'nin bazı izoformlarının aktivasyonuna neden olan diaçilgliserol oluşumunu artırır. Protein kinaz C, ekstraselüler hücreler ve nöronlardaki ekstraselüler matriks proteinleri ve fibronektin, tip IV kollajen, kontraktıl proteinlerin gen transkripsiyonunu etkilemektedir.

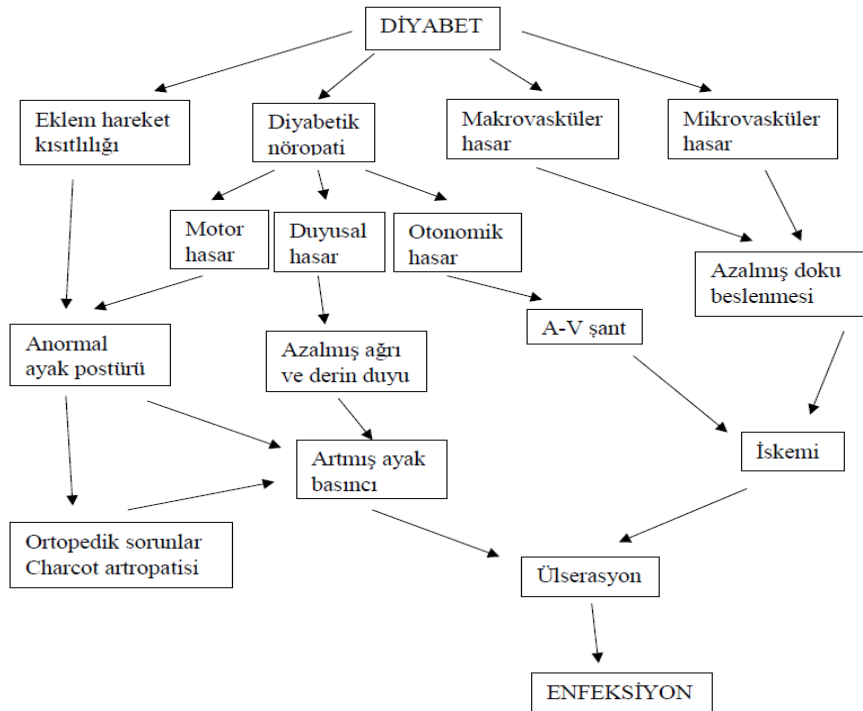
Heksozamin yolağına akımın artması ile früktoz-6-fosfat oluşumu: Bu yolak endotelial nitrik oksit sentaz gibi proteinlerin glikolizasyonu ile veya transforme edici büyüme faktörü β ya da plazminojen aktivatör inhibitör-1 gen ekspresyonundaki değişiklikler ile fonksiyonu değiştirebilir.

2.10.4. Diyabetik Ayağın Fizyopatolojisi

Diyabetik hastalarda alt ekstremitte ülserlerine yatkınlığın artmış olması, birkaç faktöre bağlıdır. Nöropatik dejenerasyon (otonomik, motor, duyuşal), vaskülopati (mikro ve makroanjiopati), kontrol altına alınmamış enfeksiyon ve bozuk kollajen üretimine bağlı kötü yara iyileşmesi gibi farklı mekanizmalar patolojik olayları oluşturur. Bu faktörler ayağın inervasyon, beslenme ve bütünlüğünün sürdürülmesini kötü etkiler. Mikroanjiopati nedeniyle mikrosirkülasyon bozulur, dokulara oksijen ve besin verilmesi aksar, ülser oluşur veya oluşan ülserin iyileşmesi engellenir. Daha önceleri vasküler yetmezliğin en önemli etken olduğu düşünülürken, günümüzde diyabetik ayak ülserlerinin en önemli nedeninin diyabetik nöropati olduğu kabul edilmektedir. Diyabetik ayak ülserlilerin %60'ında periferik nöropati, %20'sinde iskemi, %20'sinde nöropati ve periferik arter hastalığı birlikte bulunmaktadır (47).

Ayrıca diyabetlilerde uzun süreli hipergliseminin ve insülin eksikliğinin başka dokularda olduğu gibi periartiküler konnektif dokuda da diffüz bir non enzimatik glikolizasyona ve bunun sonucunda eklem mobilitesinde sınırlanmaya yol açtığı bilinmektedir. Eklem mobilitesinin sınırlanması, ülser oluşumunda önemli ve etkili bir faktördür. Ayak ve bilekte elastikiyeti azaltarak, duyarsız ayak üzerindeki lokal basıncı artırır. Bunun yanı sıra varus ve valgus deformiteleri ve charcot eklemi gibi şekil bozuklukları da ülser oluşumunu artırır. Genel olarak ülser geliştikten sonra enfeksiyon eklenir ve yüzeyden başlayıp derin dokulara doğru yayılarak olayın boyutlarını genişletir (47).

Diyabetik ayak gelişimi için bağımsız risk faktörlerini periferik nöropati gelişimi, periferik arter hastalığının olması, geçmişte ayak ülseri veya amputasyon öyküsü olması, şeker regülasyonunun insülin kullanımına gerek duyulacak kadar bozulması, anormal kemik yapısı (charcot, kemik deformitesi, kallus, tırnak bozuklukları vb.), ideal kilodan 20 kilogram fazla olma, 10 yıldan fazla diyabet tanısı olması, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, kan glukoz regülasyonunun bozuk olması, diyabetik oftalmopatinin gelişmiş olması olarak bildirilmiştir (10,34). Şekil 2.2’de diyabetik ayak enfeksiyonunun fizyopatolojisi özetlenmiştir (48,49):



Şekil 2.2. Diyabetik Ayak Fizyopatolojisi

2.10.5. Diyabetik Ayak Ülserinde Nöropatinin Rolü

Diyabetik nöropati için hiperglisemi, hipertansiyon, yüksek kolesterol düzeyi, sigara ve alkol kullanımı değiştirilebilir risk faktörleri iken, değiştirilemez faktörleri ileri yaş, uzun süreli diyabet varlığı, Human Lökosit Antijen (HLA) DR 3 ve HLA DR 4 genotipi, uzun boylu olmaktır (50).

Diyabetik ayak ülserinin gelişiminde en önemli ve en sık görülen komplikasyon periferik duyu kaybının eşlik ettiği periferik nöropatidir. Diyabetik hastaların çoğunda periferik nöropati vardır. Periferik nöropati üç şekilde gelişir (51):

1.Duyusal nöropati: Diyabetik hastalarda yüzeysel ve derin duyu azalma vardır ve hastalığın ilerlemesiyle her iki duyu da tamamen yok olabilir. Bu nöropati tipik olarak eldiven-çorap tarzı bir dağılım gösterir. Yüzeysel duyulardan ağrı, temas ve ısı duyusunun hepsinde azalma oluşur. Duyusal nöropati bazen tutulan lifin özelliğine göre kendini ağrının artışı şeklinde gösterir. Ağrı geceleri şiddetlenir, bazen narkotik analjezik kullanımını gerektirecek kadar şiddetli olur. Ağrıda iskemik ağrının da katkısı mevcuttur. Bu nedenle yürüyüş gibi egzersizler ağrıyı artırır. Ancak asıl önemli olan durum ise ağrısız olan nöropatidir. Ayakkabı vurmaları, yabancı cisim batması ve yanık gibi travmalar, protektif ağrı duyusunun olmaması nedeniyle hasta tarafından fark edilmez veya önemsenmez (52).

2.Motor nöropati: Motor tutulum ayakta intrinsek kaslarda zayıflığa yol açar ve bunun sonucunda fleksör ve ekstensor kaslarda uyumsuzluk oluşur. Bu uyumsuzluk sonucunda ayakta 'pençe ayak' ve parmaklarda 'çekiç parmak' deformasyonları olur. Ayak tabanında yastık görevi yapan yağ tabakasının atrofisi sonucunda yüksek basınca maruz kalan bölgeler özellikle metatars başlarına uyan bölgelerde aşınma ve ülserasyonlar meydana gelir. Normalde ayağa binen yük tüm ayağa eşit miktarda dağılırken, deforme sonucunda yük tamamen metatars başlarının altına ve topuğa biner (53). Ellenberg (54) diyabetik ülserlerin %90'ının ayakta basınç altındaki bu bölgelerde olduğunu göstermiştir. Ayrıca basınç gerginlikle doğru, yarıçapla ters orantılı olduğundan yarıçapın en küçük olduğu bölgeler en fazla baskıya maruz kalan bölgelerdir. Bu bölgeler de 1. ve 5. metatars başlarının üst kısımlarıdır. İskemik ülserlerin en sık yerleştiği yerler de bu kısımlardır (45,52). Ülserasyonlar, enfeksiyon ilavesi ile osteomyelit, gangren ve amputasyonla sonuçlanabilirler.

3.Otonom nöropati: Diyabetik hastalarda otosempatektomi gelişmesi sonucunda ayakta terleme kaybolur ve cilt ısı regülasyonu bozulur. Terlemenin olmaması nedeniyle ayak derisi kurur ve ayakta çatlaklar, hiperkeratoz ve kallus gelişir. Kallus ayak üzerindeki basıncı %30 artırır. Artan basınç yara oluşumunu kolaylaştırır. Çatlaklar olası enfeksiyon etkenlerinin vücuda girişini kolaylaştırır.

Otonom nöropatinin etkisiyle normal mikrosirkülasyonun otoregülasyonunda değişiklikler ortaya çıkar. Sempatik tonusun kaybolması sonucu periferik kan akımı artar ve arteriovenöz şantlar meydana gelir. Bunun sonucunda deri için gerekli olan kan akımı düzensizleşir ve bu durum ayakta yaraların oluşumuna katkıda bulunur (47,52). Diyabetik nöropatinin oluşum nedenlerini şöyle sıralayabiliriz (31,32):

- a. Hipoglisemi nedeniyle polialkollerin (sorbitol, fruktoz) artması.
- b. Miyoinozitol azalması (hiperglisemi ve diyabet nedeniyle myelin sentezinde bozulma ve sodyum-potasyum ATPase aktivitesindeki azalmadan).
- c. Vasa nervorumlardaki iskemi ve anjiyopati sonucu oluşan tıkanıklık.
- d. Hiperosmolarite (hiperglisemi ve polialkoller nedeniyle ödem oluşur) sonucu oluşur.

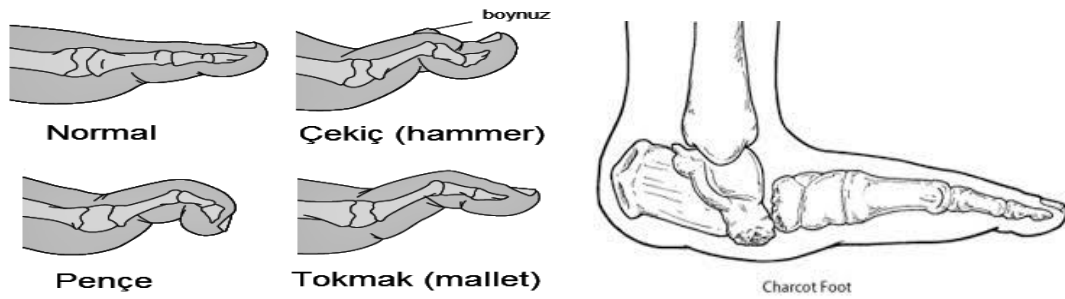
Aşil tendon refleksi ve vibrasyon duyusu kaybı periferik nöropatinin en erken semptomlarıdır. En önemli nörolojik bulgu ise, koruyucu duyunun kaybıdır. Duyu kaybı, Semmes-Weinstein monofilament testiyle yorumlanabilir (55).

Nöropati varlığında diyabetik ayakta parestezi, hiperestezi, hipoestezi, derin tendon reflekslerinde kaybolma, vibrasyon ve pozisyon duyusunda kaybolma, terlemenin yokluğu, basınç noktalarında kallus oluşumu, enfekte ülserler, düşük ayak ve ayak deformiteleri saptanır.

Diyabetik nöropatik ayağın üç bileşeni vardır; nöropatik ülser, nöropatik eklem (Charcot, nöropatik artropati) ve nöropatik ödem.

Nöropatik ülserler: Ayağın plantar yüzündeki basınç noktalarında, en sık olarak da anormal yüksek basıncın başparmak yoluyla aktarılmasından dolayı 1. metatarsofalangeal eklemden oluşur. Sıklığı diyabetik olmayanlarda %7, diyabetiklerde ise %51'dir. Ayaktaki basıncın normale göre %40'dan fazla arttığı hastalarda ülserlerin oluştuğu gösterilmiştir. (56,57). Anormal yüksek basınç yürürken tekrarlayıcı, ılımlı mekanik bir travma oluşturmakta ve doku yırtılmasına neden olmaktadır (53). Charcot

ayağı oluştuğunda da ülserler plantar yüzde ve ayağın arkusunun bulunduğu bölgede oluşur. Kas atrofileri ile pençe ayak gibi ayak deformiteleri kolayca gelişmektedir. Bu deformitede başparmak metatarsofalangeal eklem düzeyinde dorsifleksiyonda ve interfalangeal eklemlerde fleksiyonda durmaktadır. Böylece ülserasyonlar plantar yüz dışında başparmağın ucunda ve üstünde oluşmaktadır. Bu durum tip-top-toe ulcers sendromu olarak adlandırılır (şekil 2.3) (56,57).



Şekil 2.3. Diyabetik Ayakta Görülebilen Ayak Deformiteleri

Nöropati gelişimi ile oluşan kas deformiteleri hem ayak deformitelerini hem de kallus oluşumunu da kolaylaştırır.

Klasik nöropatik ülser pembe granüle, beyaz fibrotik yara dudağı olan etrafı hiperkeratotik doku ile sarılmış bir ülerdir. Damarsal destek iyi olduğundan ayak ılıktır. Eğer enfeksiyon varsa ayak sıcak hale gelir.

Nöropatik ülserler basınca bağlı olarak gelişen sirküler, zımba deliği biçiminde, ağrısız, kronik ve hastanın aylarca farkına varamadığı lezyonlardır. Eğer ağrı varsa enfeksiyon oluşmuş demektir. Ülserin ağzı dar olabilir ve yüzeysel bir lezyon izlenimini verebilir. Ancak çoğunlukla derin dokulara kadar ilerlemiş ve fasyalar arasında apse oluşturmuş veya osteomyelite yol açmış şekilde bulunur. Ağrının olmamasından yürüyüşün sürdürülmesi nedeniyle lezyon daha da büyür. Nöropatik ülser varlığında arteriyel yetmezlik de araştırılmalıdır, çünkü diyabetik nöropatik ülser ve deformite gelişmesinde, lezyonun gangrene doğru ilerlemesinde katkıda bulunur.

Otonomik nöropati sonucu destrüktif deri komplikasyonları oluşur. Azalmış duyunun anormal vazomotor cevaplara birlikte olan kombinasyonu, artmış arteriovenöz şant ve eşlik eden hipohidroz, zayıf perfüze olan kuru bir ayak ile beraber, kabuklu ve çatlamış bir derinin oluşumuna neden olur. Bunun sonucunda ayağın abrazyonu veya laserasyonu kolaylaşır. Bu tip otonomik değişiklikler, yetersiz arterioller akım ve

kapiller vazodilatasyon sonucu etkisiz bir inflamatuvar cevap olur ve yaralara karşı hassasiyet artar (58).

Nöropatik eklem: Dört evrede oluşur. İlk evre ayağın şiş, kırmızı, sıcak ve sıçrayıcı nabız nedeniyle sellülit ile ayırıcı tanısının yapılması gereken akut evredir. Sebebi önemsiz bir travmadır ve ağrı eşlik eder. Basıncın azaltılması, özel ayakkabı giyilmesi olayı geriletir. Ancak his kusuru nedeniyle ağrı fark edilmez, yürüme ve basınç artımı devam ederse kemikte kırıklar oluşur. Üç-dört haftada gelişen bu kırık evresi ikinci evredir. Osteoliz, kemikte parçalı kırıklar, giderek yeni kemik oluşumu ve eklem diziliminin bozulması veya birleşmeleri ile subluksasyonlar oluşur. Tanısı daha kolaydır ancak klinik olarak geçtir. Birkaç ay süren bu durum sonrası ayakta kalıcı deformite gelişir; bu da üçüncü evredir. Dördüncü evredeyse ayakta deformite ve kemik kırıkları sonucunda ayak tabanında ülserler oluşur. Ülserler gangrenleşir ve olay amputasyona kadar ilerler (59).

Nöropatik ödem: Vazomotor fonksiyonun bozulması sonucu oluşan A-V şantlar ve hidrostatik basınçtaki değişimler nöropatik ödemin oluşma nedenidir.

2.10.6. Diyabetik Ayak Ülserinde Vaskülopatinin Rolü

Periferik vasküler hastalık oranı diyabet süresi ile paralel olarak artmaktadır. Genel olarak hastaların ortalama %15'i teşhis edildikten 10 yıl sonra okluziv problemlerle karşılaşır. Yirmi yılda ise yaklaşık %50'sinde görülür.

Bu hastalarda alt ekstremiteyi tutan vasküler lezyonlar sıklıkla multisegmental ve diffüz dağılımlıdır.

Vasküler yataktaki bazal membran kalınlaşması, anormal endotel hücre aktivitesi, eksik trombosit fonksiyonu, vasküler düz kas proliferasyonu, intimal hasarı olanlarda lipid depozisyonu ve trombosit agregasyonu ile ateromatöz plakların oluşması sonucu oklüzyon ortaya çıkar. Bunun sonucunda doku perfüzyonunda azalma, besin ve oksijen değişiminde yetersizlik ve şiddetli hücrel hipoksi meydana gelir. Bu hastalarda büyük ve orta çaplı arter tutulumuna eşlik eden fiziksel bulgular; istirahat ağrısı, claudicatio intermitens, ayak nabızlarının alınamaması, ayaklarda kırmızılık, kıllarda dökülme, deride ve tırnaklarda atrofi, soğukluk, venöz dolma zamanı >20 sn, ayak basıncı <50 mmHg olmasıdır (32,60).

Azalmış olan vasküler kan akımı sonucunda lezyon gelişimi ve enfeksiyon gelişimi kolaylaşmakta, yara iyileşmesinde problemler ortaya çıkmaktadır.

Yaralanmaya cevap olarak kapillerin vazodilatasyon bozukluğu nedeniyle oluşan derideki iskemi sonucu diyabetik ayak yarası gelişiminin olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bazal membran kalınlaşmasının, kandaki beyaz kürelerin yaralanma bölgesine ulaşmasında problemler yarattığı ve sonuç olarak enfeksiyon ve ülserasyona zemin hazırladığı düşünülmektedir (51).

2.10.7. Diyabetik Ayak Ülserinde Kollajenin Non-enzimatik Glikolizasyonu

Diyabetik ayak oluşumundaki faktörlerden biri de kollajenin nonenzimatik glikolizasyonudur. Bunun sonucunda dermiste kalınlaşma ve elastik lifler de kaybolma gözlenir. Doku kalınlaşır, fleksibilitesi azalır ve kollajenaz tarafından sindirilmeye dirençli hale gelir. Aynı zamanda keratin de glikozillenir ve derinin kalınlaşmasına katkıda bulunur. Bu değişiklikler eklem hareketini kısıtlar ve eklem sertleşmesine neden olur. Böylelikle ayağa binen yük artmaktadır. Artan bu basınç metatars başları ve topuklarda kallus oluşumuna yol açar. Oluşan kallus, basınç artışına yardım ederek, altında hematoma, doku nekrozları ve tüm bunların sonucunda da ülserlerin oluşumuna neden olmaktadır (61).

2.10.8. Diyabetik Ayak Ülserinde Deri Lezyonlarının Rolü

Diyabette çeşitli deri lezyonları görülmekle birlikte kserozis ve kaşıntı çok yaygın görülmektedir. Deri ülserleri ve uzamış yara iyileşmesi de oldukça sıktır. Pigmente pretibial papüller; minör travma sonrasında eritamatöz bir alan olarak başlayan, yavaş yavaş sirküler bir hiperpigmentasyona dönüşen, yaşlı diyabetik erkeklerde görülen lezyonlardır. Ortası sarı, çevresi kahverengi sınırlı plak benzeri olan Nekrobiosis lipoidika diabetorum genelde bacakların ön yüzünde görülür ve ülserleşebilir. Büllosis diabetorum da içinde berrak serum bulunan ve kanama riski olan, enfekte olup zemininde kandida ve dermatofit gibi fırsatçı mantarların geliştiği lezyonlardır. Akantozis nigrikans boyun ve ekstensör yüzlerde hiperpigmente kadifemsi plaklar şeklinde görülen, insülin direncini gösteren lezyonlardır. Tip 1 diyabetlilerde depigmente plaklar şeklinde vitiligo eşlik edebilir. Yaygın ya da lokalize bir şekilde granuloma annulare ekstremiteler ve gövdede eritamatöz plaklar şeklinde ve önceki yüzeysel enfeksiyonların yerinde gelişen deri

kalınlaşması şeklindeki sklerödem görülebilir. İnsülin enjeksiyonu yapılan bölgelerde lipotrofi ve lipohipertrofi görülebilir (10,62).

2.10.9. Diyabetik Ayak Ülserinde İmmünopati

Diyabetik hastalarda normal popülasyona göre konak savunma mekanizmasında daha fazla bozukluk olduğu bildirilmektedir. Uzun süreli hipergliseminin ve metabolik asidozun bir sonucu olarak polimorfonükleer lökosit fonksiyonlarında, kemotaksis, migrasyon, fagositoz ve hücre içi bakterisidal aktivitelerinde bozukluk meydana gelmektedir. Yara iyileşmesindeki bozukluklar da enfeksiyöz komplikasyonlara yatkın hale getiren bir diğer faktördür (63).

2.10.10. Diyabetik Ayak Ülserlerinde Enfeksiyon Gelişimi

Diyabetik ayak enfeksiyonları diyabetik hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Diyabetik hastalarda enfeksiyona duyarlılığın artmış olması, bağışıklık sisteminin yetersiz olması, nöropati ve vasküler yetersizliğe bağlıdır. Aynı faktörler diyabetik ayak enfeksiyonlarının iyileşmesini de geciktirmektedir. Günümüzde diyabetik ayak enfeksiyonu gelişiminde en önemli faktör olarak nöropati kabul edilmektedir. Motor nöropati sonucu ayağın interensik kaslarının etkilenmesiyle oluşan ayak deformiteleri ile ağırlık ayakta yanlış dağılır ve ayakkabıya temas eden yüzeylerde basınç artışı ve travma oluşur. Ayrıca duyuşal nöropati ile hastalarda duyuşal ileti azalır, farkına varmadan termal ve mekanik yaralanmalara maruz kalırlar, bu da ayakta deri ülserlerinin gelişmesine sebep olur. Mikrovasküler sorunlardan dolayı bozulan doku beslenmesine, makrovasküler düzeyde multisegmenter olarak erken ve hızlı gelişen ateroskleroz da eklenince dokularda iskemi gelişir. Otonom nöropatiye bağlı oluşan derideki kuruluk ve çatlaklar, eklem hareketlerindeki kısıtlılık, yumuşak dokudaki hiperkeratoz diyabetik ayak yarasının oluşumunu kolaylaştıran diğer faktörlerdir. Oluşan yara zeminine bakteri ve enfeksiyonun yerleşimi ise oldukça kolaydır (51).

Diyabetik ayak enfeksiyonları komplike olmamış selülitten, pürülan ülserasyon ve gangrenöz nekroza kadar değişiklik gösterebilir.

Enfeksiyon varlığını belirlemek, enfeksiyonun yüzeyel mi derin dokulara penetre mi olduğunu saptamak güçtür. Özellikle ekstremiteleri ve hastanın hayatını tehdit eden derin apselerin tanınması önemlidir. Enfeksiyon durumunda lokal bulgular

olan eritem, ağrı, ısı artışı ve hassasiyet, apse ve osteomyelit varlığında bile saptanmayabilir. Klinik, hematolojik ve bakteriyolojik göstergelerin yalancı sonuçlar verme olasılığı da yüksektir. Ateş gibi sistemik belirtiler ekstremitesi tehdit altında olan hastaların 2/3'ünde saptanmayabilir. Lökositoz olmayabilir. Ayak enfeksiyonlarının başlangıcı; fark edilmeden tekrarlayan mikrotravmalar sonucu oluşur. Deri bütünlüğünde bozulmayla oluşan giriş kapısı, mikroorganizmaların cilt altına ve derin dokulara ulaşım fırsatı verir. Kas ve tendonların hareketleriyle enfeksiyon daha derinlere ilerler. Etkin mikroorganizmalar başlangıç zamanlarda hastanın kendi florasıdır (64).

Lezyonlar klinik, cerrahi, radyolojik ve histopatolojik özelliklerine göre üç gruba ayrılır (64,65):

1- Düşük riskli, ekstremiteyi tehdit etmeyen enfeksiyonlar:

İlk kez oluşan, tedavi görmemiş, enfeksiyonun deri ve derialtı dokuda sınırlı olduğu, kas dokusunun sağlam olduğu, sistemik toksisite ve iskemi bulgularının bulunmadığı, kızarıklık, sıcaklık artışı, şişlik, duyarlılık ve ağrı gibi inflamasyon bulgularının bulunduğu, çapı 2 cm'yi geçmeyen selülit tipi enfeksiyonlardır.

2- Yüksek riskli, ekstremiteyi tehdit eden enfeksiyonlar:

Kronik veya tekrarlayan, daha önce tedavi görmüş, kas ve/veya kemik dokuya ilerlemiş, nekrotik dokuların olduğu, iskemi bulgularının bulunduğu, çapı 2 cm'den büyük selülit ve lenfanjitte seyreden enfeksiyonlardır. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu bulguları yoktur, metabolik kontrol bozulmuştur.

3- Ciddi, hayatı tehdit eden enfeksiyonlar:

İkinci grup bulgulara ek olarak, sistemik toksisite ve sepsis bulguları gösteren, genellikle geç kalmış olgulardır. Hasta metabolik açıdan stabil değildir.

Diyabetik ayak enfeksiyonlarının en tipik özelliği polimikrobial olmasıdır. Kemik tutulumu ve doku nekrozu bulunan, hospitalizasyon gerektiren olgulardaki enfeksiyonlarda birden fazla etkenle çok sık karşılaşılmaktadır. Lezyonlarda Gram pozitif (Gram (+)) kok, Gram negatif (Gram (-)) basil ve anaerob bakteriler izole edilebilir. Diyabetik ayak enfeksiyonlarında sıklıkla izole edilen bakteriler şu şekildedir (64,66):

Gram (+) koklar: *Staphylococcus aureus*, B grubu streptokoklar, enterokoklar, *Staphylococcus epidermidis*.

·**Gram (-) basiller:** *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* ve *Citrobacter* türleri.

·**Anaerop bakteriler:** *Bacteriodes fragilis*, diğer *Bacteriodes* türleri, Peptokoklar, *Clostridium* türleri, *Prevotella melaninogenica*.

Basit selülit formundaki, ekstremiteyi tehdit etmeyen enfeksiyonlar da çoğunlukla polimikrobiyaldir. Ancak sıklıkla stafilokokların etken olduğu monomikrobiyal enfeksiyonlar diğer gurupta görülenden daha yüksek orandadır. Bu enfeksiyonlarda tek başına Gram (-) basillerin ve anaeroplara bulunma insidansı daha düşüktür. Hastane dışında tedavi edilebilen olgularda *P. aeruginosa* ender olarak rastlanan bir bakteridir.

Derin yerleşimli enfeksiyonlarda daha sık olarak olguların çoğunda anaerop bakteriler enfeksiyona katılmaktadır. Gram (-) anaerop basiller daha düşük oranlardadır. *Clostridium* türleri en az rastlanan bakterilerdir. Gram (+) anaeroplara penisilin dahil pek çok antimikrobiyale duyarlı olmaları nedeniyle tedavi rejiminin seçilmesinde belirleyici değildirlere. Başta multirezistan olabilen *B. fragilis* olmak üzere Gram (+) anaerop basiller daha az oranda görülmelerine karşın antimikrobiyal direnç nedeniyle önem taşırlar (67). Diyabetik ayak olgularında hastanın yakın geçmişte kullanmış olduğu antibiyotik enfeksiyon etkeni hakkında fikir verebilir. Bu tür hastalarda kullanılan antibiyotiğin etki spektrumunda bulunmayan bakteriler etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca kullanılan antibiyotiğe bağlı olarak direnç paternide değişmektedir. Benzer şekilde nozokomiyal enfeksiyonlarda toplumsal kökenlilere oranla daha dirençli bakteriler etken olmakta ve tedavide sorun yaratmaktadırlar (64,66).

Diyabetik ayak enfeksiyonlarında kötüye gidişe işaret eden bulguları şöyle sıralayabiliriz (57):

- Semptomatik bulgular: Drenajın çoğalması, eritemin artması, ağrının şiddetlenmesi, ateşin yükselmesi, kötü koku, lenfanjit, lenfadenopati ve gangren
- Laboratuvar bulguları: Lökositozun artması, gliseminin artması ve sedimentasyonun yükselmesi

Diyabetik ayak enfeksiyonlu her hastada derin enfeksiyonun varlığını belirleyebilmek için mutlaka röntgen çekilmelidir. Ayak röntgeni ile derin ve ekstremitayı tehdit etme potansiyeli olan subkutan gaz oluşumuyla giden enfeksiyonu ortaya çıkarmak mümkün olduğu gibi, yabancı cisim varlığı veya osteomyelit konusunda da bilgi verir (64).

2.10.11. Diyabetik Ayak Yaralarında Sınıflama

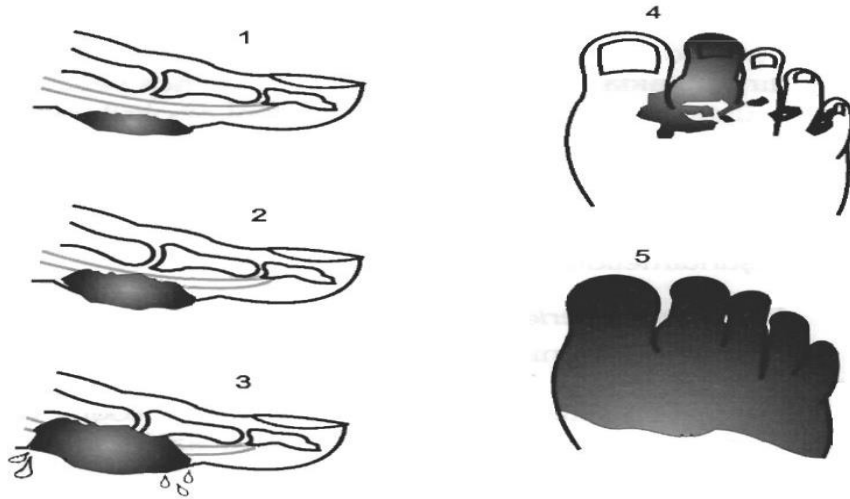
Diyabetik ayak enfeksiyonlarının sınıflandırılmasındaki esas amaç, tedavinin standardizasyonu ile tedaviyi düzenleyen hekimler arasında doğru iletişim ve tedavide oluşabilecek olumlu ve olumsuz değişikliklerin belirlenmesini sağlamaktır (57).

İlk olarak 1976 yılında Meggit tarafından ileri sürülen, daha sonra 1981 yılında Wagner tarafından geliştirilen Meggit-Wagner Sınıflaması bu konudaki önemli sınıflamalardan birisidir ve bilinirliği halen en yüksek sınıflamadır (68,69). Bu sınıflandırmada temel olarak yaranın derinliği göz önüne alınmaktadır. Henüz ülserin bulunmadığı ama ülser için risk taşıyan ayaktan, bütün ayağın gangrenine kadar değişen altı basamağı içermektedir. Bu sınıflamanın eksik tarafları ise yara grupları arasında enfeksiyon ve iskeminin belirsiz olması ile nöropati ve yara boyutu hakkında bilgi vermemesidir. Wagner dışında SINBAD, University of Texas, Brodsky sınıflandırması, IDSA gibi sınıflandırmalar yapılmış olmasına karşın Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu tarafından 2003 yılında açıklanan uzlaşma raporunda diyabetle ilişkili ayak komplikasyonlarını öngörme değeri yüksek olan PEDIS sınıflaması uygulamaya sokulmuştur (65).

Wagner'e Göre Diyabetik Ayağın Sınıflandırılması; (Tablo 2.4, Şekil 2.4)

Tablo 2.4. Diyabetik Ayakta Wagner Evrelemesi

Evre 0	Sağlam deri ile birlikte kemik çıkıntısı ve/veya kallus oluşumu (ülserasyon için risk)
Evre 1	Derinin veya subkutan dokunun yüzeysel ülseri mevcut, enfekte değil
Evre 2	Tendon, kemik veya eklem kapsülüne ulaşan, sıklıkla enfekte derin ülser, osteomyelit yok
Evre 3	Osteomyelit veya apsenin eşlik ettiği, derin ülser
Evre 4	Parmaklar veya ön ayağın gangreni
Evre 5	Kurtarılamayacak düzeyde ve amputasyon gerektiren topuk ve/veya ayağın bütününün gangreni



Şekil 2.4: Diyabetik Ayakta Wagner Evreleri

Evre 0: Bu grupta diyabetik ayak ülseri yoktur. Fakat ayak ülseri yönünden büyük risk mevcuttur. Bu tip diyabetik ayakların düzenli aralıklarla izlenmesi ve titiz bir şekilde ayakların bakımı gerekir. Bunu sağlayabilmek içinde hastanın eğitimi çok önemlidir. Bu şekilde ülserler önlenir.

Evre 1: Bu tip diyabetik ayakta yüzeysel bir ülser mevcuttur. Enfeksiyonun klinik özellikleri yoktur. Bu tip ülserlerin etiyopatogenezinde nöropati ön plandadır. Ülserler, sıklıkla ayağın palantar yüzünde ve yüksek basınç bölgelerinde (topuk, metatars başları ve parmak uçları) oluşur. Genel olarak bu bölgelerde önce nasır gelişir. Nasır kalın ise altındaki ülseri gizleyebilir.

Evre 2: Burada derin ve penetre bir ülser vardır. Bunun yanında sıklıkla yumuşak doku enfeksiyonu vardır. Fakat derin apse oluşumu veya osteomyelit yoktur. Lokal ısı artışı, kızarıklık ve ödem bulunur. Enfeksiyona bağlı gelişen septik trombüsler ve doku ödemi parmak uçlarında lokalize nekrozlara yol açar.

Evre 3: Ayakta derin ülserle birlikte yumuşak dokuda apse oluşumu ve osteomyelit vardır.

Evre 4: İskemik lezyon ön plandadır. Ayağın bir bölümünde gangren vardır. Gangrene rağmen ağrının eşlik etmemesi, nöropatik komponentin de etyolojide katkısı olduğunu gösterir, iskemi nedeniyle oluşan ölü dokular üzerinde enfeksiyon gelişir.

Evre 5: Ayağın büyük bir bölümünde gangren vardır. Patogenezinde arteriyel tıkanıklık başrolü oynar. Ama nöropati ve enfeksiyon da patogenezde rol alabilir (41,50).

Tekras San Antonio Üniversitesi Diyabetik Ayak Sınıflaması;

Tekras sınıflandırması, Meggit-Wagner sınıflandırmasından sonra geliştirilen sınıflandırmalar içerisinde, en sık kullanılan sınıflandırmadır. Lezyonun derinliği, iskemili veya iskemisiz enfeksiyonun varlığı veya yokluğuna göre sınıflandırma yapılması nedeniyle tercih edilmektedir. Yaranın çapı ve alanı hakkında ve hastanın periferik nöropatisi hakkında detay içermemesi en önemli dezavantajları arasında sayılmaktadır. Diyabetik ayak ülserleri, yara derinliğine göre sınıflandırılarak, her bir alt gruba enfeksiyon ve/veya iskeminin eşlik edip etmediği bildirilmektedir. Bu sınıflandırmada derecelendirme ve evreleme yapılır. Tablo 2.6'da Tekras Üniversitesi diyabetik ayak sınıflandırma sistemi görülmektedir (70).

Tablo 2.5. Tekras San Antonio Üniversitesi Diyabetik Ayak Sınıflaması

DERECE EVRE	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Evre A	Yara yok	Yüzeysel yara	Tendon ya da kapsül tutulumu	Eklemler ya da kemik tutulumu
Evre B	Yara yok, enfeksiyon mevcut	Yüzeysel enfekte yara	Enfeksiyon ile seyreden tendon ya da kapsül tutulumu	Enfeksiyon ile seyreden eklemler ya da kemik tutulumu
Evre C	Yara yok, iskemi mevcut	İskemi ile seyreden yüzeysel yara	İskemi ile seyreden tendon ya da kapsül tutulumu	İskemi ile seyreden eklemler ya da kemik tutulumu
Evre D	Yara yok, iskemi ve enfeksiyon mevcut	İskemi ve enfeksiyon ile seyreden yüzeysel yara	İskemi ve enfeksiyon ile seyreden tendon ya da kapsül tutulumu	İskemi ve enfeksiyon ile seyreden eklemler ya da kemik tutulumu

S(AD) SAD Sınıflandırması;

S (AD) SAD sınıflaması, 1999 yılında İngiliz araştırmacılar tarafından, mevcut sınıflandırmaların ya yeterince spesifik olamayacak kadar basit ya da hatırdan tutulamayacak kadar komplike olmaları ileri sürülerek geliştirilmiştir. Bu sınıflandırma, her biri alt başlık olan faktörlerin baş harflerinin bir araya getirilmesiyle

oluşur. Buna göre, S (size) yara boyutunu, A (area) alanı, D (depth) derinliği, S (sepsis) enfeksiyon şiddetini, A (arteriopathy) arteriyel dolaşımı, D (denervation) duyu muayenesini tarifler. Nöropatiyi göstermesi en önemli avantajıdır. Ancak kriterlerin subjektif olması ve enfeksiyon değerlendirmesinin yeterli olmaması dezavantajı olarak sayılabilir (71).

Tablo 2.6. S(AD) SAD Sınıflandırması

Grade	Alan	Derinlik	Sepsis	Arteryel yetmezlik	Denervasyon (iğne testi)
0	Sağlam cilt	Sağlam cilt	Enfeksiyon yok	Pedal nabızlar normal	İğne testi tam
1	<10 mm ²	Cilt&cilt altı	Yüzeysel	Zayıf pedal nabız, ya da tek taraflı yok	İğne testi azalmış
2	10-30 mm ²	Tendon, eklem kapsülü	Selülit	Her iki pedal nabız yok	İğne testi yokluğu
3	>30 mm ²	Eklem aralığı, kemik	Osteomyelit	Gangren	Charcot ayağı

SINBAD Diyabetik Ayak Sınıflaması;

Tablo 2.7. SINBAD Diyabetik Ayak Sınıflaması

Kategori	Tanım	SINBAD	S(AD)/SAD
Yerleşim	Ön ayak	0	-
	Orta ve arka ayak	1	-
İskemi	Pedal kan akımı tam (en az bir nabız alınıyor)	0	0-1
	Pedal kan akımının azaldığına dair klinik bulgu	1	2-3
Nöropati	Yok	0	0-1
	Var	1	2-3
Bakteriyel enfeksiyon	Yok	0	0-1
	Var	1	2-3
Alan	Ülser <1 cm ²	0	0-1
	Ülser ≥1cm ²	1	2-3
Derinlik	Deri-deri altı doku tutulumu	0	0-1
	Tendon, kas ya da daha derin tutulum	1	2-3
Toplam skor		6	-

S(AD) SAD sınıflaması modifiye edilerek SINBAD (Site, Ischemia, Neuropathy, Bacterial Infection, Depth) sınıflandırması olarak isimlendirilmiş, sıfırdan altıya kadar olan skorlama ile daha kolay uygulanabilir hale geldiği belirtilmiştir.

Diyabetik Ayakta PEDIS Sınıflaması;

Bu sınıflandırmada, yaraların perfüzyon, boyut, derinlik, enfeksiyon ve duyu durumları dikkate alınarak oluşturulmuştur. Her kategori ayrı bir başlık altında, söz konusu risk faktörünün şiddetine göre derecelendirilmektedir.

A-Doku Beslenmesi (Perfusion)

Evre 1: Etkilenen ayakta periferik arter hastalığı (PAH) belirtilerinin olmamasına ek olarak:

- Palpabl dorsalis pedis veya posterior tibial arter veya
- Ankle-brachial indeks (ABI)= 0,9-1,1 veya
- Toe-brachial indeks (TBI)>0,6 veya
- Transkutanöz O₂ basıncı (Tc PO₂) >60 mmHg

Evre 2: PAH belirtileri var, ancak ciddi iskemi yok.

- Claducatio intermittens (kesik topallama) veya
- ABI<0,9 fakat sistolik ayak bileği basıncı >50 mmHg veya
- TBI<0,6 fakat sistolik ayak parmağı basıncı >30 mmHg veya
- Tc PO₂ 30-60 mmHg
- İnvazif olmayan testlerle saptanan PAH ile uyumlu diğer bozukluklar.

Evre 3: Ciddi iskemi varlığı

- Sistolik ayak bileği basıncı <50 mmHg veya sistolik ayak parmağı basıncı <30 mmHg
- Tc PO₂ <30 mmHg.

B-Yaygınlık / Büyüklük (Extent / Size)

Eğer olanaklı ise debridman sonrası yara boyutları santimetrekare olarak belirlenmelidir. Ülserin dış sınırları ülseri çevreleyen sağlam deriden itibaren ölçülmelidir.

C-Derinlik / Doku kaybı (Depth / Tissue loss)

Evre 1: Yüzeysel tam kat ülser (Dermisten daha derin dokulara penetre olmamış)

Evre 2: Derin ülser (dermisin altında, subkutan dokulara penetre olmuş, fasya, kas veya tendon tutulumu var).

Evre 3: Probing to bone (ucu künt bir aletle kemiğe dokunabilmesi) yöntemi veya direkt bakı ile kemik ve eklemi de içerecek şekilde ayağın bütün katlarının tutulduğunun belirlenmesi.

D-Enfeksiyon (Infection)

Evre 1: Enfeksiyon belirti ve bulguları yok.

Evre 2: Enfeksiyon sadece deri ve deri altı dokuları tutmuş (daha derin doku tutulumu veya sistemik bulgular yok) ve sayılan şu bulgulardan en az ikisi var: lokal şişlik veya endürasyon, ülser çevresinde 0,5-2 cm'den büyük eritem, lokal yumuşaklık veya ağrı, lokal sıcaklık artışı, pürülan akıntı. (Deride inflamatuvar yanıt oluşturabilecek diğer nedenler dışlanmalıdır (travma, gut artriti, akut Charcot osteoartropatisi, kırık, tromboz, venöz staz gibi).

Evre 3: İki santimetreden büyük eritem ve yukarıda sayılan belirtilerden en az birinin olması veya enfeksiyonun daha derin yapıları tutması, apse, osteomyelit, septik artrit, fasiit olması, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) belirtilerinin yokluğu.

Evre 4: SIRS belirtileri ile beraber herhangi bir ayak enfeksiyonu (SIRS; şu bulgulardan iki veya daha fazlasının olmasıdır: vücut sıcaklığı $>38^{\circ}\text{C}$ ya da $<36^{\circ}\text{C}$, nabız $>90/\text{dakika}$, solunum sayısı $>20/\text{dakika}$ ya da Pa CO₂ <32 mmHg, lökosit sayısı >12000 ya da $<4000/\mu\text{l}$ ya da $\geq\%10$ band formasyonu.)

E-Duyu (Sensation)

Evre 1: Etkilenen ayakta duyu kaybı yok.

Evre 2: Etkilenen ayakta duyu kaybı var (ayağın plantar yüzeyinde üç bölgenin en az ikisinde 10 gr ağırlık veren monoflanmanlar ile belirlenmiş bası duyusunun yokluğu, ayak başparmakta vibrasyon duyusunun olmadığı ya da vibrasyon eşliğinin >25 V olduğunun belirlenmesi) (73,73).

Diyabetik Ayakta BRODSKY Sınıflandırma Şeması;

Son zamanlarda cerrahlar tarafından kullanılan diğer bir sınıflandırma sistemi Brodsky olup gangreni içermez. Tablo 2.9'da Brodsky sınıflandırma şeması görülmektedir.

Tablo 2.8. BRODSKY Diyabetik Ayak Sınıflaması

Lezyonun derecesi	Lezyonun özellikleri
0	Eritem ve kallus formasyonu ile preülseratif lezyon ve bir kemik çıkıntısı üzerinde intradermal ince bir kanama ancak sağlam deri
1	Yüzeysel tam kat ülser ancak subkutan dokuya ulaşmamış
2	Tendon ve eklem kapsülüne ilerlemiş enfeksiyon ancak eklem veya kemik görünmüyor
3	Kemik veya ekleme ilerlemiş ülser ve osteomyelit veya piyartroz mevcut

WS. Joseph'in Diyabetik Ayak Sınıflandırması;

Enfeksiyon varlığında enfeksiyonun ciddiyetine göre yapılan WS. Joseph'in diyabetik ayak enfeksiyonu sınıflandırması tablo 2.10'da gösterilmiştir (74).

Tablo 2.9. WS. Joseph Diyabetik Ayak Sınıflaması

Hafif enfeksiyon	Orta düzeyde enfeksiyon	Ciddi enfeksiyon
Lokalize selülit	Ayakta selülit	Proksimal selülit, lenfanjit
Yüzeysel ülser	Penetre veya derin ülser	Gangren, nekrotizan fasiit
Minimal pürülans	Plantar apse	Sepsis bulguları
Sistemik bulgu yokluğu	Akut osteomyelit, sistemik bulgu var	

Gibbons ve Eliopoulos'un Diyabetik Ayak Sınıflaması;

Gibbons ve Eliopoulos da diyabetik ayak enfeksiyonlarının 3'e ayırarak bir sınıflandırma yapmıştır. Sınıflandırma kriterleri tablo 2.11'de verilmiştir (75):

Tablo 2.10. Gibbons ve Eliopoulos Diyabetik Ayak Sınıflaması

Düşük riskli, ekstremitayı tehdit etmeyen enfeksiyon	Yüksek riskli, ekstremitayı tehdit eden enfeksiyon	Ciddi, hayatı tehdit eden enfeksiyon
-Daha önce tedavi görmemiş, ilk kez oluşan ayak problemi. -Enfeksiyon deri ve deri altı ile sınırlı, kas dokusu sağlam. -Çapı 2 cm'den küçük. -Sistemik toksite yok.	-Kronik veya tekrarlayan, daha önce tedavi görmüş. -Kas ve/veya kemik dokuya ilerlemiş. -Nekroz ve iskemi var. -Çapı 2 cm'den büyük.	-Yüksek riskli enfeksiyon bulgularına ek olarak sistematik toksisite ve sepsis bulguları var.

IDS A'nın Diyabetik Ayak Sınıflaması;

IDS A'nın 2012'de yayımladığı diyabetik ayak enfeksiyonlarının tanı ve tedavi klavuzunda, enfeksiyonun şiddetine göre sınıflandırma yapılmıştır (65).

IDS A, PEDIS ile kendi sınıflandırmaları arasında küçük farklılıklar olduğunu, her iki sınıflandırmanın da ortak tabloda yer alabileceğini ve daha kullanılabilir hale gelebileceğini belirtmiştir.

Tablo 2.11. IDS A ve PEDIS Diyabetik Ayak Sınıflaması

Enfeksiyon Klinik Bulguları	IDS A Enfeksiyon Şiddeti	PEDIS
Enfeksiyon bulgusu yok En az ikisinin varlığı enfeksiyon olarak tanımlanır -Lokal şişlik endurasyon -Eritem -Lokal hassasiyet veya ağrı -Lokal sıcaklık -Pürülan akıntı	Enfekte değil	1
Enfeksiyon deri veya subkutan dokuda sınırlı Ülser etrafındaki eritem >0,5 ve <2cm olmalı, Sistemik bulgu yok	Hafif	2
Lokal enfeksiyon bulguları, Eritem >2cm veya Derin doku tutulumu (apse, osteomyelit, septik artrit, fasiit) var, SIRS yok	Orta	3
Lokal enfeksiyon bulguları ve SIRS Aşağıdaki bulgulardan en az ikisi olmalı -Ateş >38 °C veya <36 °C, -Nabız >90 dak -Solunum >20/dak veya PaCO ₂ <32 mmHg -Lökosit >12000/mm ³ veya <4000mm ³ , ≥ %10 band formu	Şiddetli	4

2.10.12. Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında Tanı

Diyabetik ayak enfeksiyonunun tanısı kliniklidir. Enfeksiyon diyebilmek için; şişlik, endürasyon, lokal hassasiyet veya ağrı, lezyon çevresinde eritem, lokal ısı veya pü varlığından en az iki tanesinin varlığı gereklidir (76). Eğer sedimentasyon hızı (ESH) 70 mm/s'ten yüksekse ve ülserin derinliği 2 mm'in üzerinde ise osteomyelit olasılığı yüksektir.

Nöropatisi olan hastalarda duyu kaybı olduğundan ayakta plantar bölgede ağrı olması, derin ayak enfeksiyonunu işaret edebilir. Hastalarda enfeksiyon tablosuna

bağlı olarak tedaviye dirençli hiperglisemi görülebilir. Ateş, lökositoz gibi sistemik inflamatuvar bulgular her zaman olmayabilir. Şiddetli enfeksiyon varlığında ESH ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinde yükselmeler olabilir (41).

Kronik yaralarda iyileşmenin gecikmesi, anormal renk, yara dokusunun gevşek olması ve kötü koku olması enfeksiyon varlığına işaret etmektedir. Klinisyen, nöropatik bir ayakta granülasyon dokusunun parlak kırmızı renkten kahverengi ve gri renge dönüşmesi, yaradaki gevşekliğin artması, kanama olması durumunda enfeksiyon varlığı açısından uyanık olmalıdır (77).

Klinik olarak yumuşak dokuda enfeksiyon düşünüldüğünde, antibiyotik tedavisi başlamadan, etken mikroorganizmayı izole edebilmek için biyopsi ya da küretajla yara tabanından derin doku örnekleri almak gerekir ve bu etken mikroorganizmayı göstermede en iyi yöntemdir. Sürüntü kültürü, patojen olan ve olmayan deri kontaminantlarını, normal deri florasını da gösterebildiği için ve anaerob bakterileri göstermede yetersiz olduğu için önerilmez (65).

Pürülan akıntısı olan hastalarda aspirasyon yöntemi ile de kültür alınabilmektedir. Örnek almadan önce yara temizlenmeli ve eğer varsa ölü dokular mutlaka debride edilmelidir. Yara temizliği steril serum fizyolojikle yapılabilir. Daha sonra steril bir bistüri aracılığıyla varsa kallus, nekrotik doku ya da debris yara bölgesinden uzaklaştırılır. Bu debritleme işlemi ile yüzeyde bulunan kontaminantların eliminasyonu sağlanır. Bunlar yapıldıktan sonra örnek alma işlemine geçilir (78).

- Pü varlığında eksizyon ve drenaj sonrası lezyonun en dip kısmından iğne ile örnek alınır. Biyopsi lezyonun ilerleyen kenarından ya da tabanından alınır (79).
- Kapalı apse mevcutsa iğne aspirasyonu ile enfekte materyal alınır, eğer materyal gelmezse apse içerisine steril tuzlu su verilerek tekrar aspirasyon yapılabilir (79).
- Açık yaralarda ise yara temizliği ve debritleme sonrası dermal küret veya steril bistürinin keskin olmayan yassı kısmıyla debride yara tabanı kazınarak kültür örneği alınabilir. Debride yara tabanından punch biyopsi aletiyle de doku örneği alınabilir (65,78).
- Osteomyelit şüphesi olan hastalarda perkütan biyopsi ya da açık cerrahi yöntemle kemik doku örneğinin kültürünün yapılması uygundur (80).

Enfeksiyon tanısı için en doğru yol doku örneğin kültürü ve histolojik incelemesidir. Buna ek olarak inflamasyon göstergeleri olan lökosit sayısı, ESR, CRP ve prokalsitonin gibi belirteçler enfeksiyonla kolonizasyonun ayırt edilmesinde yardımcı olabilir. Ancak derin ayak enfeksiyonu olan hastaların %50'sinde lökositoz görülmeyebilir. Bu nedenle bu belirteçler tek başına diyabetik ayak enfeksiyonu tanısı koydurmaz ya da enfeksiyonu dışlamaz. Tanıyı koymada yardımcı olur ve tedavi ve takibini planlayacak olan klinisyene enfeksiyonun şiddeti hakkında bilgi verir (78,81). Eğer hastada sistemik toksisite bulguları ile ateş yüksekliği varsa ve şiddetli enfeksiyon düşünülüyorsa yara kültürüne ek olarak kan kültürü de alınmalıdır (6).

2.10.13. Diyabetik Ayakta Osteomyelit

Diyabetik ayak enfeksiyonlarının ileri evrelerinde osteomyelit, önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (11). Osteomyelit, tanı ve tedavi aşamasında klinisyenleri oldukça zorlamaktadır. Diyabetik ayak enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatan hastaların %50-60'ında, ayaktan takip edilenlerin ise %10-20'sinde mevcuttur. Genellikle ön ayakta, ayak başparmağı, birinci metatars ve kalkaneusta, daha az oranda arka ayakta görülür. Komşu yumuşak dokudaki enfeksiyonun alta yayılması ile önce kortikal kemiğe, sonrasında da medüller kaviteye penetrasyonu ile oluşur (82).

Diyabetik ayak osteomyelitinin çoğunluğunda etkenler polimikrobiyaldir. En sık izole edilen *S. aureus* (%50), ardından Koagülaz Negatif Stafilokoklar (KNS) (%25), aerobik streptokoklar (%30), Enterobakterler (%40) diğer sık görülen izolatlardır (83).

Kemik çıkıntısı üzerinde ülser varlığı, uygun bakıma rağmen iyileşmeyen ülser varlığı, şiş, endüre ve kızarıklık ayak parmağı (sosis parmak) varlığı klinisyene osteomyeliti düşündürmelidir (76). Ancak yine de bu bulgular osteomyelit tanısı koymada kesin değildir. Öte yandan hastaların çoğunda ateş yoktur ve yara üzerinde inflamasyonun lokal bulguları da olmayabilir (84). Lezyon olmaksızın inflamasyon bulgularının olması durumunda, aynı ayakta daha önceden diyabetik ayak yarası bulunması veya geçirilmiş amputasyon öyküsünün bulunması, osteomyelit açısından risk faktörü olarak sayılır (85).

Diyabetik ayak enfeksiyonlarında osteomyeliti düşündüren durumlar; şiş, deforme, kırmızı ayak parmağı (sosis parmak), kemiğin görülmesi veya prob ile palpe edilmesi, ESH \geq 70 mm/saat+enfekte ülser olması, birkaç hafta uygun bakıma rağmen

iyileşmeyen ülser (6 hafta), ülserin yanında radyolojik olarak kemik destrüksiyonunun gösterilmesi, büyüklüğü $\geq 2\text{cm}^2$ ve derinliği ≥ 3 mm olan ülser, ülserin 2 haftadan daha uzun süre kemik çıkıntısının üzerinde olması, açıklanamayan lökositoz ile olan ülserasyon olmasıdır (76).

Yara genişliğinin ≥ 2 cm²'den fazla, derinliğinin de ≥ 3 mm'den fazla olması osteomyelit tanısında sınır olarak kabul edilmektedir (83,86). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da yara yüzeyinin 4,5 cm²'den fazla olmasının, osteomyelit riskini yaklaşık 3 kat artırdığı gösterilmiştir (85). Fizik muayene sırasında probing to bone olarak isimlendirilen işlemde, ucu künt metal bir telle yara bölgesinden girilerek, telin kemiğe dokunup dokunmadığına bakılır. Eğer tel kemiğe dokunursa osteomyelit açısından pozitif olarak kabul edilir, fakat testin negatifliği osteomyeliti dışlamaz (87). Bu yöntemin dezavantajı ise, tel ile enfekte yaradaki bakterilerin içeriye doğru sokularak derin dokulara itilebilmesidir.

Tanıda yardımcı olan başka bir gösterge ise ESH>70 mm/saat olmasıdır. Yapılan bir çalışmada, ayak ülseri olan hastalarda ESH arttıkça osteomyelit olasılığının arttığı ve ESH saatte 70 mm'nin üzerinde olan hastaların %100'ünde osteomyelit olduğu saptanmıştır. Diyabetik ayak osteomyeliti genellikle kronik bir osteomyelit olduğu için lökosit sayısı ve prokalsitonin gibi akut enfeksiyon göstergelerinde artma olmamaktadır (88).

Kemik biyopsisi; kemik enfeksiyonun histopatolojik bulgularını, enfeksiyon etkenini ve antibiyotik duyarlılığının saptanması ile tedavinin belirlenmesinde yardımcı olmaktadır (89). Ancak osteomyelit tanısı koymada altın standart, histopatolojik incelemedir (86). Histopatolojik inceleme, yalancı negatif ve pozitif sonuçlar olmadığı için kemiğin mikrobiyolojik incelemesinden daha iyi sonuç verir. Histopatolojide inflamatuvar hücreler (akut ve kronik inflamasyon hücreleri), kemiğin trabeküler yapısında erozyon, nekroz ve kemik iliği değişikliklerinin görülmesi (reaktif kemik formasyonu ve kemik iliğinde fibrozis olması) osteomyelit lehine olan bulgulardır (87).

Kemik yıkımı, Charcot nöroartropatisi ile ilişkili olabilir ve osteomyelitte ayrımında zorluklar görülebilir. Bu yüzden diyabetik hastalardaki tüm kemik lezyonları için osteomyelit değerlendirilmesi yapılmamalıdır (83). Charcot nöroartropatisi, daha az oranda görülen, tarsometatarsal eklemin tutulduğu, tek taraflı

şişlik, artmış cilt ısı, eritem ve eklemdede efüzyonu olan, genellikle arteryel dolaşımı iyi ancak periferik nöropatinin olduğu, sıklıkla sağlam derinin altında gelişen, kemikte reaktif ödem ve kaba fragmantasyonların bulunduğu tablodur. Kemik biyopsisi osteomyelit ve Charcot nöropatisini ayırmada en uygun yöntemdir (41,80,83,90).

Klinik değerlendirme dışında direkt ayak grafisi, yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi (US), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), MRG'nin çekilemediği durumlarda üç veya dört fazlı kemik sintigrafisi ve işaretli lökosit sintigrafisi osteomyelit tanısında kullanılabilecek yöntemler olarak sayılabilir (83).

Osteomyelit tanısı koymada ana problem, düz radyografilerde kemik enfeksiyonunun erken değişikliklerinin tespit edilememesidir. Direkt grafilerde saptanan klasik bulgular; periost reaksiyonu, kemik erozyonu ile korteks kaybı, trabeküler paternin yerel kaybı, yeni kemik formasyonu, kemik sklerozu, sekestrum ve involukrumdur (86). Bu bulguların görünür olabilmesi için enfeksiyonun başlangıcından itibaren 2-3 hafta geçmesi gerekmektedir. Kemik değişikliklerinin ortaya çıktığı geç dönemde de Charcot nöroartropatisi ile benzer bulgular verdiği için ayırt etmek zorlaşır (91). Radyografi sadece kemik enfeksiyonları için değil, yabancı cisimlerin ve yumuşak dokudaki gazların görüntülenmesi için de gereklidir.

Yumuşak doku enfeksiyonunun varlığı, derinliğini ve osteomyeliti göstermede MRG değerli bir tetkiktir (91). Bu yüzden kemikte cerrahi sınırı belirlemede ve akut osteomyelitte MRG daha kullanışlıdır (84). Osteomyelitin temel özellikleri inflamasyona bağlı yüksek kemik iliği sinyal artış dizileri, T1 kesitlerinde düşük fokal sinyal yoğunluğu, T2 kesitlerinde yüksek fokal sinyal yoğunluğu şeklindedir (86). Osteomyelit için MRG'nin tanısal duyarlılığı %90-100 arasında, ama spesifitesi ilik ödeme neden olan akut nöropatik artropati gibi diğer tablolardan ayırmada zorlanma nedeniyle sınırlıdır (82). Yapılan bir çalışmada enfekte diyabetik ayaklardaki nekrozun kontrast tutmadığı, bu yüzden nekroz zemininde gelişebilecek olan apse veya osteomyelitin MRG ile atlanabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Charcot artropatisini göstermede ise sintigrafisi MRG'ye göre daha iyi sonuç verir (87).

Diyabetik ayak tedavi planlamasında primer tanının dışında yara enfeksiyonlarının iyileşmesini etkileyen sebeplerde de radyolojik incelemeler kullanılabilir. Direkt grafiler damar cidarındaki kalsifikasyonları göstererek, arteryel doopler ultrasonografi ise kan akımına bakarak vasküler tutulumu gösterirler. MR

Angiografi veya konvansiyonel angiografi cerrahi planlanmadan önce kan dolaşımını değerlendirmede kullanılır (92).

2.10.14. Diyabetik Ayak Enfeksiyonunda Etkenler

Diyabetik ayak enfeksiyonlarının etkenleri, enfeksiyon tablosunun akut ya da kronik olmasına ve şiddetine bağlı olarak değişmektedir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda da etken mikroorganizmaların prevalansları değişmektedir. Aerobik gram pozitif koklar, derideki çatlaklara kolonize olarak, daha önce antibiyotik kullanmamış hastalarda selülit gibi yüzeysel akut diyabetik ayak enfeksiyonlarına neden olurlar. En sık izole edilen patojenler *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* ve *Streptococcus pyogenes*'dir (81,93).

Daha önce antibiyotik tedavisi almış, derin ve kronik enfeksiyonu olan hastalarda genellikle polimikrobiyal enfeksiyon beklenir. Bu hastalarda enterokokların da dahil olduğu Gram (+) koklar, Gram (-) basiller (*Escherichia coli*, *Proteus* spp, *Pseudomonas* spp, *Enterobacter* spp, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter* spp vb), anaerob mikroorganizmalar (*B. fragilis*, *Fusobacterium*, peptostreptokoklar vb) ve diğer bazı non-fermantatif Gram (-) basiller etkenler arasında sayılabilir (94,95). Hastanede yatış, cerrahi işlemler, özellikle de geniş spektrumlu ve uzun süreli antibiyotik kullanımı, hastaların dirençli mikroorganizmalarla (Metisilin Dirençli *S. aureus* (MRSA), Vankomisine dirençli enterokok (VRE) vb) kolonizasyon veya enfeksiyonuna neden olmaktadır (96). MRSA daha önce hastanede yatan hastalarda izole edilmesine rağmen, artık toplum kökenli olgular da bazı ülkelerde yaygın hale gelmektedir.

Nekroz ya da kemik enfeksiyonu varlığında KNS ve *Corynebacterium* türleri (difteroidler) gibi düşük virülanslı kolonizan mikroorganizmalar patojen olabilirler. Akut enfeksiyonu olan, yakın zamanda antibiyotik tedavisi almamış hastalarda monomikrobiyal etkenler beklenirken, kronik enfeksiyonlar çoğunlukla polimikrobiyaldir. Yüzeysel ülser zemininde gelişen enfeksiyonlarda çoğunlukla gram pozitif koklar etkindir, gram negatif aerob ve anaerob mikroorganizmalar ise daha nadir görülmektedir. Derin, doku nekrozunun eşlik ettiği, gangrenin olduğu ülserlerde mikst enfeksiyon ön planda düşünülmelidir (96,97). Özellikle *Pseudomonas* spp, *Enterococcus* spp ve *Proteus* spp zayıf kan akımı bulunan diyabetik ayakta devam eden ve artan doku yıkımından sorumludur. En iyi bilinen gazlı gangren etkeni

Clostridium perfringens 'tir. Ama A grubu β hemolitik streptokok veya *Streptococcus pyogenes* de diyabetik hastada nekrotizan fasiyite neden olabilir. *Pseudomonas* türleri genellikle sıcak iklimlerde, bakımsız ve nemli ayaklarda veya hidroterapiye maruz kalmış yaralarda izole edilir. Yaralarda daha çok kolonizan bir bakteri olarak kabul edilirken ülkemizde yapılan çalışmalarda %4-20 oranlarında etken olarak bildirilmiştir. Zorunlu anaeroplara en sık iskemik nekroz veya derin dokulara ilerleyen yaralarda bulunur. Önceden sefalosporin grubu antibiyotik tedavisi alan hastalarda ise enterokoklar izole edilir. Çok ilaca dirençli mikroorganizmalar ise ağır diyabetik ayak enfeksiyonlarında etken olarak karşımıza çıkar (96,97).

Diyabetik ayak yarası olan hastalarda metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) ve genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten bakteri için risk faktörleri sorgulanmalıdır. Tablo 2.13 ve 2.14'te bu risk faktörleri görülmektedir.

Tablo 2.12. Metisilin Dirençli *S. aureus* İçin Risk Faktörleri (6,65,78)

MRSA İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ;
<ul style="list-style-type: none"> • Daha önceden MRSA enfeksiyonu ya da kolonizasyonu • Yüksek düzeylerde yerel MRSA oranları (> %10) • Şiddetli enfeksiyon • 6 haftanın üzerinde yara varlığı • Son 1 yıl içinde hastanede yatış öyküsü olması • Osteomyelit varlığı • Uzun süreli antibiyotik (kinolonlar) kullanımı öyküsü • Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize girmek ya da bakım merkezinde kalmak

Tablo 2.13. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz İçin Risk Faktörleri (6,65)

GSBL İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ;
<ul style="list-style-type: none"> • >65 yaş olmak • Kadın cinsiyet • Son 1 yıl içinde hastanede yatış öyküsü olması • Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu öyküsü olması • Sefalosporin ve kinolon gibi antibiyotik kullanma öyküsü olması • Diyabetes mellitus varlığı • Uzun süre bakım merkezlerinde kalma

Enfeksiyon etkeninin saptanmasında en güvenilir yöntem derin doku kültürlerinin yapılmasıdır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda ülser tabanından küretaj materyali, pürülan eksüda ya da apse aspirasyon içeriğinin gram yayması, aerop ve anaerop kültürleri yapılmalıdır. Etken belirleninceye kadar diyabetik ayak enfeksiyonunun evresine göre ampirik antibiyoterapi başlanmalı, gerekli durumlarda nekrotik dokunun debridmanı yapılmalı ve hastaya diyabet eğitimi verilmelidir (11,98).

2.10.15. Diyabetik Ayağın Tedavisi

Diyabetik ayak ülserleri, diyabetin eğitimle önlenebilen en önemli komplikasyonlarından biridir. Risk faktörlerini saptayarak koruyucu önlemleri almak ilk aşamadır. İkincil korunma ise erken tanı ve uygun tedavidir. Erken tanı ve tedavinin uygulanmadığı durumlarda ise hastalığın tedavisine, nükslerin önlenmesine ve sakatlıkların sınırlandırılmasına çalışılır. Komplikasyonlar ve sakatlıklar oluştuysa da bu bozuklukların en aza indirgenmesi ve rehabilitasyonu amaçlanmalıdır. Tüm bu süreçler göz önünde bulundurulursa diyabetik ayağın tanı, tedavi ve izlemi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir.

Diyabetik ayak tedavisinin hedefi:

Diyabetik hastanın eğitimi, iyi metabolik kontrol, diyabetik ayak için risk faktörleri olan hastaların saptanması ve risk faktörlerin tedavisidir (99).

Diyabetik ayak açısından yüksek riskli olan hastalar:

Daha önce diyabetik ayak ülser öyküsü veya karşı taraf ekstremitede diyabetik ayak ülseri olanlar, nöropati ve/veya iskemik damar hastalığı semptom ve bulguları olanlar, ayak deformitesi olanlar, ciddi görme bozukluğu olanlar, kötü metabolik kontrolü olanlar, ayak bakımı kötü olanlar, uzun süreli diğer komplikasyonu olanlar, alkol ve sigara alışkanlığı olanlar, yaşlı diyabetik hastalar ve diyabet eğitimi almayan hastalarda diyabetik ayak riski fazladır (99).

Diyabetik ayak gelişimini önlemek:

Sağlıklı bir diabet eğitimi ve rutin uygulanan ayak muayenesi ile pek çok amputasyon önlenebilir. Bunun için yapılması gerekenler şunlardır:

- Hastaya diyabet ve diyabetik ayak eğitimi verilmesi,

- Her tıbbi kontrolde ayakların muayene edilmesi,
- Periferik damar dolaşım bozukluğunun erken tanınması,
- Periferik nöropatinin erken tanınması,
- Diyabetik ayak ekibinin disiplinli çalışması,
- İyileşen diyabetik yaranın idame tedavisi ve takibi,
- Özel terapötik ayakkabıların kullanılmasıdır (99).

Diyabetik Ayak Tedavisine Yaklaşım:

Ayakta yara şikâyeti ile başvuran hastada öncelikle tüm sistem muayenesi yapılarak diyabetin komplikasyonları açısından değerlendirme yapılmalıdır. Sonrasında ayak muayenesi detaylı olarak yapılarak ayak hasarı belirlenmeli ve yaranın sınıfına göre uygun tedavi şeması planlanmalıdır. Muayenede, öncelikle travma, tromboz, fraktür gibi inflamasyona neden olabilecek nedenler dışlanmalıdır. Daha sonra yaranın derinlik ve genişliği, enfeksiyon varlığı, vasküler yapı, ayağın anatomik yapısı ve nörolojik duyarlılığı kontrol edilmelidir. İlk aşamadaki hedef enfeksiyonu önlemektir, eğer enfeksiyon gelişmişse de amputasyonu önlemektir (82).

Diyabetik ayak yaralarının Wagner sınıflamasına göre değerlendirilmesi, tedavi yaklaşımları açısından yararlı olacaktır.

Evre 0: Diyabetik yarası olmayan ancak yüksek riskli grubu oluşturan hastalardır. Bu hastalarda koruyucu tedavi uygulanır. Koruyucu tedavide diyabetin tedavisi, uygun ayak bakımının yapılması ve ayak üzerine uygulanan basıncın azaltılmasına yönelik önlemler yapılmalıdır. Bu dönemde hastalara eğitim programları düzenlenmeli, ayak bakımı konusunda eğitim verilmelidir. Nörolojik ve periferik arter muayenesi/tetikleri yapılmalıdır. Podografi ile ayak basınçları değerlendirilmeli; buna göre basit tabanlıklar yapılmalıdır (100).

Evre 1: Dermal tabakanın altına inmeyen yüzeysel yaralardır. Çoğunlukla tabloya enfeksiyon eşlik etmez. Yaranın zemininde sıklıkla kalın bir kallus tabakası bulunur. Nasır tabakası kaldırıldıktan sonra, yaranın gerçek boyutları ve derinliği belirlenmelidir. Öncelikle yara bakımı ve pansumanı yapılmalı, ayak yükten kurtarılmalı ve istirahata alınmalıdır (100). Eğer ülser alan enfekte ise, etkenin belirlenebilmesi ve bu etkene yönelik tedavinin düzenlenebilmesi en doğru yaklaşımdır. Yüzeysel sürüntü şeklinde alınan kültür örneklerinin enfeksiyon

etkenlerinde daha çok kolonizasyonu yansıtması nedeniyle güvenilir olmadığı bilinmektedir (65). En güvenilir yöntem derin doku kültürlerinin yapılmasıdır. Eğer bu mümkün değilse ülserin tabanından küretajla alınan materyalin veya pürülan eksudanın gram boyaması ve kültürü antimikrobik tedaviyi yönlendirecek gerekli bilgiyi sağlayabilir (65,78).

Evre 2: Diyabetik ayak yarası tendonları, ligamanları içine alacak şekilde fasyalara kadar ilerlemiştir. Ancak osteomyelit veya apse yoktur. Sıklıkla enfeksiyon eşlik eder. Yaradan debridman yapılarak doku kültürü alınmalı ve derhal antibiyoterapi başlanılmalıdır. Ayak istirahate bırakılmalıdır. Enfeksiyon kontrol altına alınıncaya ve yara iyileşmesi başlayana kadar hastanede yatırılarak izlenmelidir. Metabolik kontrol için insülin tedavisi uygulanmalıdır (100).

Evre 3: Diyabetik yara dokularla birlikte kemiği de içine almıştır. Apse ve osteomyelit eşlik eder. Ayak grafileri ile kemikteki enfeksiyonun yaygınlığı saptanmalıdır. Yoğun insülin tedavisi ile metabolik kontrol sağlanmalıdır. Doku kültürleri alındıktan sonra geniş spektrumlu antibiyoterapi parenteral olarak başlanılmalı ve uzun bir süre devam edilmelidir (100). Eğer enfeksiyon yumuşak doku ile sınırlı ise tedavi süresi en az iki hafta olmak üzere klinik durumuna göre karar verilmelidir. Olaya kemik dokusunun da katıldığı kanıtlanmışsa tedavi süresi en az 6 haftaya kadar uzatılmalıdır. Ayrıca ana tedavi kuralı olarak tüm nekrotik dokuların cerrahi debridmanı yapılmalıdır. Osteomyelit varlığında acil amputasyon işleminden kaçınılmalı ve enfeksiyon kontrol altına alındıktan sonra ayak fonksiyonu korunacak şekilde kemik doku da temizlenmelidir (41). Son zamanlarda yayımlanmış retrospektif birkaç çalışmada, diyabetik ayak osteomyeliti olan olguların 2/3'ünün, tek başına antibiyotik tedavisi ile tedavi edildiği bildirilmiştir. Enfekte kemiğin tamamı çıkarıldığında, daha kısa süreli (1-5 gün) tedavi yeterli olabilir (81,101).

Evre 4-5: Ayakta gangren vardır. Ayağın proksimalinde lokalize gangren varsa evre 4, gangren tüm ayağaysa evre 5'tir. Vakit kaybetmeden kültür için örnek alındıktan sonra geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanılmalıdır. Bu hastalarda metabolik durum da bozuk olacağından destek tedavileri de yapılmalıdır. Amputasyonlarda mümkünse topuğu koruyucu yaklaşımlarda bulunulmalı, ancak ilerlemiş vakalarda diz altı amputasyon yapılmalıdır (100).

Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında Antimikrobiyal Tedavi:

Diyabeti olan hastalarda diyabetik ayak üzerine enfeksiyon eklenmesi, hastaneye yatışın önde gelen nedenleri arasındadır. Yatan hastalarda da hastanedeki yatış süresini belirgin derecede uzatmaktadır. Bu yüzden tedavi giderlerinde belirgin artışa neden olmaktadır. Aynı zamanda bu hastalarda amputasyon sıklığı ile enfeksiyon gelişimi arasında da belirgin bir ilişki mevcuttur (41,67).

Diyabetik ayak enfeksiyonunun tedavisi; diyabette metabolik kontrolün sağlanması, acil ve agresif debridmanlarla ölü ve enfekte dokuların uzaklaştırılması, ayağın yükten ve basıdan kurtarılması, uygun antimikrobiyal tedavi, periferik arter hastalığının tanısı ve uygun şekilde tedavisi ve ayağın işlevinin kazandırılmasından oluşmaktadır. Bu açıdan multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Bunun için hastalar endokrinolog, enfeksiyon hastalıkları uzmanı, ortopedist, damar cerrahı, plastik rekonstruktif ve estetik cerrahı, mikrobiyolog, dermatolog, radyoloji uzmanı, diyabetik ayak hemşiresi, fizyoterapist ve diyetisyenin bulunduğu bir ekip tarafından izlenmelidir.

Enfeksiyonun farklı kliniklerde olabilmesi, genellikle polimikrobiyal olması, enfeksiyon bölgesinde dolaşım bozukluğu, iskemi, nötrofil fonksiyon bozukluğunun olmasına bağlı olarak yeterli antibiyotik düzeylerine ulaşmadaki güçlükler antimikrobiyal tedaviyi güçleştiren faktörlerdir (45,64). Diyabetik ayak enfeksiyonu tanısı konulmuş bir hastada antibiyotik seçimi yapılırken; yaranın evresi, enfeksiyonun özellikleri, yaradan kuralına uygun alınan örnekteki gram boya ve kültür sonuçları, hastanın böbrek fonksiyonları, varsa önceki kültür sonuçları, patojenlerin yerel prevelansı ve dirençli bakteri lerdeki yerel veriler dikkate alınmalıdır. Ancak bu hastalarda kültür sonucunu beklemeden ampirik antibiyoterapiye başlanılmalıdır, çünkü bu hastalarda yumuşak dokudaki enfeksiyon hızla derin dokulara yayılarak tedavinin güçleşmesine neden olmaktadır. Kesin tedavi enfekte dokunun kültür sonuçları esas alınarak düzenlenmelidir (102).

Hastalar dikkatli bir şekilde incelenerek antibiyotik seçimi ve tedavi ilkeleri açısından aşağıdaki gruplardan birine dahil edilmeli ve tedavisi buna göre düzenlenmelidir.

a- Düşük Riskli, Ekstremitayı Tehdit Etmeyen Enfeksiyonlarda Antimikrobiyal Tedavi:

Daha önce tedavi almamış, ilk kez enfeksiyon oluşan, deri ve derialtı dokuda sınırlı, kas dokusuna ulaşmayan, sistemik toksisitenin ve iskemi bulgularının bulunmadığı, çapı 2 cm'yi geçmeyen selülit tipi enfeksiyonlardır (64,65).

Bu hastaların tedavisinde şu ilkeler dikkate alınmalıdır:

· Bu tür hastalarda en sık stafilokok ve streptokokların etken olmasından dolayı bunlar hedeflenmelidir.

· Oral antibiyotikler yeterlidir ve ayaktan tedavi verilebilir.

· Genellikle tek ilaç tedavisi yeterlidir.

Hafif enfeksiyonu olan hastalarda klindamisin (3*600mg), birinci kuşak oral sefalosporinlerden sefalekssin (4*500mg) seçilecek ilk ilaçlardır. Bu enfeksiyonlardaki etkenlerin çoğunluğunun Gram (+) kok olmasından dolayı tedavide Gram (+) koklar hedeflenir. Ayrıca diğer birinci kuşak sefalosporinlerden sefazolin (3*2gr) parenteral olarak kullanılabilir. Levofloksasin (1*750mg), doksisiklin (2*100mg) ve kotrimaksazol (2*80/400 mg) Gram (-) şüphesi eklendiğinde kullanılabilir. Gram (-) ve anaerob bakteri şüphesi varsa amoksisilin/klavulanat (2*1gr) kullanımı daha avantajlıdır. Kinolonlardan ofloksasin ve siprofloksasin, anaerob ve streptokoklara yetersiz etkilerinden dolayı klindamisinle kombine olarak kullanılabilir. Klindamisin yüksek doku konsantrasyonlarına ulaşabilmesi nedeniyle tercih edilen bir ajandır. MRSA riski olan hastalarda oral kotrimaksazol (2*80/400mg), linezolid (2*600mg) ya da fusidik asit (3*500 mg) verilebilir. Duyarlı olduğu gösterilen MRSA suşlarına karşı klindamisin de önerilebilir (6,65).

b-Yüksek Riskli, Ekstremitayı Tehdit Eden Enfeksiyonlarda Antimikrobiyal Tedavi:

Kronik veya tekrarlayan, daha önce tedavi görmüş, kas ve/veya kemik dokuya ilerlemiş, nekrotik dokuların oluştuğu, iskemi bulguların bulunduğu, çapı 2 cm'den büyük selülit ve lenfanjitte seyreden enfeksiyonlardır. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu bulguları yoktur, metabolik kontrol bozulmuştur (64,65).

Bu tür olguların tedavisi mutlaka hastaneye yatırılarak yapılmalı ve antibiyotik uygulamasında en azından başlangıçta mutlaka parenteral yol tercih edilmelidir. Etken

mikroorganizmalar Gram (+) koklar, Gram (-) basiller ve anaerob bakteriler olmak üzere polimikrobiyaldir. Ampirik tedavi olarak kullanılacak antibiyotikler bu bakterileri etki alanı içine almalıdır. Genellikle *P. aeruginosa*'nın başlangıç ampirik tedavisinin etki alanı içerisine girmesinin şart olmadığı, kabul gören bir görüştür. Ancak *P. aeruginosa*'nın lokal prevelansı yüksekse, ayak çok sık suyla temas halindeyse, sistemik toksite bulgularının olduğu hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyon mevcutsa, uzun süredir hastanede yatan ve hastane florası ile kolonize olacağı düşünülen ve tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle sık sık hastaneye yatarak tedavi gören hastalarda tedavi planlanırken göz önüne alınmalıdır. Eğer ayakta nekrotik lezyonlar varsa *Bacterioides* spp türleri gibi anaeroblar akla getirilmelidir (6,65).

Parenteral siprofloksasin ve klindamisin kombinasyonları iyi bir seçenektir. Ancak, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarından ampisilin-sulbaktam (3-4*3gr), pseudomonas için risk faktörü mevcutsa sefoperazon-sulbaktam (3*2gr) ve piperasilin-tazobaktam (3*4,5gr) en çok önerilenlerdendir. İkinci kuşak sefolosporinlerden sefoksitin (3*2gr) tek başına etkin bir tedavidir (66,67). Üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftriakson (2*1gr) ve *Pseudomonas* spp riskinde seftazidim (3*2gr) ve dördüncü kuşak sefalosporinlerden sefepim (2-3*1-2gr) metronidazol, ornidazol veya klindamisin gibi anti-anaerobik bir ajanla kombine olarak kullanılabilir. Anaerob etkinliği de olan moksifloksasin orta ağır diyabetik ayak enfeksiyonlarında piperasilin-tazobaktam ile karşılaştırıldığında benzer klinik mikrobiyolojik başarı oranları elde edilmiştir. Levofloksasin ve siprofloksasin ise klindamisinle kombine olarak oldukça etkilidir. Karbapenemler etki spektrumlarının geniş olması nedeniyle son derece etkili ilaçlardır. Tek doz kullanma avantajı olan ertapenemin diyabetik ayak enfeksiyonlarında etkinliğini piperasilin-tazobaktam ile karşılaştıran çok merkezli bir çalışmada, klinik ve bakteriyolojik başarı oranları benzer olarak bulunmuştur (103). Vankomisin ve teikoplanin gibi glikopeptitlerin, linezolid ve daptomisin (6 mg/kg) başlangıç ampirik tedavide yerleri yoktur. Ancak önceden MRSA ile enfeksiyon/kolonizasyon öyküsü varsa, lokal prevelans yüksekse, uzun süreli geniş spektrumlu tedaviye rağmen yanıt alınamayan hastalarda MRSA veya enterokok enfeksiyonu olasılığı nedeniyle tercih edilmelidir (104,105). Tigesiklin, dirençli Gram (+), Gram (-) ve anaerob mikroorganizmalara karşı etkin bir ilaçtır, ancak pseudomonasa etkisizdir. Tigesiklin (150 mg/gün) ile ertapenem +/-

vankomisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, tigesiklinin etkinlik kriterlerini karşılamadığı, kür oranının daha düşük olduğu ve artmış bulantı, kusma yan etkilerinden dolayı tedavinin kesilmesine neden olduğu saptanmıştır (106).

c- Ciddi, Hayatı Tehdit Eden Enfeksiyonlarda Antimikrobiyal Tedavi:

İkinci grup bulgulara ek olarak, sistemik toksisite ve sepsis bulguları gösteren, genellikle geç kalmış olgulardır. Hasta metabolik açıdan stabil değildir (64,65).

Bu gruptaki hastalarda Gram (+), fermantatif ve non-fermantatif Gram (-) ve anaerob bakteriler bir arada düşünülmelidir. Hastalar mutlaka hastanede yatarak izlenmeli ve ampirik tedavi parenteral olarak başlanmalıdır. Anti-pseudomonal bir beta laktam antibiyotik, MRSA'ya etkin bir ajanla kombine edilerek başlanmalıdır. Beta laktamlardan imipenem, meropenem, piperasilin-tazobaktam, sefepim, seftazidim kullanılabilir ilaçlardır. Uzun süreli tedavi edilemeyen yaralarda, tek başına parenteral kolistin ya da rifampisinle birlikte önceki ilaçlara dirençli Gram (-) mikroorganizmalara karşı bir seçenek olabilir (6,65).

Piperasilin-tazobaktam veya karbapenemin sürekli ya da uzamış infüzyonunun şiddetli *Pseudomonas* spp enfeksiyonunda standart uygulamaya karşı mortaliteyi azaltmada veya hastanede yatışı azaltmada sonuçları iyileştirdiği gözlenmiştir. Karbapenem, piperasilin-tazobaktam veya dördüncü kuşak sefalosporin gibi β -laktamlarla yüksek doz monoterapi β -laktam + aminoglikozid kombinasyonundan daha güvenli ve kombinasyona benzer etkilidir. Penisilin alerjisinde kinolon tedavisi randomize kontrollü çalışmalarla önerilmiştir (65).

Ülkemizde diyabetik ayak enfeksiyonlarında son yıllarda bazı merkezlerde *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonunun arttığı dikkati çekmektedir. Etkili olan antibiyotikler ertapenem hariç diğer karbapenemler, sulbaktam, aminoglikozidler, rifampisin ve tigesiklidir. Klinik deneyim sınırlı olmakla birlikte tigesiklin karbapeneme dirençli suşlara karşı etkilidir (107). Çoğul dirençli *Acinetobacter* spp enfeksiyonunda ise kolistin, bir aminoglikozid, sulbaktam ya da tigesiklinle kombine edilerek verilmelidir (65).

Diyabetik hastalarda, sık antibiyotik kullanımı ve immün sistem disfonksiyonu özellikle MRSA gibi dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyonunu ve sonrasında enfeksiyon riskini artırır. MRSA enfeksiyonlarında geleneksel olarak önerilen ajan vankomisin olsa da bu ajanın yalnız parenteral uygulanabilmesi, rölatif olarak daha sık

ve bazen ciddi yan etkilere neden olması nedeniyle bazı problemler vardır. Ayrıca bazı Gram (+) organizmalara karşı yüksek etkinlik göstermez. Uzamış tedavilerde, etkinliğinden emin olmak için serum düzeyi monitorize edilmelidir. Bu nedenle araştırmacılar başta MRSA olmak üzere Gram (+) koklara etkili yeni ajanlar aramışlardır. Bu ajanlardan biri Quinopristin / Dalfopristin (Q/D)'dir. Etkinliğine rağmen yalnız parenteral uygulanır ve oldukça yüksek yan etki profili mevcuttur. Son yıllarda geliştirilen bir diğer ajan ise, oksazolidinonlardan ilki olan linezolidir. Bakteriyel replikasyonun erken dönemlerinde protein sentezini inhibe ederek etki gösterir. Etki mekanizması nedeniyle, klinik suşlarda direnç sık değildir ve tedavi süresince nadiren gelişir. Linezolid, MRSA ve vankomisine dirençli *E. faecium* dahil hemen her Gram (+) koka etkilidir. Hem parenteral hem de yüksek oral biyoyararlanımı ve böbrek yetmezliğinde de kullanılabilmesi nedeniyle bakteriyostatik olmasına ve uzun süreli tedavide trombositopeni yapabilmesine karşın uygun bir seçenektir. Kemik, kas ve yağ dokusundaki yüksek konsantrasyon olma özelliği nedeniyle osteomyelit de dahil, alt ekstremitte diyabetik ülserleri tedavisinde yararlılık potansiyeli olan bir ajandır. Diyabetik ayak enfeksiyonları tedavisi için 2003 yılında FDA onayı almıştır (108).

Tigesiklin yapısal olarak tetrasiklinlere benzeyen glisilsiklin sınıfı bir antibiyotiktir. Çeşitli aerop gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalara etkilidir. *Fusobacterium* türleri, *Prevotella* türleri, *Peptostreptococcus* türleri ve *Bacteriodes* türlerine karşı anaerob etkinliği de vardır, ancak *P. aeruginosa*'ya etkili değildir. Dokulara dağılımı iyidir. FDA tarafından 2005 yılında 18 yaşın üzerindeki kişilerde komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde onay almıştır (109).

Daptomisin 2003 yılında ABD'nde deri ve yumuşak doku enfeksiyonları endikasyonunda kullanıma girmiştir. İskemi durumunda 8-10 mg/kg/gün dozuna çıkılabilen, kronik yarada biyofilme nüfus eden, vejetatif bakterilere etkili ve böbrek yetmezliğinde de kullanılabilen bir ajandır. Vankomisine dirençli suşlar da dahil, tüm stafilokok, enterokok ve streptokoklara hızlı bakterisidal etki gösterir (110).

Vankomisin, daptomisine göre daha yavaş bakterisid etkilidir ve MRSA için minimal inhibitor konsantrasyon (MİK) değerleri izlenmelidir. MİK ≥ 1 mg/L ise vankomisinin yüksek dozda kullanılması gereklidir. Bu da potansiyel ya da belirgin böbrek yetmezliği olan hastalar için uygun değildir (111). Ayaktan parenteral tedaviye

olanak veren ve daha düşük bir nefrotoksisite potansiyeli olan teikoplanin de MRSA enfeksiyonunun tedavisi için uygun bir seçenektir.

Diyabetik ayak enfeksiyonlarında tanı tedavinin standardize edilmesinde sorunlar vardır. Verilen antibiyotik tedavisine yanıt, hastadan hastaya, enfeksiyonun şiddetine, enfeksiyonun süresine, enfeksiyonun hızlı başlangıcına, hastanın vasküler yapısına, etkilenen alanın derinliği ve genişliğine, hastada var olan yandaş hastalıklara, diyabetin regülasyonuna, uygun cerrahi işlemin yapılmasına ve birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir (81).

Tedavinin başarısı da uygun seçilen antibiyotiğin yanında, usulüne uygun alınan kültür sonuçlarına göre tedavi değişikliğinin yapılabilmesi, uygun cerrahi tedavi ve antibiyotik tedavisinin ne kadar süreceğine göre değişmektedir. Bu hastalarda antibiyotik tedavisinin ne kadar süreceği tartışmalıdır. Tedavi enfeksiyon bulguları gerileyene kadar verilmelidir, tam yara iyileşmesi beklenmemelidir. Hafif dereceli enfeksiyonlarda genellikle 1-2 haftalık tedavi yeterlidir. Yüksek riskli ve ciddi enfeksiyonlarda ise tedavi süresi hastanın ve enfeksiyonun durumuna göre değişmekle birlikte 2 hafta ile 4 hafta arasında değişmektedir. Bazı araştırmacılar uzun süreli antibiyotik kullanmanın olumsuz etkilerini göz önüne alarak enfeksiyona ait bulgular gerilediğinde tedavinin sonlandırılması gerektiğini düşünmektedir. Osteomyelit varsa tedavi en az 4-6 hafta sürdürülmelidir (65). Osteomyelitsiz olgularda tedavi yaranın temiz görünmesine ve çevredeki selülit bulgularının kaybolmasına kadar sürdürülür. Bunun için genellikle 14-28 günlük süre yeterlidir. Tedaviye yanıtın yavaş olduğu durumlarda bu süre uzatılabilir. Çünkü hastaya ait faktörlerin dışında uygun debridman, pansuman ve diyabetin regülasyonu gibi birçok faktör tedaviye yanıtı etkilemektedir. Persistan açık yaraların varlığında ise tedavi aylarca sürebilir. Ciddi enfeksiyonlarda parenteral olarak başlanan tedaviden sonra ciddi sistemik semptomların tamamen kaybolması ile uygun ardışık oral tedaviye geçilebilir. Bu durumda tedavi maliyetinin azaltılması, hastanın yaşam kalitesinin artması, daha çabuk mobilizasyon ve hastanede yatış süresinin kısaltılması gibi avantajlar sözkonusu olur. (65,105).

Radikal rezeksiyon yapılmış ve enfekte doku kalmamışsa 2-5 günlük kısa süreli antibiyotik tedavisi yeterlidir. Enfeksiyon bulguları sürüyor veya cerrahi sonrası nekrotik kemik doku varlığı söz konusuysa 2 haftası parenteral olmak üzere en az 4

haftaya tamamlanmalıdır. Kronik osteomyelitlerde, enfekte kemik uzaklaştırılmadığı için en az 3 aylık bir tedavi planlanmalıdır. Tablo 2.15 ve 2.16’da diyabetik ayak enfeksiyonlarında seçilecek antibiyotikler ve tedavi süreleri gösterilmiştir (65):

Tablo 2.14. Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında Önerilen Antibiyotikler

Enfeksiyon Ciddiyeti	Olası etken	Antibiyotik	Yorum
Hafif (genellikle oral tedavi önerilir)	MSSA, <i>Streptococcus</i> spp	Dikloksasilin	Günde 4 kez kullanılır, dar spektrumludur, ucuzdur
		Klindamisin	Bakteri toksin yapımını da önler, toplum kökenli MRSA’ya da etkili (makrolid duyarlılığı ve D-test ile konfirme edilmeli)
		Sefalekssin	<i>S. aureus</i> ’a suboptimal etkili
		Levofloksasin	
		Amoksisilin/klavunat	Anaeroplara dahil geniş spektrumludur
	MRSA	Doksisisiklin	MRSA’lara genellikle etkili, bazı gram negatif basillere etkili, streptokoklara etkili değil
Kotrimoksazol		MRSA’lara genellikle etkili, bazı gram negatif basillere etkili, streptokoklara etkili değil	
Orta şiddetli enfeksiyonlar (oral tedavi ya da önce parenteral başlanıp sonra ardışık oral tedaviye geçilir) Ciddi enfeksiyonlarda parenteral tedavi olmalı	MSSA, Streptokoklar, <i>Enterobacteriaceae</i> , zorunlu anaeroplara	Levofloksasin	<i>S. aureus</i> ’a etkisi sınırlı
		Sefoksitin	2.kuşak sefalosporin, anaeroplara kapsar
		Seftriakson	Günde tek doz, 3.kuşak sefalosporin
		Ampisilin/sulbaktam	Geniş spektrumlu, <i>P. aeruginosa</i> ’ya etkili değil
		Moksifloksasin	Günde tek doz avantajı var, zorunlu anaeroplara da dahil geniş spektrumlu
		Ertapenem	Günde tek doz kullanım kolaylığı var, rölatif olarak anaerop etkinliği var, <i>P. aeruginosa</i> ’ya etkisi yok
		Tigesiklin	Geniş spektrumlu, <i>P. aeruginosa</i> ’lara etkisi yok, bulantı, kusma en önemli yan etkisidir
		Klindamisin ve Levofloksasin/siprofloksasin	Ciddi <i>S. aureus</i> enfeksiyonlarında yetersiz kanıt vardır, diğer her iki ilaç oral/parenteral kullanılabilir
	MRSA	İmipenem	MRSA hariç geniş spektrumludur
		Linezolid	Pahalı, oral ve IV seçeneği var, kullanımından 2 hafta sonra yan etki riski artmaktadır
		Daptomisin	Düzenli CK takibi yapılmalı
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Vankomisin	Lokal MRSA için MİK değeri takip edilmeli
		Piperasilin/tazobaktam	Diyabetik ayak enfeksiyonlarında <i>P. aeruginosa</i> dahil geniş spektrumludur, günde 3-4 kez kullanılır
MRSA, <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> ve anaeroplara	Vankomisin+Seftazidim/sefepim/piperasilin-tazobaktam/karbapenem/aztreonam	Çok geniş spektrumludur; genellikle sadece şiddetli enfeksiyonda ampirik tedavide kullanılabilir. Seftazidim, sefepim, ya da aztreonam seçilmiş ise yanına anti-anaerob tedavi eklenmeli	

(MSSA: Metisilin Duyarlı *S. aureus*, MRSA: Metisilin Dirençli *S. aureus*, CK: kreatin kinaz, MİK: Minimal İnhibitör Konsantrasyon)

Tablo 2.15. Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında Önerilen Tedavi Süreleri

Enfeksiyon şiddeti	Antibiyotik uygulaması	Yatarak/Ayaktan	Tedavi süresi
Deri, yumuşak doku enfeksiyonları			
Hafif	Topikal ya da oral	Ayaktan	1-2 hafta (yavaş iyileşme varsa 4 haftaya kadar uzatılabilir)
Orta	Oral (bazen IV başlanır oral devam edilir)	Yatarak sonrasında ayaktan tedavi devam eder	1-3 hafta
Ciddi	IV başlanır, hastanın oral alabileceği durum varsa ya da oral antibiyotik seçeneği varsa orale geçilir	Yatarak sonrasında hastanın durumu uygunsa ayaktan tedaviye devam edilebilir	2-4 hafta
Kemik-eklem tutulumu varsa			
Ampütasyon sonrasında enfekte doku kalmamışsa		IV ya da oral	2-5 gün
Enfekte doku var ama kemik enfekte değilse		Parenteral ya da oral	1-3 hafta
Kemik enfekte ama canlı kemik dokusu varsa		Önce IV sonrasında oral	4-6 hafta
Hiç cerrahi olmamış ya da postoperatif ölü kemik dokusu varsa		Önce IV sonrasında oral	≥3 ay

2.10.16. Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında Adjuvan Tedaviler

Diyabetik ayak enfeksiyonu tedavisi karmaşık bir süreçtir. Hastalarda standart tedaviler dışında yardımcı tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Hiperbarik oksijen tedavisi, ozon tedavisi, maggot tedavisi (steril larva), epidermal büyüme faktörü kullanımı, plateletten zengin plazma kullanımı, topikal negatif basınç tedavisi ve yara örtüleri bu tedaviler arasında sayılabilir.

Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBO):

HBO tedavisi, bir basınç odasında tümüyle basınç altına alınmış hastanın %100 oksijen soluması esasına dayanan tıbbi bir tedavidir. Yüksek basınç altında solunan oksijenin plazmada çözünmesiyle dokulara normalin 20 katına kadar daha fazla oksijen taşınır; oksijen basıncının artması oksijenin difüzyon mesafesini 2-3 kat artırır. Doku hipoksisi sonucu bozulan yara iyileşmesi, HBO'nin sağladığı oksijen parsiyel basıncıyla düzeltilir; hücresel enerji metabolizması düzelir, dokuda fibroblast proliferasyonunu uyarır, kollajen sentezi ve anjiyogenez artar. Anaerob patojenler,

artan oksijen basıncından doğrudan etkilenecek spor ve endotoksin oluşturma yeteneğini kaybeder; makrofaj aktivasyonunu sağlar, lökositlerin bakterileri öldürme yeteneğini artırır. Aynı zamanda dokularda periferik vazokonstriksiyon yaparak anti-ödem etki de gösterir (6).

HBO tedavisi, günde bir kez 2-3 ATA'lık basınçlarda toplam iki saatlik bir seans şeklinde uygulanır. Otuzuncu seanstaki değerlendirmede yarar görülmüşse 30 seans daha uygulanır. Ağır hipoksi ve enfeksiyon durumunda günde birden fazla seans uygulanabilir (6).

HBO, diyabetik ayak enfeksiyonlarındaki iyileşme oranlarını artırmakta, iyileşme süresini kısaltmakta ve amputasyon oranlarını azaltmaktadır. Bu konuda yapılan analizlerde HBO tedavi olanaklarının kısıtlı olmasına ve tedavi maliyetinin yüksek olduğuna değinilmektedir (112). Bununla birlikte ülkemizde HBO olanakları, başka ülkelerdekilerle karşılaştırılamayacak kadar çok sayıda ve yaygın durumdadır.

HBO, tek başına uygulanacak alternatif bir tedavi yöntemi değil, yardımcı bir tedavi yöntemi olarak kullanılır, diğer cerrahi ve tıbbi tedavilerle birlikte uygulanabilir.

HBO tedavisinde hasta seçimi de çok önemlidir. HBO tedavisinin sağladığı doku oksijenlenmesinin yararlı düzeye ulaşabilmesi için yeterli kan akımı olmalıdır. Bu yüzden mutlaka uygulama öncesi büyük damarlardaki kan akımı değerlendirilmelidir. Bacak damarlarında daralma saptanan yaşlı diyabetlilerde HBO tedavisinin etkisi sınırlıdır (113).

Ozon Tedavisi:

Ozon tedavisi, günümüzde var olan kanıtlar ışığında ciddi komplikasyonlar gelişebileceğinden dolayı diyabetik ayak yaralarında önerilmez. Diyabeti olan hastalarda standart tedaviyi geciktirebileceği veya engelleyebileceği dikkate alınmalıdır (114).

Negatif Basıncılı Yara Kapama Tedavisi:

Yara tedavisine yönelik geliştirilen bu tedavi biçiminde, yara steril bir sünger veya bezle uygun biçimde kapandıktan sonra aralıklı veya sürekli olarak negatif basınçla emilir ve yara eksudası bir kapta toplanır. Böylelikle yerel kan akımının artması, ödemin azalması, eksudanın uzaklaştırılması, bakteri yükünün azalması,

anjyogenezin ve granülasyon dokusunun artması, yara kontraksiyonunun ve epitelizasyonun artması gibi olumlu sonuçlar elde edilmektedir. DAE'lerinde yapılan çalışmalarda, negatif basınçlı yara kapama tedavisiyle iyileşme oranının daha yüksek olduğu, iyileşmenin daha hızlı olduğu, amputasyon oranının azaldığı, amputasyon güdüklerinin hızlı kapandığı gösterilmiştir. Kanıta dayalı tıp yönünden eksikleri bulunmakla birlikte, negatif basınçlı yara kapama yöntemi, seçilmiş olgularda yararlı bir yardımcı tedavi yöntemidir. Özellikle hızlı granülasyon dokusu gelişimi istenen olgularda, yara boyutunun küçülmesi istenen durumlarda, cerrahi kapamadan önce bu tedavi uygulanabilir (115).

Epidermal Büyüme Faktörü Kullanımı:

Vücutta birçok büyüme faktörü mevcuttur ve genel olarak hücre büyümesi, proliferasyonu ve bölünmesini yönetirler. Bunlardan bazıları ise yara iyileşmesinin çeşitli aşamalarında görev alıp, bir anlamda bu süreci yönetirler. Büyüme faktörleri akut yaralarda yüksek miktarda saptanırken, kronik yaralarda daha düşük miktarda bulunurlar. Bundan dolayı da düşük saptandığı kronik yaralarda kullanımı gündeme gelmiştir (116). Büyüme faktörlerinden en çok kullanılanı, epidermal büyüme faktörüdür (EGF). Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) sentezi, hücre proliferasyonu ve bölünmesinin tetiklendiği bir mitojenik süreci başlatarak etki eder. Ayrıca protein sentezi ve kollajen yapımı üzerine de etkileri vardır. EGF'nun topikal uygulamayla diyabetik ayak yaralarında kapanma oranını artırdığı (117), kapanma süresini kısalttığı ve güvenli bir uygulama olduğu ortaya konmuştur. İntralezyonel olarak uygulanan EGF'nin özellikle iskemik karakterli diyabetik ayak yaralarında yara iyileşme oranlarını artırdığı, iyileşme süresini kısalttığı ve amputasyon riskini azalttığı, Küba'da yapılan bir dizi çalışmayla gösterilmiştir (118). Ancak topikal olarak uygulanan büyüme faktörlerinin kronik yara ortamında artmış olarak bulunan proteazlar tarafından kolayca ve hızla yıkılarak etkisiz hale getirdiği için intralezyoner uygulama önem kazanmıştır (117). Uygulama sırasında ağrı, üşüme, titreme, ateş gibi yan etkileri vardır. Ülkemizde kullanılması ile ilgili göz önünde bulundurulması gereken en önemli konulardan biri maliyetidir. Oldukça pahalı olan bu tedavi yönteminin ancak seçilmiş olgularda kullanımı önerilir. Daha ucuz ve güvenli cerrahi ve tıbbi yöntemlerle, uygun yara bakımıyla kapanabilecek yaralarda rutin olarak kullanılmamalıdır.

Plateletten Zengin Plazma Tedavisi:

Plateletten zengin plazma (PRP-platelet rich plazma), otolog kandan daha yüksek konsantrasyonda platelet içeren plazma fraksiyonu olarak tanımlanır. Yüksek miktarda platelet, büyüme ve pıhtılaşma faktörü içerir. Bu yüzden mitojenik ve kemotaktik özelliğinin olduğu düşünülmektedir (119). Son zamanlarda yara iyileşmesine olumlu etkilerinin olduğu bilinen büyüme faktörlerini bolca içeriyor olmasından dolayı kronik yara tedavisinde kullanımını gündeme gelmiştir.

Hastadan alınan kanda santrifüjle plazma ve kanın şekilli elemanları ayrıştırılır. Elde edilen plazma tekrar santrifüjden geçirilerek plateletten fakir plazma uzaklaştırılır. Geriye kalan plateletten zengin konsantrat, trombin ya da kalsiyum eklenerek aktive edilir. Klinik değeri olması için bir PRP'nin mikrolitrede en az bir milyon platelet içermesi gerekmektedir. Bundan daha düşük miktarlarda platelet içeren PRP sıvısının yara iyileşmesi üzerine etkisi olacağı tartışmalıdır.

PRP'deki plateletlerin alfa granüllerinden salgılanan büyüme faktörleri, sitokin ve kemokinlerin yeni oluşan matriks içindeki henüz farklılaşmamış hücreleri yara bölgesine çağırdığı ve hücre bölünmesini tetikledikleri düşünülmektedir (120). Ayrıca tüm bu faktörlerin etkisi ile inflamasyonun sınırlandığı, makrofajların etkilenecek doku iyileşmesi ve rejenerasyonunu ve yeni kapiller yapımını arttırdığı ve epitelizasyonu hızlandırdığı öne sürülmektedir (119). Ancak yine de PRP'nin kronik yara tedavisinde güvenle kullanılabilmesi için karşılaştırılabilir, standardizasyonu sağlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Maggot Tedavisi:

Yeşil şişe sineğinin (*Lucilia sericata*) steril olarak üretilmiş kurtçuklarının kullanılmasıyla yapılan bir debridman yöntemidir. FDA tarafından 2004 yılında onay almıştır ve sonrasında kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. Larvalar başlarındaki çıkıntılar ile nekrotik dokuları alttaki dokulardan ayırır, tükürüklerindeki proteazlarla bu dokuları eritirler. Her bir larva bu şekilde 24 saatte 25 mikrogram nekrotik doku uzaklaştırır (121). Sindirim sırasında alkali ortam oluşturularak ve fiziksel lavaj ile enfeksiyon ajanını ortamdaki uzaklaştırır. Vücutlarındaki dikensi yapılar ile yara tabanında fırçalama etkisiyle biyofilm tabakayı ortadan kaldırır. Granülasyon dokusu oluşumuna etkisi ise larvaların hareket ederek fiziksel stimülasyon sonucu büyüme faktörlerini artırması ile olduğu düşünülmektedir. Larvalar santimetrekareye 5-8 larva

gelecek şekilde konular, 2-3 gün içinde de değiştirilir. Kurtçukların kronik yara tedavisinde nekrotik doku debridmanını hızlandırdığı, iyileşme hızını artırdığı, amputasyon oranını azalttığı ve antibiyotiksiz gün sayısını artırdığı gösterilmiştir (122). Eldeki bilimsel verilerin ışığında kurtçuk tedavisi diyabetik ayak yarası olanlarda bir tedavi yöntemi değil, debridman yöntemi olarak değerlendirilebilir. Ancak bilimsel kanıtlarının eksik olması nedeniyle rutin olarak kullanımı önerilmemektedir (65). Ağrı ve kanama gibi yan etkileri kabul edilebilir düzeydedir, ancak kurtçuk üretiminin steril olmayan koşullarda yapılması halinde ciddi sorunlara yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

2.10.17. Diyabetik Ayakta Kullanılan Yara Örtüleri

Yara bakımında ideal bir pansuman malzemesi, yarayı kapatarak uygun nem dengesini sağlamalı, aşırı eksudayı uzaklaştırmalı, yara kenarında maserasyonunu engellemeli, bakterilere ve yabancı cisimlere karşı bariyer oluşturmalı, gaz geçişine izin vermeli, yarayı optimum sıcaklıkta tutmalı, değiştirilmesi kolay ve ağrısız olmalı, kokuyu engellemeli, non-alerjan olmalı, yaraya mekanik olarak destek vermeli, estetik ve ucuz olmalıdır. Nemli yara bakımı, halen altın standart olarak kabul edilmektedir (123).

Günümüzde yara bakımı için, yara yatağını kapatarak optimum nem dengesini korumaya yönelik modern yara bakım ürünleri üretilmiştir. Piyasada çok sayıda farklı yara bakım ürünleri bulunmaktadır:

Serum fizyolojikle ıslak pansuman: Kuru ve nekrotik dokular için kullanılırlar. Sıklıkla diyabetik ülserlerde standart tedavi olarak anılırlar. Antibiyotik tedavisi ile birlikte güvenle kullanılabilirler (124).

Primer kapatıcılar: Yarayı basitçe kapatan, transparan örtüler gibi film örtülerdir. Yarayı nemlendirmek için koruyucu bariyer sağlar.

Hidrokolloidler: Jelatin, pektin veya karboksimetil selulozdan yapılan ve eksuda emici özelliği yüksek olan, nekrotik materyalin otolizini kolaylaştıran yara bakım ürünüdür. Ancak aşırı eksüdalı yaralarda çevre dokunun maserasyonuna neden olabilir (124).

Alginatlar: Yosundan elde edilen, özel biçimde dokunmuş ürünlerdir. Eksuda emici özelliğinin yüksek olması nedeni ile kaveteli yaralara uygulanır, hemostaz sağlar ve değiştirilmesi sırasında atravmatiktirler. Bu grup örtülerin bakteriyostatik özellikleri

vardır. Kalsiyum aljinat örtüsü, in vitro *S. aureus* üremesini inhibe eder; *Pseudomonas* spp, *S. pyogenes* veya *B. fragilis*'in artışı engeller. İnfekte yaralarda düzenli değiştirilmek koşuluyla güvenle kullanılabilirler (124).

Fiber örtüler: Sodyum karboksimetil selulozdan özel bir dokumayla elde edilir. Eksudatif yaraları kurutmak için kullanılır.

Köpük örtüler: Poliüretan veya silikondan elde edilir. Eksuda emici özelliği yüksektir, kolay şekil verilebilir.

Hidrojeller: Nişasta polimerleri ve suyla oluşturulur. Kuru yaralarda nem sağlar, nekrotik dokularda otolizi sağlar.

Gümüş emdirilmiş yara örtüleri: Gümüş akut ve kronik yaralarda topikal antimikrobiyal olarak, gümüş nitrat veya gümüş sülfadiazin şeklinde kullanılır. Gümüş nitrat, konak hücrelerine sitotoksik etkisi olması nedeniyle hipergranülasyon gösteren dokunun tedavisinde kullanılır, ancak uygulanması rahatsızlık verebilir. Gümüş sülfadiazin ise hem gümüşün hem de sülfadiazinin antimikrobiyal etkileriyle yanık ve kronik yaralarda kullanılır ve genellikle iyi tolere edilir. Elementer gümüş kullanan gümüş kaplamalı yara örtüleri, bakterileri öldürmede gümüş sülfadiazin ya da gümüş nitrattan daha etkili olabilir.

İyotlu Preparatlar: Cadexomer iodine ve povidoniodine şeklinde iki preparatı vardır. Maksimal aktivitesi %0,1-%1 arasında ve in vitro bakterisidaldir. Povidon iodin deri antisepsisinde uzun süredir kullanılmasına rağmen yara üzerindeki antimikrobiyal etkisi iyi bilinmemektedir. Ayrıca iyotlu bileşiklerin fibroblastlar ve keratositler üzerinde toksik etkileri olduğuna dair veriler mevcuttur (124).

Kolajen yapılı olanlar ve deri eşdeğerleri:

Kombine malzemeler: Topikal antimikrobiyal, ağrı kesiciler, büyüme faktörleri vb. eklenmesiyle oluşturulan kombine malzemelerdir.

Diyabetik ayak yaraları, kuru skar kaplı, ıslak ve enfekte nekrotik dokuyla kaplı, granülasyon aşaması veya epitelizasyon aşaması gibi değişik şekillerde bulunabilir. Farklı yaralarda, ya da aynı hastanın yarasının değişik aşamalarında farklı yara örtüleri gerekebilir. Bu nedenle her yarada kullanılacak ideal, tek bir yara örtüsü bulunmamaktadır. Farklı yara örtülerini karşılaştıran çalışmalar bulunmakla birlikte kanıta dayalı tıp açısından bu yara örtülerinin birbirine ve gazlı beze üstünlüğünü gösteren yeterli sayıda çalışma ve kanıt bulunmamaktadır (125).

2.10.18. Diyabetik Ayakta Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavide uygulanacak girişimleri debritleme, amputasyon, vasküler cerrahi ve rekonstruktif girişimler olmak üzere 4 grupta inceleyebiliriz (126).

Kronik yaralarda genel kural olarak, granülasyon dokusu ile kapanmamışsa yara iyileşmesini sağlayabilmek için debritleme uygulanabilir. Debritleme, yara iyileşmesini sağlayabilmek amacıyla yaradan ölü dokular, eskar, yara kabukları, enfekte dokular, hiperkeratoz, hematoma, apse materyali, yabancı cisimler, kemik parçaları veya her tür doku artığının temizlenmesi işlemine denir. Debritleme sırasında, iyileşmenin önünde fiziksel bir engel olan, normal ekstraselüler matriks oluşmasını, anjiogenezi, granülasyonu ve yara yüzeyinin epidermal örtüyle kapanmasını engelleyen nekrotik dokular uzaklaştırılarak, antibiyotik ve ağrı kesiciler gibi topikal preparatların etkinliği artırılır. Anaerob mikroorganizmaların besin kaynağı olan nekrotik dokular uzaklaştırılarak, eksüda ve koku oluşumu engellenmiş olur. Ayrıca debritleme yapılmadığı takdirde yara net değerlendirilemez ve mevcut ölü dokular inflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olarak septik bir yanıtın oluşmasına neden olur. Yara da apse oluşumu, deri altında gaz veya kompartman sendromu varlığı acil debritlemeyi gerektirir. Böylece enfeksiyonun ilerlemesi durdurulup hastanın enfeksiyondan zarar görmesi engellenir (6).

Debritleme ile enfekte doku tamamen temizlenemiyorsa ve hastanın kalan enfeksiyon yüküyle başa çıkamayacağı düşünülüyorsa, enfeksiyon bulunmayan güvenli bir düzeyden amputasyon yapılması yaşam kurtarıcı olacaktır. Enfeksiyon sona erdikten sonra yaraların kapatılması ve ayağın yük alacak şekilde rekonstrüksiyonu gerekecektir. Bu amaçla uygulanacak ortopedi ve plastik cerrahi girişimlerinin uygulanabilmesi için gerekli revaskülarizasyonun sağlanamayacağına inanılan hastalarda amputasyona karar verilebilir (6).

Diyabetik ayak yarası olan hastalarda revaskülarizasyon yöntemleri, endovasküler yöntemler ve cerrahi bypass girişimleridir. Revaskülarizasyon ile ayak arterlerinden birine direkt pulsatil akım sağlanması hedeflenir. Tercihen yarayı besleyen arter seçilmelidir. Bazen de açık olan peroneal artere bypass yapmak ayak perfüzyonu için yeterli olabilir. Endovasküler yöntemler olarak perkütan transluminal anjiyoplasti (PTA), stent, “debulking” yöntemleri (aterosklerotik plağın temizlenmesi)

ve lazerle plak volumünü küçültücü işlemler uygulanabilir. Günümüzde ilk aşamada cerrahiden çok endovasküler girişimler yeğlenmektedir (127).

Diyabetik ayak enfeksiyonlarındaki rekonstruksiyonun hedefi, ayak bileğinin nötral pozisyona kadar gelebilmesini ve ayak tabanının yere dengeli olarak basmasını sağlamaktır. Ayrıca, ayak tabanında yük alan bölgelerin dayanıklı bir deriyle kaplanması gereklidir. Bu hedeflere yönelik çok çeşitli ortopedi ve plastik cerrahi girişimleri uygulanabilir (6).

Enfeksiyonlu bir dokunun yük alması, bölgesel kan dolaşımını fizyolojik sınırların altına düşürebileceği gibi inflamasyonun artmasına ve yayılmasına da neden olabilir. Bu yüzden enfeksiyon bulunan tüm yaralar yükten kurtarılmalıdır (65). Ayağı yükten kurtarmak için atel, alçı, ortez veya protez kullanılabilir.

Gelişmekte olan ülkelerde diyabetik hastalarda enfeksiyon varlığı, ayak ve bacak amputasyonlarının altında yatan en sık neden olmaya devam etmektedir. Bu amputasyonlar çoğunlukla ciddi ayak enfeksiyonları sonrasında gelişmektedir. Birçok çalışmada yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve bu hastalara koruyucu stratejiler üzerinde odaklanan ve birden fazla uzmanlık dalını ilgilendiren bir tedavi yaklaşımı sunulması durumunda, amputasyonların %40 ile %85 oranında azaltılabileceği öne sürülmektedir.

Diyabetli hastalarda amputasyon kötü prognoz işareti olup, 5 yıl içinde %28-51'inde ikinci amputasyon gerekli olmakta, yine bu 5 yılda ki mortalite oranı %39-68 olarak bildirilmektedir (128).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta seçimi: Bu tez çalışmasında, orta/şiddetli diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastaların ve yaraların özellikleri, üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılık profilleri araştırılmıştır. Bu amaçla Ağustos 2015 - Ağustos 2016 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde yatırılarak tedavi edilen ve diğer bölümlerden konsültasyonla değerlendirilen hastalar prospektif olarak tez çalışması kapsamına alındı. Etik Kurul onayı 05.08.2015 tarihinde 80558721/232 sayısı ile alındıktan sonra çalışmaya alınacak hastalardan yazılı onam alındı. Çalışmaya 18 yaşın üzerindeki Wagner evre 2 ve 5 arasındaki diyabetik ayak enfeksiyonu tanısı ile izlenen gönüllü yetişkinler alındı.

Verilerin kaydedilmesi: Tüm hastaların öykü, fizik muayene ve ayak lezyonu muayene bulguları kaydedildi. İnfekte lezyonlarda pürülan akıntı, kötü koku, cerahatlı doku varlığı ve sinüs yolu varlığıyla beraber eritem, ısı artışı, ödem ve ağrı gibi inflamasyon bulguları dikkate alındı. Daha öncesinde ilgili uzman hekim tarafından nöropati, vaskülopati, retinopati, nefropati tanısı konulmasına göre bilgileri kaydedildi. Yaranın oluşum süresi 30 günden az olanlar akut ve 30 günden uzun olanlar kronik olarak değerlendirildi. Sınıflandırmada Wagner evrelemesi kullanıldı. Yaranın kemiğe ilerlemesinin tespiti için, sinüs yolundan steril çelik tel içeriye ilerletilerek kemiğe ulaşım-ulaşmamasına bakıldı. Sinüs yolu olmayanlarda ise düz kemik grafilerinde, periostal reaksiyon, kortikal düzensizlik veya kemiksi parçacık varlığı gibi osteomyelit bulguları dikkate alındı ve osteomyelit düşünülen hastalara kemik sintigrafisi çekildi (form 1).

Kültür Örneği Alımı: Hastaların her birinden yara kültürleri için, daha önce antibiyotik kullanımına bakılmaksızın eş zamanlı iki örnek alındı. Sürüntü kültürleri (SK), eksüdalar ve debride dokular alındıktan sonra ülser ve çevresi steril bol serum fizyolojikle yıkanarak eküvyon çubuğu ülser tabanında döndürülerek alındı. Birden fazla lokalizasyonda yarası olan hastaların kültür örnekleri enfeksiyonun en belirgin olduğu yara lokalizasyonundan alındı.

Aspirasyon örnekleri %10'luk povidon iyot ve %70'lik alkolle temizlendikten sonra alındı. Kapalı apselerden enjektör ile aspirasyon yapıldı, eğer materyal gelmezse apse içerisine steril serum fizyolojik verilerek tekrar aspire edildi.

Derin doku kültürü (DDK) ise debride dokular temizlenerek ülser ve çevresi povidon iodin solüsyonu ve steril serum fizyolojikle temizlendikten sonra, canlı ve cansız doku birleşim yerinden insizyon sonrası, bistüri veya punch biyopsi materyaliyle 0,5-1 cm arası doku örneği şeklinde alındı. Doku örnekleri de sürüntü örneklerinde olduğu gibi birden fazla lokalizasyonda yarası olanlarda enfeksiyonun en belirgin olduğu yara bölgesinden alındı. Doku örneği tabanı ıslak steril gazlı bez ile döşenmiş, ağzı kapaklı steril kaplar içine kondu ve mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi.

Mikrobiyolojik Çalışma: Steril bistüri ve penset ile steril bir havan içinde parçalara ayrıldı ve vortekslendi. Sürüntü kültürleri ise ringerli solüsyon ile vortekslendi. Alınan örnekler aerob üreme varlığı açısından, kanlı agar, EMB (Eozin Metilen Blue) agar ve Sabouraud Dekstroz agara ekildi ve etüvde 48-72 saat boyunca 37°C'de inkübe edildi.

Kanlı ve EMB agarda üreyen bakterilerin koloni morfolojileri, üreme özellikleri ve Gram boyama özellikleri incelendi. Gram (-) olan bakterilere oksidaz testi uygulanırken, Gram (+) koklara hemoliz reaksiyonuna bakılarak, koagülaz ve katalaz testi, optokin, basitrasin ve ko-trimaksazol duyarlılık testi uygulandı.

VITEK 2 otomatize sistemle, Gram (+) ve Gram (-) identifikasyon kartları ve antibiyogram kartları kullanılarak identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık testleri gerçekleştirildi.

Laboratuvar Testleri: Hastaların tedavi öncesi, tedavinin beşinci günü ve onuncu günündeki lökosit sayıları, ESH ve CRP düzeyleri kaydedildi. Eşlik eden hastalıkları açısından hastalar tetkik edilerek izlendi. Tedavi altında klinik ve laboratuvar yanıtları takip edildi.

Çalışmanın İstatistiksel Analizi: Verilerin analizi IBM SPSS Statistics (V22) paket programı ile yapıldı. Nicel değişkenlere ait belirtici istatistikler ortalama±standart sapma (SS) veya median (Q1-Q3) olarak gösterilmiştir. Nitel değişkenler ise frekans ve yüzde olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma

uygunluğu Shapiro Wilk Testi ile araştırılmıştır. Normal dağılıma uygun bağımsız gruplar Tek Yönlü Varyans Analizi ile, uymayan gruplar ise Kruskal Wallis H Testi ile karşılaştırılmıştır. Anlamlı fark bulunan sonuçlarda Tek Yönlü Varyans Analizi için Tukey İkili Karşılaştırma Testi, Kruskal Wallis Testi kullanılarak anlamlı fark bulunan değişkenlere ait gruplar Dunn's Testi ile karşılaştırılmıştır. Tekrarlı ölçümler normal dağılıma uymadığı için Friedman Analizi kullanılmıştır. Anlamlı çıkan sonuçlar Wilcoxon İşaret Testi kullanılarak farkların hangi ölçüm zamanında meydana geldiği araştırılmıştır. Kategorik yapıdaki veri setleri arasındaki ilişki ise Ki-Kare Testi ile araştırılmıştır. $P < 0,05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir.

Form 1:

HASTA PROFİLİ:

Ad-soyad:	Yaş:	Boy:	Sigara:
Dosya No:	Cinsiyet:	Kilo:	Alkol:
Ateş:	Nabız:	TA:	Solunum sayısı:
DAE öyküsü:		DAE nedenli Ampütasyon öyküsü:	
Antibiyotik kullanımı:	Sedimentasyon:	CRP:	
Hb:	WBC/ANS:	Plt:	
Glukoz:	ALT:	Kreatinin:	

DİYABET PROFİLİ:

DM 1/2:	Düzenli ilaç kull:	Retinopati:
Ted (OAD/insülin):	Per. Nöropati:	Nefropati:
DM yaşı:	HbA1C:	Dolaşım boz:

YARA PROFİLİ:

Yerleşim yeri:	Parmaklar:	Ayak tabanı-topuk:	Ayak sırtı:	Bacak:
Yara süresi (akut):		Yara süresi(kronik):		
Osteomyelit (var):		Osteomyelit (yok):		
Wagner evresi:				

ETKEN PROFİLİ:

Sürüntü kx:	Derin doku kx:
Gram boya:	Gram boya:
Antibiyogram:	Antibiyogram:

KONSÜLTASYONLAR:

Konsültasyon 1:
Konsültasyon 2:
Konsültasyon 3:

TEDAVİ PROFİLİ:

	Tedavi başı	Tedavinin 3.günü	Tedavinin 10.günü
Hb			
Wbc			
Plt			
Sedimentasyon			
CRP			

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Hastalarının Özellikleri

Çalışmamızda kliniğimizde takip edilen toplam 40 hasta prospektif olarak incelendi. Bunların 29'u (%72,5) erkek, 11'i (%27,5) kadındı. Yaş ortalamaları $58,9 \pm 12,5$ yıl idi. Vücut kitle indeksi ortalaması (Body Mass Index: BMI) $27,3 \pm 4,4$ kg/m^2 (en düşük 21, en yüksek 40) olarak saptandı. BMI 25-30 arasında olan pre-obez 16 (%40) hasta, 30'un üzerinde olan obez hasta ise 10 (%25) taneydi. Hastaların bir tanesi başvuru sırasında diyabet tanısı almış olup, kalan 39 hastanın ortalama diyabet süreleri $16,7 \pm 10,4$ yıl (en az 1 yıl, en çok 40 yıl) idi. Hastaların biri tip 1 diyabet, 39 (%97,5) tanesi tip 2 diyabetti. Hastalardan 24'ünün (%60) diyabeti 10 yılı aşkın bir süredir mevcuttu. Diyabete yönelik olarak hastaların 22'si (%55) insülin, 9'u (%22,5) oral anti-diyabetik (OAD), 8'i (%20) OAD ile insülini birlikte kullanırken, medikal tedavilerini düzenli kullananların sayısı 25 (%62,5) idi.

Sigara kullanan 24 (%60), alkol kullanan 2 (%5) kişiydi. Diyabetik ayak enfeksiyonu nedeniyle 15 (%37,5) hastanın ateş öyküsü mevcuttu. Diyabetik ayak öyküsü olan 26 (%65), diyabetik ayak nedeniyle amputasyon öyküsü olan 12 (%30) ve mevcut diyabetik yarası için antibiyotik kullanan 30 (%75) hasta bulunmaktaydı.

Komplikasyonlara yönelik değerlendirmede 33 (%82,5) hastada nöropati, 27 (%67,5) hastada retinopati, 30 (%75) hastada nefropati, 33 (%82,5) hastada vaskülopati mevcuttu.

Başvuru sırasında yaralar genellikle çoklu yerleşimliydi ve toplamda 56 farklı noktada yara mevcuttu. Yaraların 18'i (%32,1) parmaklarda, 27'si (%48,2) topuk bölgesinde, 5'i (%8,9) ayak dorsalinde, 6'sı (%10,7) bacak ya da güdük yerindeydi. Onbirinin (%27,5) ise hem topuk bölgesi hem de parmaklarda yaraları mevcuttu. Hastaların 30'unun (%75) yarası 1 aydan fazla sürede, 10 (%25) tanesinin yarası ise 1 aydan kısa bir sürede meydana gelmişti. Yaralara 23 (%57,5) hastada osteomyelit eşlik etmekteydi. Wagner evreleme sistemine göre Evre 2 ve üzerinde olan hastalar çalışmaya alındı. Toplam 40 hastanın 9'u (%22,5) Evre 2, 23'ü (%57,5) Evre 3, 6'sı (%15) Evre 4, 2'si (%5) Evre 5'ti.

Hastaneye başvuru sırasında ortalama kan şekeri düzeyi $278,5 \pm 142,3$ mg/dl (en az 66 mg/dl, en fazla 748 mg/dl) idi, hastaların kan şekeri düzeylerine bakıldığında 4 (%10) tanesi 110 mg/dl'nin altında, 9 (%22,5) tanesi 110-200 mg/dl arasında, 27

(%67,5) tanesi 200 mg/dl'nin üzerindeydi. Ortalama kreatinin değeri $1,3\pm 0,9$ mg/dl (en düşük 0,5 mg/dl, en yüksek 4,7 mg/dl) idi. Hb A1C düzeyi ortalaması $8,6\pm 2,2$ (en az 5, en fazla 14) olarak bulundu, HbA1C düzeyi 6,5'in altında olan 3 (%7,5) hasta, 5,7-6,4 arasında olan 4 (%10) hasta ve 6,5'in üzerinde olan 33 (%82,5) hasta mevcuttu.

Tablo 4.1. Çalışma Hastalarının Özellikleri

	Özellik (n:40)		n (%)	Ort (min-max)
Hastaların özellikleri	Cinsiyet	Erkek	29 (72,5)	-
		Kadın	11 (27,5)	
	Yaş (yıl)			58,9 (28-85)
	Diyabet Yaşı (yıl)	≤10 yıl	16 (40)	16,7 (1-40)
		>10 yıl	24 (60)	
	Diyabet tipi	Tip 1 DM	1 (2,5)	-
		Tip 2 DM	39 (97,5)	
	BMI (kg/m²)	≤24,9	14 (35)	27,3 (21-40)
		25-29,9	16 (40)	
		30-34,9	8 (20)	
≥ 35		2 (5)		
Aldığı Diyabet tedavisi	İnsülin	22 (55)	-	
	OAD+İnsülin	8 (20)		
	OAD	9 (22,5)		
	Yeni tanı	1 (2,5)		
Tedaviyi düzenli kullanım	Düzenli	25 (62,5)	-	
	Düzensiz	15 (37,5)		
Hastaların özgeçmişi	Sigara	İçiyor	24 (60)	-
	Alkol	Kullanıyor	2 (5)	-
	Ateş öyküsü	Var	15 (37,5)	-
	DAE öyküsü	Var	26 (65)	-
	Amputasyon öyküsü	Var	12 (30)	-
	Antibiyotik kullanımı	Var	30 (75)	-
Diyabetik yara ile ilgili veriler	Diyabetik ayak yarasının yeri (n:56)	Parmak	18 (32,1)	-
		Topuk	27 (48,2)	
		Ayak dorsali	5 (8,9)	
		Bacak/güdüük	6 (10,7)	
	Ayak yarasının süresi	≤1 ay	10 (25)	-
		>1 ay	30 (75)	
	Osteomyelit varlığı	Var	23 (57,5)	-
		Yok	17 (42,5)	
	Yaranın evresi	Evre 2	9 (22,5)	-
		Evre 3	23 (57,5)	
Evre 4		6 (15)		
Evre 5		2 (5)		

Tablo 4.1. "Devam" Çalışma Hastalarının Özellikleri

	Özellik (n:40)		n (%)	Ort (min-max)	
Hastalardaki komplikasyonlar	Nöropati		33 (82,5)	-	
	Retinopati		27 (67,5)	-	
	Nefropati		30 (75)	-	
	Vaskülopati		33 (82,5)	-	
Laboratuvar parametreleri	Glukoz (mg/dl)	≤110	4 (10)	278,5 (66-748)	
		110-200	9 (22,5)		
		≥200	27 (67,5)		
	Kreatinin (mg/dl)				1,3 (0,5-4,7)
	HbA1C (%)	≤%5,6	3 (7,5)	8,6 (5-14)	
		%5,7-6,4	4 (10)		
		≥%6,5	33 (82,5)		
	CRP (mg/dl)	Başvuru			14,5 (1,1-36,2)
		5.gün			9,4 (0-26,4)
		10.gün			3,7 (0-12,5)
	Sedimentasyon Hızı (ESH) (mm/s)	Başvuru			92,6 (28-134)
		5.gün			85,9 (7-135)
		10.gün			79,7 (21-132)
Beyaz küre (BK) (/mm³)	Başvuru			15353 (5800-29500)	
	5.gün			11938 (4900-24100)	
	10.gün			9703 (4800-19100)	
Mikrobiyolojik veriler	Sürüntü kültürü	Cilt Florası	10 (25)	-	
		Gram (+)	11 (27,5)		
		Gram (-)	11 (27,5)		
		Üreme yok	5 (12,5)		
		Gram (+) ve (-)	3 (7,5)		
	Doku kültürü	Gram (+)	8 (20)	-	
		Gram (-)	11 (27,5)		
		Üreme yok	17 (42,5)		
		Gram (+) ve (-)	4 (10)		
Yara bakımı ile ilgili veriler	DA izlemi	Ampütasyon	14 (35)	-	
		Debritman	10 (25)		
		Pansuman	16 (40)		

(BMI: Vücut Kitle İndeksi, DAE: Diyabetik Ayak Enfeksiyonu, HbA1C: Hemogloblin A1C, CRP: C reaktif protein)

Alınan sürüntü kültürlerinde (SK) 10 (%25) hastanın kültürü patojen bakteri üremeyip, difteroid bakteri üremesi olması nedeni cilt florası ile kontaminasyon olarak kabul edildi, 11 (%27,5) hastada Gram (+) bakteri, 11 (%27,5) hastada Gram (-) bakteri, 3 (%7,5) hastada hem Gram (+) hem Gram (-) bakteri ürerken, 5 (%12,5) hastada da hiçbir mikroorganizma üremedi. Cilt florası ile kontamine olanlarla birlikte SK'nde patojen bakteri üremeyen hasta sayısı 15 (%37,5) idi. Derin doku kültürlerinde (DDK) ise 8 (%20) hastada Gram (+) bakteri, 11 (%27,5) hastada Gram (-) bakteri, 4

(%10) hastada hem Gram (+) hem Gram (-) bakteri üremesi oldu, 17 (%42,5) hastada ise hiçbir üreme olmadı.

Başvurudaki beyaz küre (BK) sayımı ortalaması 15353 ± 5787 /mm³ (en düşük 5800 /mm³, en yüksek 29500 /mm³), CRP değeri ortalaması $14,5 \pm 8,7$ mg/dl (en düşük 1,1 mg/dl, en çok 36,2 mg/dl), ESH ortalaması $92,6 \pm 23,1$ mm/s (en düşük 28 mm/s, en fazla 134 mm/s), tedavinin 5. günündeki değerlendirmede BK sayımı ortalaması 11938 ± 5000 /mm³, CRP ortalaması $9,4 \pm 8$ mg/dl (en düşük 0 mg/dl, en yüksek 26,4 mg/dl), ESH ortalaması $85,9 \pm 30,7$ mm/s (en düşük 7 mm/s, en yüksek 235 mm/s), tedavinin 10. günündeki BK sayımı ortalaması 9703 ± 3497 /mm³, CRP değeri ortalaması $3,7 \pm 3,7$ mg/dl (en düşük 0 mg/dl, en yüksek 12,5 mg/dl), ESH ortalaması $79,7 \pm 33$ mm/s (en düşük 21 mm/s, en yüksek 132 mm/s) olarak bulundu. İlk başvuruda ESH değeri >70 mm/s olan hasta sayısı ise 35 (%87,5)'ti.

Hastaların yara bakımı takiplerinde 16 (%40) hasta pansumanla takip edilirken; 10 (%25) hastaya debritleme, 14 (%35) hastaya da amputasyon yapıldı.

4.2. Risk Faktörleri ve Komplikasyonlara Ait Bulgular

Çalışmaya alınan 40 hastanın evrelere göre eşlik eden risk faktörleri ve komplikasyonlarına ait verileri Tablo 4.2, 4.3 ve 4.4'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Risk Faktörleri ve Komplikasyonların Wagner Evrelerine Göre

Kıyaslaması

	Evre 2 n:9 (%)	Evre 3 n:23 (%)	Evre 4 n:6 (%)	Evre 5 n:2 (%)	p değeri
Sigara kullanımı	6 (66,7)	13 (56,5)	3 (50)	2 (100)	p=0,671
DAE öyküsü	6 (66,7)	17 (73,9)	3 (50)	0 (0)	p=0,162
Amputasyon öyküsü	3 (33,3)	8 (34,8)	1 (16,7)	0 (0)	p=0,725
Antibiyotik kullanımı	8 (88,9)	18 (78,3)	3 (50)	1 (50)	p=0,262
Tedaviyi düzenli kullanım	4 (44,4)	16 (69,6)	5 (83,3)	0 (0)	p=0,099
Nöropati	6 (66,7)	20 (87)	6 (100)	1 (50)	p=0,158
Retinopati	5 (55,6)	16 (69,6)	5 (83,3)	1 (50)	p=0,751
Nefropati	5 (55,6)	17 (73,9)	6 (100)	2 (100)	p=0,207
Vaskülopati	6 (66,7)	20 (87)	5 (83,3)	2 (100)	p=0,531

(DAE: Diyabetik Ayak Enfeksiyonu)

Çalışmamızdaki hastaların diyabetik ayak yarası nedenli farklı hastaneler de olmak üzere tekrarlayan sağlık merkezi başvuruları mevcuttu. Daha öncesinde diyabetik ayak enfeksiyonu ve amputasyon öyküsü olan hastaların Evre 2 ve 3'te bize başvurduğu ve halihazırda antibiyoterapi kullanarak geldiği görüldü. Evre 4 ve 5'teki hastaların ise yarısının antibiyotik tedavisi almakta olduğu, daha önceden DAE öyküsü ve amputasyon öyküsünün 5. evredeki gangrenöz ayaklı hastalarda hiç olmadığı ve medikal tedavilerini düzenli kullanmadıkları görülmekteydi. Aralarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte hasta sayılarına bakıldığında; nöropati ve retinopati Evre 4'te daha fazla görülürken, nefropati Evre 4 ve 5'te, vaskülopati Evre 5'te daha fazla görülmekteydi.

Tablo 4.3. Risk Faktörleri ve Komplikasyonların Diyabet Yaşına Göre Kıyaslaması

	≤10 yıl [n:16 (%)]	>10 yıl [n:24 (%)]	p değeri
DAE öyküsü	10 (62,5)	16 (66,7)	p=1
Amputasyon öyküsü	4 (25)	8 (33,3)	p=0,729
Düzenli tedavi kullanımı	10 (62,5)	15 (62,5)	p=1
Nöropati	12 (75)	21 (87,5)	p=0,407
Vaskülopati	11 (68,8)	22 (91,7)	p=0,094
Retinopati	6 (37,5)	21 (87,5)	p= 0,003
Nefropati	10 (62,5)	20 (83,3)	p=0,159
Osteomyelit varlığı	9 (56,3)	14 (58,3)	p=1
Yara süresi >1 ay	12 (75)	18 (75)	p=1
Pansuman	8 (50)	8 (33,3)	p=0,469
Debritman+Ampütasyon	8 (50)	16 (66,7)	

(DAE: Diyabetik Ayak Enfeksiyonu)

Diyabet sürelerine bakıldığında ise 10 yılı aşkın süredir diyabet tanısı olan toplam 24 hastanın 16'sında (%66,7) DAE öyküsü, 8'inde (%33,3) amputasyon öyküsü, 21'inde (%87,5) nöropati, 22'sinde (%91,7) vaskülopati, 21'inde (%87,5) retinopati, 20'sinde (%83,3) nefropati mevcuttu. Diyabet süresi 10 yılı geçenlerde retinopati daha yüksek oranda görülmekteydi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (**p=0,003**). Bu hastaların 15 (%62,5) tanesi medikal tedavilerini düzenli kullandığını ifade ederken, 18'inin (%75) yarası 1 aydan uzun süredir mevcut, 14 (%58,3) tanesinin

osteomyeliti mevcut ve 16 (%66,7) tanesinin yarısına debriman ve amputasyon gibi invaziv cerrahi işlem uygulandı.

Başvuru anındaki kan glukoz düzeyi, HbA1C düzeyleri, BMI ve diyabet yaşı gruplarının Wagner evrelerine göre kıyaslaması Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Glukoz, Hb A1C, BMI ve Diyabet Yaşı Gruplarının Wagner Evrelerine Göre Kıyaslaması

		Evre 2 n:9 (%)	Evre 3 n:23 (%)	Evre 4 n:6 (%)	Evre 5 n:2 (%)	p değeri
Glukoz (mg/dl)	≤110 n=4 (%)	1 (25)	2 (50)	1 (25)	0 (0)	p=1
	110-200 n=9 (%)	2 (22,2)	5 (55,6)	1 (11,1)	1 (11,1)	
	≥200 n=25 (%)	6 (22,2)	16 (59,3)	4 (14,8)	1 (3,7)	
HbA1C (%)	≤5,6 n=3 (%)	0 (0)	2 (66,7)	0 (0)	1 (33,3)	p=0,357
	5,7-6,4 n=4 (%)	1 (25)	2 (50)	1 (25)	0 (0)	
	≥6,5 n=33 (%)	8 (24,2)	19 (57,6)	5 (15,2)	1 (3,0)	
BMI (kg/m²)	≤24,9 n=14 (%)	4 (28,6)	8 (57,1)	1 (7,1)	1 (7,1)	p=0,627
	25-29,9 n=16 (%)	4 (25)	9 (56,3)	2 (12,5)	1 (6,3)	
	30-34,9 n=8 (%)	0 (0)	5 (62,5)	3 (37,5)	0 (0)	
	≥35 n=2 (%)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	
Diyabet yaşı (yıl)	≤10 yıl n=16 (%)	4 (25)	8 (50)	2 (12,5)	2 (12,5)	p=0,379
	>10 yıl n=24 (%)	5 (20,8)	15 (62,5)	4 (16,7)	0 (0)	

(BMI: Vücut Kitle İndeksi, HbA1C: Hemoglobin A1C)

Tablo 4.5'te ise Wagner evrelerine göre glukoz, HbA1C, BMI ve diyabet sürelerinin ortalamaları görülmektedir. Tek tek evrelere bakıldığında hasta sayısının az olması nedeni Evre 4 ve 5 birlikte değerlendirilmeye alındı. Aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte Evre 4 ve 5'teki hastaların glukoz, HbA1C değerlerinin Evre 3'tekilerden daha yüksek, diyabet yaşının ise daha düşük olduğu görülüyor.

Tablo 4.5. Glukoz, Hb A1C, BMI ve Diyabet Yaşı Ortalamalarının Wagner Evrelerine Göre Kıyaslanması

		n	ortalama±SS	min.-max.	p değeri
Glukoz	Evre 2	9	290,6±140,3	94-505	0,788
	Evre 3	23	265,7±136,9	66-748	
	Evre 4+5	8	302±173,3	75-600	
Hb A1C	Evre 2	9	8,8±2,1	6,1-12,8	0,936
	Evre 3	23	8,4±2,1	5-12,9	
	Evre 4+5	8	8,7±2,8	5,6-14	
BMI	Evre 2	9	26,3±3,8	23,5-35,9	0,791
	Evre 3	23	27,6±4,9	21-40	
	Evre 4+5	8	27,6±4	22,4-33,9	
Diyabet yaşı	Evre 2	9	16,8±12,4	1-40	0,970
	Evre 3	23	17±10,5	2-40	
	Evre 4+5	7	15,6±8,3	6-30	

(HbA1C: Hemoglobin A1C, BMI: Vücut Kitle İndeksi)

4.3. Diyabetik Yara ile İlgili Bulgular

Tablo 4.6’da diyabetik ayak yarasının oluşum süresi ve osteomyelit varlığının evrelere göre dağılımı görülmektedir. Yarının evresi ilerledikçe yarada osteomyelit varlığı da artmaktadır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 4.6. Diyabetik Ayak Yaralarının Oluşum Süresinin ve Osteomyelit Varlığının, Wagner Evrelerine Göre Kıyaslaması

	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5	p değeri
DAE oluşum süresi <30 gün n=10 (%)	5 (55,6)	3 (13)	1 (16,7)	1 (50)	p=0,089
DAE oluşum süresi >30 gün n=30 (%)	4 (44,4)	20 (87)	5 (83,3)	1 (50)	
Osteomyelit var n=23 (%)	0 (0)	17 (73,9)	4 (66,7)	2 (100)	p<0,001

(DAE: Diyabetik Ayak Enfeksiyonu)

Hastaların başvuru sırasındaki akut faz reaktanlarının (AFR), Wagner evrelerine göre dağılımına bakıldığında ise BK sayımlarının evre yükseldikçe arttığı görülmektedir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0,036**). ESH ve CRP değerlerindeki yüksekliğin evrelere göre dağılımı ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 4.7. Başvurudaki Akut Faz Reaktanlarının Wagner Evrelerine Göre Kıyaslaması

		n	ortalama±SS	min-max.	p değeri
Başvurudaki CRP	Evre 2	9	14,6±8	2,8-24,2	p=0,108
	Evre 3	22	12,5±8,6	1,1-32,1	
	Evre 4+5	8	20±8,1	8,9-36,2	
Başvurudaki ESH	Evre 2	9	94,7±14,9	69-112	p=0,658
	Evre 3	23	89,8±28	28-134	
	Evre 4+5	8	98,1±13,9	77-116	
Başvurudaki BK	Evre 2	9	12867±3306	6600-16500	p=0,036
	Evre 3	23	14809±5627	5800-29500	
	Evre 4+5	8	19713±6628	8900-27300	

(CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, BK: Beyaz küre)

Osteomyelitin başvurdaki AFR ile ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 4.8. Başvuru Sırasındaki Akut Faz Reaktanlarının Osteomyelit ile İlişkisi

	Osteomyelit var (n=23)	Osteomyelit yok (n=17)	
	ortalama±SS	ortalama±SS	p değeri
Başvurudaki CRP	14,2±9,3	15±8	p=0,759
Başvurudaki ESH	91,3±26,8	94,3±17,5	p=0,687
Başvurudaki BK	15604± 6558	15012±4721	p=0,753

(CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, BK: Beyaz küre)

Başvuru sırasındaki AFR, diyabetik yaranın takibine yönelik kıyaslamasında; CRP ve ESH değerlerinin amputasyona giden hastalarda pansumanla takip edilenlere göre daha yüksek olduğu, BK'nin ise amputasyona giden hastalarda debritleme yapılanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 4.9. Başvuru Anındaki Akut Faz Reaktanlarının Diyabetik Ayak Takibi ile İlişkisi

		n	ortalama±SS	min-max	p değeri
Başvurudaki CRP	Amputasyon	13	20,2±8,2	6,7-36,2	p=0,006
	Debritleme	10	13,8±8,2	2-24,2	
	Pansuman	16	10,4±7,1	1,1-21,9	
Başvurudaki ESH	Amputasyon	14	101,9±18,9	73-134	p=0,042
	Debritleme	10	96,8±18,3	63-128	
	Pansuman	16	81,8±25,7	28-124	
Başvurudaki BK	Amputasyon	14	18157±5601	8900-27300	p=0,046
	Debritleme	10	12470±2851	8600-15800	
	Pansuman	16	14700±6456	5800-29500	

(CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, BK: Beyaz küre)

4.4. İzole Edilen Mikroorganizmalar ile İlgili Bulgular

Toplam 40 hastadan alınan SK'nün 10 tanesi cilt florası ile kontamine olarak değerlendirilerek ve bu kültürler patojen bakteri üremedi olarak kabul edildi. 5 hastada hiç üreme olmazken kalan 25 hastada 30 mikroorganizma üredi. Yirmisinde tek mikroorganizma, 5 tanesinde iki mikroorganizma üredi. Toplamda 15 tane Gram (+), 15 tane Gram (-) bakteri üremesi oldu. Patojen mikroorganizma üremesi olan hasta başına düşen mikroorganizma sayısı 1,2 idi. Üreyen mikroorganizmalar 7 tane *S. aureus* (5'i MSSA, 2'si MRSA), 3 tane *Streptococcus* spp, 5 tane *Enterococcus* spp, 11 tane *Enterobacteriaceae* spp (4 tane *E. coli*, 2 tane *M. morgani*, 1 tane *P. mirabilis*, 1 tane *E. cloacae*, 2 tane *K. pneumoniae*, 1 tane *C. freundii*), 4 tane non-fermantatif Gram (-) basil (2 tane *P. aeruginosa*, 2 tane *A. baumannii*) şeklindeydi. Gram (+)

koklardan *S. aureus* (%23,4) ve *Enterococcus* spp (%16,7), Gram (-) basillerden ise *E. coli* (%13,3) en çok izole edilen patojenlerdi.

Alınan 40 DDK'nde 18 hastada tek mikroorganizma, 5 hastada birden fazla mikroorganizma ürerken 17 hastada ise üreme olmadı. Toplamda 12 tane Gram (+), 16 tane Gram (-) bakteri üremesi oldu. Üreme olan hasta başına düşen mikroorganizma sayısı 1,2 idi. Üreyen mikroorganizmalar 6 tane *S. aureus* (hepsi MSSA), 2 tane *Streptococcus* spp, 4 tane *Enterococcus* spp, 9 tane *Enterobacteriaceae* spp (4 tane *E. coli*, 2 tane *P. mirabilis*, 2 tane *E. cloacae*, 1 tane *M. morgani*), 7 tane de non-fermantatif Gram (-) basil (5 tane *P. aeruginosa*, 2 tane *A. baumannii*) şeklindeydi. Gram (+) koklardan *S. aureus* (%21,4) ve *Enterococcus* spp (%14,3) ve Gram (-) basillerden *P. aeruginosa* (%17,9) ve *E. coli* (%14,3) en çok izole edilen patojenlerdi.

Tablo 4.10. Sürüntü Kültürü ile Derin Doku Kültüründe Üreyen Mikroorganizmaların Karşılaştırılması

Mikroorganizmalar			SK n (%)	DDK n (%)
Gram (+) kok	<i>S. aureus</i>	-MSSA	5 (16,7)	6 (21,4)
		-MRSA	2 (6,7)	-
	<i>Streptococcus</i> spp		3 (10)	2 (7,1)
	<i>Enterococcus</i> spp		5 (16,7)	4 (14,3)
Gram (-) basil	<i>Enterobacteriaceae</i> spp	- <i>E. coli</i>	4 (13,3)	4 (14,3)
		- <i>M. morgani</i>	2 (6,7)	1 (3,6)
		- <i>P. mirabilis</i>	1 (3,3)	2 (7,1)
		- <i>E. cloacae</i>	1 (3,3)	2 (7,1)
		- <i>K. pneumoniae</i>	2 (6,7)	-
		- <i>C. freundii</i>	1 (3,3)	-
	Non-fermantatif	- <i>P. aeruginosa</i>	2 (6,7)	5 (17,9)
	- <i>A. baumannii</i>	2 (6,7)	2 (7,1)	
Toplam			30 (100)	28 (100)
Üreme olmayan hasta sayısı			15	17

(Gram (+): Gram pozitif, Gram (-): Gram negatif, MSSA: Metisilin Duyarlı *S. aureus*, MRSA: Metisilin Dirençli *S. aureus*, SK: Sürüntü kültürü, DDK: Derin doku kültürü)

SK ve DDK sonuçlarına bakıldığında 25 (%62,5) hastanın sonuçları aynı şekilde raporlandı. Yirmi altı (%65) hastanın SK, DDK'ndeki patojenleri içeriyordu. Polimikrobiyal üreme oranları aynı iken (%12,5), monomikrobiyal üreme oranları SK'nde %80 DDK'nde %78,3 idi.

Tablo 4.11. Sürüntü Kültüründeki Üremelerin Wagner Evrelerine Göre Dağılımı

Sürüntü kültüründeki üreme sayısı	Evre 2 n (%)	Evre 3 n (%)	Evre 4 n (%)	Evre 5 n (%)	Toplam n (%)
Üreme olmayan hasta sayısı	3 (7,5)	11 (27,5)	-	1 (2,5)	15 (37,5)
Monomikrobiyal üreme olan hasta sayısı	5 (12,5)	9 (22,5)	5 (12,5)	1 (2,5)	20 (50)
Polimikrobiyal üreme olan hasta sayısı	1 (2,5)	3 (7,5)	1 (2,5)	-	5 (12,5)
Toplam hasta	9 (22,5)	23 (57,5)	6 (15)	2 (5)	40 (100)

Tablo 4.12. Sürüntü Kültüründeki Patojenlerin Wagner Evrelerine Göre Dağılımı

Sürüntü kültüründeki patojenler	Evre 2 n (%)	Evre 3 n (%)	Evre 4 n (%)	Evre 5 n (%)	Toplam n (%)
Gram (+) etkenler:	4 (13,3)	8 (26,7)	3 (10)	-	15 (50)
- <i>S. aureus</i>	2 (6,7)	4 (13,3)	1 (3,3)	-	7 (23,3)
- <i>Streptococcus</i> spp	1 (3,3)	2 (6,7)	-	-	3 (10)
- <i>Enterococcus</i> spp	1 (3,3)	2 (6,7)	2 (6,7)	-	5 (16,7)
Gram (-) etkenler:	3 (10)	7 (23,3)	4 (13,3)	1 (3,3)	15 (50)
- <i>E. coli</i>	1 (3,3)	2 (6,7)	-	1 (3,3)	4 (13,3)
- <i>P. aeruginosa</i>	1 (3,3)	1 (3,3)	-	-	2 (6,7)
- <i>E. cloacae</i>	-	1 (3,3)	-	-	1 (3,3)
- <i>P. mirabilis</i>	1 (3,3)	-	-	-	1 (3,3)
- <i>A. baumannii</i>	-	-	2 (6,7)	-	2 (6,7)
- <i>K. pneumoniae</i>	-	1 (3,3)	1 (3,3)	-	2 (6,7)
- <i>M. morgani</i>	-	1 (3,3)	1 (3,3)	-	2 (6,7)
- <i>C. freundii</i>	-	1 (3,3)	-	-	1 (3,3)
Toplam etkenler	7 (23,3)	15 (50)	7 (23,3)	1 (3,3)	30 (100)

(Gram (+): Gram pozitif, Gram (-): Gram negatif)

SK'ndeki patojenlerin evrelere göre dağılımına bakıldığında hem Gram (+) patojenlerin hem Gram (-) patojenlerin Wagner 3'te toplandığı görüldü ($p=0,760$). Evre 3'te yoğunlaşmasını diğer evrelerdeki hasta sayısının az olması ile açıklayabiliriz. Evre 5'teki hastada monomikrobiyal ve tek başına Gram (-) bakteri üremesi olduğu ve bu patojenin GSBL pozitif *E. coli* olduğu gözlemlendi.

Tablo 4.13. Derin Doku Kültüründeki Üremelerin Wagner Evrelerine Göre Dağılımı

Derin doku kültüründeki üreme sayısı	Evre 2 n (%)	Evre 3 n (%)	Evre 4 n (%)	Evre 5 n (%)	Toplam n (%)
Üreme olmayan hasta sayısı	5 (12,5)	10 (25)	2 (5)	-	17 (42,5)
Monomikrobiyal üreme olan hasta sayısı	3 (7,5)	11 (27,5)	2 (5)	2 (5)	18 (45)
Polimikrobiyal üreme olan hasta sayısı	1 (2,5)	2 (5)	2 (5)	-	5 (12,5)
Toplam hasta	9 (22,5)	23 (57,5)	6 (15)	2 (5)	40 (100)

Tablo 4.14. Derin Doku Kültüründeki Patojenlerin Wagner Evrelerine Göre Dağılımı

Derin doku kültüründeki patojenler	Evre 2 n (%)	Evre 3 n (%)	Evre 4 n (%)	Evre 5 n (%)	Toplam n (%)
Gram (+) etkenler:	2 (7,1)	7 (25)	3 (10,7)	-	12 (42,9)
- <i>S. aureus</i>	1 (3,6)	4 (14,3)	1 (3,6)	-	6 (21,4)
- <i>Streptococcus</i> spp	-	2 (7,1)	-	-	2 (7,1)
- <i>Enterococcus</i> spp	1 (3,6)	1 (3,6)	2 (7,1)	-	4 (14,3)
Gram (-) etkenler:	3 (10,7)	8 (28,6)	3 (10,7)	2 (7,1)	16 (57,1)
- <i>E. coli</i>	1 (3,6)	2 (7,1)	-	1 (3,6)	4 (14,3)
- <i>P. aeruginosa</i>	1 (3,6)	3 (10,7)	1 (3,6)	-	5 (17,9)
- <i>E. cloacae</i>	-	2 (7,1)	-	-	2 (7,1)
- <i>P. mirabilis</i>	1 (3,6)	-	-	1 (3,6)	2 (7,1)
- <i>A. baumannii</i>	-	-	2 (7,1)	-	2 (7,1)
- <i>M. morgani</i>	-	1 (3,6)	-	-	1 (3,6)
Toplam etkenler	5 (17,9)	15 (53,6)	6 (21,4)	2 (7,1)	28 (100)

(Gram (+): Gram pozitif, Gram (-): Gram negatif)

DDK'nündeki üremeler (Tablo 4.13. ve 4.14.) Wagner evrelerine göre kıyaslandığında SK'ndekine benzer şekilde hem Gram (+), hem Gram (-) patojenlerin Evre 3'te toplandığı görülmüştür (p=0,276). Ayrıca Evre 5'teki üreyen patojenlerin monomikrobiyal ve Gram (-) bakteri olduğu görüldü. Evre 5'te üreyen patojenler GSBL (-) *P. mirabilis* ve GSBL (+) *E. coli* idi. *P. mirabilis* imipeneme dirençliydi.

Tablo 4.15. Derin Doku Kültüründeki Gram (+) Koklarda Duyarlılık Durumu

Gram (+) koklar	<i>S. aureus</i> n=6	<i>S. agalactiae</i> n=1	<i>E. faecalis</i> n=3	<i>Enterococcus</i> spp n=1
Penisilin G	2/6			
Ampisilin	0/1		3/3	
Amoksisilin-klavulanat			3/3	
Norfloksasin				0/1
Siprofloksasin	6/6		1/1	
Levofloksasin	6/6		1/1	0/1
Klindamisin	6/6			
Kotrimoksazol	6/6	1/1	0/2	0/1
Tetrasiklin	5/6			
Tigesiklin	6/6		2/2	1/1
Tobramisin	6/6			
Eritromisin	6/6			
Daptomisin	6/6	1/1		
Fosfomisin	6/6			
Fusidik asit	6/6			
Gentamisin	6/6	1/1	2/3	
Streptomisin			1/3	
Linezolid	6/6	1/1	3/3	1/1
Vankomisin	6/6	1/1	3/3	1/1
Quinupristin-dalfopristin	6/6			0/1
Teikoplanin	6/6	1/1	3/3	1/1
İmipenem		1/1		1/1
Rifampin	5/6			
Nitrofurontain			1/1	

(Gram (+): Gram pozitif)

DDK'lerinde üreyen stafilocokların hepsi (Tablo 4.15.) (n=6) metisiline, *E. faecalis*'lerin hepsi ampisiline duyarlıydı. Üreyen tüm Gram (+) koklar linezolid, teikoplanin ve vankomisine duyarlıydı.

Tablo 4.16. Derin Doku Kültüründeki Fermentatif Gram (-) Bakterilerde Duyarlılık Durumu

Fermentatif Gram (-) bakteriler	<i>E. coli</i> n=4	<i>P. mirabilis</i> n=2	<i>Enterobacter</i> spp. n=2	<i>M. morgani</i> n=1
Amikasin	3/4	2/2	2/2	1/1
Aztreonam	0/2	2/2	2/2	
Ampisilin	1/4	1/2	0/2	0/1
Ampisilin-sulbaktam			0/1	
Sefepim	2/4	2/2	2/2	0/1
Seftazidim	2/4	2/2	1/1	0/1
Seftriakson	2/4	2/2	2/2	0/1
Sefuroksim	2/4	2/2	1/1	0/1
Siprofloksasin	1/4	2/2	2/2	0/1
Kolistin	4/4	0/2	1/1	0/1
Ertapenem	4/4	2/2	2/2	1/1
Gentamisin	3/4	2/2	2/2	1/1
Meropenem	4/4	2/2	2/2	1/1
İmipenem	2/2	1/2	2/2	
Netilmisin	1/2	1/2	1/1	
Piperasilin	0/2	2/2	1/1	
Piperasilin-Tazobaktam	3/4	2/2	1/1	0/1
Tigesiklin	4/4	0/2	1/2	0/1
Trimetoprim-Sulfametoksazol	1/4	1/2	2/2	0/1
Amoksisilin-klavulanat	1/4	2/2	0/2	0/1
GSBL (+)	2/4			

(Gram (-): Gram negatif, GSBL: genişlemiş spektrumlu beta laktamaz)

Gram (-) bakterilere bakıldığında ise (Tablo 4.16.) 4 tane *E. coli* (2 tanesi GSBL pozitif), 2 tane *P. mirabilis* (GSBL negatif), 2 tane *Enterobacter* spp (GSBL negatif) ve 1 tane *M. morganii* saptandı. Patojenlerin duyarlılığı ampisiline 2/9, amikasin ve gentamisine 8/9, sefuroksime 5/8, sefepim ve seftriaksona 6/9, seftazidime 5/8, siprofloksasine 5/9, piperasilin-tazobaktama 3/4, meropenem ve ertapeneme 4/4, imipeneme 5/6, kolistine 5/8 oranındaydı.

Tablo 4.17. Derin Doku Kültüründeki Non-Fermentatif Gram (-) Bakterilerin Duyarlılık Durumu

Non-fermentatif Gram (-) bakteriler	<i>P. aeruginosa</i> n=5	<i>A. baumannii</i> n=2
Amikasin	4/5	0/2
Aztreonam	0/4	
Sefepim	1/5	
Seftazidim	3/5	
Siprofloksasin	1/5	0/1
Kolistin	4/4	2/2
Gentamisin	3/4	1/2
Meropenem	2/5	0/2
İmipenem	2/4	0/2
Piperasilin-Tazobaktam	2/4	
Piperasilin	2/3	
Netilmisin	3/3	0/1
Trimetoprim+ Sulfametoksazol	0/1	1/2
Levofloksasin	1/1	
Tikarsilin-klavulonat	0/1	
Tobramisin	1/1	

(Gram (-): Gram negatif)

Üreyen non-fermenter Gram (-) bakterilerden (Tablo 4.17.) *A. baumannii* amikasin, meropenem ve imipeneme dirençli, kolistine duyarlıydı. *P. aeruginosa* 'ların 4/5'i amikasine, 3/4'ü gentamisine, 1/5'i siprofloksasin ve sefepime, 3/5'i seftazidime, 1/2'si piperasilin-tazobaktam ve imipeneme, 2/5'i meropeneme, 5/5'i de kolistine duyarlı bulundu.

4.5. Uygulanan Tedavi ile İlgili Bulgular

Çalışmaya alınan 40 hastanın 16 (%40) tanesinde cerrahi müdahaleye gerek görülmeyerek pansuman ve antibiyoterapi ile izlemi yapıldı ve bu 16 hastanın 15'inin (%93,8) erken evre (evre 2 ve 3) olduğu görüldü. Geriye kalan 24 (%60) hastanın 10 (%25) tanesine debritleme, 14 (%35) tanesine ise amputasyon uygulandı. Tablo 32'de Wagner sınıfları arasındaki amputasyon oranlarına bakıldığında oranların farklı olduğu, Wagner sınıfı arttıkça amputasyon oranının da arttığı görüldü. İleri evre olan hastalara bakıldığında Evre 4'teki 6 hastanın 5'ine (%83,3), Evre 5'teki 2 hastaya da amputasyon uygulandığı görüldü. Wagner sınıfları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,023$).

Tablo 4.18. Diyabetik Ayak Takibinin Wagner Evreleri ile İlişkisi

	Evre 2 n=9 (%)	Evre 3 n=23 (%)	Evre 4 n=6 (%)	Evre 5 n=2 (%)	p değeri
Pansuman (n=16)	4 (44,4)	11 (47,8)	1 (16,7)	0 (0)	p=0,023
Debritleme (n=10)	4 (44,4)	6 (26,1)	0 (0)	0 (0)	
Amputasyon (n=14)	1 (11,1)	6 (26,1)	5 (83,3)	2 (100)	

Tablo 4.19. Diyabetik Ayak Takibinin Risk Faktörleri ve Komplikeasyonlarla İlişkisi

	Pansuman n=16 (%)	Debritleme n=10 (%)	Amputasyon n=14 (%)	p değeri
Tedaviyi düzenli kullanma	12 (75)	3 (30)	10 (71,4)	p=0,049
Antibiyotik kullanımı	14 (87,5)	7 (70)	9 (64,3)	p=0,353
Diyabet yaşı >10 yıl	8 (50)	7 (70)	9 (64,3)	p=0,551
HbA1C >6,5	14 (87,5)	9 (90)	10 (71,4)	p=0,494
Nöropati	12 (75)	8 (80)	13 (92,9)	p=0,508
Vaskülopati	13 (81,3)	7 (70)	13 (92,9)	p=0,384
Glukoz >200 mg/dl	11 (68,8)	9 (90)	7 (50)	p=0,270
BMI >25	9 (56,3)	8 (80)	9 (64,3)	p=0,325

(HbA1C: Hemoglobin A1C, BMI: Vücut Kitle İndeksi)

Tablo 4.19’da antibiyotik tedavisi almayan ve medikal tedavilerini düzensiz kullananların debritleme veya amputasyon gibi cerrahi işlemle tedavi edilebildiği, antibiyotik kullanma öyküsü olan ve medikal tedavilerini düzenli kullananlarda ise cerrahiye gerek duyulmadığı görülmektedir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0,049**). Diğer bazı risk faktörleri ile kıyaslamalarda ise amputasyona giden hastaların 9 (%64,3) tanesinin diyabetinin 10 yıldan uzun olduğu, 10 (%71,4) tanesinin HbA1C düzeyinin >6,5 olduğu, 13 (%92,9) tanesinin eşlik eden nöropatisinin olduğu, 13 (%92,9) tanesinin vaskülopatisinin olduğu, 7 (%50) tanesinin kan şekerinin >200 olduğu ve 9 (%64,3) tanesinin BMI değerinin >25 olduğu görülmektedir.

Sigaranın etkilerine bakıldığında ise aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte sigara kullanan hastaların %75’inde geçmişte diyabetik ayak enfeksiyonu öyküsü mevcut olup %37,5’ine de amputasyon yapıldığı görülmektedir. Sigara içen hastaların %100’ünün erkek olduğu, %95,8’inde vaskülopatinin olduğu ve %54,2’sinde derin doku kültüründe Gram (-) bakteri izole edildiği görülmektedir ve bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 4.20. Sigara Kullanımının Risk Faktörleri ve Komplikasyonlarla İlişkisi

	Sigara kullanan n=24 (%)	Sigara kullanmayan n=16 (%)	p değeri
E cinsiyet	24 (100)	5 (31,3)	p<0,001
DAE öyküsü	18 (75)	8 (50)	p=0,199
Vaskülopati	23 (95,8)	10 (62,5)	p=0,011
DDK’ünde Gram (-) bakteri	13 (54,2)	13 (54,2)	p=0,020
Amputasyon	9 (37,5)	5 (31,3)	p=0,904
Debritleme	6 (25)	4 (25)	
Pansuman	9 (37,5)	7 (43,8)	

(DAE: Diyabetik ayak enfeksiyonu, DDK: Derin doku kültürü, Gram (-): Gram negatif)

Tablo 4.21’de diyabetik ayak enfeksiyonu tanısı ile tedavi verilen hastaların başvurudaki, 5. ve 10. gündeki BK, ESH ve CRP değerlerine bakıldığında, tedavi ile bu değerlerin gerilediği görülmektedir. CRP ve BK sayısındaki gerilemeler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 4.21. Akut Faz Reaktanlarının Tedavi Altındaki Takipleri

	Başvuru median (%25-%75)	5.gün median (%25-%75)	10.gün median (%25-%75)	p değeri
CRP	15,3 (6,4-20,5)	8,3 (2,2-17,6)	1,8 (0,8-5,9)	p<0,001
ESH	97 (74-112)	83 (72,3-111,8)	86,5 (55,8-108,5)	p=0,108
BK	14950 (11050-20150)	10550 (8950-14375)	8650 (7250-12475)	p<0,001

(CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, BK: Beyaz küre)

5. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü 1980 yılında 108 milyon olan erişkin diyabetli nüfusun 2014 yılında 422 milyona ulaştığını bildirirken (1), UDF'na göre bu rakam 2040 yılında 642 milyona ulaşacaktır. Aynı kurum (UDF) ayak problemlerinin, diyabetli hastalardaki hastaneye en sık yatış nedeni olduğunu, her 30 saniyede bir diyabetlinin major amputasyon geçirdiğini ve tüm bacak amputasyonlarının %70'inin diyabete bağlı olduğunu belirtmektedir (2).

Diyabetik ayak hastanın yaşam kalitesini belirgin şekilde azaltırken aynı zamanda yaşamı tehdit eden, sosyoekonomik maliyeti arttıran, ilgisizliğe terk edilmiş önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ayrıca ülkemizde, uzun ve kronik bir hastalık olan diyabetin bir komplikasyonu olan diyabetik ayak yarasının kimin, nerede ve nasıl tedavi edeceği konusunda bir karmaşa hakimdir. Hastalığın tedavisinde multidisipliner çalışmanın önemi büyüktür. Ayakta bulunan enfeksiyonun hızlı ilerlemesinde, immünitadaki bozukluk ile nöropati, vaskülopati, nefropati, osteomyelit gibi risk faktörlerinin bulunması diyabetik ayak riskini artırarak prognozu olumsuz etkilemektedir. Bu yüzden bu hasta grubunda öncelikli amaç enfeksiyonu engellemek; eğer enfeksiyon gelişmiş ise buna bağlı amputasyon, sepsis ve septik şoka bağlı ölümleri engellemektir (129). Uygun tedavinin zamanında yapılabilmesi, gereksiz ve yanlış antibiyotik uygulamalarından kaçınılabilmesi için her merkez kendi takip kuruluşunu oluşturarak protokolünü hazırlamalıdır (81).

Diyabetik ayak yaralarında mikrobiyolojik olarak etkenin izole edilebilmesi için birçok örnek alma yöntemleri olmasına rağmen, derin doku kültürü kontaminasyon riski en düşük yöntem olarak görülmektedir (65). Biz de çalışmamızda farklı evrelerde olan diyabetik ayak enfeksiyonlu hastalarda, prognozu etkileyen faktörler ve komplikasyon riskini artıran durumları inceleyerek, sürüntü kültürü ile derin doku kültürü sonuçları arasındaki uyumu bulmayı amaçladık.

Literatüre bakıldığında gerek ulusal gerek uluslararası diyabetik ayak enfeksiyonunu değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır. Bozkurt ve ark. (130)'nın 2006-2007 arasında %52'si kadın 63 hasta ile yaptığı çalışmada; yaş ortalaması 58,1 yıl, ortalama diyabet süresi 9,3 yıl olarak bulunmuştur. Tip 2 diyabetliler %94'ünü oluştururken hastaların, %40'ının insülin, %60'ının oral anti-diyabetik tedavi aldığı görülmüştür. Başvuru esnasında 12 hasta Wagner Evre 1, 26 hasta Evre 2, 15 hasta

Evre 3 ve 10 hasta Evre 4 olarak değerlendirilmiştir. Hastaların ayakta yara oluştuktan sonra hastaneye başvuruncaya kadar geçen sürenin 1 hafta ile 4 ay arasında değişmekte olduğu görülmüştür.

Kandemir ve ark. (131)'nin %57,8'i erkek, 102 hasta ile yaptığı çalışmada, yaş ortalaması 60 yıl, ortalama diyabet süresi 13 yıl olarak bulunmuştur. Yaraların %71'inin cilt altı doku ve kemiğe ulaştığı gösterilmiştir. Turhan ve ark. (132)'nin %69'u erkek 107 hasta ile yaptığı çalışmada yaş ortalaması 62 yıl, HbA1C ortalaması 9 bulunmuştur. Ertuğrul ve ark. (85)'nin yaptıkları çok merkezli bir çalışmada, %76'sı erkek 96 hastanın yaş ortalaması 60,32 yıl, ortalama diyabet süresi 15,1 yıl, HbA1C ortalaması 8, BMI ortalaması 27,97 olarak bulunmuştur. Sigara öyküsü %47,9 oranında olan hastaların yaraları PEDIS sınıflaması ile sınıflandırılmış, %1'i Grade 1, %40,6'sı Grade 2, %54,2'si Grade 3, %4,2'si Grade 4 olarak bulunmuştur. Osteomyelit için değerlendirilen 78 hastanın %61,5'inde osteomyelit saptanmıştır. Kara ve ark. (133)'nin %71,4'ü erkek toplam 63 hasta ile yaptığı çalışmada yaş ortalaması 61 yıl, ortalama diyabet süresi 10 yıl olarak hesaplanmıştır. Hastaların %68,2'inin sadece insülin, %9,5'inin sadece oral anti-diyabetik ve %22,2'sinin insülinle birlikte oral anti-diyabetik ilaç kullandığı belirlenmiştir. Olguların %6,3'ü Evre 1, %22,2'si Evre 2, %44,4'ü Evre 3, %6,3'ü Evre 4 ve %20,6'sı Evre 5 olarak bulunmuştur.

Bozkurt ve ark. (134)'nin Ekim 2009-Kasım 2010 arasında yaptığı bir başka çalışmada %53'ü erkek toplam 75 hastanın yaş ortalaması 57,3 yıl bulunmuştur. Tip 2 diyabetli 71 kişinin olduğu hastaların %66,67'sinin oral anti-diyabetik, %33,33'ünün insülin kullandığı gösterilmiştir. Sekizi abse, 34'ü ülser olmak üzere %56'sında yumuşak doku enfeksiyonu (YDE), %44'ünde osteomyelit tespit edilmiştir. Hastaların %75'i ülser oluşumundan sonraki ilk ay içinde, %65'i ise DAE nedeniyle ilk kez hastaneye başvuruda bulunmuştur. Yaraların 27'si kronik, 48'i ise akut meydana gelmiştir. Wagner evreleme sistemine göre %29,33'ü Evre 1, %16'sı Evre 2, %41,33'ü Evre 3, %13,33'ü Evre 4 olarak bulunmuştur. Osteomyelitli hastalarda ortalama diyabet süresi 8,3 yıl, HbA1C ortalaması 10, YDE olanlarda ortalama diyabet süresi 9,2 yıl, HbA1C ortalaması 9,4 olarak bulunmuştur.

Saltoğlu ve ark. (135)'nin 2011-2013 arasında 17 merkezden topladıkları %68'i erkek toplam 455 diyabetik ayak enfeksiyonlu hasta ile yaptığı çalışmada yaş

ortalaması 61 yıl bulunmuştur. Tip 2 diyabetli 452 hastanın olduğu çalışmada, hastaların %63'ünde cilt-doku enfeksiyonu, %27'sinde osteomyelit saptanmıştır. Hastaların %88'i ciddi enfeksiyon nedeniyle hastanede yatarak izlenilmiştir.

Yurt dışı kaynaklı yapılan çalışmalara bakıldığında da benzer sonuçlarla karşılaşmaktayız. Chuan ve ark. (136)'nın %60,2'si erkek 364 hastada yaptığı çalışmada yaş ortalaması 66 yıl, ortalama diyabet süresi 9,9 yıl, BMI ortalaması 22,26, ülser süresi ortalaması 34,9 gün olarak bulunmuştur. Sigara içenler 116 hasta iken, 358'sinin tip 2 diyabetli olduğu gösterilmiştir. Hastaların 156'sının oral anti-diyabetik, 208'inin insülin kullandığı belirlenmiştir. Açlık plazma glukozu ortalaması 11,56 mmol/L, HbA1C ortalaması 8,83 bulunmuştur. Perim ve ark. (137) tarafından yaş ortalaması 65,8 yıl olan %54'ü kadın, toplam 41 hasta ile bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada hastaların %93'ü diyabet tedavisi alırken %7'sinin hiç tedavi almadığı bildirilmiştir. Son 1 ay içinde yara oluşunlar %56 oranında iken, %54'ünde yüzeysel ülser, %46'sında derin ülser saptanmıştır. Hastaların %49'unun yarasının kronik, %51'inin akut olduğu bildirilmiştir. Quilici ve ark. (138) 32 kadın, 68 erkek toplam 100 diyabetik ayak enfeksiyonlu hasta ile yaptığı çalışmada yaş ortalaması 62 yıl saptanırken, hastaların %55'inin yaşı 60'tan büyük bulunmuştur. Erkeklerin %99'u tip 2 diyabetliyken, %19'unun sigara, %84'ünün alkol kullandığı belirlenmiştir. Toplamda %22'sinin 5 yıldan daha az süredir, %24'ünün 5-10 yıl arası, %17'sinin 10-15 yıl arası, %16'sının 15-20 yıl arası, %21'inin 20 yıldan fazladır diyabeti olduğu gösterilmiştir. Yaraların %75'i Wagner Evre 4, %20'si Evre 3, %5'i Evre 2 olarak bulunmuştur. Hastaların %84'ünde ülser, %76'sında gangren, %52'sinde osteomyelit saptanan hastaların %72'sinin tedaviye uyumu zayıf bulunmuştur. DM komplikasyonu nedeniyle hastaneye ilk başvurusu olanların %74 oranında olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda da hem yurt içi hem de yurt dışı kaynaklı çalışmalara benzer şekilde sonuçlar bulduk. Hastalarımızın %72,5'si erkeklerden, %60'ı sigara ve %5'i alkol kullanan diyabetik ayak enfeksiyonlulardan oluşuyordu. Yaşı >50 olanlar %77,5 oranındaydı. Yaş ortalaması 58,9 yıl, BMI ortalaması 27,3 idi. Ortalama kan şekeri 278,5 mg/dl olan hastaların, %67,5'inin kan şekeri 200'ün üzerindeydi. HbA1C ortalaması 8,6 olarak bulundu, %82,5'inin HbA1C düzeyi 6,5'in üzerindeydi. Ortalama diyabet süresi 16,7 yıl idi, 10 yıldan fazla süredir diyabetli olanlar %60 oranındaydı. Tip 2 diyabet oranı %97,5 olan hastaların %55'i insülin, %22,5'i OAD,

%20'si OAD ile insülini birlikte kullanıyordu. Medikal tedavilere ve önerilere uyum %62,5 oranında, DAE öyküsü %65 oranında, buna bağlı amputasyon öyküsü %30 oranında bulundu. Hastaların %75'inin yarısı kronik, %25'inin yarısı ise 1 aydan kısa bir sürede meydana gelmişti, %57,5'ine osteomyelit eşlik etmekteydi. Çalışmaya Wagner Evre 2 ve üzerinde olan hastalar alınmış olup, %22,5'i Evre 2, %57,5'i Evre 3, %15'i Evre 4, %5'i Evre 5 olarak bulundu. Bu çalışmalarda ve bizim çalışmamızda hastaların, 57 yaşından fazla, çoğunlukla erkeklerin yoğunlukta olduğu tip 2 diyabetli, ortalama 10 yıldır diyabeti olan, kan şekeri regülasyonu bozuk ($HbA1C \geq 6,5$) olan hastalardan oluştuğu görüldü. BMI hesaplanan toplam üç çalışmanın ikisinde 25'in üzerinde, birinde 25'in altında bulundu.

Diyabet geliştikten sonra diyabetle ilişkili komplikasyonlar birçok organ sistemini etkiler ve diyabetle ilişkili olan morbititenin çoğundan ve mortaliteden sorumludur. Periferik nöropati gelişimi, periferik arter hastalığının olması, diyabetik oftalmopatinin gelişmiş olması gibi risk faktörlerinin olması diyabetik ayak gelişimine neden olmaktadır (10,41). Chuan ve ark. (136)'nın yaptığı çalışmada komorbid hastalıklara bakıldığında 364 hastadan 179'unda hipertansiyon, 61'inde kalp hastalığı, 47'sinde inme öyküsü, diyabet komplikasyonlarına bakılınca ise 156'sında nefropati, 107'sinde retinopati, 207'sinde periferik arteriyel hastalık, 283'ünde periferik nöropati olduğu gösterilmiştir. Ertuğrul ve ark. (85)'nin yaptığı çalışmada hastaların %56,2'sinde hipertansiyon öyküsünün, %64,6'sında hastaneye yatış öyküsünün, %46,9'unda diyabetik ayak enfeksiyonu öyküsünün, %20,8'inde osteomyelit öyküsünün, %27,1'inde yumuşak doku debridmanı öyküsünün, %20,8'inde amputasyon öyküsünün, %9,3'ünde böbrek yetmezliğinin olduğu belirtilmiştir. Quilici ve ark. (138)'nin yaptığı çalışmada ise hastaların %45'inde debridman, %32'sinde amputasyon öyküsünün mevcut olduğu, komplikasyonlar değerlendirdiğinde ise %91'inde nöropati, %72'sinde hipertansiyon, %63'ünde periferik vasküler hastalık, %42'sinde retinopati, %41'inde dislipidemi, %26'sında nefropati, %23'ünde koroner yetmezlik, %15'inde serebrovasküler hastalık olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da hastaların %82,5'inde nöropati, %67,5'inde retinopati, %75'inde nefropati, %82,5'inde vaskülopati mevcuttu.

Diyabetik ayak enfeksiyonlarında hematolojik göstergeler yanıtıcı sonuçlar verebilir. Ateş gibi sistemik belirtiler hastaların 2/3'ünde saptanmayabilir, lökositoz

olmayabilir (64). Osteomyelit tanısını koymada kullanılan yardımcı bir göstere ESH>70 mm/saat olmasıdır (88). Ayak ülseri olan hastalarda ESH arttıkça, osteomyelit olasılığının arttığı ve ESH saatte 70 mm'nin üzerinde olan hastalarda %100 oranında osteomyelitin saptandığı çalışmalar mevcuttur. Bizim bulgularımız bu çalışmayı desteklememektedir. Chuan ve ark. (136)'nın diyabetik ayak enfeksiyonlu hastalarla yaptığı çalışmada BK ortalaması 8730/mm³, Ertuğrul ve ark. (85)'nin yaptığı çalışmada ise BK ortalaması 9640/mm³, ESH ortalaması 70 mm/s, CRP ortalaması 9,3 mg/dl olarak bulunmuştur. Kara ve ark. (133) tarafından yapılan çalışmada CRP düzeyi ortalaması 11,8 mg/dl, ESH ortalaması 91,3 mm/s, BK sayısı ortalaması 13178/mm³ şeklinde bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ortalama BK 15353/mm³, ortalama CRP 14,5 mg/dl, ortalama ESH 92,6 mm/s olarak bulundu. İlk başvuruda ESH değeri >70 olan hasta sayısı ise 35'ti ve bu hastaların %54,3'ünde osteomyelit mevcuttu (p=0,373). Saltoğlu ve ark. (135)'nin yaptığı çalışmada BK sayısı ekstremitte kaybı olanlarda olmayanlara (13000 ve 11000 /mm³) göre daha fazla, aynı gruplarda CRP düzeyi (26 ve 16 mg/dl) daha yüksek, ESH değeri (87 ve 70 mm/s) daha yüksek bulunmuştur. Bizde BK sayısı ampute edilenlerde 18157/mm³, diğerlerinde 13842/mm³ (**p=0,022**), CRP değeri 20,2 mg/dl'ye karşı 11,7 mg/dl (**p=0,002**), ESH 101,9 mm/s'e karşı 87,5 mm/s olarak bulundu. Ampute edilenlerin %100 ünün ESH'ı >70 idi.

Diyabetik ayakta lezyonlar genellikle basınç anormalliğinden dolayı ön ayakta, ayak başparmağı, birinci metatars ve kalkaneusta, daha az oranda arka ayakta görülür (82). Ertuğrul ve ark. (85)'nin yaptığı çalışmada lezyonların %18,4'ü başparmakta, %26,3'ü diğer parmaklarda, %9,2'si metatarsal bölgede, %13,2'si plantar bölgede, %14,5'i topukta, %18,4'ü ise birden fazla bölgede, Saltoğlu ve ark. (135)'nin 455 hasta ile yaptığı çalışmada ise 510 farklı bölgede olan yaraların 140'ı baş parmakta, 133'ü diğer parmaklarda, 103'ü metatarsal bölgede, 66'sı arka ayak, 68'i topukta tespit edilmiştir. Bu hastalarda ekstremitte kaybı, yarası başparmakta olanlarda, diğer parmaklarda olanlarda ve metatarsal bölgede olanlarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Perim ve ark. (137)'nin yaptığı çalışmada ise lezyonların %27'si plantar bölgede, %19'u dorsal bölgede, %54'ü parmaklarda saptanılmıştır. Bizim çalışmamızda da yaralar multipl lokalizasyonluydu ve toplamda 56 farklı noktada

bulunmaktaydı. Yaraların %32,1'i parmaklarda, %48,2'si plantar ve topuk bölgesinde, %8,9'u ayak dorsalinde, %10,7'si bacak ya da güdük yerindeydi.

Diyabetik ayak enfeksiyonlarında, yüzeysel sürüntü kültürlerindeki etken sayısı, derin doku kültürlerindekielerden fazla olmakla birlikte çoğunluğunda etkenler polimikrobiyaldir. En sık beklenen etkenler *S. aureus*, streptokok gibi gram pozitif aeroplara ve *Enterobacteriaceae* ailesine ait gram negatif mikroorganizmalardır. Anaeroplara daha nadir görülür. Derin yerleşimli enfeksiyonlarda anaerob bakteriler enfeksiyona katılmaktadır (41). Hastaların yakın geçmişte kullanmış olduğu antibiyotik, enfeksiyon etkeni hakkında fikir verebilir, bu tür hastalarda kullanılan antibiyotiğin etki spektrumunda bulunmayan bakteriler etken olarak karşımıza çıkmaktadır (64,66). Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalara bakıldığında bizim çalışmamızda ve diğer 5 farklı çalışmada en çok üretilen patojen stafilokok iken diğer 3 farklı çalışmada *P. aeruginosa* en sık izole edilen patojen olarak bulunmuştur.

Kandemir ve ark. (131)'nin yaptığı çalışmada %91'inde antibiyotik kullanma öyküsü olan hastaların %28,4'ünde kültürde üreme olmamıştır. Polimikrobiyal üreme %43 oranında bildirilmiştir. Örnek başına düşen patojen sayısı 1,4 olarak bildirilmiştir. Üremelerin %34,6'sı stafilokok (%29,8 *S. aureus* ve %4,8 KNS), %20'si *E. coli*, %19,2'si *Pseudomonas* spp, %1,9'u anaerob olarak bulunmuştur. Saltoğlu ve ark. (175)'nin 2004-2006 arasında %43'ü Gram (+), %57'si Gram (-) bakteri üremesi olan çalışmada üremelerin %38,7'si monomikrobiyal, %40,3'ü polimikrobiyal bulunmuştur. Altmış iki hastanın 13'ünde üreme olmazken, örnek başına düşen patojen sayısı 1,4 olarak bulunmuştur. En sık üreyen patojenler 15 KNS, 13 *P. aeruginosa*, 10 enterokok, 8 streptokok şeklinde bulunmuştur. Hastaların %64'ü amputasyona giderek tedavi edilebilmiştir.

Bozkurt ve ark. (130)'nin çalışmasında 63 hastanın yara kültürlerinde 90 Gram (+), 71 Gram (-) olmak üzere 161 bakteri izole edilmiştir. Hastaların %36'sında polimikrobiyal üreme saptanmıştır. Yara kültürlerinde en sık %26 *S. aureus*, %12 B grubu hemolitik streptokoklar, %12 *KleibSELLA* spp, %10 *E. coli*, %10 *E. cloacae* izole edilmiştir. İzole edilen *S. aureus* suşlarının %38'inde oksasilin direnci saptanmıştır. Alınan 63 DDK'nde 40 Gram (+) kok, 37 Gram (-) basil olmak üzere toplam 77 bakteri üremiştir. Örnek başına düşen ortalama bakteri sayısı 1,2 ve polimikrobiyal üreme oranı %25 olarak bulunmuştur. DDK'nde en sık izole edilen bakteriler %40

stafilokoklar, %14 *Klebsiella* spp. %13 *E. cloacae*, %13 streptokok olarak bildirilmiştir. Anaerob etken olarak %3 oranında *Bacteroides fragilis* ürediği gösterilmiştir. İzole edilen stafilokokların %20'si MRSA olarak bildirilmiştir. Penisilin direnci enterokok suşlarında %50, streptokok suşlarında %40 olarak bulunmuştur. İzole edilen Gram (-) bakterilerin %31'inin GSBL ürettiği belirtilmiştir. Tüm Gram (-) izolatları karşı en etkili antibiyotikler amikasin, meropenem, piperasilin-tazobaktam ve sefepim, en dirençli oldukları antibiyotikler ise siprofloksasin ve sefuroksim-aksetil olarak bulunmuştur.

Bozkurt ve ark. (134)'nın bir başka çalışmasında SK'nde toplam 102 bakteri üremiş, örnek başına düşen bakteri sayısı 1,36 olarak bildirilmiştir. 29 *S. aureus* (8 MRSA, 21 MSSA), 8 KNS, 13 grup A streptokok, 11 *Klebsiella* spp, 10 *E. coli*, 9 enterokok, 8 *E. cloacae*, 2 *B. fragilis* ürediği bildirilmiştir. DDK'nde 86 bakteri üremesi olmuş, örnek başına düşen bakteri sayısı 1,14 olarak bulunmuştur. Yirmi bir *S. aureus* (16 MSSA, 5 MRSA), 10 *Klebsiella* spp, 9 *P. aeruginosa*, 8 grup A streptokok, 8 *E. coli*, 8 *E. cloacae*, 8 KNS, 2 *B. fragilis* ürediği gösterilmiştir. Saltoğlu ve ark. (135)'nin çalışmasında %52'sinin son 1 ay içinde antibiyotik kullanma öyküsü olan 455 hastadan %44,2 Gram (+), %54,8 Gram (-), %1 anaerob toplam 208 bakteri izole edilmiştir. Patojenler %23,1 *S. aureus* (%17,8 MSSA, %5,3 MRSA), %8,6 MSKNS, %17,3 *P. aeruginosa*, %14,4 *E. coli*, %19,6 ESBL üreten *Enterobacteriaceae* spp şeklinde bulunmuştur. Hastaların %28'inde ekstremitte kaybı olduğu bildirilmiş olup bunların üçte birinin majör amputasyon olduğu belirtilmiştir. %7 hastaya reoperasyon yapıldığı, %7,7 hastada re-enfeksiyon geliştiği, %4,8 hastanın ise kaybedildiği bildirilmiştir.

Turhan ve ark. (132)'nin 107 hastadan %55'i SK, %36'sı DDK ve %9'u kemik kültürü olmak üzere 298 yara kültürü aldıkları çalışmada, 31 örnekte üreme olmazken 267 örnekte 312 aerob bakteri ürediği bildirilmiştir. Örneklerin %16'sında polimikrobiyal üreme olduğu görülmüştür. Üreme olan örnek başına düşen bakteri sayısı 1,16 olarak bulunmuştur. Tüm örneklerde %38,7 oranında Gram (+), %61,3 oranında Gram (-) bakteri üremiş, en çok *Pseudomonas* spp. (%29,8), *S. aureus* (%16,7), *Enterococcus* spp (%11,5) ürediği belirlenmiştir. Ertuğrul ve ark. (85)'nin yaptığı çalışmada %78,1'inde son 30 gün içinde antibiyotik kullanımı olan 86 hastanın 15'inde üreme olmamış, 71'inde 115 bakteri izole edilmiştir. %47,8'i Gram (+) kok,

%47,8'i Gram (-) basil, %4,4 te anaerob izole edilmiştir. En çok izole edilen bakteriler %18,3 *P. aeruginosa*, %14,8 *Streptococcus* spp ve %13,9 *S. aureus* (8'i MRSA, 2'si MDRSA) olarak bildirilmiştir. Tüm hastaların %61,5'inde osteomyelit, %43'ünde dirençli bakteri saptanmış, %24'üne amputasyon yapılmıştır. Hastaların %81,3'ünde kür sağlanırken, %10,3'ünde rekürren enfeksiyon gelişmiş, %4,2'sinde rekürren cerrahi uygulanmış, %4,2'si ise kaybedilmiştir. Kara ve ark. (133)'nin yaptığı çalışmada hastaların %74,6'sında antibiyotik kullanma öyküsü mevcutken, önceden antibiyotik kullanımı olan ve olmayan olgular arasında kültürde üreme oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Olguların %88,5'inde toplam 61 bakteri izole edilmiştir. Bu mikroorganizmaların %68,9'u Gram (-), %31,1'i Gram (+) bakteri olarak tanımlanmıştır. İzole edilen mikroorganizmalar sırasıyla %19,7 *P. aeruginosa*, %16,4 *Enterococcus* spp, %14,7 *E. coli*, %13,1 *S. aureus* olarak bildirilmiştir. *S. aureus* suşlarında metisilin direnç oranı %50 iken, diğer Gram (+) bakterilerde vankomisin, teikoplanin ve linezolid direnci saptanmamıştır. *P. aeruginosa* suşlarının %25'inde indüklenmiş beta-laktamaz pozitifliği, *E. coli* suşlarının %33'ünde GSBL pozitifliği saptanmıştır. Gram (-) bakterilerin en duyarlı olduğu antibiyotikler imipenem-silastatin ve amikasin olarak bulunmuştur.

Perim ve ark. (137)'nin çalışmasında hastaların %73'ünde örnek pozitif, %27'sinde ise üreme olmamıştır. Toplam 89 patojen izole edilen hastaların %70'inde polimikrobiyal patojen izole edilmiştir. Gram (+) bakteri %69 oranında, Gram (-) bakteri %31 oranında izole edilmiştir. Monomikrobiyal enfeksiyonlarda %14 Gram (+), %3 Gram (-), polimikrobiyal enfeksiyonlarda %55 Gram (+) ve %28 Gram (-) bakteri ürediği belirtilmiştir. İzole edilen patojenler *S. aureus* %30, *S. saprophyticus* %19, *Proteus* spp. %11, *Enterobacter* spp. %10, *S. epidermidis* %10 şeklinde bulunmuştur. Kronik yaralarda, gram negatif basiller aerob bakterilerin %65'ini içerdiği saptanmıştır. Buna rağmen kronik yaralarda gram negatif basillerde antibiyotik direnci açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmada olguların %17'sine amputasyon uygulanmıştır.

Bizim çalışmamızda alınan SK'nün %25'i cilt florası ile kontamine olarak kabul edildi, hastaların %12,5'inde hiçbir mikroorganizma üremedi. Hastaların %50'sinde monomikrobiyal, %12,5'inde polimikrobiyal üreme oldu. Yirmi beş hastada 30 patojenin izole edildiği sürüntü kültüründe %50'sini Gram (+) kok,

%50'sini Gram (-) basil oluşturmaktaydı. Patojen mikroorganizma üremesi olan hasta başına düşen mikroorganizma sayısı 1,2 idi. En çok izole edilen patojenler *S. aureus* (5'i MSSA, 2'si MRSA) (%23,3), *Enterococcus* spp (%16,7) ve *E. coli* (%13,3) bulundu.

DDK'ünde ise hastaların %42,5'inde hiçbir üreme olmazken, %45'inde monomikrobiyal, %12,5'inde polimikrobiyal üreme oldu. Üreme olan hasta başına düşen mikroorganizma sayısı 1,2 idi. Yirmi üç hastada 28 patojenin izole edildiği derin doku kültüründe patojenlerin %42,9'unu Gram (+) bakteri, %57,1'ini Gram (-) bakteri oluşturmaktaydı. En çok izole edilen patojenler *S. aureus* (%21,4), *Enterococcus* spp (%14,3), *P. aeruginosa* (%17,9) ve *E. coli* (%14,3) bulundu. Hastaların %40'ı pansumanla takip edilirken, %25'ine debritleme ve %35'ine amputasyon uygulandı. Hastaların %75'inde son 1 ay içinde antibiyotik kullanımı mevcuttu.

DDK'lerinde üreyen stafilokokların hepsi (n=6) metisiline, *E. faecalis*'lerin hepsi ampisiline duyarlıydı. Üreyen tüm Gram (+) koklar linezolid, teikoplanin ve vankomisine duyarlıydı. Gram (-) bakterilere bakıldığında ise 4 tane *E. coli* (2 tanesi GSBL pozitif), 2 tane *P. mirabilis* (hepsi GSBL negatif), 2 tane *Enterobacter* spp (hepsi GSBL negatif) ve 1 tane *M. morgani* saptandı. Patojenlerin duyarlılığı ampisiline 2/9, amikasin ve gentamisine 8/9, sefuroksim ve seftazidime 5/8, sefepim ve seftriaksona 6/9, siprofloksasine 5/9, piperasilin-tazobaktama 3/4, meropenem ve ertapeneme 4/4, imipeneme 5/6, kolistine 5/8 oranındaydı. Non-fermenter Gram (-) bakterilerden *A. baumannii* amikasin, meropenem ve imipeneme dirençli, kolistine duyarlıydı. *P. aeruginosa*'ların 4/5'i amikasin, 3/4'ü gentamisine, 1/5'i siprofloksasin ve sefepime, 3/5'i seftazidime, 1/2'si piperasilin-tazobaktam ve imipeneme, 2/5'i meropeneme, 5/5'i de kolistine duyarlı bulundu.

Tüm çalışmalara baktığımızda, ilk etkenin *S. aureus* olmadığı çalışmaların olması ve ikinci sıklıktaki mikroorganizmalar arasında farklılığın olmasının nedeni olarak diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastaların sık sık hastaneye başvurmaları ve her hastanenin florasının birbirinden farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Diyabetik ayak yaralarının evrelerine göre bakıldığında hafif-orta dereceli yaralarda gram pozitif patojenlerin daha sık, ciddi yaralarda ise gram negatif patojenlerin daha sık olduğu bilinmektedir (104). Saltoğlu ve ark. (139) yaptığı çalışmada Wagner Evre 2 yaralarda %55,6 ile KNS, %22,2 ile streptokok ve %22,2 *S.*

aureus, Wagner Evre 3 yaralarda %29,4 ile *P. aeruginosa*, %23,5 ile KNS, %14,7 ile *E. coli*, Wagner Evre 4 yaralarda %21,1 *E. fecalis*, %15,8 ile *M. morgani*, %10,6 ile streptokok izole edilmiştir. Bizim çalışmamızda da Wagner Evre 2+3 yaralardaki gram negatif oranı %31 iken, Evre 4+5 yaralarda gram negatif oranı %62,5 olarak bulundu.

Saltoğlu ve ark. (135)'nin ekstremitte kaybına baktıkları çalışmada ekstremitte kaybının, amputasyon öyküsü olanlarda ve osteomyeliti mevcut olanlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir. HbA1C>%7 olanların sayısında ise bir farklılık bulunmamıştır (%75 ve %72). Daha önce amputasyon öyküsü olanlarda HbA1C >6,5'un üzerinde bulunmuştur. Erkek cinsiyet, 50 yaşın üzerinde olmak, insülin kullanımı, hastanede yatış öyküsü, ekstremitte kaybı olanlarda anlamlı risk faktörü olarak bildirilmiştir. Ayrıca ampute edilenlerde gram negatif bakteri daha fazla bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise ekstremitte kaybı amputasyon öyküsü olanlarda %33,3 oranında, osteomyeliti olanlarda %39,1 oranında bulundu. HbA1C değeri 8,8'e karşı 8,5 olarak bulundu. Ekstremitte kaybı erkek cinsiyetin %34,5'inde, 50 yaşın üzerinde olanların %38,7'sinde, insülin kullananların %33,3'ünde görüldü. Nefropatisi olanların %46,7'sinde (**p=0,007**) ve ileri evre (Evre 4+5) olanların %87,5'inde (**p=0,001**) ekstremitte kaybı görüldü. Ampute edilenlerde gram negatif bakteri oranı yüksekti (%50) ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Quilici ve ark. (138)'nin amputasyon oranına baktıkları çalışmada daha önce amputasyon öyküsünün olması ve komorbid olaylar ile amputasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Gangren prevalansı tedavi uyumlu hastalarda %68,1, uyumsuz hastalarda %92,8 bulunmuştur. Uyumsuz hastalardaki amputasyon oranı %78,6'ya karşı %54,2 şeklinde yüksek, daha önce antibiyotik kullananlarda kullanmayanlara göre %42 daha yüksek, osteomyeliti olanlarda olmayanlara göre daha fazla bulunmuştur. Ayrıca alt ekstremitte enfeksiyonla başvuran hastaların Wagner de her birimdeki artışın amputasyon riskini %65 oranında artırdığı bulunmuştur. Bizim çalışmamıza bakıldığında, daha önce diyabetik ayak enfeksiyonu öyküsü olanların %34,6'sına, amputasyon öyküsü olanların %33,3'üne, tedaviyi düzensiz kullananların %26,7'sine, osteomyeliti olanların %39'una amputasyon uygulandı. Ampute edilen hastaların %64'ünde antibiyotik kullanma öyküsü vardı. Ayrıca Wagner evresi arttıkça ampute edilen hasta yüzdesinin de anlamlı bir şekilde arttığı görüldü (**p=0,003**).

Bozkurt ve ark. (130)'nın Wagner Evre ≤ 2 'de alınan SK, DDK'lerinde üreyen patojenlerin %89'unu tanımlarken, Wagner Evre ≥ 3 'te alınan SK ise DDK'lerinin %64'ünü tanımladığı gösterilmiştir. SK ile DDK arasındaki uyum oranı %79 olarak bulunmuştur. SK'lerinin DDK'lerini tanımlaması büyük bir oranda duyarlı ve spesifik olarak bulunmuştur. Ortalama duyarlılık %84,4, özgüllük %84,6, pozitif kestirim değeri %82,3, negatif kestirim değeri %86,5 ve doğruluk oranı %95,1 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda SK ve DDK sonuçlarına bakıldığında 25 (%62,5) hastanın sonuçları aynı şekilde raporlandı. Yirmi altı (%65) hastanın SK, DDK'ündeki patojenleri içeriyordu. Polimikrobiyal üreme oranları aynı (%12,5), monomikrobiyal üreme oranları SK'ünde %80, DDK'ünde %78,3 idi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Diyabetik ayak enfeksiyonları, gittikçe artan sıklıkta amputasyona hatta mortaliteye neden olan ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Ayrıca diyabetli hastaların hastaneye başvuru ve hastanede yatma sıklığını ve hastanede yatma süresini uzatması nedenli toplum için ekonomik ve sosyal kayıplara neden olmaktadır. Bu yüzden diyabetik ayak oluşumunun önlenmesi hem toplumsal hem de ekonomik açıdan önemlidir. Bunun için hastalığın risk faktörlerinin belirlenmesi ve risk altındaki hastaların belirlenip bilinçlendirilmesi gerekmektedir. Hekimlerin de bu risk faktörlerini bilerek daha dikkatli davranmaları, koruyucu önlemler konusunda hastaların eğitimini sağlamaları, hastaların diyabet tanısı aldığından itibaren düzenli kan şekeri ve diğer diyabet komplikasyonları için kontrollerle birlikte ayak kontrollerini yapmalı ve ayak patolojisi gelişmeden gerekli koruyucu önlemlerin alınmasını sağlaması, eğer enfekte ülser oluşumu söz konusu ise yeterli ve zamanında tedaviye başlamaları gerekmektedir. Bu şekilde amputasyon oranlarının düşürülmesi söz konusudur. Multidisipliner bir yaklaşımla diyabetik ayak enfeksiyonlarının tedavisinin başarıyla yapılabilmesi mümkündür.

Çalışmamızda %72,5'i erkek olan 40 hastanın, ileri yaşta, sigara içen, kan glukozu regüle olmayan, uzun süreli diyabeti olan, önceden ayak enfeksiyonu olan ve yarası kronik olan hastalardan oluştuğu görüldü. Lezyonları topuk ve parmaklarda yoğunlaşan hastaların %35'ine amputasyon yapıldı. Hastaların evrelerinin arttıkça osteomyelit oranının ve beyaz küre sayısının anlamlı bir şekilde arttığı görüldü. Amputasyona giden hastaların akut faz reaktanları debritleman ve pansuman yapılanlara göre, debritleman yapılanların ise pansuman yapılanlara göre anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. Hem SK hem DDK'lerinde en sık *S. aureus* izole edildi. Polimikrobiyal üreme oranları her iki yöntemde de %12,5 saptanmış olup patojen bakteri üremesi olan hasta başına düşen mikroorganizma sayısı 1,2 olarak bulundu. DDK'ündeki tüm stafilkoklar metisiline, *E. faecalis* suşları ampisiline ve Gram (+) kokların hepsi vankomisine duyarlıydı. İki GSBL pozitif olan *Enterobacteriaceae*'ların hepsi meropeneme duyarlıydı. *A. baumannii* suşları amikasin ve imipeneme dirençli, kolistine duyarlıydı. İzole edilen *P. aeruginosa* izolatlarının %40'ı meropeneme duyarlıydı. Yirmi beş (%62,5) hastada SK ile DDK'ünde aynı sonuçlar raporlandı.

Yirmi altı (%65) hastanın SK, DDK'ündeki patojenleri içeriyordu. Polimikrobiyal ve monomikrobiyal üreme oranları aynı idi.

Diyabetik ayak enfeksiyonu gelişen hastalar klinik olarak değerlendirilerek yaranın evrelemesi yapılmalıdır. Uygun tedaviyi verebilmek için etken mikroorganizmaları izole ederek antibiyotik duyarlılıkları belirlenmelidir. Bunun için de farklı örnek alma yöntemleri olsa da en ideal yöntemin bizim çalışmamızda aldığımız gibi kontaminasyon riski en düşük olan derin doku kültürünün alınması olduğu vurgulanmaktadır. Çalışmamızın sonucunda ise uygun debritleme ve yara temizliği yapıldıktan sonra alınan sürüntü kültürünün derin doku kültürüne yakın bir yöntem olduğunu görmekteyiz. Ancak sürüntü kültürlerinin anaerob mikroorganizmaları saptayamaması nedeniyle, anaerob enfeksiyon şüphesi olan ciddi kronik enfeksiyonlarda derin doku kültürü alınması düşünülmeli veya tedavide anaerob spektrum kapsanmalıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda önceki çalışmalara nazaran anaerob etken oranının düşük olması nedeniyle anaerob kültür tekniklerinin yeniden gözden geçirilmesi ve bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu sonucunu çıkarabiliriz.

Diyabetik ayak enfeksiyonlarında genellikle etkenlerin polimikrobiyal olması nedeniyle, ampirik tedavi uygulamalarının enfeksiyonun şiddetine göre, yerel etyoloji ve duyarlılık paterninin bilinerek planlanması gereklidir. Yakın zamanda antibiyotik kullanma öyküsü olmayan, hafif enfeksiyonu olanlarda Gram (+) mikroorganizmaları kapsamak yeterlidir. Ancak antibiyotik kullanma ve hastaneye yatış öyküsü olan hastalarda antibiyotik spektrumu genişletilmelidir. Bu tür hastalarda *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Klebsiella* spp ve diğer enterobakterileri ve anaerob patojenleri kapsayacak şekilde ampirik tedavi başlanmalıdır. Giderek artan GSBL direnci de dikkate alınmalıdır. Mikrobiyolojik veriler elde edilince de gereksiz antibiyotik kullanımından ve direnç oluşumundan kaçınmak için uygun antibiyoterapiye geçilmelidir.

KAYNAKLAR

1. WHO NCD Risk C. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016; 387: 1513-1530.
2. Whiting D, Forouhi N, Guariguata L, et al. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 7th Edition. 2015; 3: 53-54. (www.idf.org/diabetesatlas)
3. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trend in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal of Epidemiology*. 2013; 28 (2): 169-180
4. Dorresteijn JAN, Kriegsman DMW, Assendelft WJJ, et al. Patient Education for Preventing Diabetic Foot Ulceration (Review). *The Cochrane Library*. 2010; 5: 1-48.
5. Boulton A, *The Diabetic Foot: Epidemiology, Risk Factors and the Status of Care*. *Diabetes Voice*. 2005; 50: 1-3.
6. Saltoğlu N, Kılıçoğlu Ö, Baktıroğlu S, ve ark. Diyabetik ayak yarası ve enfeksiyonun tanısı, tedavisi ve önlenmesi: ulusal uzlaşı raporu. *Klimik Dergisi*. 2015; 28 (Özel Sayı): 2-32.
7. Andersen CA, Roukis TS. The diabetic foot. *Surgical Clinics of North America*. 2007; 87: 1149-1177
8. Özinel MA. Diyabetik ayak enfeksiyonlarında bakteriyoloji. Tüzün M, (Ed). *Diyabetik ayak ve tedavisi*. İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 1998: s. 46-66.
9. Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M. Diyabetes Mellitus. *Endokrinoloji*. 2004: 609-614.
10. Powers AC, *Diabetes Mellitus*. In: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, editors. 2. Title: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19'th ed. McGraw-Hill Book Company; 2015. p. 2399-2430.
11. Ertuğrul B, Baktıroğlu S, Aksoy M, ve ark. Diyabetik Ayak ve İnfeksiyonu. *Klimik Dergisi*. 2004; 17 (1): 3-12.

12. Li C, Balluz LS, Okoro CA, et al. Surveillance of certain health behaviors and conditions among states and selected local areas -- Behavioral Risk Factor Surveillance System, United States, 2009. *MMWR Surveill Summ.* 2011; 60 (9): 1-250.
13. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2017. Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf (Accessed on July 20, 2017).
14. Wieman J. Principles of Management: the diabetic foot. *The American Journal of Surgery.* 2005; 190: 295-299.
15. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, ve ark. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2016; 15-71.
16. Çelikbaş A. Diyabet seyrinde gelişen enfeksiyonlarda immünopatogenez. *Klimik Dergisi.* 2005; 18 (1): 17-20.
17. Hatemi H. Diabetes Mellitus Ve Endokrin Pankreas Hastalıkları Öbek Aydoğan. İç Hastalıkları. İstanbul: Güneş Kitabevi; 1990. s. 66- 67.
18. Hall, JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Ed. 2010. Chapter 79. p. 994-1001
19. McCulloch DK, Palmer JP. The appropriate use of B-cell function testing in the preclinical period of type 1 diabetes. *Diabetic Medicine.* 1991; 8: 800-804.
20. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, et al. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2014; 37 (7): 2034-2054.
21. Çetinkalp Ş. Diyabetes Mellitus ve İnfeksiyon İlişkisi. Ulusoy S. Modern Tıp Seminerleri Diyabet ve Enfeksiyon. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006; 33: 1-6.
22. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991; 14: 173-194.

23. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014; 37 (1): 81-90.
24. Adlin EV. Endocrine and Metabolic Diseases. In: Myers AR, ed. *The National Medical Series for Independent Study, Medicine*. Middle East 2'nd ed. Giza, Egypt: Mass Publishing Co. 1994; 401-463.
25. Tanyeri F. Diabetes Mellitus'un sınıflandırılması Prevelansı. *Aktüel Tıp Dergisi*. 1996; 7: 500-503.
26. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. Editör Erdoğan G. 2.Baskı, Ankara: MN Medikal-Nobel; 2005. s. 335-486.
27. Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1996) Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the diabetes control and complications trial. *JAMA*. 1996; 276 (17); 1409-1415.
28. Dağlı Ü. Diyabetes Mellitus'lu Hastalarda Eklem Hareket Kısıtlılığı (Keryoartropati) ve Kronik Komplikasyonlarla İlişkisi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 1993; 13: 60-62.
29. Kahn CR, Weir GC, King GL, et al editors. *Joslin's Diabetes Mellitus* 14.baskı Çeviri Editörü: Prof. Dr. Volkan Yumuk. İstanbul Medikal Yayıncılık; 2008 (1.baskı) (bölüm 50-54). s. 839-924.
30. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, et al. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2003; 26 (1): 99-102.
31. Green MF, Aliabadi Z, Green BT. Diabetic Foot: Evaluation and Management. *Southern Medical Journal*. 2002; 95: 95-101.
32. Levin ME. Management of Diabetic Foot: Preventing Amputation. *Southern Medical Journal*. 2002; 95: 10-20.
33. Weinzwieg N, Dunn RM. Leg Ulcers. Weinzwieg J (ed.). In *Plastic surgery secrets*. 1'st edition. Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc; 1999. p. 359-367.
34. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al. Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006; 17 (7): 212-238.

35. Yapar N. Diyabetik Ayak İnfeksiyonunda Antimikrobik Tedavi. KLİMİK XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. 2007; 56-60.
36. Schaberg DS, Norwood JM. Case Study: Infections in Diabetes Mellitus. Diabetes Spectrum. 2002; 15 (1): 37-40.
37. Adapted from American Diabetes Association: Diabetes Care. 2015; 38 (1): 33-40.
38. Oşar Z. Diyabetik Ayak. Altıparmak MR, Hamuryudan V, Sonsuz A, ve ark. ed. Cerrahpaşa İç Hastalıkları 2.baskı, İstanbul medikal yayıncılık. 2012 (cilt 2). s.1425-1430.
39. Brem H, Sheehan P. Evidence based protocol for Diabetic foot ulcers. Plastic Reconstructive Surgery. 2006; 117: 193-209.
40. Dellon AL. Pain Solutions. 1'st ed, edited by Lightning Source Inc. La Vergne, TN. 2007. p. 32-88.
41. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Guidelines for Diabetic Foot Infections. Clinical Infectious Diseases. 2004; 39: 885-910.
42. Leone S, Pascale R, Vitale M, et al. Epidemiology of diabetic foot. Le Infezioni in Medicina. 2012; 20 (1): 8-13.
43. Ramachandran A: Specific problems of the diabetic foot in developing countries. Diabetes Metabolism Research and Reviews. 2004; 20 (1): 19-22.
44. Simon RR, Sherman SC: Emergency Orthopedics, 6'th Ed: www.accessemergencymedicine.com Copyright The McGraw-Hill Companies Inc.
45. Bridges RM, Deitch EA. Diabetic foot infections. Surgical Clinical of North America. 1994; 74 (3): 537-555.
46. Frykberg RG, Armstrong DG. The Diabetic Foot 2001. A summary of the proceedings of the American Diabetes Association's 61st Scientific Symposium Journal of the American Podiatric Medical Association. 2002; 92 (1): 2-6.
47. Eren Z, Davutoğlu M, Ulay M, ve ark. 1. Diyabetik ayak enfeksiyonları. Türk Diyabet Yıllığı. 1998-99. s. 323-327.

48. Özinel MA. Diabetik ayak enfeksiyonlarında bakteriyoloji. Tüzün M (Ed) Diabetik ayak ve tedavisi. İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 1998. s. 63-66.
49. J Apelqvist, K Bakker, WH van Houtum, et al. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot. International consensus on the diabetic foot. Amsterdam. 1999. Diabetes Metabolism Research and Reviews. 2000; 16 (1): 84-92
50. Tananberg RJ, Schumer MP, Grene DA, et al. Neuropathic problems of the lower extremities in diabetic patients. In: Bowker JH, Pfeifer MA, eds. The Diabetic Foot. 6' ed. Philadelphia: Harcourt Health Sciences; 2000. p. 33-64.
51. Ertuğrul B, Baktıroğlu S. Diyabetik Ayak Enfeksiyonu. Klimik Dergisi. 2005; cilt 18: 6-13.
52. Laing P. The development and complications of diabetic foot ulcers. American Journal of Surgery. 1998; 176 (2A): 11-19.
53. Boulton A, Belts RR. Dynamic foot pressure and other studies an diagnostic and management aids in diabetic neuropathy. Diabetes Care. 1983; 6: 26-33.
54. Ellenberg M. Diabetic neuropathy. Comprehensive Therapy. 1982; 8 (1): 21-31.
55. Levin ME. Foot lesions in patients with diabetes mellitus. Endocrinology Metabolism Clinics of North America. 1996; 25: 447-462.
56. Levin ME: The Diabetic Foot. In: Bardin CW (ed), Current Therapy in Endocrinology and Metabolism. 6' ed. St Louis: Mosby Comp; 1997. p. 486-490.
57. Boulton AJM: The importance of abnormal foot pressure and gait in the causation of foot ulcers. In: Connor H, Boulton AJM, Ward JD, editors. The Foot in Diabetes. Chilchester: John Wiley & Sons; 1987. p. 11-21
58. Aso Y, Inukai T, et al. Power spectral analysis of heart rate variation in diabetic patients with neuropathic foot ulceration. Diabetes Care. 1998; 21: 1173-1177.
59. Quebedeaux TL, Lavery LA, Lavery DC: The development of foot deformities and ulcers after great toe amputations in diabetes. Diabetes Care. 1996; 19: 165-167.

60. Demir Y, Demir S, Gökçe Ç. Diyabetik Ayak: Fizyopatolojisi, Tanısı ve Rekonstrüksiyon Öncesi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *The Medical Journal of Kocatepe*. 2004; 5: 1-12.
61. Edmons ME, Roberts VC, Watkins PJ. Blood flow in the diabetic neuropathic foot. *Diabetologia*. 1982; 22: 9-15.
62. Terzi E, Peksarı Y. Diyabetes mellitusun deri bulguları ve diyabetik ayak. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji*. 2003; 13: 50-60.
63. Bagdade JD, Root RK, Bulger RJ. Impaired leucocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes*. 1974; 23 (1): 9-15.
64. Grayson ML. Diabetic foot infections-antimicrobial therapy. *Infectious Disease Clinics of North America*. 1995; 9: 143-161.
65. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 54 (12): 132-173.
66. West NJ. Systemic antimicrobial treatment of foot infections in diabetic patients. *American Journal of Health System Pharmacy*. 1995; 52: 1199-1202.
67. Joseph WS. Treatment of lower extremity infections in diabetics. *Drugs*. 1991; 42 (6): 984-992.
68. Meggit B. Surgical management of the diabetic foot. *British Journal of Hospital Medicine*. 1976; 16: 227-332.
69. Wagner FW. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle International*. 1981; 2: 64-122.
70. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *Journal of Foot and Ankle Surgery*. 1996; 35 (6): 528-531.
71. Macfarlane RM, Jeffcoate WJ. Classification of diabetic foot ulcers: the S(AD) SAD system. *The Diabetic Foot Journal*. 1999; 2: 123-131.
72. Schaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2004; 20 (1): 90-95.

73. The International Working Group on the Diabetic Foot. International Consensus on Diagnosing and treating the Infected Diabetic Foot; Noordwijkenhout-Netherland. 4'th International Symposium on the Diabetic Foot. 22-24 May, 2003.
74. Albant DH. Management of foot ulcers in patients with diabetes. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2000; 40: 467-474.
75. Ulusoy S, Arda B, Bayraktar F, ve ark. Diyabetik ayak enfeksiyonları: 179 olgunun değerlendirilmesi. *Flora Dergisi*. 2000; 5: 220-228.
76. Taşova Y. Diyabetik Ayak Enfeksiyonu İzlemi-Yönetimi. Yatakbaşı İnfeksiyon İzlemi-Yönetimi Eğitim Toplantısı. 2009. s. 49-57.
77. Williams DT, Hilton JR, Harding KG. Diagnosing and treating diabetic foot infections. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2004; 20 (1): 56-64.
78. Mutluoglu M, Uzun G, Turhan V, et al. How reliable are cultures of specimens from superficial swabs compared with those of deep tissue in patients with diabetic foot ulcers? *Journal of Diabetes and its Complications*. 2012; 26 (3): 225-229.
79. Karadenizli A. Mikrobiyolojik Tanı ve Laboratuvar Tanı Metotları. Ed. Gündeş S, Deri, Yumuşak Doku, Eklem ve Kemik Enfeksiyonları. *Bilimsel Tıp Yayınevi*. 2008; 4: 67-72.
80. Berendt AR, Lipsky B. Is this bone infected or not? Differentiating neuro-osteoarthropathy from osteomyelitis in the diabetic foot. *Current Diabetes Reports*. 2004; 4 (6): 424-429.
81. Lipsky BA. Medical treatment of Diabetic foot Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 39: 104-140.
82. Jeffcoate WJ, Lipsky BA. Controversies in Diagnosing and Managing Osteomyelitis of the Foot in Diabetes. *Clinical Infectious Disease*. 2004; 39 (2): 115-122.
83. Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clinical Infectious Disease*. 1997; 25: 1318-1326.
84. Ertuğrul MB, Baktıroğlu S. Diyabetik ayak ve osteomyeliti. *Klimik Dergisi*. 2005; 18 (1): 8-13.

85. Ertugrul MB, Oncul O, Tulek N, et al. A prospective, multi-center study: factors related to the management of diabetic foot infections. *European Journal of Clinical Microbiology Infectious Diseases*. 2012; 31 (9): 2345-2352.
86. Lipsky BA, Peters EJ, Senneville E, et al. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2012; 28 (1): 163-178.
87. Hartemann-Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes and Metabolism*. 2008; 34 (2): 87-95.
88. Ertuğrul MB. Diyabetik ayak enfeksiyonları. *Türkiye Klinikleri Genel Cerrahi Özel Dergisi*. 2010; 3 (1): 46-56.
89. Lindbloom BJ, James ER, McGarvey WC. Osteomyelitis of the foot and ankle: diagnosis, epidemiology and treatment. *Foot and Ankle Clinics*. 2014; 19 (3): 569-588.
90. Ertugrul BM, Lipsky BA, Savk O. Osteomyelitis or Charcot neuro-osteoarthropathy? Differentiating these disorders in diabetic patients with a foot problem. *Diabetic Foot Ankle*. 2013; 4: 1. doi: 10.3402/dfa.v4i0.21855.
91. Dinh M, Abad C, Safdar N. Diagnostic Accuracy of the Physical Examination and Imaging Tests for Osteomyelitis Underlying Diabetic Foot Ulcers: Meta-Analysis. *Clinical Infectious Disease*. 2008; 47 (4): 519-527.
92. Chomel S, Douek P, Moulin P, et al. Contrast-enhanced MR angiography of the foot: anatomy and clinical application in patients with diabetes. *American Journal of Roentgenology*. 2004; 182 (6): 1435-1442.
93. Gündeş S, Yuluğkural Z. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*'un etken olduğu diyabetik ayak enfeksiyonlarında teikoplaninin etkinliği. *Ankem Dergisi*. 2007; 21 (3): 184-187.
94. Dökmetaş İ, Dökmetaş HS, Şencan M. Diyabetik ayak enfeksiyonları. *Flora Dergisi*. 1999; 4: 3-8.
95. Swartz MN, Pasternack MS. Cellulitis and subcutaneous tissue infections. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennet's Principles*

- and Practice of Infectious Diseases. 6' ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 1172-1194.
96. Edmands M, FASTER A, PAD DM. The use of antibiotics in the diabetic foot. The American Journal of Surgery. 2004; 187: 25-28.
97. GÜNDEŞ S, YULUĞKURAL Z, CANTÜRK Z, ve ark. Diyabetik Ayak takip ve Tedavi Protokolü: Derin Ayak Enfeksiyonu Olan Altmış Sekiz hastaya Ait Klinik ve Mikrobiyolojik Veriler. Hastane İnfeksiyonları Dergisi. 2007; 11: 246-251.
98. ÖRMEŒ B, KAPTAN F, TÜRKER N, ve ark. Diyabetik Ayak İnfeksiyonlarının Klinik Ve Bakteriyolojik Değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection). 2007; 21 (2): 65-69.
99. ÇETİNKALP Ş. Diyabetik ayağın tedavisi, eğitimi, takibi. Ed. M. Tüzün. Diyabetik ayak ve tedavisi. İzmir: Asya Tıp Yayınevi; 1998. s. 55-62.
100. MARVIN E. LEVIN. The diabetic foot. In: BARDIN WC ed. Current Therapy in Endocrinology and Metabolism. 6'th ed. St Louis: Mosby Year Book; 1997. p. 486-490.
101. ADAM DJ, RAPTIS S, FITRIDGE RA. Trends in the Presentation and Surgical Management of the Acute Diabetic Foot. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2006; 31: 151-156.
102. SAPICO FL, WITTE JL, CANAWATI HN, et al: The infected foot of the diabetic patient: Quantitative microbiology and analysis of clinical features. Reviews of Infectious Diseases. 1984; 6 (1): 171-176.
103. LIPSKY BA, GIORDANO P, CHOUDHRI S, et al. Treating diabetic foot infections with sequential intravenous to oral moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam/amoxicillin-clavulanate. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2007; 60: 370-376.
104. LIPSKY BA, ARMSTRONG DG, CITRON DM, et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. Lancet. 2005; 366 (9498): 1695-1703.

105. Ulusoy S. Diyabetik ayak enfeksiyonlarında antimikrobiyal tedavi. Tüzün M ed. Diyabetik Ayak ve Tedavisi. 2. Baskı. İzmir: Grafmat Basım; 2005. s. 65-72.
106. Lauf L, Ozsvaz Z, Mitha I, et al. Phase 3 study comparing tigecycline and ertapenem in patients with diabetic foot infections with and without osteomyelitis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2014; 78 (4): 469-480.
107. Giamarellou H. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: how to treat and for how long. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2010; 36 (2): 50-54.
108. Majcher-Peszynska J, Haase G, Sass M, et al. Pharmacokinetics and penetration of linezolid into inflamed soft tissue in diabetic foot infections. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2008; 64 (11): 1093-1100.
109. Gülay Z, Karatuna O. Antibakteriyel İlaçların Etki Mekanizmaları. Willke A, Söyletir G, Doğanay M. (Ed) *Enfeksiyon Hastalıkları Ve Mikrobiyolojisi*. 4.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2017. s. 208-226.
110. Traunmuller F, Schintler MV, Metzler J, et al. Soft tissue and bone penetration abilities of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010; 65 (6): 1252-1257.
111. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, et al. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2008; 52 (4): 1330-1336.
112. Gottrup F, Apelqvist J. Present and new techniques and devices in the treatment of DFU: a critical review of evidence. *Diabetes Metabolism Research Reviews*. 2012; 28 (1): 64-71.
113. Akdağ R, Tosun N, Cinal A, ve ark. Türkiye’de Özel Planlama Gerektiren Sağlık Hizmetleri 2011-2023. TC. Sağlık Bakanlığı, Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü. 2011.s. 317-324.
114. Mutluoglu M, Karabacak E, Karagoz H, et al. Topical ozone and chronic wounds: improper use of therapeutic tools may delay wound healing. *North American Journal of Medicine Sciences*. 2012; 4 (11): 615-616.

115. Huang T, Leavitt LR, Bayer DP, Orgill. Effect of negative pressure wound therapy on wound healing. *Current Problems in Surgery*. 2014; 51: 301-331.
116. Aktaş Ş. Kronik yarada epidermal büyüme faktörünün kullanımı. İç: Baktıroğlu S, Aktaş Ş. (ed). *Kronik Yarada Güncel Yaklaşımlar*. İstanbul: 2013.s. 66-80.
117. Tuyet HL, Nguyen Quynh TT, Vo Hoang Minh H, et al. The efficacy and safety of epidermal growth factor in treatment of diabetic foot ulcers: the preliminary results. *International Wound Journal*. 2009; 6 (2): 159-166. doi: 10.1111/j.1742-481X.2009.00594.x.
118. Fernandez-Montequin JI, Valenzuela-Silva CM, Diaz OG, et al. Intra-lesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *International Wound Journal*. 2009; 6 (6): 432-443.
119. Lacci KM, Dardik A. Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing. *Yale Journal of Biology Medicine*. 2010; 83 (1): 1-9.
120. Mussano F, Genova T, Munaron L, et al. Cytokine, chemokine, and growth factor profile of platelet-rich plasma. *Platelets*. 2016; 7: 1-5.
121. Sherman RA. Mechanisms of maggot-induced wound healing: what do we know, and where do we go from here? *Evidence Based Complementary Alternative Medicine* 2014; 2014: 592419. doi: 10.1155/2014/592419. Epub 2014 Mar 13. Review.
122. Tanyuksel M, Araz E, Dundar K, et al. Maggot debridement therapy in the treatment of chronic wounds in a military hospital setup in Turkey. *Dermatology*. 2005; 210 (2): 115-118.
123. Winter GD. Formation of the scab and the rate of epithelialization of superficial wounds of the skin in the young domestic pig. *Nature*. 1962; 193: 293-294.
124. Dumville JC, Deshpande S, Speak K, et al. Hydrocolloid dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2013; 8: CD009099

125. Dumville JC, Soares MO, O'Meara S, et al. Systematic review and mixed treatment comparison: dressings to heal diabetic foot ulcers. *Diabetologia*. 2012; 55 (7): 1902-1910.
126. Helm PA, Walker SC, Pullium G: Total contact casting in diabetic patients with neuropatic foot ulcerations. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1984; 65: 691-693.
127. Conte MS. Diabetic revascularization: endovascular versus open bypass-- Do we have the answer? *Seminars in Vascular Surgery*. 2012; 25 (2): 108-114.
128. Arıcan Ö, Şaşmaz S. Diyabetik hastalarda ayak bakımı. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2004; 24: 541-546.
129. Altındaş M, Kılıç A. Diyabetik Ayak. Gündeş Sibel (ed). *Deri, Yumuşak Doku, Eklem ve Kemik Enfeksiyonları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2008. s. 331-346.
130. Bozkurt F, Tekin R, Çelen MK, ve ark. Diyabetik Ayak İnfeksiyonlarında Tedavi Yaklaşımı. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2012; 4 (2): 15-19.
131. Kandemir Ö, Akbay E, Şahin E, et al. Risk factors for infection of the diabetic foot with multi-antibiotic resistant microorganisms. *Journal of Infection*. 2007; 54: 439-445.
132. Turhan V, Mutluoğlu M, Acar A, et al. Increasing incidence of gram-negative organisms in bacterial agents isolated from diabetic foot ulcers. *The Journal of Infection Developing Countries*. 2013; 7 (10): 707-712.
133. Kara Z, Örmen B, Türker N, ve ark. Diyabetik Ayak İnfeksiyonlarının Klinik ve Bakteriyolojik Olarak Değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi*. 2014; 27 (1): 21-25.
134. Bozkurt F, Gülsün S, Tekin R, et al. Comparison of microbiological results of deep tissue biopsy and superficial swab in diabetic foot infections. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*. 2011; 1 (3): 122-127.
135. Saltoğlu N, Yemisen M, Ergönül Ö, et al. Predictors for limb loss among patient with diabetic foot infections: an observational retrospective multicentric study in Turkey. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015; 21: 659-664.

136. Chuan F, Tang K, Jiang P, et al. Reliability and Validity of the Perfusion, Extent, Depth, Infection and Sensation (PEDIS) Classification System and Score in Patients with Diabetic Foot Ulcer. *Plos One* 2015; 10 (4): e0124739. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124739>.
137. Perim MC, Borges JC, Celeste SRC, et al. Aerobic bacterial profile and antibiotic resistance in patients with diabetic foot infections. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2015; 48 (5): 546-554.
138. Quilici MTV, Toledo MI, Vieira AEF, et al. Risk Factors for Foot Amputation in Patients Hospitalized for Diabetic Foot Infection. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Diabetes Research* Volume 2016, Article ID 8931508, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8931508>.
139. Saltoğlu N, Dalkıran A, Tetiker T, et al. Piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin for severe diabetic foot infections: a prospective, randomized clinical trial in a university hospital. *Clinical Microbiology and Infection*. 2010; 16 (8): 1252-1257.

