



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞÇIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DİABETES MELLİTUS VE FOURNIER GANGRENİ İLİŞKİSİ

Dr. Semih Sağır

İSTANBUL / 2022



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞÇIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DİABETES MELLİTUS VE FOURNIER GANGRENİ İLİŞKİSİ

Dr. Semih Sağır

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mine Adaş

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince hasta hekim ilişkisinin önemini bizlere kavratan, bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan ve her konuda yardımlarını eksik etmeyen değerli

hocam ve tez danışmanım **Prof. Dr. Mine ADAŞ'a**

Yetişmemde emeği geçen, tecrübe ve bilgi birikimlerinden faydalandığım çok değerli hocalarım **Prof. Dr. Mehmet KÜÇÜK'e, Doç. Dr. M. Gülay KADIOĞLU KOÇAK'a,**

Doç. Dr. Yücel ARMAN'a, Doç. Dr. Orkide KUTLU'ya ve Doç. Dr. Yasemin GÖKDEN'e

Eğitimimde emeği geçen tüm uzman abi ve ablalarım,

Asistanlık sürecimi güzelleştiren birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren ve desteğini bir an olsun esirgemeyen annem **Fethiye SAĞIR'a**, babam **Azmi SAĞIR'a** ve abim **Sinan SAĞIR'a**

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. DİABETES MELLİTUS.....	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	2
2.1.3. Diabetes Mellitus Etyolojik Sınıflaması	4
2.1.4. Diabetes Mellitus Epidemoloji	5
2.1.5. Diabetes Mellitus Patogenez.....	5
2.1.6. Diabetes Mellitus Komplikasyonları.....	6
2.1.7. Diabetes Mellitus ve Enfeksiyonlar	6
2.1.8. Diabetes Mellitus ve Fournier Gangreni	7
2.1.9. Diabetes Mellitus Tedavisi.....	7
2.2. FOURNIER GAGRENİ.....	9
2.2.1. Tanım	9
2.2.2. Epidemoloji.....	9
2.2.3. Etyoloji.....	9
2.2.4. Risk Faktörleri	10
2.2.5. Klinik Görünüm	10
2.2.6. Laboratuvar Testleri.....	11
2.2.7. Tedavi	12

3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. ARAŞTIRMANIN ŞEKLİ.....	13
3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ÖZELLİKLERİ.....	13
3.3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ.....	13
3.4. VERİLERİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ	14
4. BULGULAR	15
5. TARTIŞMA	20
6. SONUÇLAR	23
7. KAYNAKLAR	24

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

ATP: Adenozin trifosfat

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

CANVAS: The Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study

CREDENCE: Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation

CRP: C-Reaktif Protein

DDP-4: Dipeptidil Peptidaz- 4

DECLARE: Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

DM: Diabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FG: Fournier Gangreni

FGSI: Fournier's gangrene scoring index (Fourier Gangreni Şiddet İndeksi)

FDA: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

GIP: Gastric inhibitory polypeptide (Gastrik İnhibitör Poliipeptid)

GLP-1: Glukagon like peptid-1 (Glukagon Benzeri Peptid-1)

HCO₃: Bikarbonat

HDL: High-Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)

HHD: Hiperosmolar Hiperglisemik Durum

HT: Hipertansiyon

ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
(Uluslararası İstatistiksel Hastalık Sınıflandırması ve İlgili Sağlık Sorunlar)

K: Potasyum

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LA: Laktik Asidoz

LDL: Low Density Lipoprotein (Düşük yoğunluklu lipoprotein)

LRINEC: Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis (Nekrotizan Fasiit İçin
Laboratuvar Risk Göstergesi)

MEN: Multipl Endokrin Neoplazi

NA: Sodyum

NCSS: Number Cruncher Statistical System

NPH: Neutral Protamine Hagedorn

OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi

PG: Plazma Glukozu

PPAR: Peroxisome proliferator-activated receptor (Peroksizom proliferatörü ile aktive
olan reseptör)

RAS: Renin Anjiotensin Reseptör

SGLT: Sodium-Glucose Co-Transporter

TKŞ: Tokluk Kan Şekeri

TZD: Tiazolidindion

YRG: Yüksek Risk Grubu

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğerk bozukluklarında tanı kriterleri (6)	3
Tablo 2. Diabetes mellitus etyolojik sınıflaması (4)	4
Tablo 3. LRINEC skorlaması.....	11
Tablo 4. Fournier gangreni şiddet indeksi (FGSI)	12
Tablo 5. Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri	16
Tablo 6. Hasta gruplarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	17
Tablo 7. Hasta gruplarının taburculuk şekillerinin (ölüm-salah ile taburcu) ve yatış sürelerinin karşılaştırılması	18
Tablo 8. Hasta gruplarının LRINEC ve FGSI'nin karşılaştırılması.....	18
Tablo 9. Hasta gruplarının yara veya kan kültürlerinde üremelerinin karşılaştırılması	19
Tablo 10. Logistik Regresyon Analizi	19

,

ÖZET

Amaç: Fournier gangreni; skrotum, perine ve perianal bölgelerini tutan bazen karına, göğüse yayılabilen polimikrobiyal enfeksiyona bağlı gelişen yüksek mortaliteye sahip nekrotizan fasiitidir. Hastalığın oluşmasına zemin hazırlayan, yayılmasını kolaylaştıran, mortalite üzerinde etkili olan risk faktörleri vardır. Diabetes mellitus bu risk faktörlerinin başında gelir. Çalışmamızın amacı diabetes mellitusun Fournier gangreni mortalitesi, hastane yatış süresi ve laboratuvar değerleri üzerine etkisi olup olmadığını incelemektir. Bu çalışmamızda ayrıca diyabeti olan Fournier gangreni vakalarında SGLT-2 kullanım durumu incelenmiştir.

Gereç ve yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi'nde yatış öyküsü bulunan hasta dosyaları kullanıldı. Ocak 2014 – temmuz 2021 yılları arasında nekrotizan fasiit ve gangren tanılı 250 hastanın epikrizleri okundu. Epikrizlerden Fournier gangreni olan 50 hasta tespit edildi. Tespit edilen hastaların demografik analizleri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, kullandıkları ilaçlar retrospektif olarak incelendi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanı sıra Shapiro – Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakıldı, normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi , normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmada Fournier gangreni tanısıyla hastaneye yatırılarak tedavi edilen 50 hastanın 28'inde (%56) diabetes mellitus saptandı. Bu olguların 13'ü erkek 15'i kadın ve yaş ortalaması $56,39 \pm 13,44$ yıldır. Diabetes mellitusu olan hastaların %67'sinde hipertansiyon, %35'inde kardiyovasküler hastalık, %7'sinde kronik böbrek yetmezliği ve %7'sinde malignite mevcuttu. Laboratuvar değerlerine bakıldığında lökosit ($p=0,557$), hemoglobin ($p=0,367$), kreatinin ($p=0,277$), potasyum ($p=0,247$), ALT ($p=0,710$), CRP ($p=0,257$) ve HCO_3 ($p=0,364$) düzeyleri açısından diyabeti olan ve olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Diyabeti olan grubun sodyum ortalaması diyabeti olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,001$). Diyabeti olan ve olmayan grupların taburcu ve ölüm dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,371$). Diyabeti olan

grubun yatış süresi diyabeti olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (**p=0,017**). Diyabeti olan ve olmayan grupların Fourier Gangreni Şiddet İndeksi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (0,480).

Sonuç: Fournier gangreni hastalığı risk faktörleri arasında diabetes mellitus önemli bir yer tutmaktadır ve bizim çalışmamızda hastaların yarısından fazlasında tespit edildi. Diyabetin Fournier gangreni hastalarının hastane yatış süresini uzattığı ancak mortalite üzerine etkisi bulunmadığı saptandı. Diyabet tedavisinde kullanılan SGLT-2 inhibitörleri Fournier gangreni ilişkisi çekimserdir. Bu tedaviyle Fournier gangreni ilişkisi yeterli bulunmadı.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, Fournier gangreni, Sodium Glucose Co-transporter (SGLT)2 inhibitörleri

ABSTRACT

Objective: Fournier's gangrene; It is a high mortality necrotizing fasciitis that develops due to a polymicrobial infection that affects the scrotum, perineum and perianal regions and sometimes spreads to the abdomen and chest. There are risk factors that pave the way for the formation of the disease, facilitate its spread, and affect mortality. Diabetes mellitus is one of these risk factors. The aim of our study is to examine whether diabetes mellitus has an effect on the mortality of Fournier's gangrene, length of hospital stay and laboratory values. In this study, the use of SGLT-2 in patients with diabetes Fournier's gangrene was also investigated.

Material and method: University of Health Sciences Prof. Dr. Patient files with a history of hospitalization in Cemil Taşçıoğlu City Hospital were used. Between January 2014 and July 2021, the epicrisis of 250 patients diagnosed with necrotizing fasciitis and gangrene were read. Fifty patients with Fournier's gangrene were identified from epicrisis. Demographic analyzes, physical examination and laboratory findings of the identified patients, and the drugs they used were analyzed retrospectively. In addition to descriptive statistical methods (mean, standard deviation, median, interquartil range) in the evaluation of the data, the distribution of the variables was examined with the Shapiro – Wilk test of normality, the independent t-test for the comparison of the normally distributed variables in pairs, and the Mann Whitney U test for the comparison of the non-normally distributed variables in pairs. The chi-square test was used to compare the qualitative data.

Results: In the study, diabetes mellitus was detected in 28 (56%) of 50 patients hospitalized with the diagnosis of Fournier's gangrene. Of these cases, 13 were male and 15 were female, and the mean age was 56.39 ± 13.44 years. Of the patients with diabetes mellitus, 67% had hypertension, 35% had cardiovascular disease, 7% had chronic renal failure, and 7% had malignancy. Looking at laboratory values, leukocytes ($p=0.557$), hemoglobin ($p=0.367$), creatinine ($p=0.277$), potassium ($p=0.247$), ALT ($p=0.710$), CRP ($p=0.257$) and HCO_3 ($p=0.364$) there was no significant difference between the diabetic and non-diabetic groups in terms of their levels. The sodium mean

of the diabetic group was statistically significantly lower than the non-diabetic group (**p=0.001**). There was no statistically significant difference between the distribution of discharge and death between the groups with and without diabetes ($p=0.371$). The hospitalization period of the diabetic group was found to be statistically significantly higher than the group without diabetes (**p=0.017**). No statistically significant difference was found between the Fournier Gangrene Severity Index averages of the groups with and without diabetes (0.480).

Conclusion: Diabetes mellitus has an important place among the risk factors for Fournier's gangrene disease and it was detected in more than half of the patients in our study. It was determined that diabetes prolonged the hospitalization period of patients with Fournier's gangrene, but had no effect on mortality. The relationship between SGLT-2 inhibitors and Fournier's gangrene used in the treatment of diabetes is abstaining. The relationship between this treatment and Fournier's gangrene was not found sufficient.

Keywords: Diabetes mellitus, Fournier's gangrene, Sodium Glucose Co-transporter (SGLT)2 inhibitors

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Fournier gangreni (FG) perineal, genital veya perianal bölgelerin, sinerjistik polimikrobia enfeksiyonuna bağı gelişen nekrozitan fasiitidir(1). En yaygın sebepler %30-50 ile gastrointestinal sistem, %20-40 ile genitoüriner sistem ve %20 ile kutanöz sebeplerdir(2). Hastalığın oluşmasına zemin hazırlayan, yayılmasını kolaylaştıran birçok risk faktörleri vardır. Diabetes mellitus bu risk faktörlerinin başında gelir ve tüm Fournier gangreni hastalarının %32-66'sında bulunur(3).

Bu araştırmada Fournier gangreni risk faktörlerinden diabetes mellitusun yeri, mortalite ve hastane yatış süresi üzerine etkisi olup olmadığı incelenmiştir. Fournier gangreni tanıli hastalarda diyabetin laboratuvar değerleri, şiddet ve mortaliteyi öngörmede kullanılan Fournier gangreni şiddet indeksi (FGSI) üzerine etkisi olup olmadığı incelenmiştir.

Diabetes mellitus tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ilaçlardan biri olan sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri ile Fournier gangreni arasındaki ilişki hakkında çekinceli görüşler mevcuttur. Bu çalışmamızda ayrıca diyabeti olan Fournier gangreni vakalarında SGLT-2 kullanım durumu incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım

Diabetes mellitus, pankreastan yeterli insülin salgılanmadığı veya insülinin yeterli salgılanıp etkinliğinin yetersiz olduğu kronik bir hastalıktır. Diabetes mellitusta ağızda kuruluk, sık idrara çıkma, yemek yeme isteğinde artış, güçlü açlık hissi, aşırı susuma hissi, halsizlik, ciltte kuruluk, karıncalanma gibi semptom ve bulgular görülebilir. Vulvovajinit, idrar yolu enfeksiyonları gibi genitoüriner sistem enfeksiyonlar görülebilir (4).

2.1.2. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diyabet tanı kriterleri son olarak 2018 yılında güncellenmiştir ve bu kriterlere HbA1c dahil edilmiştir. Açlık kan şekerinin (AKŞ) ≥ 126 mg/dl, HbA1c $\geq 6,5\%$ 'den olması, 75 gr glukoz ile yapılan OGTT'yle 2. saat tokluk kan şekerinin (TKŞ) ≥ 200 mg/dl olması ve hiperglisemi semptomları olan hastada rastlantısal bakılan kan şekerinin 200 mg /dl'den fazla olması aşikar diabetes mellitus olarak tanımlanır(5).

Tablo 1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (6)

	Aşikâr DM	İzole BAG	İZOLE BGT	BAG+BGT	YRG
APG (≥8 saat açlıkta)	≥126 mg/dl	100- 125mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.saat PG (75g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C	≥%6,5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5,7-6,4 (39-47 mmol/mol)
APG: Açlık plazma glukozu, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), DM: Diabetes mellitus HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, OGTT: Oral glukoz tolerans testi PG: plazma glukozu, YRG: Yüksek risk grubu					

2.1.3. Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması

Diyabet sınıflaması başlıca dört sınıfta toplanmıştır. Bunlar tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet ve spesifik diyabet tipleridir.

Tablo 2. Diabetes mellitus etiyolojik sınıflaması (4)

1. Tip 1 DM A. İmmun aracılı B. İdiyopatik
2. Tip 2 DM
3. Gestasyonel diyabet (GDM)
4. Diğer spesifik diyabet tipleri A. b-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları D. Endokrinopatiler E. İlaç veya kimyasal ajanlar F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar H. Enfeksiyonlar

2.1.4. Diabetes Mellitus Epidomoloji

Diabetes mellitusun dünyada prevalansı yetişkin nüfusta 1980'de %4,7 yüzdesine sahipken 2014 yılında bu oran %8,5'a artmıştır(7). Avrupa Bölgesi'nde diyabetli yaklaşık 60 milyon kişi veya 25 yaş ve üzeri erkeklerin yaklaşık %10,3'ü ve kadınların %9,6'sında diyabet tanısı mevcuttur.

Dünya çapında, yüksek kan şekeri yılda yaklaşık 3.4 milyon insanın ölümüne sebep oluyor. Bu ölümlerin neredeyse %80'i gelir seviyesi düşük ve orta ülkelerde gerçekleşir ve bu ölümlerin yarısı 70 yaşın altındaki insanlarda gözüküyor. DSÖ'ye göre diyabetin neden olduğu ölümlerin 2030 yılına kadar iki katına çıkacağı öngörülüyor(8).

2.1.5. Diabetes Mellitus Patogenez

Tip 2 diyabet patogenezinde birçok faktör etkilidir(9). Tip 2 diyabet yüksek kan şekeri, insülin direnci ve insülin sekresyonunda (beta hücre disfonksiyonu) bozulmayla kendini gösterir. Artan obeziteyle beraber görülme sıklığı artan bir hastalıktır(10). İnsülin direnci ve insülin sekresyonundaki azalma tip 2 diyabete neden olur(11). İnsülin direnci; fazla yemek yeme, sedanter yaşam tarzı ve bunların sonucunda ortaya çıkan obezite ile ilişkidir. Genetik ve yaşlanmanın daha az olmakla beraber katkısı vardır. Aksine yetersiz insülin salgılanmasında daha çok genetik faktörler etkilidir(12,13). Tip 2 diyabet hipertansiyon, dislipidemi (yüksek trigliserit, yüksek LDL ve düşük HDL gibi) ve santral obeziteyle beraber gözükür. Tip 2 diyabette kardiyovasküler sistem hastalıkları artar. Bu gibi klinik durumların bir arada bulunması başlıca metabolik sendrom olarak isimlendirilir(14).

Tip 2 diyabette genetik duyarlılık önemli yer kaplar. Örneğin Tip 2 diyabet prevalansı aynı çevrede etnik gruplar arasında farklılıklar mevcuttur(15). Tip 2 diyabet, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Afrika kökenli Amerikalılar, Yerli Amerikalılar, Pima Kızılderilileri ve Hispanik Amerikalılarda Beyaz Amerikalılara göre iki ile altı kat daha fazla gözükmetedir(16,17). Tip 2 diyabetli hastaların %39 oranında tip 2 diyabet bulunan en az bir ebeveyne rastlanmaktadır(18). Tip 2 diyabetli bir hastanın birinci derece akrabası için yaşam boyu risk, ailesinde diyabet öyküsü olmayan, yaş ve kilo açısından benzer deneklerden 5 ila 10 kat daha fazla

rastlanmaktadır(15). Genetik risk yüksek olsa bile bu gruplarda çevresel faktörler diyabet gelişiminde önemlidir. Örneğin, Meksika'daki Pima Kızılderilileri arasında diyabet prevalansı yüzde 6,9 iken, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Pima Kızılderililerindeki yüzde %38 olarak saptanmıştır(19).

İlaça bağlı hiperglisemi gelişebilir. Çok sayıda ilaç glukoz toleransını bozabilir; insülin sekresyonunu azaltarak, hepatik glukoz üretimini artırarak veya insülinin etkisine direnç oluşturarak hiperglisemiye neden olabilirler. Bu listeye glukokortikoidler, oral kontraseptifler, tiyazid grubu diüretikler, statinler, beta blokerler, proteaz inhibitörleri, takrolimus, sikrolimus gibi ilaçlar örnek verilebilir(20).

2.1.6. Diabetes Mellitus Komplikasyonları

Diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD) , laktik asidoz (LA) ve hipoglisemi diyabetin akut komplikasyonlarıdır. Diyabetin kronik komplikasyonları makrovasküler ve mikrovasküler olmak üzere 2'ye ayrılabilir. Mikrovasküler komplikasyonlar retinopati, nefropati ve nöropatidir.

2.1.7. Diabetes Mellitus ve Enfeksiyonlar

Diyabet her çeşit enfeksiyon için önemli bir risk faktörüdür. Hem yatış gerektiren hem ayaktan enfeksiyon oranlarını artırdığı gösterilmiştir. Solunum yolu, gastrointestinal sistem, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve genitoüriner sistem enfeksiyonları diyabetlilerde daha çok görülür. Daha çok gözüktüğü gibi enfeksiyonlar tedaviye daha zayıf yanıt verir ayrıca ciddi enfeksiyona daha hızlı ilerler(21). Yapılan bir çalışmada diyabetin enfeksiyona bağlı hastaneye yatışların %6'sından ve enfeksiyona bağlı ölümlerin %12'sinden sorumlu olduğu görülmüştür. En fazla kemik ve eklem enfeksiyonları, selülit ve sepsistir(22).

Diyabette bağışıklık sisteminde birden fazla düzeyde bozukluk vardır. Doğal bağışıklık ve edinilmiş bağışıklıkta sitokin sinyalleri etkilenir. Diyabet birçok sitokini baskılar. Nöropati ilk savunma sistemi olan cilt bariyerinde lezyona yatkınlığı artırır. Ayrıca enfeksiyon bölgelerinde zayıf vasküler akıştan dolayı uygun bağışıklık yanıtı

gelişmez ve ikincil enfeksiyonlara yatkınlık sağlayarak iyileşmeyi daha da zorlaştırır(23).

Kompleman sistemi hem doğal bağışıklıkta hem edinilmiş bağışıklıkta patojenlerin opsonisasyonuna, parçalanmasına ve fagositozda etkili olduğu gibi bağışıklık hücrelerinin enfeksiyon bölgesine alınmasında rol alırlar. Çeşitli çalışmalarda hiperglisemi immünoglobulinlere kompleman bağlanmasını azalttığı ve fagositozu inhibe ettiği gösterilmiştir(24). Ayrıca diyabet polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisini azaltır. Bakterisidal yeteneğinin azalmasına yol açar örneğin hidrojen peroksit üretimini azaltır(21).

2.1.8. Diabetes Mellitus ve Fournier Gangen

Fournier gangreninde tüm risk faktörlerinin ortak özelliği hücrel ümmüniteyi azaltarak bağışıklık direncini bozar(2). Diyabetiklerin derisinde birçok bakteri bulunur ve deri enfeksiyonu riskini kolaylaştırır. Diyabette kemotaksis ve fagositoz gibi immün fonksiyonları bozuktur bunun sonucu bakterinin yayılımı artar. Diyabetik anjiopati hastalık bölgesinde kan dolaşımını bozar aneorobik enfeksiyonu kolaylaştırır(25). Küçük damarlarda kan akışı bozulması doku iskemisine neden olur. Diyabetik nöropati üretra tıkanıkları olan hastalarda üriner enfeksiyon riskinin artırarak Fournier gangrenin oluşmasına zemin hazırlar(26). Diyabetik nöropati Fournier gangreni kliniğini geciktirir(27).

2.1.9. Diabetes Mellitus Tedavisi

Tedavi hasta odaklı olmalı ve glisemik hedefler bireysel hastaya yönelik belirlenmelidir(28). Yaşam tarzı değişikliği, diyet, kilo kaybı, sigaranın bırakılması ve fiziksel aktivite diyabet tedavisinde önemli rol almaktadır(29). Bu önerilere ek olarak farmakolojik tedaviler de kullanılmaktadır.

Farmakojik tedavilerde insülinler ve oral antidiyabetik ilaçlar kullanılır. İnsülin dışı antihiperglisemik (oral antidiyabetik ve insülinmimetik) ilaçlar biguanidler, tiazolidindionlar, insülin salgılatıcılar, insülinmimetikler, alfa glukozidaz inhibitörleri, sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri diye sınıflandırılabilir (6).

Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (Glukoretikler; Gliflozinler): Böbrekte proksimal tübülde SGLT2 inhibisyonu yaparlar. Bunun sonucu olarak böbreklerden glukoz reabsorpsiyonunu azaltır. İdrar yolu ile glukoz atılımını artırır(6).

Bu grupta canagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozinin bulunmaktadır. Ülkemizde canagliflozin hariç diğer SGLT-2 inhibiörleri kullanılmaktadır. SGLT2 inhibiörleri plazma seviyeleri azaldıkça düşen filtrelenmiş glukozun yeniden emilimini bloke eder ve glukoz seviyelerini düşürür. Bu etkiden dolayı hipoglisemi yapmazlar. Kan basıncını hafifçe azaltır(30). Empagliflozin ve canagliflozin tip 2 diyabetli ve aşikar kardiyovasküler hastalıklı hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir(31,32). Birincil analizde dapagliflozin aterosklerotik kardiyovasküler morbiditeyi veya mortaliteyi azalttığı görülmemiştir ancak birincil çalışmanın alt analizinde kardiyovasküler olayların sonuçlarını azaltmıştır(33). Kalp yetmezliği nedeniyle hastane yatışları ve böbrek hastalığının ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir(34). GLP1 reseptör agonistlerine göre SGLT2'ler böbrek hastalığının ilerlemesini önlemede ve kalp yetmezliği nedeniyle hastane yatışlarını önlemede daha etkilidir(35).

Yan etkileri arasında poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon, genitorüiner efeksiyonlar bulunur(36).

Hastalar Fournier gangreni belirti ve bulguları için izlenmelidir çünkü SGLT-2 inhibiörleri tedavisinde bu tür vakalar bildirimiştir. FDA, 1 Mart 2013 ve 31 Ocak 2019 tarihleri arasında SGLT2 inhibiörleri alan hastalarda 55 FG vakası tanımlanmıştır(37).

Kontrendikasyonları: Diyalizle tedavi gören hastaların bu SGLT-2 inhibiöründen herhangi biri ile tedavi almaları kontrendikedir. SGLT-2 inhibiörlerinden birine karşı anafilaksi ve anjiödem gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları da kontrendike durumlar arasındadır(36).

2.2. FOURNIER GANGRENI

2.2.1. Tanım

Fournier gangreni; skrotum, perine ve perianal bölgelerini tutan bazen karına, göğüse yayılabilen polimikrobiyal enfeksiyona bağlı gelişen nekrotizan fasiittir(1).

Hastalık 1883 yılında Paris’li bir dermatolog ve venerolog olan Jean Alfred Fournier’in kendi adıyla anılmaktadır. J.A. Fournier 5 hastada gösterdiği skrotum ve peniste görülen idiyopatik fulminan gangren olarak tanımlamıştır(38).

2.2.2. Epidemoloji

Bu zamana kadar Fournier gangreninde yapılmış 2 çalışma büyük hasta sayısı içermektedir. 2000 yılında Eke, 1726 hasta sayısı üzerinde 2009 yılından Sorensen ve arkadaşları 1680 hasta üzerinde çalışmıştır. Eke’nin 1950 ve 1999 yılları arasında 1726 Fournier gangreni hastası üzerinde yaptığı araştırmada mortalite oranını %16’dır. Yine aynı çalışmada Fournier gangrenini erkeklerde 10 misli fazladır(2). ABD’de 2001 ve 2004 yılları arasında hastane başvurularına bakıldığında Fournier gangreni tanısı olan hasta oranı %0,02’dir. Bu hastaların da mortalite oranı %7,5’tir. Sorensen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada her yıl 1000 erkekte görülme insidansını 1,6’dır. 50 yaş üzerindeyse bu oranı 3,3’tür. Fournier gangreni sıklığı yaşla ve diabetes mellitusla beraber artar. Ölüm oranı erkeklere göre kadınlarda daha fazladır. (%12,8’e karşı %7,5)(39).

2.2.3. Etiyoloji

Fournier gangreni vakaların etyolojilerinde en yaygın sebepler %30-50 ile gastrointestinal sistem, %20-40 ile genitoüriner sistem ve %20 ile kutanöz sebeplerdir(2). İdiyopatik nedenlerse günümüzde %25’in altındadır(26). Kolorektal nedenler arasında anal fissür, perianal ve perirektal abseler, divertikülit, rektal karsinom ve kolon perforasyonu örnek verilebilir(40). Genitoüriner nedenler arasında vaskülit, prostat biyopsisi, üretral taşlar, nörojenik mesane, akut epididimit, maligniteler, üriner sistem enfeksiyonları örnek verilebilir(41,42). Kutanöz nedenler

arasında bası yarası, fronkül, genital pirsingler ve yüzeyel doku enfeksiyonları örnek verilebilir(43,44).

2.2.4. Risk Faktörleri

Diabetes mellitus, obezite, kronik alkolizm, sigara, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, malignite ve HIV enfeksiyonu Fournier gangrenine zemin hazırlar(45). Fournier gangreniyle başvuran hastaların %36-56 oranında diabetes mellitus olduğu düşünülmektedir(39,45,46). Almanya'da yapılan bir araştırmada Fournier gangrenli hastaların %51,5'inin vücut kitle indeksi 25'in üzerinde %39,4'ü 30'un üzerindedir. Alkolizm hastaların %25-50'sinde mevcuttur(45). Yapılan bir çalışmaya göre karaciğer sirozu Fournier gangrenli hastalarda yüksek mortalite nedenidir(47). Düşük sosyoekonomik durum predispozan faktörüdür(39,48).

2.2.5. Klinik Görünüm

Fournier gangrenin klinik görünümü enfeksiyon evresine, hastanın komorbiditilerine ve genel sağlık durumuna göre değişiklik gösterebilir. Hassasiyet, eritem, şişlik, selülit ve erizipel gibi daha az şiddetli enfeksiyonlara benzer tablolar oluşturabilir. Ancak klinik muayene ile orantısız ağrı olması Fournier gangrenini akla getirmelidir(49).

Selülit ve erizipeller iyi sınırlı eritem veya inflamasyon alanlarıyla gözükürken nekrotizan fasiitler kötü sınırlı eritem ve inflamasyonla kendini gösterir. Selülit ve erizipel ateş uyuşukluk gibi genel enfeksiyon belirtileriyle kendini gösterirken nekrotizan fasiit multi organ yetmezliği gibi sistemik toksisite ile kendini gösterebilir. Son evrelerde büller ve kabarcıklar nekrotizan fasiit ile ilişkilidir. Nekrotizan fasiit genellikle akut bir olayla ortaya çıksa da subakut şekilde de gözükabilir. Subakut dönemde ateş yorgunluk gibi semptomlar gözükabilir. Bakteriler çevredeki yapılara yayıldıkça enfeksiyon akut bir faza geçebilir(50). Bulaştırıcılığı yayılmadan sinirler zarar görürse lokalize uyuşmalar gözükabilir. Daha derin fasyalar zarar gördüğünde damarlarda tromboz, iskemi ve nekroz gözükabilir. Yapılan çalışmada başvuru anında şişkinlik (%81), ağrı (%79) ve eritem (%71) gözükten en sık semptomlardır. Büller

(%26), cilt nekrozu (%24), krepitus (%20) gibi sonraki aşamalarda gözükten semptomlar daha az gözükmiştir(49).

2.2.6. Laboratuvar Testleri

Nekrotizan fasiit diğer yumuşak doku enfeksiyonlardan ayırmak için tek bir laboratuvar testi yoktur. Ancak enfeksiyonun risklendirmesi, mortalite ve morbiditenin belirlenmesi için geliştirilen metodlar vardır. LRINEC (The Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) skorum sistemi bu amaçla kullanılır. Hastalarda yaş, cinsiyet, hemoglobin, platelet, lökosit sayısı, serum potasyum, serum sodyum, kreatinin, CRP bakılarak oluşturulur. 13 puan üzerinden puanlanır. Chin-Ho Wong'un çalışmasında hastalar düşük risk (≤ 5), orta risk (6-7) ve yüksek risk (≥ 8) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Düşük risk grubunda %50'den az, orta risk grubunda %50-75 ve yüksek risk grubunda %75'ten fazla Fournier gangren gelişme riski tespit edilmiştir(51).

Tablo 3. LRINEC skoruması

Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis (LRINEC) score		
Variable, Units	β	Score
C-Reactive Protein, mg/L		
<150	0	0
≥ 150	3.5	4
Total white cell count, per mm ³		
<15	0	0
15-25	0.5	1
>25	2.1	2
Hemoglobin, g/dL		
>13.5	0	0
11-13.5	0.6	1
<11	1.8	2
Sodium, mmol/L		
≥ 135	0	0
<135	1.8	2
Creatinine, μ mol/L		
≤ 141	0	0
>141	1.8	2
Glucose, mmol/L		
≤ 10	0	0
>10	1.2	1

Tablo Chin-Ho Wong'un çalışmasından alınmıştır

Laor ve arkadaşları APACHE II skoru sistemini modifiye ederek Fournier gangreni şiddet indeksini (FGSI) oluşturmuşlardır. Bu skorlama sisteminde ateş, nabız, solunum sayısı, hematokrit, lökosit, kreatinin, serum sodyum ve potasyum, HCO₃ kullanılır. Laor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FGSI'nin >9 olması mortalite riskini %75, ≤9 olması halindeyse sağ kalımı %78 olarak saptamışlardır(52).

Tablo 4. Fournier gangreni şiddet indeksi (FGSI)

OUTCOME PREDICTION IN PATIENTS WITH FOURNIER'S GANGRENE

TABLE 1. *Fournier's gangrene severity index*

Physiological Variable/Point Assignment	High Abnormal Values				Normal	Low Abnormal Values			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperature (C)	More than 41	39-40.9	—	38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	Less than 29.9
Heart rate	More than 180	140-179	110-139	—	70-109	—	55-69	40-54	Less than 39
Respiratory rate	More than 50	35-49	—	25-34	12-24	10-11	6-9	—	Less than 5
Serum sodium (mmol/l.)	More than 180	160-179	155-159	150-154	130-149	—	120-129	111-119	Less than 110
Serum potassium (mmol/l.)	More than 7	6-6.9	—	5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9	—	Less than 2.5
Serum creatinine (mg/100 ml, ×2 for acute renal failure)	More than 3.5	2-3.4	1.5-1.9	—	0.6-1.4	—	Less than 0.6	—	—
Hematocrit (%)	More than 60	—	50-59.9	46-49.9	30-45.9	—	20-29.9	—	Less than 20
White blood count (total/mm. ³ ×1,000)	More than 40	—	20-39.9	15-19.9	3-14.9	—	1-2.9	—	Less than 1
Serum bicarbonate (venous, mmol/l.)	More than 52	41-51.9	—	32-40.9	22-31.9	—	18-21.9	15-17.9	Less than 15

Tablo Eliahu Laor'ın çalışmasından alınmıştır.

2.2.7. Tedavi

Fournier gangreninin tedavisinde acil bir şekilde hemodinamik resüsitasyon ve stabilizasyon sağlanmalı, geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanmalı ve nekrotik dokunun debridmanı yapılmalıdır(2,40).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN ŞEKLİ

Çalışmamız retrospektif bir araştırmadır.

3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ÖZELLİKLERİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi'nde yatış öyküsü bulunan hasta dosyalarından Ocak 2014 – Temmuz 2021 yılları arasında nekrotizan fasiit ve gangren tanılı hastaların epikrizleri okunarak Fournier gangreni tanılı hastalar tespit edilmiştir. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan araştırma onayı alınmıştır.

3.3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Araştırma hastanemizde yatarak tedavi gören fournier gangreni tanılı hastalar ile yapılmıştır. Fournier gangreni ICD kodu bulunmadığından nekrotizan fasiit ve gangren tanılı 250 hastanın epikrizleri okunarak fournier gangreni olan hastalar tespit edilmiştir. Dışlanma kriterleri sağlandıktan sonra 50 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan aydınlatılmış onam belgesi alınmıştır.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar
- 18 yaş üzerindeki erkek ve kadın hastalar
- Fournier gangreni tanısı olan hastalar

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- 18 yaşını doldurmamış
- Gebe olanlar
- Bilgileri eksik olanlar.

3.4. VERİLERİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya 05/04/2021 tarihinde E-48865165-302.14.01—29773 sayılı etik kurulu onayı alındıktan sonra başlandı. Fournier gangreni tanılı hastaların gelişte temin edilen hasta hikayesi, ek hastalıkları, demografik özellikleri, yatış fizik muayene bulguları, standart biyokimya analizleri, kullanmış oldukları tedaviler (oral antidiyabetik ilaçlar, insülin), mortalite ve hastane yatış süreleri değerlendirildi. Fournier gangreni tanılı hastalar diabetes mellitusu olan ve olmayan diye 2 gruba ayrıldı. Klinik, laboratuvar ve sonlanım noktaları karşılaştırıldı. Diabetes mellitusun Fournier gangreni mortalite üzerine etkisi ve hastane yatış süresi üzerine etkisi olup olmadığına bakıldı .Yine diabetes mellitus tedavisinde kullanılan SGLT-2 inhibitörleriyle ile Fournier gangreni ilişkisine bakabilmek için diyabeti olan hastaların ilaç raporları ve kullandıkları ilaçlar medulla sisteminden incelendi.

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanı sıra Shapiro – Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakılmış, normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi , normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Fournier gangreni olan hastalarda DM (+) varlığının sonucunda etkili faktörleri ayırmak için Logistik Regresyon analizi yapılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya retrospektif tarama sonucu tespit edilen 50 Fournier gangreni hastası alındı. 50 hastanın tamamı antibiyotik tedavisi almakta ve cerrahi işlem sonrası yoğun bakım öyküsü bulunmaktaydı. Hastalar diabetes mellitusu olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrıldı. 50 hastanın 28'sinde (%56) diabetes mellitus tanısı bulunurken 22'sinde (%44) diabetes mellitus tanısı bulunmamaktaydı.

50 hastanın 27'si (%54) erkek 23'ü (%46) kadındı. Diyabeti olan 28 hastanın 15'i (%53,57) kadın, 13'ü (%46,43) erkekti. Diyabeti olmayan grubun ise 14'ü (%63,64) erkek, 8'i (%36,36) kadındı. Diyabeti olan ve olmayan grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,226$).

Diyabeti olan grupta 11 (%39,2) hasta sadece oral antidiyabetik, 9 (%32,1) hasta sadece insülin tedavisi, 6 (%21,4) hasta hem oral antidiyabetik hem insülin tedavisi kullanmaktaydı. 1 hasta SGLT-2 inhibitörü kullanmakta ve 2 hasta (%7,1) diyabeti olmasına rağmen ilaç kullanmamaktaydı.

Diyabeti olan grubun yaş ortalaması 56.39 ± 13.44 yıl, diyabeti olmayan grubun yaş ortalaması 59.36 ± 13.82 yıldır. Diyabeti olan ve olmayan grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,447$).

Diyabeti olan grubun ek hastalıklarına baktığımızda %67 hipertansiyon, %35 kardiyovasküler sistem hastalığı, %7 kronik böbrek yetmezliği ve %7 malignite eşlik etmekteydi. Diyabeti olan grubun hipertansiyon varlığı dağılımları diyabeti olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p=0,002$). Diyabeti olan ve olmayan grupların kardiyovasküler sistem hastalığı ($p=0,171$), kronik böbrek yetmezliği ($p=0,447$), malignite ($p=0,801$) dağılımları istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Tablo 5. Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri

	DM (-) (n=22)		DM (+) (n=28)		p
Yaş Ort±SS	59,36±13,82		56,39±13,44		0,447
ERKEK	14	63,64%	13	46,43%	0,226
KADIN	8	36,36%	15	53,57%	0,226
HT	5	22,73%	19	67,86%	0,002
KVH	4	18,18%	10	35,71%	0,171
KBY	3	13,64%	2	7,14%	0,447
Malignite	2	9,09%	2	7,14%	0,801

HT: Hipertansiyon, KVH: Kardiyovasküler hastalık KBY: Kronik böbrek yetmezliği. İstatiksel olarak anlamlı p değerleri koyu renkle belirtilmiştir

Fournier gangreni diyabeti olan ve olmayan grupların yatış sırasındaki klinik özelliklerine bakıldığında ateş (p=0,156) ve nabız (p=0,063) değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Laboratuvar değerlerine bakıldığında lökosit (p=0,557), hemoglobin (p=0,367), kreatinin (p=0,277), potasyum (p=0,247, ALT (p=0,710), CRP (p=0,257) ve HCO₃ (p=0,364) düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Diyabeti olan grubun sodyum ortalamaları diyabeti olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi (**p=0,001**). Diyabeti olan grubun açlık glukoz değeri ortalaması 201 mg/dl diyabeti olmayan grubun glukoz ortalaması 93 mg/dl olarak

tespit edildi. Diyabeti olan gruptan 13 hastanın HbA1c'sine ulaşılabildi ve ortalaması %9,4'tü.

Tablo 6. Hasta gruplarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

		DM (-) (n=22)	DM (+) (n=28)	p
Nabız	Ort±SS	86,32±8,94	93,36±15,44	0,063
Ateş	Ort±SS	36,5±0,47	36,73±0,62	0,156
WBC	Ort±SS	18758,64±8299,26	20313,21±9894,96	0,557
Hemoglobin	Ort±SS	11,15±2,44	11,85±2,27	0,367
Kreatinin	Ort±SS	1,87±2,07	1,12±0,7	0,277
	Median (IQR)	1,05 (0,78-2,05)	0,85 (0,63-1,38)	
Na	Ort±SS	136,91±4,26	132,14±4,96	0,001
K	Ort±SS	4,06±0,71	4,30±0,69	0,247
ALT	Ort±SS	29,73±37,67	22,75±15,37	0,710
	Median (IQR)	16 (8,75-36)	17 (11,25-33,75)	
CRP	Ort±SS	212,5±111,13	260,86±144,65	0,257
	Median (IQR)	185 138,75-263,5)	222,5 (158,5-374,5)	
HCO3	Ort±SS	19,38±5,01	21,5±7,07	0,364
Glukoz	Ort±SS	93,64±20,91	201±106,67	0,0001

WBC: White Blood Cell, Na: Sodyum, K: Potasyum, Alt: Alanin aminotransaminaz, CRP: C-reaktif protein, HCO3: Bikarbonat. İstatiksel olarak anlamlı p değerleri koyu renkle belirtilmiştir

50 Fournier gangreni hastasının 1'i tedavi red imzalayarak hastaneden ayrıldığı, 1 hastanın da dış merkez yoğun bakıma transfer edildiği için taburculuk ve mortalite istatistiktiği dışında bırakılmıştır. Geri kalan 48 hastada mortalite oranı %31.25 olarak saptandı. Diyabeti olan ve olmayan grupların taburcu ve ölüm oranları dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,371$).

Diyabeti olan grubun yatış süresi diyabeti olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p=0,017$). Diyabeti olan grubun hastane yatış süresi ortalaması 52 günken diyabeti olmayan grubun ortalaması 29 gündü.

Tablo 7. Hasta gruplarının taburculuk şekillerinin (ölüm-salah ile taburcu) ve yatış sürelerinin karşılaştırılması

		DM (-)		DM (+)		p
		(n=20)		(n=28)		
TABURCU- ÖLÜM	Taburcu	15	75,00%	18	64,29%	0,635
	Ölüm	5	25,00%	10	35,71%	
Yatış Süresi	Ort±SS	29,05±21,89		52,57±51,07		0,017
	Median (IQR)	28 (11,75-43,75)		45 (23-67,5)		

Diyabeti olan ve olmayan grupların LRINEC ve FGSI ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,089$, $p=0,480$).

Tablo 8. Hasta gruplarının LRINEC ve FGSI'nin karşılaştırılması

		DM (-)		DM (+)		p
LRINEC	Ort±SS	6,27±2,45		7,57±2,76		0,089
FGSI	Ort±SS	5,62±2,63		4,89±2,9		0,480

50 hastanın 30'undan kan kültürü ve/veya yara kültürü alındı. Bu hastaların 14'ünde üreme olmadı. Diyabeti olan ve olmayan gruplarının Gram (-) ve Gram (+) bakteri üreme dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,998$, $p=0,532$).

Tablo 9. Hasta gruplarının yara veya kan kültürlerinde üremelerinin karşılaştırılması

		DM (-) (n=13)		DM (+) (n=17)		p
ÜREME	Üreme Yok	7	53,85%	7	41,18%	-
	Gram (-)	2	15,38%	1	5,88%	0,998+
	Gram (+)	4	30,77%	9	52,94%	0,532+

Fournier gangreni olan hastalarda diyabet varlığının etkilediği faktörleri belirlemek için hipertansiyon, yatış süresi ve Na değişkenleri ile logistik regresyon analizi yapılmıştır. Hipertansiyon varlığı yüksekliği ($p=0,024$), yatış süresi yüksekliği ($p=0,037$) ve Na yüksekliği ($p=0,021$) etkili faktörler olarak belirlenmiştir.

Tablo 10. Logistik Regresyon Analizi

	Tüm Grup	p
Hipertansiyon	4,66 (1,28-12,43)	0,024
Yatış Süresi	1,03 (1,01-1,10)	0,037
Na	0,79 (0,65-0,96)	0,021

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın amacı diabetes mellitus ve Fournier gangreni arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır. Fournier gangreni tanısı olan hastalarda diabetes mellitusun mortalite oranına, hastane yatış süresine, fizik muayene ve laboratuvar değerlerine, LRINEC ve FGSİ hesaplamalarına, kan ve yara kültürü üremeleri üzerine etkileri olup olmadığı incelemiştir.

Çalışmamızda 50 Fournier gangreni hastasının %56'sında diabetes mellitus tespit edildi. Diyabeti olan ve olmayan diye gruplara ayrıldığında diyabeti olan grubun hastane yatış süresi diyabeti olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Diyabeti olan ve olmayan grupların mortalitesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Fournier gangrenli hastaların %32-66 arasında aynı zamanda diabetes mellitus hastası olduğu bildirilmiştir(3). 1726 Fournier gangreni hastasının incelediği bir çalışmada %20 oranında diyabetli hasta tespit edilmiştir(2). Ülkemizde 41 Fournier gangreni hastası ile yapılan çalışmada %41.4 oranında diyabetli hasta saptanmıştır(46). Yine ülkemizde 120 Fournier gangreni hastasıyla yapılan çalışmada diyabetli hasta oranı %57.5 olarak saptanmıştır(53). 1641 Fournier gangreni hastasının incelediğinde çalışmada %37 diabetes mellitus, %31 oranında hipertansiyon saptanmıştır(39). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde 50 Fournier gangrenli hastanın %56'sında diabetes mellitus, %48'inde hipertansiyon saptandı. Birçok çalışmada gösterildiği gibi çalışmamızda diabetes mellitus Fournier gangreni hastalar için önemli bir risk faktörüdür.

26 hastayla yapılan bir çalışmada diyabetli hastaların yaş ortalaması 47.8 yıl diyabetli olmayan hastaların yaş ortalaması 53.7 yıl olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır(3). Bizim çalışmamızda diyabetli hastaların yaş ortalaması 56.39 yıl diyabetli olmayan hastaların yaş ortalaması 59.36 yıl olarak saptandı. Diyabeti olan grubun yaş ortalaması daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p=0,447$).

1726 Fournier gangrenini hastasıyla yapılan çalışmada erkeklerde Fournier gangreni kadınlara göre 10 kat fazla saptanmıştır(2). Ülkemizde yapılan çalışmada

%67.5 erkek, %32.5 kadın olarak saptanmıştır(53). Bizim çalışmamızda %54'ü erkek, %46'sı kadındı. Diabetes mellitusu olan ve olmayan diye bakıldığında diabetes mellituslu olanların 13'ü(%46.4) erkek, 15'i(%53.6) kadındı. Diyabeti olmayan grubun 14'ü (%63.6) erkek, 8'i(%36.4) kadındı. Çalışmamızda diyabeti olan ve olmayan grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi($p=0,226$).

Diyabeti olan grupta lökosit ($p=0,557$), hemoglobin ($p=0,367$), kreatinin ($p=0,277$), potasyum ($p=0,247$), ALT ($p=0,710$), CRP ($p=0,257$) ve HCO₃ ($p=0,364$) değerlerine bakıldığında diyabeti olmayan gruptan anlamlı fark saptanmadı. Sodyum diyabeti olan grupta anlamlı daha düşük saptandı. Bunun nedeni diyabeti olan grupta glukozun yüksek olması nedeniyle psödohiponatremi olarak değerlendirildi ($p=0,001$). (Diyabeti olmayan grupta açlık glukoz ortalaması 93mg/dl, diyabeti olan grupta 201mg/dl).

1641 Fournier gangreni hastasının mortalitesi %16 olarak saptanmıştır(2). Başka bir çalışmada mortalite %7.5 olarak bulunmuştur(39). Ülkemizde yapılan çalışmada mortalite %20.8 olarak bulunmuştur(53). Bizim çalışmamızda mortalite %31,25 olarak saptandı. Çalışmamızda diğer çalışmalara göre mortalite oranı daha fazladır. Hastanemiz tersiyer mekezdır tüm hastaları kabul edilmektedir bu yüzde mortalite oranı yüksek bulunmuştur. Yapılan bazı çalışmalarda diabetes mellitusun Fournier gangrenli hastalarda mortalite üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir(3,54–56). Yine aynı şekilde ülkemizde yapılan çalışmada diabetes mellitusun mortalite üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir(53). Ancak 17 yıllık sistematik bir inceleme ve meta-analizde diabetes mellitus daha yüksek mortalite oranına sahip olarak bulunmuştur(57). Bizim çalışmamızda diabetes mellitus olan grupta mortalite daha yüksek saptanmasına rağmen istatistik olarak diabetes mellitusu olmayanlara göre anlamlı fark saptanmadı ($p=0,371$).

Literatürde diyabetin hastaneye yatış süresine etkisini inceleyen çalışma çok yoktur. Yapılan bir çalışmada diabetes mellitus hastane yatış süresini etkilememiştir(3). Bizim çalışmamızda diabetes mellituslu hastaların hastane yatış süresi ortalama 52 günken diabetes mellitusu olmayanların hastanede ortalama yatış süresi 29 olarak bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,017$). Diyabet enfeksiyon bölgelerinde zayıf vasküler akıştan dolayı uygun bağışıklık yanıtı gelişmez

ve ikincil enfeksiyonlara yatkınlık sağlayarak iyileşmeyi daha da zorlaştırır. Diabetes mellituslu hastaların kan şekeri regülasyonu için uğraş verilmesi yatış süresini etkilebileceği düşünüldü.

Fournier gangreni olgularında enfeksiyonun şiddetini ve prognozu saptamak amacıyla vital bulgular ve bazı laboratuvar verileri kullanılarak, Laor ve arkadaşları tarafından bir puanlama sistemi FGSİ geliştirilmiştir(52). Bizim çalışmamızda diyabeti olan ve olmayan grupların FGSİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p=0,480$).

Chin-Ho Wong'un ve arkadaşları nekrotizan fasiiti diğer yumuşak doku enfeksiyonlarından ayırt etmek için tanısal bir puanlama sistemi geliştirmişler Rutin olarak yapılan laboratuvar testlerine dayanarak hesaplanan puanlama sistemi Nekrotizan Fasiit için Laboratuvar Risk Göstergesi (LRINEC) olarak adlandırılmıştır(51). 846 hastayla yapılan çalışmada nekrotizan fasiitli hastalarda ortalama LRINEC skoru 6.06 nekrotizan fasiiti olmayanlarda ortalaması 2.45 olarak bulunmuş ve bu anlamlı kabul edilmiştir(58). Biz çalışmamızda diyabetin LRINEC skoruna etkisi incelendi. Diyabeti olan ve olmayan grupların LRINEC skoru ortalamalarına bakıldığında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,089$).

SGLT-2 inhibitörleri tedavisinde Fournier gangreni vakaları bildirmiştir. FDA, 1 Mart 2013 ve 31 Ocak 2019 tarihleri arasında SGLT2 inhibitörleri alan hastalarda 55 FG vakası tanımlanmıştır(37). Tip 2 diyabetli 17.160 katılımcıyı içeren DECLARE-TIMI 58 çalışmasında biri dapagliflozin grubunda ve beşi plasebo grubunda olmak üzere toplam 6 Fournier gangren vakası rapor edilmiştir(33). EMPA-REG, CANVAS çalışmalarında Fournier gangreninin görülüp görülmediğine dair herhangi bir bilgiye yer verilmemiştir(31,32). Bizim çalışmamızda 28 diabetes mellitus tanısı olan 1 erkek hasta SGLT-2 inhibitörü kullanmaktaydı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları: Çalışmamız tek merkezde yürütülmüş olup, nispeten düşük hasta sayısı ile sınırlı olan retrospektif çalışmadır. Hastaların yatış öncesi mevcut hastalıkları hastane sistemine yatışı süresince kaydedilen ICD (Uluslararası hastalık sınıflaması) kodlarına göre belirtilmiş olup, bir hastanın tüm tanılarının sisteme girilmemiş olması muhtemeldir. Diyabeti olan grupta 13 hastanın HbA1c'sine ulaşılmamıştır. Hastaların boy kilolarına ulaşamadığı için vücut kitle endeksi

hesaplanamamıştır. Fournier gangreni olmayan SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

6. SONUÇLAR

Fournier gangreni hastalığı risk faktörleri arasında diabetes mellitus önemli bir yer tutmaktadır. Diabetes melitus hastane yatış süresini uzatmış ancak mortalite üzerine etkisi bulunmamıştır. Diabetes mellitus tedavisinde yer alan SGLT-2 inhibitörlerinin Fournier gangreni ilişkili olmadığı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Yilmazlar T, Ozturk E, Ozguc H, Ercan I, Vuruskan H, Oktay B. Fournier's gangrene: an analysis of 80 patients and a novel scoring system. Techniques in coloproctology [Internet]. 2010 Sep [cited 2022 Jan 12];14(3):217–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20559857/>
2. Eke N. Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. The British journal of surgery [Internet]. 2000 [cited 2022 Jan 12];87(6):718–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10848848/>
3. Nisbet AA, Thompson IM. Impact of diabetes mellitus on the presentation and outcomes of Fournier's gangrene. Urology. 2002 Nov;60(5):775–9.
4. Association AD. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2022 Feb 9];37(Supplement_1):S81–90. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/37/Supplement_1/S81/37753/Diagnosis-and-Classification-of-Diabetes-Mellitus
5. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes care. 2020;43(Suppl 1):S14–31.
6. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2020 .
7. Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease.
8. -World Health Organization (WHO). Diabetes [Internet]. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/diabetes/data-and-statistics>.
9. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet (London, England) [Internet]. 2005 Apr 9 [cited 2022 Feb 9];365(9467):1333–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15823385/>
10. Harris MI. Impaired glucose tolerance in the U.S. population. Diabetes care [Internet]. 1989 [cited 2022 Jan 12];12(7):464–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2758951/>

11. Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Journal of clinical investigation [Internet]. 1994 [cited 2022 Jan 12];94(5):1714–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7962519/>
12. Robertson RP. Antagonist: diabetes and insulin resistance--philosophy, science, and the multiplier hypothesis. The Journal of laboratory and clinical medicine. 1995 May;125(5):560–4; discussion 565.
13. Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. Diabetes care [Internet]. 2004 Nov [cited 2022 Jan 12];27(11):2597–602. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15504992/>
14. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes care [Internet]. 1991 [cited 2022 Jan 12];14(3):173–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2044434/>
15. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications. Physical Therapy. 2008 Nov 1;88(11):1254–64.
16. Carter JS, Pugh JA, Monterrosa A. Non-insulin-dependent diabetes mellitus in minorities in the United States. Annals of internal medicine [Internet]. 1996 Aug 1 [cited 2022 Jan 12];125(3):221–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8686981/>
17. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Diabetes care [Internet]. 1998 [cited 2022 Jan 12];21(4):518–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9571335/>
18. Klein BEK, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. Diabetes care [Internet]. 1996 [cited 2022 Jan 12];19(8):827–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8842599/>
19. Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E, Kidd JR, Kidd KK, Esparza J, et al. Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima

- Indians in Mexico and the U.S. Diabetes care [Internet]. 2006 [cited 2022 Jan 12];29(8):1866–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16873794/>
20. Luna B, Feinglos MN. Drug-induced hyperglycemia. JAMA [Internet]. 2001 Oct 24 [cited 2022 Jan 12];286(16):1945–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11667913/>
 21. Zhou K, Lansang MC. Diabetes Mellitus and Infections. 2000.
 22. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. Diabetes care. 2018;41(3):513–21.
 23. Esper AM, Moss M, Martin GS. The effect of diabetes mellitus on organ dysfunction with sepsis: an epidemiological study. Critical care (London, England). 2009;13(1):R18.
 24. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The Effect of Short-Term Hyperglycemia on the Innate Immune System. The American journal of the medical sciences. 2016 Feb;351(2):201–11.
 25. Morpurgo E, Galandiuk S. Fournier’s gangrene. The Surgical clinics of North America. 2002 Dec;82(6):1213–24.
 26. Vick R, Carson CC. Fournier’s disease. The Urologic clinics of North America [Internet]. 1999 [cited 2022 Jan 12];26(4):841–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10584624/>
 27. Menteş E: Anorektal Bölgenin Selim Hastalıkları.
 28. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Diabetes Care [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Feb 4];43(Supplement_1):S1–2. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/43/Supplement_1/S1/30756/Introduction-Standards-of-Medical-Care-in-Diabetes
 29. Davies MJ, D’Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Jan 12];61(12):2461–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30288571/>

30. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ open* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jan 12];2(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23087012/>
31. B Z, C W, JM L, D F, E B, S H, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jan 12];373(22):17–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378978/>
32. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2017 Aug 17 [cited 2022 Jan 12];377(7):644–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28605608/>
33. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenzon O, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation* [Internet]. 2019 May 28 [cited 2022 Jan 12];139(22):2516–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30882239/>
34. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2019 Jan 5 [cited 2022 Jan 12];393(10166):31–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30424892/>
35. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* [Internet]. 2019 Apr 23 [cited 2022 Jan 12];139(17):2022–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786725/>
36. Padda IS, Mahtani AU, Parmar M. Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) Inhibitors. *StatPearls* [Internet]. 2022 Jan 6 [cited 2022 Jan 17]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576405/>
37. FDA, diyabet için SGLT2 inhibitörleri ile genital bölgenin ciddi bir enfeksiyonunun nadir oluşumları konusunda uyarıyor | FDA [Internet]. [cited 2022 Jan 12]. Available from:

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrences-serious-infection-genital-area-sglit2-inhibitors-diabetes>

38. Corman ML. Jean-Alfred Fournier 1832-1914. Gangrène foudroyante de la verge (overwhelming gangrene). *Sem Med* 1883. Diseases of the colon and rectum [Internet]. 1988 [cited 2022 Jan 12];31(12):984–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3063473/>
39. Sorensen MD, Krieger JN, Rivara FP, Broghammer JA, Klein MB, Mack CD, et al. Fournier's Gangrene: population based epidemiology and outcomes. *The Journal of urology* [Internet]. 2009 May [cited 2022 Jan 12];181(5):2120–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19286224/>
40. Chennamsetty A, Khourdaji I, Burks F, Killinger KA. Contemporary diagnosis and management of Fournier's gangrene. *Therapeutic advances in urology* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jan 12];7(4):203–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26445600/>
41. Uluğ M, Gedik E, Girgin S, Çelen MK, Ayaz C. The evaluation of microbiology and Fournier's gangrene severity index in 27 patients. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* [Internet]. 2009 Nov [cited 2022 Jan 12];13(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19411184/>
42. Wróblewska M, Kuzaka B, Borkowski T, Kuzaka P, Kawecki D, Radziszewski P. Fournier's gangrene--current concepts. *Polish journal of microbiology*. 2014;63(3):267–73.
43. Ekelius L, Björkman H, Kalin M, Fohlman J. Fournier's gangrene after genital piercing. *Scandinavian journal of infectious diseases* [Internet]. 2004 [cited 2022 Jan 12];36(8):610–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15370675/>
44. Backhaus M, Citak M, Tilkorn DJ, Meindl R, Schildhauer TA, Fehmer T. Pressure sores significantly increase the risk of developing a Fournier's gangrene in patients with spinal cord injury. *Spinal cord* [Internet]. 2011 Nov [cited 2022 Jan 12];49(11):1143–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21788955/>
45. Czymek R, Hildebrand P, Kleemann M, Roblick U, Hoffmann M, Jungbluth T, et al. New insights into the epidemiology and etiology of Fournier's gangrene: a review of 33

- patients. *Infection* [Internet]. 2009 Aug [cited 2022 Jan 12];37(4):306–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19629386/>
46. Ayan F, Sunamak O, Paksoy SM, Polat SS, As A, Sakoglu N, et al. Fournier's gangrene: a retrospective clinical study on forty-one patients. *ANZ journal of surgery* [Internet]. 2005 Dec [cited 2022 Feb 2];75(12):1055–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16398810/>
 47. Kuo C-F, Wang W-S, Lee C-M, Liu C-P, Tseng H-K. Fournier's gangrene: ten-year experience in a medical center in northern Taiwan. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. 2007 Dec;40(6):500–6.
 48. Hejase MJ, Simonin JE, Bihrl R, Coogan CL. Genital Fournier's gangrene: experience with 38 patients. *Urology* [Internet]. 1996 [cited 2022 Jan 12];47(5):734–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8650874/>
 49. Goh T, Goh LG, Ang CH, Wong CH. Early diagnosis of necrotizing fasciitis. *The British journal of surgery* [Internet]. 2014 Jan [cited 2022 Jan 12];101(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24338771/>
 50. Kaufmann JA, Ramponi D. Recognition of risk factors and prognostic indicators in Fournier's gangrene. *Critical care nursing quarterly* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2022 Jan 12];38(2):143–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25741955/>
 51. Wong CH, Khin LW, Heng KS, Tan KC, Low CO. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Critical care medicine* [Internet]. 2004 Jul [cited 2022 Jan 12];32(7):1535–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15241098/>
 52. Laor E, Palmer LS, Tolia BM, Reid RE, Winter HI. Outcome prediction in patients with Fournier's gangrene. *The Journal of urology*. 1995 Jul;154(1):89–92.
 53. Yilmazlar T, Işık Ö, Öztürk E, Özer A, Gülcü B, Ercan İ. Fournier's gangrene: Review of 120 patients and predictors of mortality. 2014;
 54. Benizri E, Fabiani P, Migliori G, Chevallier D, Peyrottes A, Raucoules M, et al. GANGRENE OF THE PERINEUM.
 55. Asci R, Sarikaya S, Buyukalpelli R, Yilmaz AF, Yildiz S. Fournier's gangrene: risk assessment and enzymatic debridement with lyophilized collagenase application.

- European urology [Internet]. 1998 [cited 2022 Feb 11];34(5):411–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9803004/>
56. BASKIN LS, CARROLL PR, CATTOLICA E v., McANINCH JW. Necrotising soft tissue infections of the perineum and genitalia. Bacteriology, treatment and risk assessment. British journal of urology [Internet]. 1990 [cited 2022 Feb 11];65(5):524–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2354320/>
57. Ehab El-Qushayri A, Muhammad Khalaf K, Dahy A, Reda Mahmoud A, Yasmine Benmelouka A, Ghozy S, et al. Fournier’s gangrene mortality: A 17-year systematic review and meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2020 [cited 2022 Feb 3];92:218–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.12.030>
58. Bechar J, Sepehripour S, Hardwicke J, Fillobos G. Laboratory risk indicator for necrotising fasciitis (LRINEC) score for the assessment of early necrotising fasciitis: A systematic review of the literature. Annals of the Royal College of Surgeons of England [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Feb 3];99(5):341–6. Available from: <https://publishing.rcseng.ac.uk/doi/abs/10.1308/rcsann.2017.0053>