



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK AYAK ENFEKSİYONLARINDA
MORTALİTE RİSK FAKTÖRLERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Osman TAŞDELEN

Antalya, 2025



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK AYAK ENFEKSİYONLARINDA
MORTALİTE RİSK FAKTÖRLERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Osman TAŞDELEN

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Mustafa AYDEMİR

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin her aşamasında tecrübelerini büyük bir özveri ile aktaran ve yol gösteren değerli tez hocam Sn. Dr. Öğr. Üyesi Mustafa AYDEMİR'e, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimleri ile yetişmeme katkıda bulunan, sıkıntılarımızı ya da sevinçlerimizi paylaşmamızda her zaman aile sıcaklığı hissettiren başta Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Ramazan SARI ve tüm değerli öğretim üyelerimize sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca her zaman yol gösteren, sendelediğimde destek olan, bilgi ve birikimlerini tüm yoğunluklarına rağmen büyük bir özveri ile aktaran, en zor anlarımda her zaman yanımda olan, yüzümde hep gülümsemeye sebep olan kıymetli yan dal asistanları ağabeylerim ve ablalarım,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif ve onur duyduğum başta araştırma görevlisi doktor arkadaşlarım olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Bana her zaman destek olan, sevgilerini hiç eksik etmeyen, sabırlarıyla, ilgileriyle, varlıklarıyla her zaman yol göstericim olan sevgili aileme

En

içten

teşekkürlerimle

...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Tablolar Dizini	viii
Resimler Dizini	x
Grafikler Dizini	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diyabet	2
2.1.1. Diyabetin Tanımı	2
2.1.2. Tanı Kriterleri	2
2.1.3. Diyabetin Epidemiyolojisi	3
2.1.4. Diyabetin Semptomları	3
2.2. Diyabet Sınıflama	3
2.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus	3
2.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus	4
2.2.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus	4
2.3. Diyabetin Komplikasyonları	6
2.3.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları	6
2.3.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları	6
2.3.2.1. Mikrovasküler komplikasyonlar	7
2.3.2.2. Makrovasküler komplikasyonlar	13
2.4. Glisemik Hedefler	14
2.5. Diyabetik Ayak Yarası	17
2.5.1. Epidemiyoloji	17
2.5.2. Fiziopatoloji	17
2.5.2.1. Diyabetik nöropati	18
2.5.2.2. İskemi	19
2.5.2.3. Enfeksiyon	19
2.5.2.4. Diyabetik ayak gelişiminde moleküler mekanizmaların rolü	20

2.5.3. Diyabetik Ayak Sınıflandırması	22
2.5.3.1. Meggitt-Wagner sistemi	23
2.5.3.2. Teksas Üniversitesi sınıflandırma sistemi	23
2.5.3.3. Boyut (alan, derinlik), sepsis, arteriyopati, denervasyon sistemi	24
2.5.3.4. Alan, iskemi, nöropati, bakteriyel enfeksiyon, derinlik sistemi (SINBAD)	25
2.5.3.5. IWGDF/IDSA sınıflandırması	26
2.5.4. Hastaneye Yatış veya Ayaktan Tedavi Kararının Verilmesi	27
2.5.5. Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında Etken Mikroorganizmalar	29
2.5.6. Osteomyelit	29
2.5.7. Diyabetik Ayak Enfeksiyonları Tedavi ve Önleme Yöntemleri	31
2.5.7.1. Antibiyotik tedavisi	31
2.5.7.2. Cerrahi tedavi	34
2.5.7.3. Revaskülarizasyon	35
2.5.7.4. Yara bakımı ve debritleme	36
2.5.7.5. Yardımcı tedaviler	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Çalışmanın Tasarımı	37
3.2. Araştırmanın Yeri	37
3.3. Araştırmaya Katılan Gönüllü / Hasta Araştırma Grubu	37
3.4. Araştırmanın Tipi	37
3.5. Araştırmanın Veri Toplama Aracı	37
3.6. Verilerin Analizi	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR	66
7. ÖZET	67
8. ABSTRACT	69

9. KAYNAKLAR	71
10. EKLER	89
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	89



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A1C	Glikozillenmiş Hemoglobin A
ABI	Ayak Bileği-Brakial Basınç İndeksi
AGE	Glikasyon Son Ürünü
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
APG	Açlık Plazma Glukozu
BAG	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
CRP	C-Reaktif Protein
CTGF	Bağ Dokusu Büyüme Faktörü
DFI	Diyabetle İlişkili Ayak Enfeksiyonu
DKA	Diyabetik Ketoasidoz
DM	Diyabetes Mellitus
DN	Diyabetik Nefropati
DR	Diyabetik Retinopati
ECM	Ekstrasellüler Matriks
EPC	Endotelyal Progenitör Hücre
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
HBO	Hiperbarik Oksijen
HHD	Hiperozmolar Hiperglisemik Durum
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KKH	Koroner Kalp Hastalığı
KV	Kardiyovasküler
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LA	Laktik Asidoz
MAPK	Mitogenle Aktive Olan Protein Kinaz

ME	Makula Ödemi
MMP	Matris Metalloproteinaz
NAFLD	Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı
NBYT	Negatif Basıncılı Yara Tedavisi
NETosis	Nötrofil Ekstrasellüler Tuzakları
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa-B
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PDR	Proliferatif Diyabetik Retinopati
PEDIS	Perfusion, Extent, Depth, Infection, Sensation
PG	Plazma Glukozu
PKC	Protein Kinaz C
RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RAGE	İleri Glikasyon Son Ürünleri
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SINBAD	Alan, İskemi, Nöropati, Bakteriyel Enfeksiyon, Derinlik Sistemi (Site, Ischemia, Neuropathy, Bacterial Infection, Depth)
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TGF- β1	Transforme Edici Büyüme Faktör-Beta 1
TMA	Transmetatarsal Ampütasyon
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
YRG	Yüksek Risk Grubu
2. st PG	2. Saat Plazma Glukoz

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri	2
2.2. Diyabetin semptomları	3
2.3. Diyabet sınıflamasında diğer spesifik diyabet tipleri	4
2.4. Diyabetin diğer spesifik türleri	5
2.5. Diyabetik mellitus hastalık seyrinde görülebilen kronik komplikasyonlar	7
2.6. Diyabetik nöropatilerin sınıflandırılması	12
2.7. Erişkin diyabetliler için glisemik hedefler	16
2.8. Diyabetik ayak ülserlerinde Wagner sınıflaması	23
2.9. DFU'nun yaygın klinik sinyallerini ve semptomlarının sınıflandırılması	24
2.10. Boyut (alan, derinlik), sepsis, arteriyopati, denervasyon sistemi	24
2.11. SINBAD yara sınıflandırma sistemi	25
2.12. IWGDF/IDSA sınıflandırması	26
2.13. Diyabet kaynaklı daha ciddi bir ayak enfeksiyonuna işaret eden bulgular	28
2.14. Hastaneye yatmayı düşünmeye yol açabilecek faktörler	28
2.15. Direkt grafi ve MRI'da görülebilen osteomyelit bulguları	30
2.16. Orta veya şiddetli DFI'lerin ampirik antibiyotik tedavisine yönelik öneriler	32
2.17. Önerilen antibiyotik tedavi süreleri	33
2.18. Diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalarda yapılan alt ekstremitte amputasyonu türleri	35
4.1. Yaş ve cinsiyet	39
4.2. Diyabet bilgileri	40
4.3. İnvaziv girişim öyküsü	40

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.4. Yara nedenleri	41
4.5. Komplikasyon bilgileri	41
4.6. Tedavi tipi	42
4.7. Mikroorganizma bilgileri	43
4.8. Mortalite bilgileri	43
4.9. MSSA vs. MRSA	44
4.10. Laboratuvar değerleri	44
4.11. Hastane içi mortalite durumuna göre yaş ve cinsiyet	45
4.12. Hastane içi mortalite durumuna göre diyabet bilgileri	45
4.13. Hastane içi mortalite durumuna göre invaziv girişim yks	46
4.14. Hastane içi mortalite durumuna göre yara nedenleri	47
4.15. Hastane içi mortalite durumuna göre komplikasyon bilgileri	47
4.16. Hastane içi mortalite durumuna göre tedavi tipi	48
4.17. Hastane içi mortalite durumuna göre mikroorganizma bilgileri	49
4.18. Hastane içi mortalite durumuna göre laboratuvar değerleri	50
4.19. Osteomeolit varlığına göre laboratuvar değerleri	52
4.20. Hastane içi mortalite risk faktörleri için lojistik regresyon sonuçları	53
4.21. Overall Survival (OS) analizleri	55

RESİMLER DİZİNİ

<u>Resim</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Kronik hiperglisemide dokuya zarar veren mekanizmalar	10
2.2. DFU'nun patolojik mekanizmaları	18

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Hastane içi mortalite durumuna göre komplikasyon sayısı	48
4.2. Hastane içi mortalite durumuna göre bazı laboratuvar değerleri	51
4.3. Osteomeolit varlığına göre ESR ve CRP	52
4.4. OS grafikleri	57

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara neden olup büyük bir morbidite ve mortalite riski ile sonuçlanan bir hastalıktır. Diyabetik ayak ülseri de diyabetin sık görülen mortalite ve morbiteye neden olan bir komplikasyondur. Diyabetik ayak enfeksiyonları, yüzeysel bir enfeksiyondan hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlara kadar farklı klinik tablolara neden olabilen bir tablodur. Uzun süreli hastaneye yatış, uzun süreli ve geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi, dirençli mikroorganizmalar, cerrahi amputasyonlar ve komorbidite, diyabetik ayak olgularının önemli problemleridir. Enfeksiyonun şiddeti, yüzeysel enfeksiyondan nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonu ve osteomyelit dahil olmak üzere daha derin enfeksiyonlara kadar değişebilir. Diyabetik ayak ülserinde mortalite ile ilişkili risk faktörleri araştırılmış olmasına rağmen, diyabetik ayak enfeksiyonunda mortalite risk faktörlerini inceleyen sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmada diyabetik ayak enfeksiyonlarının sınıflandırılması, komplikasyonları ve verilen tedavilerin ileri yönlü irdelenmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabet

2.1.1. Diyabetin Tanımı

Diyabetes mellitus (DM) hastalığı, relatif veya mutlak insülin eksikliği veya periferik dokularda insülin etkisine karşı gelişmiş olan ‘insülin direnci’ nedeniyle ortaya çıkan, birçok organı etkileyerek multisistemik tutulumu neden olan hiperglisemi ile karakterize kronik ve geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur [1].

2.1.2. Tanı Kriterleri

Diyabete ilişkin semptom varlığında A1C tetkiki, açlık plazma glukozu (APG), rastgele plazma glukozu (PG), 75 gr oral glukoz tolerans testi sırasındaki (OGTT) 2. saat plazma glukoz (2. st PG) düzeyi ile yapılarak tanı konulabilir.

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri Tablo 2.1’de görülmektedir [1].

Tablo 2.1. Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri

	Aşikâr DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	YRG
A1C	≥%6,5 [≥48 mmol/ mol]	-	-	-	%5,7-6.4 [39-47 mmol/mol]
APG >8 Saatlik açlıkta	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl +Diyabet semp	-	-	-	-
OGTT 2. St PG (75 mg glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-

* **DM:** diyabetes mellitus, **APG:** açlık plazma glukozu, **2.st PG:** 2. saat plazma glukozu, **OGTT:** oral glukoz tolerans testi, **A1C:** Glikozillenmiş hemoglobin A, **BAG:** bozulmuş açlık glukozu, **BGT:** bozulmuş glukoz toleransı, **YRG:** yüksek risk grubu

2.1.3. Diyabetin Epidemiyolojisi

Diyabetes mellitus'un dünya genelinde ortalama 530 milyon erişkini etkilediği ve 20 ila 79 yaş arasındaki yetişkinlerde küresel yaygınlığın yüzde 10,5 olduğu tahmin edilmektedir. Tip 2 diyabet, küresel diyabet tanılarının yaklaşık %98'ini temsil ediyor, fakat bu oran ülkeler arasında büyük orantıda değişmektedir [2,3].

2.1.4. Diyabetin Semptomları

Tablo 2.2. Diyabetin semptomları

Klasik Semptomlar	Daha Az Görülen Semptomlar
<ul style="list-style-type: none">•Polidipsi•Poliüri•Ağız Kuruluğu•Polifaji veya İştahsızlık•Halsizlik ve Çabuk Yorulma•Ağız Kuruluğu	<ul style="list-style-type: none">•Bulanık Görme•Açıklanamayan Kilo Kaybı•İnatçı Enfeksiyonlar•Tekrarlayan Mantar Enfeksiyonları•Kaşıntı

2.2. Diyabet Sınıflama

2.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diyabet, pankreas organındaki beta hücrelerinin yıkımı nedeniyle olup, mutlak insülin eksikliğine sebep olur ve diyabet olgularının %5-10 kadarını oluşturmaktadır [1].

Hastaların %90'ında otoimmün (immün aracılı), %10 kadarında ise non-otoimmün (idyopatik) β -hücre yıkımı mevcuttur. Genetik yatkınlığı (riskli doku grupları) bulunan kişilerde çevresel faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetikler ve ilerleyici β -hücre hasarı başlar. β -hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar.

Genellikle 30 yaşından önce başlayıp hiperglisemiye ilişkin semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. Hastalar genellikle zayıf veya normal kilodadır ve diyabetik ketoasidoza daha yatkındır [1].

2.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diyabet tüm diyabet olgularının %90-95 kadarına neden olmaktadır. Tip 2 diyabet fizyopatolojisinde insülin direnci, insülin sekresyonunda azalma ve inkretin hormon yetersizliği büyük rol almaktadır. Bunların dışında; nörotransmitter disfonksiyonu, lipolizin artması, pankreas adacık hücrelerinden glukagon salınımının artması ve glukoz geri emiliminin artması da patofizyolojide rol oynar.

Tip 2 diyabet genellikle 30 yaş sonrası ortaya çıkar ve kuvvetli bir genetik yatkınlık durumu mevcuttur. Hastalar genellikle obez veya fazla kiloludur. Hastalık genellikle sinsi başlangıçlı ve birçok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur. Hastalığın başlangıcında yeterli insülin rezervlerinin olması sebebi ile DKA'ya yatkın değildir. Ama uzun süreli hiperglisemik seyirde veya β -hücre rezervinin azaldığı diğer dönemlerde DKA görülebilir [1].

2.2.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diyabette Gebeliğe bağlı insülin direnci (gebeliğin ilerleyen haftalarında artan kortizol ve östrojen düzeyleri özellikle ikinci - üçüncü trimesterde) ve genetik yatkınlık rol oynamaktadır.

Genellikle semptom olmaz ve doğumla birlikte çoğunlukla düzelir, fakat daha sonraki gebeliklerde tekrarlar. Altta yatan bir beta hücre disfonksiyonunun habercisi olup Tip 2 diyabetin ilerleyen yıllarda görülmesi bakımından önemli bir risk faktörüdür [1].

Tablo 2.3'te özetlenen diyabet sınıflamasında diğer spesifik diyabet tipleri de yer almaktadır [1].

Tablo 2.3. Diyabet sınıflamasında diğer spesifik diyabet tipleri

1. Tip 1 diyabet (genellikle mutlak insülin eksikliğine neden olan β -hücre yıkımı vardır)
2. Tip 2 diyabet (insülin direnci zemininde ilerleyici insülin salgılamı defekti ile karakterizedir)
3. Gestasyonel diabetes mellitus (gebelikte ortaya çıkan ve sıklıkla doğumla düzelen formdur)
4. Diğer spesifik diyabet tipleri

Tablo 2.4. Diyabetin diğerk spesifik türleri [4]

A. Beta hücresi fonksiyonunun genetik kusurları
1. Kromozom 12, HNF-1-alfa (MODY3) 2. Kromozom 7, glukokinaz (MODY2) 3. Kromozom 20, HNF-4-alfa (MODY1) 4. Kromozom 13, insülin promotör faktörü-1 (IPF-1; MODY4) 5. Kromozom 17, HNF-1-beta (MODY5) 6. Kromozom 2, NeuroD1 (MODY6) 7. Mitokondriyal DNA 8. Diğerleri
B. İnsülin etkisinde genetik kusurları
1. A tipi insülin direnci 2. Leprechaunizm 3. Rabson-Mendenhall sendromu 4. Lipoatrofik diyabet 5. Diğerleri
C. Ekzokrin pankreas hastalıkları
1. Pankreatit 2. Travma/pankreatektomi 3. Neoplazi 4. Kistik fibrozis 5. Hemokromatozis 6. Fibrokalkülöz pankreatopati 7. Diğerleri
D. Endokrinopatiler
1. Akromegali 2. Cushing sendromu 3. Glukagonoma 4. Feokromositoma 5. Hipertiroidizm 6. Somatostatinoma 7. Aldosteronoma 8. Diğerleri
E. İlaç veya kimyasal kaynaklı
1. Pentamidin 2. Nikotik asit 3. Glukokortikoidler 4. Tiroid hormonu 5. Diazoksit 6. Beta-adrenerjik agonistler 7. Tiazidler 8. Atipik antipsikotikler 9. Dilantin 10. Alfa interferon 11. Diğerleri
F. Enfeksiyonlar
1. Doğuştan kızamıkçık 2. Sitomegalovirüs 3. Diğerleri
G. Bağışıklık aracılı diyabetin nadir görülen biçimleri
1. "Sert insan" sendromu 2. İnsülin reseptörüne karşı antikorlar 3. Diğerleri
H. Bazen diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlar

2.3. Diyabetin Komplikasyonları

Diyabetin komplikasyonları akut ve kronik olmak üzere iki ana grupta incelenebilir.

2.3.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları

Diyabetik aciller, takip ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen ölüm sebebi olabilmektedir. Diyabetin akut komplikasyonları dört ana başlık altında incelenebilir [1]:

- Diyabetik ketoasidoz (DKA)
- Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD)
- Laktik asidoz (LA)
- Hipoglisemi

2.3.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

DM, dünya genelinde önde gelen bir mortalite ve morbidite sebebidir ve vasküler komplikasyonlar %26,8'lik bir oranla önemli bir pay sahibidir [5]. Diyabetik vasküler komplikasyonları, diyabetli hastaların yaşam kalitesini ve ömrünü tehdit etmesinin yanı sıra, dünya çapında bireyler ve sağlık sistemleri üzerinde önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Patofizyolojik mekanizmalara göre, bu komplikasyonlar mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonlar olarak ayrılabilir; bunlar gözler, böbrekler, kalp ve beyin gibi hayati organlar üzerinde uzun vadeli olumsuz etkilere sahiptir ve hasta mortalite oranını artırır [6].

Diyabetik mellitus hastalık seyirinden görülebilen kronik komplikasyonlar Tablo 2.5'de özetlenmiştir [7].

Tablo 2.5. Diyabetik mellitus hastalık seyrinde görülebilen kronik komplikasyonlar

1. Mikrovasküler komplikasyonlar
Göz Hastalıkları - Retinopati (non-proliferatif/proliferatif) - Maküler ödem
Nöropati - Duyusal ve motor (mono/polinöropati) - Otonom nöropati
Nefropati
2. Makrovasküler komplikasyonlar
Koroner arter hastalık
Periferik arter hastalık
Serebrovasküler hastalık
3. Diğer komplikasyonlar
Gastrointestinal komplikasyonlar (gastroparazi, ishal)
Genitoüriner komplikasyonlar (üropati, sexual disfonksiyon)
Dermatolojik
Enfeksiyöz
Katarakt
Glokom
Peridontal hastalık

2.3.2.1. Mikrovasküler komplikasyonlar

Mikrovasküler komplikasyonlar göz, kalp, böbrek, deri ve nöronal dokular da dahil olmak üzere çoğu dokuda patolojik ve fonksiyonel değişikliklere sebep olur. Bu değişiklikler, etkilenen dokulara göre sırasıyla diyabetik retinopati (DR), nefropati, periferik nöropati ve otonomik nöropati olarak adlandırılır [6].

Geçtiğimiz yıllarca, mikrovasküler komplikasyonların neden olan süreci ifade etmek için poliol yolunun aktivasyonu, reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve oksidatif stresin oluşumu, ileri glikasyon son ürünlerinin üretimi, heksosamin yolu aracılığıyla akışın başlatılması, büyüme faktörlerinin değişmiş ifadesi ve etkisi ve diasilgliserol/protein kinaz C yolunun aktivasyonu dahil olmak üzere birkaç klasik hipotez öne sürülmüştür [8].



Ek olarak, son yıllarda diyabetik mikrovasküler komplikasyonları için birkaç yeni mekanizmaları öne sürülmüştür. Örneğin, uzun kodlamayan RNA'ların diyabetik nefropati (DN) ve DR gelişimindeki rol oynadığı öne sürülmüştür. Bu uzun kodlamayan RNA'ların bu etkilerindeki potansiyel mekanizmaları mezanjiyal hücre proliferasyonu ve fibrozisindeki rolleri, inflamatuvar süreçler, glomerulilerde ekstrasellüler matris birikimi ve tubüler hasar ile anormal neovaskülarizasyon ve nöronal disfonksiyonun rolü ile ilgili olduğu önerilmiştir [9,10].

Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), hem DM'nin bir itici gücü hem de bir sonucu olarak görülüyordu [11]. Fakat, biriken kanıtlar, mikrovasküler komplikasyonların (DR, DN ve periferik nöropati dahil) varlığının Tip 2 diyabetli hastaneye yatırılan hastalarda NAFLD ile ters orantılı olduğunu göstermektedir [12-14].

2.3.2.1.1. Diyabetik nefropati

Diyabetik nefropati (DN), diyabet mellitus'un (DM) en sık görülen komplikasyonlarından biridir ve diyabetik hastalarda artmış morbidite ve mortaliteye neden olur [15]. Aynı zamanda, tüm dünyada son dönem böbrek hastalığının önde gelen nedenidir [16].

Diyabetin böbrekler üzerindeki olumsuz sonuçlarına dikkat çekmek için artık nefropati yerine 'diyabetik böbrek hastalığı' teriminin kullanılması önerilmektedir [1].

Diyabetin sürekli artan yaygınlığı ile birlikte, DN'nin önlenmesine yönelik klinik stratejide hızlı bir iyileşme olmazsa DN sıklığının da artacağı öngörülmektedir [17-18].

Diyabetik nefropati, böbrek hasarının diğer birincil nedenlerinin belirti veya semptomlarının yokluğunda albüminüri ve/veya azalmış eGFR'nin varlığına dayanarak yapılan klinik bir tanıdır [1].

DN için birincil risk faktörler kronik hiperglisemi, yüksek tansiyon ve genetik yatkınlık iken diğer katkıda bulunan faktörler arasında obezite, sigara içme, ırk, dislipidemi, erkek cinsiyeti ve yaş yer almaktadır [19-21].

DN komplike, çok faktörlü bir hastalıktır. Geleneksel olarak, DN'nin oluşum mekanizması, hemodinamik anormallikler, metabolik bozukluklar ve Ang-II gibi hormon sentezini içeren anormal homeostazın sonucudur [22]. Renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi (RAAS), ileri glikasyon son ürünü (AGE) oluşumu, transforme edici büyüme faktör-beta 1 (TGF- β 1) aktivasyonu, bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF), protein kinaz C (PKC), mitogenle aktive olan protein kinaz (MAPK'ler) ve reaktif oksijen türleri (ROS), DN'nin gelişimi ve ilerlemesinde önemli yollardır [23].

DN patogenezinde hücrel yaşlanma gibi çeşitli yollar ve medyatörler rol oynar ve bu durum DN'nin başlangıcında ve gelişiminde önemli rol oynar. Hücrel yaşlanma mekanizmalarında, telomer kısalması, DNA hasarı, epigenetik değişiklikler, mitokondriyal disfonksiyon, Klotho kaybı, Wnt/ β -katenin sinyali yolunun aktivasyonu, kalıcı inflamasyon ve üremik toksin birikimi dahil olmak üzere birçok faktör mevcuttur [24].

İmmün inflamasyon, epitel-mezenkimal geçiş, apoptoz ve mitokondriyal hasar, epigenetik ve podosit-endothel iletişimi de DN'nin gelişimi ve progresyonu için önemli yollardır [25]. DN'nin kesin patojenik mekanizması ve moleküler insidansı belirsizliğini korumaktadır ve her bir yolun DN'nin başlangıcına katkısı henüz doğrulanmamıştır [26]. Bu nedenle, DN'ye karşı etkili önleme ve tedavi için DN gelişiminin mekanizmalarını belirlemek için daha fazla çalışma gereklidir.

Diyabetik nefropati taraması Tip 1 diyabetli erişkinlerde diyabetin başlangıcından 5 yıl sonra, Tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan itibaren yapılmalıdır [1].

2.3.2.1.2. Diyabetik retinopati

Diyabetik retinopati (DR), dünya genelinde görme kaybının en büyük nedenlerinden biridir ve 25 ila 74 yaş arasındaki hastalarda görme bozukluğunun ana nedenidir [27-29].

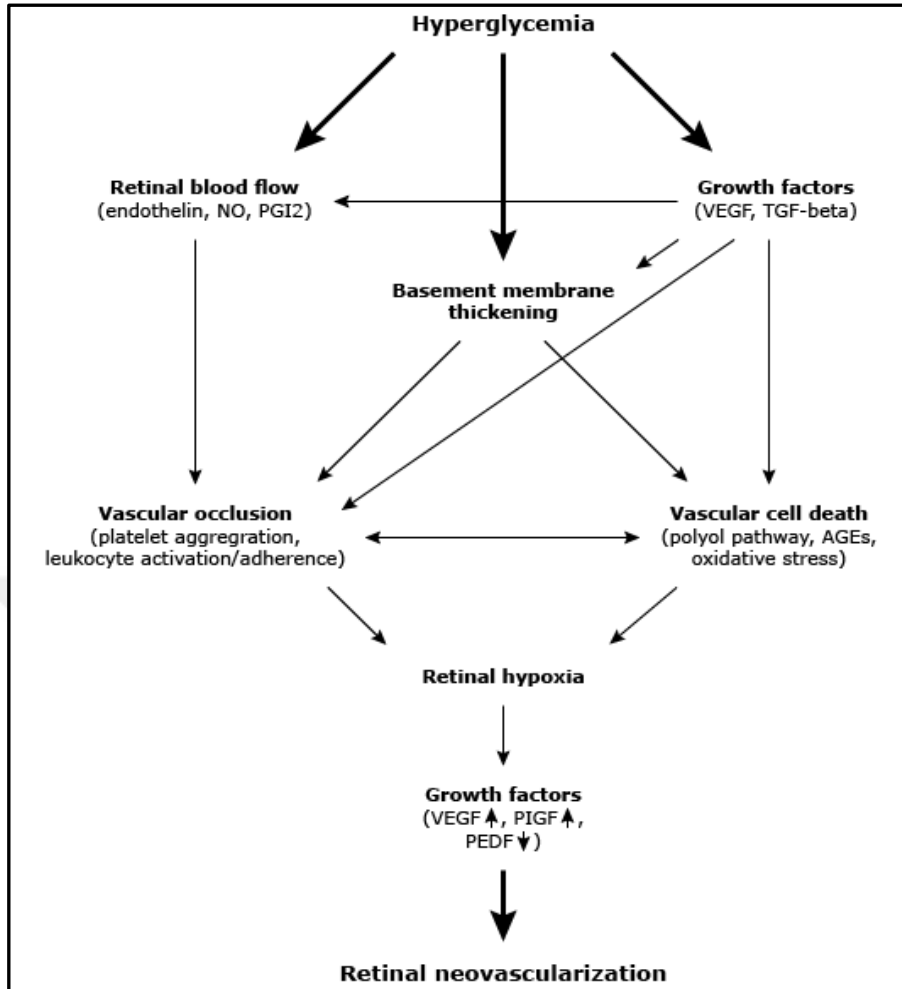
Diyabetik retinopatinin gelişimi, daha uzun süreli diyabet, daha fazla hiperglisemi ve hipertansiyon ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Daha yüksek bir HbA1c seviyesi, diyabetik retinopatinin ilerlemesi ile önemli ölçüde ilişkilidir

[30-31]. Sıkı glisemik kontrol, retinopatinin insidansını ve bozulmasını azaltır [32]. Son çalışmalarda, glisemik değişkenliğin Tip 2 diyabette diyabetik retinopati ile gcl bir Şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur [33]. Bu nedenle, postprandiyal hipergliseminin dzeldilmesi, diyabetik retinopatinin önlenmesi için de önemli bir faktördür [34].

Hipertansiyon ve diyabetik retinopati arasındaki ilişkiye dair açık kanıtlar vardır. Sıkı kan basıncı kontrolü, retinopatinin bozulmasını azaltır [35]

Diğer risk faktörleri arasında nefropati, dislipidemi, sigara içme ve daha yüksek vücut kitle indeksi bulunur ve bunlar da diyabetik retinopatinin ilerlemesini önlemek için değiştirilebilir [36-38].

DR'nin gelişimi ve ilerlemesi için genel olarak bakıldığında kronik hipergliseminin dokuya zarar veren etkilerinden kaynaklanır ve bu da birden fazla mekanizmanın karmaşık bir etkileşimine neden olur. Resim 2.1'de bu mekanizmalar gösterilmiştir [39].



Resim 2.1. Kronik hiperglisemide dokuya zarar veren mekanizmalar

Diyabetik retinopati (DR) iki ana forma ayrılır: nonproliferatif ve proliferatif, sırasıyla retinadan çıkan anormal yeni kan damarlarının yokluğu veya varlığına göre adlandırılır. Diyabetik makula ödemi (ME), hafif nonproliferatif hastalıktan proliferatif diyabetik retinopatiye kadar spektrumun herhangi bir noktasında gelişebilir.

Diyabetik retinopati görme bozukluğunun önde gelen sebebi olmaya devam ettiğinden, önlenabilir körlüğü erken saptamak için diyabetik retinopati taraması önemlidir. Diyabetik retinopatisi gelişmiş hastaların genelinde makula ödemi (ME) veya proliferatif diyabetik retinopati (PDR) ortaya çıkana kadar hiçbir semptom görülmez [40].

Tip 1 diyabetli hastalarda (10 yaş veya üzeri) retinopati taraması, tanıdan 5 yıl sonra başlayarak yılda bir defa yapılmalıdır. Tip 2 diyabetlilerde, tanıdan retinopati taraması yapılmalı; başlangıçta retinopatisi olmayan ya da minimal retinopatisi bulunan hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır [1].

2.3.2.1.3. Diyabetik nöropati

Diyabetik nöropati, diyabetin en yaygın görülen kronik komplikasyonlarından olup sinir sisteminin farklı bölümlerini etkileyebilir. Diyabetik nöropatiler, çeşitli klinik bulgularla seyreden heterojen bozukluklardır.

Tip 1 diyabetiklerde tanıdan 5 yıl sonra, Tip 2 diyabetiklerde ise tanıdan itibaren başlamak suretiyle, her yıl nöropati taraması yapılması önerilmektedir [1].

İyi glisemik ve metabolik kontrolle diyabetik nöropatinin gelişiminin önlenmesi, geliştiyse erken tanı ve uygun tedavi önemlidir.

Diğer nöropati nedenlerinin dışlanması sonrasında, diyabetik hastalarda sinir disfonksiyonuna bağlı semptom veya bulguların saptanmasıyla tanı konur.

Diyabetik nöropatilerin sınıflandırılması Tablo 2.6'da gösterilmiştir [1].

Tablo 2.6. Diyabetik nöropatilerin sınıflandırılması

A. Diffüz Nöropatiler
- Distal simetrik sensoriyel polinöropatiler - Otonom nöropatiler <ul style="list-style-type: none">· Kardiyovasküler (azalmış kalp hızı değişkenliği, dinlenme taşikardisi, ortostatik hipotansiyon)· Gastrointestinal (diyabetik gastroparazi, diyabetik enteropati (ishal), kolon hipomotilitesi (kabızlık))· Ürogenital (diyabetik sistopati (nörojenik mesane), erektil disfonksiyon, kadın cinsel işlev bozukluğu)· Sodomotor disfonksiyon (distal hipohidroza/anhidroz)· Hipogliseminin farkına varamama· Pupiller disfonksiyon
B. Mononöropatiler (fokal nöropatiler)
- İzole kraniyal veya periferik mononöropatiler - Mononeuritis multipleks
C. Radikülopati veya poliradikülopatiler

DR ve DN olduğu gibi, HbA_{1c} düzeyleri de diyabetik nöropati için risk faktörleridir. Diğer yandan daha yüksek toplam ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve trigliserit düzeyleri, daha yüksek vücut kitle indeksi, daha yüksek von Willebrand faktör düzeyleri, BAE oranı, hipertansiyon ve sigara içme gibi metabolik risk faktörlerinin tümü nöropatinin kümülatif insidansı ile yakından ilişkili bulunmuştur [41-42].

Son yapılan çalışmalarda diyabetik nöropatinin gelişimi için çeşitli mekanizmalar ortaya çıkmıştır. Bunlar içinde polioliol yolu, ileri glikasyon son ürünleri yolu, inflamasyon, heksosamin yolu, protein kinaz C yolu, Poli (ADP-riboz) polimeraz yolu ve oksidatif stresin diyabetik nöropatiye yol açan patolojik süreçlerde rol oynayabileceğini öne sürmüştür [43].

Hiperglisemi polioliol yolunu aktivasyonuna neden olur Enzimatik olmayan glikasyon ve oksidatif hasar birlikte veya bağımsız olarak hareket ederek sinir dokusunu veya besleyici damar dokusunu direkt etkileyerek diyabetik nöropatiye neden olabilir [44,45].

Diyabetik nöropati saptanan hastalar, sistematik bir yaklaşımla tedavi edilmelidir. Glisemik ve metabolik kontrol sağlanmalı, ayak bakımını içeren diyabet eğitimi verilmeli, ağrı tedavisi yapılmalıdır.

2.3.2.2. Makrovasküler komplikasyonlar

Makrovasküler hastalıklar, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı lezyonları dahil olmak üzere büyük kan damarlarını etkiler [46]. Bu komplikasyonlar diyabetli hastaların yaklaşık olarak %20 ila %30'unda görülür ve Tip 2 diyabetin morbidite ve mortalite oranına önemli ölçüde katkı sağlar [47-48].

Makrovasküler komplikasyonların en temel patolojik mekanizmasının vasküler endotelde bir hasarlanma olduğu varsayılmaktadır. Bunun yanında, bozulmuş trombosit fonksiyonu, diyabetik makrovasküler komplikasyonların gelişimi ve ilerlemesiyle ilişkili olan tromboz ve ateroskleroz ilerlemesi riskini artırabilmektedir [49].

Hiperglisemi, obezite, insülin direnci ve diğer faktörler, NO'yu inaktive edici etkileriyle NO aktivitesini düşüren değişik patojenik yollar aracılığıyla ROS üretimini artmasına neden olur. NO, endotel hücre fonksiyonunun sürdürülmesinde gerekli bir moleküldür; bu sebeple, insülin direnci ve obezite, NO aktivitesinin azalması nedeniyle endotel disfonksiyonuna ve bir süre sonrada aterosklerotik değişikliklere yol açar [50].

Bunun dışında, çeşitli araştırmalar, özellikle koroner arter hastalığı (KAH) olmak üzere makrovasküler komplikasyonların artan riskinin NAFLD ile yakından ilişkili olduğunu bulmuştur [51-53].

2.3.2.2.1. Kardiyovasküler hastalık

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) en önemli morbidite ve mortalite nedeni olup ölümlerin %70'inden fazlasını oluşturur [54]. Tip 2 diyabetlilerde, özellikle koroner arter hastalığı (KAH) riski nondiyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir [1].

İskemik kalp hastalığı, koroner kalp hastalığı (KKH), aterosklerotik kalp hastalığı ve aterosklerotik CVD olarak da bilinen CAD, stabil angina pectoris, kararsız angina pectoris, miyokard enfarktüsü (kalp krizi olarak da bilinir) ve ani kardiyak ölümle kendini gösteren bir kardiyovasküler hastalık türüdür [55].

Dünya genelinde, koroner kalp hastalığı Tip 2 diyabetli tüm bireylerin yaklaşık %32,2'sini etkiler [56]. Ek olarak, DM, KAH riskinin artmasıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir, böylece diyabetli hastalar, daha önce miyokard enfarktüsü geçirmiş olmalarına bakılmaksızın, diyabetli olmayanlara kıyasla 7 yıllık miyokard enfarktüsü geçirme riskinde önemli ölçüde daha yüksek bir risk durumuna sahiptir [57-58].

Diyabetli hastalar için kardiyovasküler (KV) risk faktörlerinin kontrolünü sağlamak, ASKVH'nın önlenmesi veya geciktirilmesinde hayati öneme sahiptir. Özellikle, birçok risk faktörünün aynı zamanda kontrol altına alınması, sağlık açısından önemli faydalar sağlamaktadır.

2.3.2.2.2. Serebrovasküler hastalık

SVH, Tip 2 diyabetli bireylerin %20 ila %40'ını etkiler ve dünya çapında önde gelen bir ölüm ve ciddi morbidite nedenidir [59].

SVH, serebral damarları ve serebral dolaşımı etkileyen bir dizi tıbbi patolojiyi kapsar ve önemli bir tezahür olarak inme ile karakterizedir. İskemik veya hemorajik SVH olarak sınıflandırılabilir.

Yaş, sigara içme, obezite, hipertansiyon, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HbA1c, vasküler hastalık öyküsü, kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyonun birden fazla araştırmaya dayanarak CeVD ile ilişkili olduğu bilinmektedir [60-61].

Son kanıtlar, mikrobiyotanın felç başlangıcında önemli bir rol oynadığını göstermiştir [62].

Araştırmalarda ortaya çıkan risk faktörlerinin SVH oluşumunu etkileme mekanizmaları farklıdır ve tam olarak anlaşılmamıştır. Ama genel olarak ortak nokta bu mekanizmaların endotel disfonksiyonun neden olarak belirgin olarak aterosklerozun başlangıç süresini azaltabilmesidir [63-64]. Ateroskleroz, SVH gelişiminin ana nedenidir ve bununla ilişkili CeVD patogenezi karmaşık ve çok faktörlüdür.

2.3.2.2.3. Periferik arter hastalığı

PAH, aorta, koroner arterler ve intrakraniyal arterler dışındaki tüm arterleri etkileyen durumlar olarak tanımlanmakta olup diyabetli hastalarda PAH riski 2 kat artmıştır [1].

Alt ekstremitte arteriyel hastalığı diyabetin sık görülen bir vasküler komplikasyonu olup progresif daralmaya bağlı intermitan klodikasyon, istirahatatta ağrı, ülserasyon ve gangrene kadar giden klinik spektruma sahiptir.

Diyabetli bireylerde PVD gelişimi için sigara içme, obezite, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve dislipidemi dahil olmak üzere çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır [65-66].

Diyabetli bireylerde PVD riskinin artmasına ilişki kurulan diğer faktörler arasında diyabetin süresi, hiperglisemi derecesi, artan yaş, erkek cinsiyeti, yükselmiş serum lipoprotein düzeyleri, insülin direnci, yükselmiş serum fibrinojen düzeyleri, mikroalbüminüri ve hücreler arası yapışma moleküllerinin artmış düzeyleri yer almaktadır [67].

Diyabette PAH gelişimi ve progresyon mekanizması, vasküler inflamasyon teşviki yoluyla damar duvarındaki bozukluklar, endotel hücre disfonksiyonu, kan hücrelerindeki anormallikler ve hemostazı etkileyen faktörler dahil olmak üzere diğer makrovasküler komplikasyonların mekanizmasına benzerlik göstermektedir.

Alt ekstremitte arteriyel hastalık taraması için ayak bileği-brakial basınç indeksi (ABİ) kullanılmaktadır. Tipik veya atipik alt ekstremitte semptomları olan hastalarda ilk basamakta bu yöntem önerilir.

ABİ ≤ 0.90 olması alt ekstremitte arteriyel hastalık düşündürür. Bununla birlikte diyabetli hastalarda tanısal değerinin daha düşük olduğu bilinmelidir [1].

Semptomu olmayan diyabetli hastalarda ABİ ile tarama yapılması tartışmalıdır. 50 yaş üstü tüm diyabetlilerde ve 50 yaş altında olup PAH için ek risk faktörü (sigara, HT, dislipidemi, diyabet süresi >10 yıl) olanlarda semptom olmasa da ABİ ile tarama öneren ekoller olmakla birlikte tedavi ve klinik sonlanım üzerinde etkisi olmadığı için rutin kullanımını önermeyen ekoller de vardır [1].

2.4. Glisemik Hedefler

Diyabetik hastalarda belirlenen glisemik hedefler hastanın yaşam kalitesini arttırmaya, diyabete bağlı komplikasyon oluşumunu engellemeye ve bunun için gerekli olan tedavi yönetimini belirlemeye katkı sağlamaktadır.

Genel kabul gören önerilere göre erişkin diyabetliler için glisemik hedefleri Tablo 2.7’de gösterilmiştir [1].

Tablo 2.7. Erişkin diyabetliler için glisemik hedefler

	Hedef
Hba1c	≤%7
APG ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dl
2. saat PPG	<160 mg/dl

APG: açlık plazma glukozu, **PG:** plazma glukozu, **PPG:** postprandiyal plazma glukozu

Glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Yaşam beklentisi düşük, diyabet süresi uzun, tekrarlayan ciddi hipoglisemi atakları, eşlik eden mikro ve makrovasküler komplikasyonları veya eşlik eden diğer hastalıklar var ise ya da diyabet kontrolü uzun süredir kötü ise daha esnek glisemik kontrol hedefleri tercih edilmelidir [1].

Yaşlılar veya yaşam beklentisi kısa olan hastalar

Glisemik kontrol hedeflerinin belirlenmesinde hastanın kronolojik yaşının ötesinde yaşam beklentisi de dikkate alınmalıdır:

- Yaşam beklentisi >15 yıl ve majör komorbidite yok ise HbA1c
- Yaşam beklentisi 5-15 yıl ve orta derecede komorbidite var ise HbA1c
- Yaşam beklentisi <5 yıl ve majör komorbidite var ise HbA1c <%8,0-8,5 (64-69 mmol/mol) olarak hedeflenebilir [1].

2.5. Diyabetik Ayak Yarası

Vücut ağırlığımızı üzerinden taşıyan ayaklarımız gerek travmaya gerekte enfeksiyonlara yatkın organlarımızdır.

Diyabetik ayak ülseri, genellikle ayağın plantar kısmında bulunan bir ülserasyon olarak görülen, kontrolsüz ve uzun süreli diyabetin zayıflatıcı ve önemli bir klinik durumudur. Diyabetli hastaların en uzun süre hastanede kalış nedenidir.

Ayağında yeni ülser saptanan diyabetlilerde ölüm riskinin yaklaşık 2.5 kat arttığı gösterilmiştir. Diyabetik ayaklı olgularda 1. yıl mortalite oranı %10'lara, 5 yıllık mortalite %50-70'lere ulaşmaktadır [1].

2.5.1. Epidemiyoloji

Dünya çapında, yaklaşık 18,6 milyon diyabetli kişi her yıl ayak ülseri geliştirir [73].

Diyabetik ayak ülseri olan kişilerin yaklaşık %20'si, minör (yani ayağın bir kısmı) veya majör (yani ayağın üstünden) alt ekstremitte amputasyonu geçirir [68]. Enfeksiyon ve ilerleyici kangren, alt ekstremitte amputasyonunun birincil nedenleridir [69]. Diyabetik ayak ülselerinin yaklaşık %50'si enfekte olur [70,71].

Diyabetik ayak ülseri olan kişilerin yaklaşık %20'sinin hastaneye yatırılması gerekir ve hastaneye yatırılan hastaların %15 ila %20'si alt ekstremitte amputasyonu geçirir [70-72].

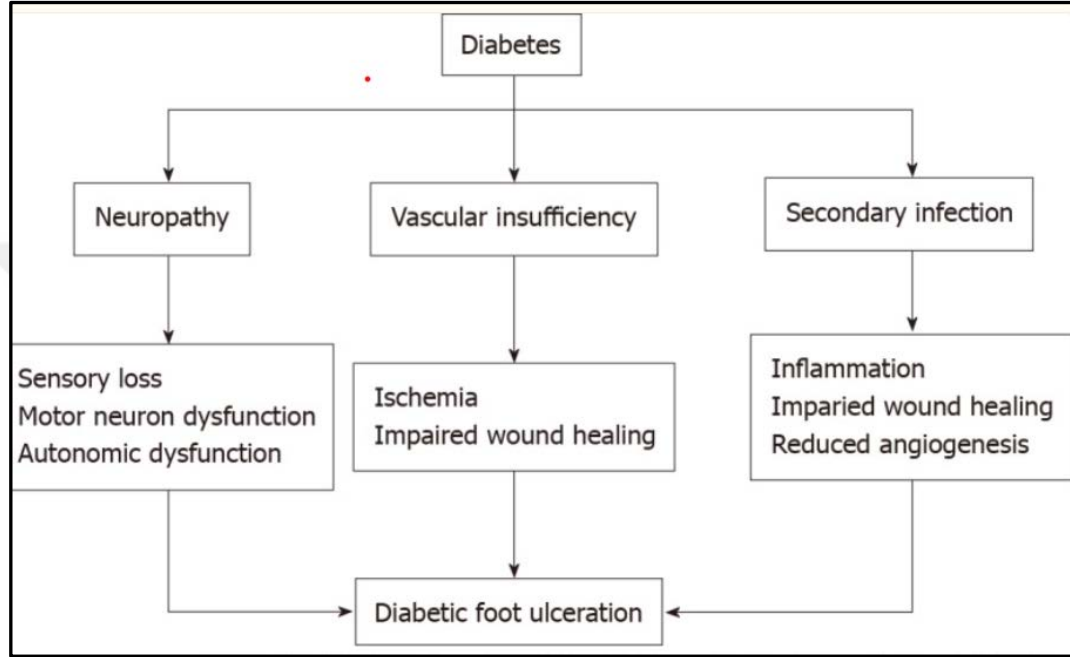
Dünya çapında, her yıl yaklaşık 1,6 milyon amputasyon gerçekleşir. Bunların yaklaşık %33'ü majör amputasyonlardır [73,74].

Türkiye Cumhuriyeti Sosyal Güvenlik Kurumu verileri incelendiğinde; toplam sağlık harcamalarının %22,6'sının diyabet için yapıldığı görülmektedir. Diyabetle ilişkili harcamaların %73'ü bu hastalığın komplikasyonları için yapılmaktadır. Diyabete bağlı komplikasyonlar için yapılan harcamaların da %30-16'sı diyabetik ayakla ilişkili harcamalardır [75].

2.5.2. Fiziopatoloji

DFU'nun patolojik mekanizmaları bir üçlü olarak tanımlanmaktadır. Bu üçlü nöropati, vasküler yetersizlik ve ayağın travmasına bağlı sekonder enfeksiyonu içerir [76]. Resim 2.2'de gösterilmiştir.

Diyabetik ayak ülserleri: sadece nöropatik (%35), sadece iskemik (%15) ve karışık nöroiskemik (%50) olmak üzere üç tipe ayrılmaktadır [1].



Resim 2.2. DFU'nun patolojik mekanizmaları

2.5.2.1. Diyabetik nöropati

Diyabetik nöropati, periferik, motor ve otonomik nöronal hasardan meydana gelen kompleks bir polinöropatidir [78].

Duyusal nöropati: Duyusal nöropati, ağrı, sıcaklık ve propriosepsiyon duyusu kaybına (koruyucu duyu kaybı) yol açar; ayak fark edilmeyen küçük travmalara açık hale gelir ve yürüme bozukluğuna neden olur. Duyu kaybı sebebiyle pre-ülseratif lezyonların veya küçük yaraların fark edilememesi tanıda gecikmeye ve tekrarlayan travmalarla ülser oluşumuna neden olur [1].

Duyusal nöropati tipik bir şekilde distalde başlar, proksimale doğru ilerler ve simetrikdir. Genellikle 'çorap-eldiven' dağılımı olarak tanımlanır [77].

Diyabetik ayak etiolojisinde en sık neden duyusal nöropatidir [79].

Motor nöropati: Motor nöropati, kas kaybına sebep olur, bu da sıklıkla ekstansör kasları etkiler ve ekstansör fleksör kaslardaki denge kaybı, ayak deformitelerine (ekinus deformitesi, pençe ayak), anormal yürüyüşe ve dolayısıyla anormal basınç dağılımına yol açar ve yeni basınç noktalarını ülserasyona eğilimli hale getirir [1].

Eklem hareketlerinde oluşan kısıtlılık da deformite oluşumuna ek olarak katkıda bulunur. Ayaktaki deformiteler ile değişen yük dağılımının oluşturduğu tekrarlayan biyomekanik travmalar, özellikle metatars başları altında yerleşimli kallus (nasır) gelişimine sebep olur. Kallus gelişimi, yumuşak doku hasarı ve enfeksiyon açısından ciddi bir risk oluşturur. Kallus altındaki yumuşak dokuda zamanla kanama ve iskemiye bağlı ülserler gelişir ve tablo, kronik ayak ülserine ilerler [1].

Kas atrofisi, ayak deformitesi (Charcot artropatisi, pençe ayak, pes kavus, halluks valgus) ve yürüyüş bozuklukları, miyelinli liflerin kaybından kaynaklanan motor nöropatiden kaynaklanır [80].

Charcot artropatisi, nöropatisi olan hastaların %13'ünde gelişir. Kemik yıkımı ve eklem çökmesi nedeniyle kırıklara, çıkıklara ve kırık çıkıklarına neden olarak derin deformiteye ve plantar ayakta rocker-bottom görünümüne neden olabilir [81,82].

Otonom nöropati: Alt ekstremitedeki otonomik nöropati, ayakta azalmış vazokonstriksiyon cevabına ve aşırı sıcaklığa neden olur. Üstelik, ter bezlerinin bozulmuş nöronal kontrolü terlemeyi azaltır (anhidrozu), çatlak veya nasır oluşumuna meyilli kuru cilde yol açar ve ayak yarası geliştirme riskini artırır [83,84].

2.5.2.2. İskemi

Yukarıda bahsedilen ülserasyon risk faktörleriyle birlikte, vasküler oklüzif hastalığın varlığı amputasyon riskini artırır. Vasküler hastalık, uzun süredir diyabeti olan bireylerde yaygın bir bulgudur. Vasküler yetersizlik tek başına genellikle ülserasyonun birincil nedeni olmasa da yetersiz perfüzyon ülser iyileşmesini engelleyerek daha fazla doku nekrozuna ve enfeksiyonu temizleyememeye yol açabilir [77].



2.5.2.3. Enfeksiyon

Diyabetik ayak enfeksiyonunun doğası, komplike olmayan selülitte uzuv ve yaşamı tehdit eden nekrotizan fasit kadar ilerleyebilir. Zayıf glisemik kontrol aralıkları invaziv doku enfeksiyonunun gelişimini kolaylaştıran bozulmuş lökosit aktivitesi ve tamamlayıcı işlevi ile immünolojik işlev bozukluğuna neden olur. Hasarlı veya yetersiz perfüze olmuş cilt ve yumuşak dokuların varlığında, fasyaya derinlemesine hızlı bakteri penetrasyonu meydana gelebilir ve bu da ayağı tehdit eden bir enfeksiyon ve sepsis oluşturur [85].

Polimikrobiyal (stafilokokla, streptokoklar, enterokoklar, *Escherichia coli* ve diğer Gram-negatif bakteriler) enfeksiyonlar yaygındır, ayrıca antibiyotik dirençli bakteri suşlarının, özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'un varlığı da yaygındır - vakaların %30 ila %40'ında bulunur [85].

2.5.2.4. Diyabetik ayak gelişiminde moleküler mekanizmaların rolü

Üçlüye ilave olarak, bozulmuş yara iyileşmesinin DFU ilerlemesinin temel bir yolu olduğu belirlenmiştir [86].

Önemlisi, DFU bölgesindeki moleküler değişiklikler, açıkça görüntülenen doku anormalliklerinden önce gelir [87].

Normalde, yaralar hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenmeyi içeren birkaç iyileşme aşamasından geçer. Yara iyileşmesinin erken aşamalarında, nötrofiller normalde nötrofil ekstrasellüler tuzakları (NETosis) olarak bilinen bir süreçte yabancı patojenleri öldürmek için granüler moleküller salgılar [88].

Fakat, diyabetik bir mikro çevrede, NETosis düzensiz hale gelir ve proinflamatuvar bir kaskad ve yara iyileşmesini gecikmesine neden olan sitokin ve süperoksitin aşırı üretimine neden olur [89,90].

Ayrıca hiperglisemi, temel proteinlerde yapısal ve işlevsel değişikliklere neden olan ileri glikasyon son ürünler (AGE)'lerin oluşumunu indükler [91]. Özellikle, AGE'ler normoglisemik koşullarda normalde minimal düzeyde ifade edilen ileri glikasyon son ürünleri (RAGE) reseptörüne bağlanabilir [92]. Bu da nükleer faktör kappa-B'yi (NF-κB) aktive eder. Sonuç olarak, sitokin salınımı,

inflamasyonu uzatan ve apoptozu destekleyen kendi kendini idame ettiren bir kaskad ile güçlendirilir [93].

Genel olarak, hiperglisemi, büyük ölçüde sitokin salınımının, NETosisin ve AGE üretiminin düzensizliğinden dolayı proinflamatuvar bir ortam indükler [94].

İnflamasyonla birlikte, ekstrasellüler matriksin (ECM) önemli değişiklikleri de iyileşmeyen DFU'nun devam etmesinde mühim bir rol oynar. Normal yara iyileşmesi vakalarında, kollajen ve fibrin gibi ECM proteinlerinin üretimi ve bozunumu sıkı bir şekilde düzenlenir [95]. Kollajen, yumuşak doku ECM'sinin büyük bir kısmını oluşturur ve bu sebeple, kollajen metabolizmasındaki anormalliklerin yara iyileşmesi üzerinde önemli sonuçları vardır. Özellikle, matris metalloproteinazlar (MMP'ler) olarak bilinen kollajeni parçalayan enzimler hiperaktif hale gelir ve bunun sonucunda kollajen içeriği azalmış, oldukça proteolitik bir ortam oluşur [96,97]. Genel olarak, ECM düzensizleşir ve yara iyileşmesini desteklemek için yetersiz kalır. Yükselmiş MMP aktivitesinin yanı sıra, AGE'lerin birikmesi fibroblast büyüme faktörünün (FGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü-beta'nın azalmasına neden olur [98,99]. Bunun, fibroblast apoptozunun indüksiyonu *yoluyla* kollajen içeriğini azaltma konusunda benzer bir etkisi vardır [100].

Son olarak, bozulmuş anjiyogenez, diyabetik yara iyileşmesinin bozulmasında önemli bir rol oynar.

Anjiyogenez, genellikle yara iyileşmesinin proliferatif fazında meydana gelir ve hem granülasyon dokusunun oluşumundan hem de yaraya besin ve oksijen taşınmasından sorumludur [101].

DFU, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) 20 ve FGF-2 gibi anjiyojenik büyüme faktörlerinde bir azalma vardır. Esasen, VEGF anjiyogenezi başlatır ve endotelial hücre proliferasyonunu aracılık ederken, FGF-2, ECM'den yeni kan damarlarının göçünü kolaylaştırır [102-104].

VEGF ve FGF-2 ekspresyonu tehlikeye girdiğinde, yara iyileşmesi azalır. Dahası, endotelial progenitör hücreler (EPC'ler), VEGF ve FGF dahil olmak üzere proanjiyojenik faktörlerin ve reseptörlerin ekspresyonları olarak suçlanmıştır [105].

Tip 2 diyabetli hastalarda, AGE birikimine atfedilen EPC'lerin fonksiyon ve sayısındaki eksiklik gösterilmiştir [106,107].

Genel olarak, EPC'lerin ve dolaşımdaki büyüme faktörlerinin işlev bozukluğu, anjiyogenezi bozarak DFU'nun gelişimine ve ilerlemesine önemli ölçüde katkıda bulunur.

2.5.3. Diyabetik Ayak Sınıflandırması

DFU'nun gelişimiyle ilişkili olan birçok faktör mevcut olup, örneğin diyabetin karmaşık süreci ve komplikasyonları, çeşitli derecelerde nörolojik anormalliklere ve vasküler hasara (nöropati ve PAD olarak bilinir) yol açabilir [108].

Ülser oluşmasından sonra, iyileşmeyi etkileyen faktörler daha kompleks olabilir ve zaman içinde farklı aşamalarda farklı faktörler baskın olabilir. Bu sebeple, bu ilişkili faktörler hastalığın şiddetine ve iyileşme süresine bağlı olarak farklı roller oynar, görünüşte aynı semptomlar için farklı teşhis ve tedaviler gerektirir ve küratif etkide farklılıklara sebep olur [109].

Bu koşullarda, DFU lezyonlarını tanımlamak için sınıflandırma ve puanlama kriterleri, klinik olarak tanınan ve yaygın olarak kullanılan bir şekilde biçimlendirilmelidir; bu, DFU'nun farklılıklar temelinde karakterizasyonuna izin verecek ve tedavi veya bakım programları için önerileri kolaylaştıracaktır. Sınıflandırma ve puanlama sistemlerinin farklı hedef kitleleri ve hedefleri göz önüne alındığında, şu ana kadar evrensel olarak kabul görmüş bir sistem yayınlanmamıştır [110].

Birçok sınıflama sistemi, yaranın boyutu ve özelliklerine (boyut, derinlik, iskemi ve enfeksiyon gibi) göre puanlama kriterleri belirleyerek lezyonun karakterizasyonuna olanak tanıırken, nöropati ve periferik arter oklüzif hastalığı gibi risk faktörleri klinik müdahaleler veya önleyici rehberlik gerektiğinde dahil edilir [111].

2.5.3.1. Meggitt-Wagner sistemi

Meggitt tarafından 1976'da tanımlanan ve Wagner tarafından 1979'da yaygınlaştırılan bu sistem, bir zamanlar en yaygın kullanılan sistemdi [112].

Esas olarak ülserin derinliğini ve doku nekrozunun derecesini kapsayan altı dereceli bir sınıflandırma sistemidir [113].

Tablo 2.8. Diyabetik ayak ülserlerinde Wagner sınıflaması

Evre 0	Sağlam deri ile birlikte kemik çıkıntısı ve/veya kallus oluşumu (ülserasyon için riskli)
Evre 1	Derin dokulara yayılımı olmayan yüzeysel ülser
Evre 2	Tendon, kemik, ligaman veya eklemleri tutan derin ülser
Evre 3	Abse ve/veya osteomyeliti içeren derin ülser
Evre 4	Parmakları ve/veya metatarsları tutan gangren
Evre 5	Kurtarılamayacak düzeyde ve amputasyon gerektiren topuk veya ayağın bütünüünün gangreni

Kaynak: Wagner FW Jr. Foot Ankle. 1981; 2(2): 64-122

2.5.3.2. Teksas Üniversitesi sınıflandırma sistemi

Teksas Üniversitesi (UT) tarafından önerilen sınıflandırma sistemi, ülser derinliğini yatay olarak ve enfeksiyon ve iskemi durumunu dikey olarak değerlendiren 4×4 matris kullanarak DFU'nun bazı yaygın klinik sinyallerini ve semptomlarını dikkate alır [114,115]. Tablo 2.9'da gösterilmiştir [1].

Hastaları, ülser derinliğini ayırt etme öncülünde enfekte veya iskemik olmalarına bağlı olarak dört kategoriye ayırmayı amaçladığından, UT sistemi, ülser durumunu basitçe sınıflandıran Meggitt-Wagner sisteminden daha fazla amputasyonu tahmin etmede yardımcıdır [115,116].

Tablo 2.9. DFU'nun yaygın klinik sinyallerini ve semptomlarının sınıflandırılması

Evre	Derece			
	0	1	2	3
	Pre- veya post-ülseratif lezyon (tamamen epitelize olmuş)	Yüzeysel ülser (tendon, kapsül veya kemiği tutmamış)	Derin ülser (tendon veya kapsüle penetre olmuş, ancak kemik/eklem tutulumu yok)	Kemik ve eklemleri tutmuş ülser
A	Enfeksiyon yok, iskemi yok	Enfeksiyon yok, iskemi yok	Enfeksiyon yok, iskemi yok	Enfeksiyon yok, iskemi yok
B	Enfeksiyon var	Enfeksiyon var	Enfeksiyon var	Enfeksiyon var
C	İskemi var	İskemi var	İskemi var	İskemi var
D	Enfeksiyon var, iskemi var	Enfeksiyon var, iskemi var	Enfeksiyon var, iskemi var	Enfeksiyon var, iskemi var

2.5.3.3. Boyut (alan, derinlik), sepsis, arteriyopati, denervasyon sistemi

Boyut (alan, derinlik), sepsis, arteriyopati ve denervasyon [S(AD)SAD] sistemi 1999'da önerildi ve esas olarak klinik denetimler için tasarlandı [117].

Sistem ilk olarak 2004'te doğrulandı ve ülserlerin prospektif araştırmalar için sınıflandırılmasını daha da iyileştirmek amacıyla, UT sisteminde eksik olan bazı kriterler daha sonra dahil edildi [118].

Bu sistem, şiddete göre 0-3 derecelerinde puanlanan beş öğeyi içerir, yani boyut (alan, derinlik), enfeksiyon (sepsis), iskemi (arteriyopati) ve nöropati (denervasyon) ve ezberlemeyi ve özellik genellemesini kolaylaştırmak için kısaltmalar kullanır [119]. Tablo 2.10'da gösterilmiştir.

Dört evrelemesi bulunan bu sınıflandırmada enfeksiyon tanımı yeterli olmadığı için günlük kullanımda fazla kabul görmemektedir.

Tablo 2.10. Boyut (alan, derinlik), sepsis, arteriyopati, denervasyon sistemi

Derece	Alan	Derinlik	Sepsis	Arteriyopati	Denervasyon
0	Cilt sağlam	Cilt sağlam	Hiçbiri	Pedal atımları mevcut	Pin pricks sağlam
1	<1 ^{cm2}	Yüzeysel (cilt ve deri altı dokusu)	Yüzey	Pedal atımları azaldı veya bir tanesi eksik	Pin pricks azaldı
2	1-3 ^{cm2}	Tendon, periosteum, eklem kapsülü	Selülit	Her iki pedal darbesinin de yokluğu	Pin pricks yok

3	> 3 cm ²	Kemik veya eklem boşluğu	Osteomyelit	Kangren	Charcot
---	---------------------	--------------------------	-------------	---------	---------

2.5.3.4. Alan, iskemi, nöropati, bakteriyel enfeksiyon, derinlik sistemi (SINBAD)

[S(AD)SAD] sınıflandırma istemi modifiye edilerek, yara bölgesinin de sonucu etkileyebileceği düşünülerek oluşturulan SINBAD (Site, Ischemia, Neuropathy, Bacterial Infection, Depth) sınıflandırması sıfırdan altıya kadar olan skorlama ile daha kolay uygulanabilir bir değerlendirme sağlamaktadır.

Değiştirilmiş sistem basittir ancak yeterince sağlamdır ve rutin klinik muayeneler dışında uzman ekipmana ihtiyaç duyulmadan gerekli bilgilerin toplanmasına olanak tanır [120].

IWGDF 2023 kılavuzu da öncelikli yara sınıflandırma sistemi olarak SINBAD'ın kullanımını önermektedir (Tablo 2.11) [1].

Tablo 2.11. SINBAD yara sınıflandırma sistemi [1]

Kategori	Tanım	SINBAD Skoru
Bölge	Ayak ön kısım	0
	Ayak orta ve arka kısım	1
İskemi	Ayak kan akımı normal-en azından nabızlardan biri alınıyor	0
	Ayak kan akımının azalmasına ait klinik bulgu var	
Nöropati	Koruyucu his normal	0
	Koruyucu his kaybı ar	1
Bakteriyel enfeksiyon	Yok	0
	Var	1
Yara yüzey alanı	< 1 cm ²	0
	> 1 cm ²	1
Yara derinliği	Yara deri ve deri altı dokuda sınırlı	0
	Yara kas, tendon veya daha derine ulaşmış	1
Maksimum toplam skor		6

2.5.3.5. IWGDF/IDSA sınıflandırması

Tablo 2.12. IWGDF/IDSA sınıflandırması

Enfeksiyonun klinik sınıflandırması, tanımlar	IWGDF/IDSA Sınıflandırması
Sistemik veya lokal enfeksiyon belirtileri veya bulguları yok	1/Enfekte olmamış
Enfekte: Aşağıdaki maddelerden en az ikisi mevcut: <ul style="list-style-type: none">• Lokal şişlik veya sertleşme• Yaranın etrafında eritem $>0,5 <2$ cm• Lokal artan sıcaklık• İrinli akıntı - Cildin iltihabi yanıtının başka bir nedeni yok (örneğin travma, gut, akut charcot nöro-artropatisi, kırık, tromboz veya venöz staz)	2/Hafif
Sistemik bulgusu olmayan ve aşağıdakileri içeren enfeksiyon: <ul style="list-style-type: none">• Yara kenarından ≥ 2 cm ^b uzanan eritem ve/veya• Ciltten ve deri altı dokulardan daha derin dokular (örneğin tendon, kas, eklem ve kemik) ^c - Osteomyelit varlığı	3/Orta “(0)” ekleyin
Aşağıdakilerden ≥ 2 'si ile ortaya çıkan, sistemik belirtilerle (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu [SIRS]) ilişkili herhangi bir ayak enfeksiyonu: <ul style="list-style-type: none">• Sıcaklık, $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$• Kalp atış hızı, >90 atım/dakika• Solunum hızı, >20 nefes/dakika veya $\text{PaCO}_2 <4,3$ kPa (32 mmHg)• Beyaz kan hücresi sayısı $>12.000/\text{mm}^3$ veya >10 <i>olgunlaşmamış</i> (bant) formlar - Osteomyelit varlığı	4/Şiddetli “(0)” ekleyin

Ek olarak lezyonu perfüzyon, yaygınlık, derinlik, enfeksiyon ve duyu kaybı açısından değerlendiren PEDIS (perfusion, extent, depth, infection, sensation) sınıflaması da kullanılabilir.

2.5.4. Hastaneye Yatış veya Ayaktan Tedavi Kararının Verilmesi

Sınıflandırma sistemleri genellikle hastanın prognozu ile korelasyon gösteren bulgular vermesi sebebiyle, sınıflandırmadan yüksek-kötü puan alan hastaların hastaneye yatış gereksinimleri daha fazla olmaktadır.

Hastanın yatışı açısından en fazla önem taşıyan sınıflandırma sistemleri PEDİS ve IDSA sınıflandırma sistemleridir [121,122].

DFI'li bir hastayı hastaneye yatırma kararıyla ilgili olarak, IWGDF/IDSA enfeksiyon sınıflandırma sistemi bu kararı bilgilendirmek için risk sınıflandırmasını kolaylaştırır [123].

Hastaneye yatırma pahalı ve sınırlı bir kaynaktır ve hastayı büyük rahatsızlığa ve potansiyel hastane risklerine maruz bırakabilir. Ancak DFI'li birçok hastanın hastaneye yatırılmasına gerek olmasa da, bazılarının kesinlikle yatırılması gerekir.

Zamanında ve etkili yönetim sağlamak için ciddi ayak enfeksiyonu olan tüm kişilerin yanı sıra, özellikle periferik arter hastalığı gibi önemli eş zamanlı hastalıklarla ilişkili orta düzeyde enfeksiyonu olan kişilerin hastaneye yatırılması düşünülmelidir.

Daha ciddi bir diyabetle ilişkili ayak enfeksiyonuna (DFI) işaret eden özellikler ve hastaneye yatış için olası endikasyonlar Tablo 2.13 ve 2.14'de gösterilmiştir [123-126].

Dikkat çekici bir şekilde, osteomyelit varlığı mutlaka hastaneye yatmayı gerektirmez, çünkü bu hastaların çoğu klinik olarak stabildir ve oral antibiyotik ajanlarla tedavi edilebilir.

Hastaneye yatış, intravenöz antibiyotik tedavisi gerektiren, önemli düzeyde ilişkili yumuşak doku enfeksiyonu olan, özel tanı testleri gerektiren veya acil cerrahi tedavi gerektiren hastalarda (en azından başlangıçta) tercih edilebilir.

Hafif enfeksiyonu olan hastaların neredeyse tamamı ve orta düzeyde enfeksiyonu olan ancak herhangi bir önemli ilgili morbiditesi olmayan birçok hasta ayakta tedavi edilebilir.

Tablo 2.13. Diyabet kaynaklı daha ciddi bir ayak enfeksiyonuna işaret eden bulgular

Yaraya özgü
<p>Yara: Deri altı dokulara (örneğin fasya, tendon, kas, eklem veya kemik) nüfuz eder</p> <p>Selülit: Yaygın (>2 cm), ülserasyondan uzak veya hızla ilerleyen (lenfanjit dahil)</p> <p>Lokal belirtiler/semptomlar: Şiddetli inflamasyon veya sertleşme, çıtırtı, bül, renk değişikliği, nekroz veya kangren, ekimoz veya peteşi ve yeni anestezi veya lokalize ağrı</p>
Genel
<p>Klinik sunum: Akut başlangıçlı/kötüleşen veya hızla ilerleyen</p> <p>Sistemik: Ateş, titreme, hipotansiyon, konfüzyon ve hacim kaybı</p> <p>Laboratuvar testleri: Lökositoz, yüksek C-reaktif protein veya eritrosit sedimentasyon hızı, şiddetli veya kötüleşen hiperglisemi, asidoz, yeni/kötüleşen azotemi ve elektrolit anormallikleri testleri</p> <p>Komplike özellikler: Yabancı cisim varlığı (kazara veya cerrahi olarak yerleştirilmiş), delici yara, derin apse, arteriyel veya venöz yetmezlik, lenfödem, immünosupresif hastalık veya tedavi, akut böbrek hasarı</p> <p>Başarısız tedavi: Görünüşe göre uygun antibiyotik ve destekleyici tedavi sırasında ilerleme</p>

Tablo 2.14. Hastaneye yatmayı düşünmeye yol açabilecek faktörler

<ul style="list-style-type: none">- Şiddetli enfeksiyon (yukarıdaki diyabetle ilişkili daha ciddi bir ayak enfeksiyonunu düşündüren bulgulara bakın)- Metabolik veya hemodinamik instabilite- İntravenöz tedaviye ihtiyaç var (ve ayakta tedavi için uygun değil/mevcut değil)- Ayakta tedavide mevcut olmayan tanısal testlere ihtiyaç duyulması- Şiddetli ayak iskemisi mevcutsa- Cerrahi prosedürler (küçükten daha fazlası) gerekliliği- Ayakta tedavi yönetiminin başarısızlığı- Hasta/bakıcıların sağlayabileceğinden daha karmaşık pansuman değişikliklerine ihtiyaç vardır- Dikkatli ve sürekli gözlem ihtiyacı

2.5.5. Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında Etken Mikroorganizmalar

Koagülaz negatif stafilokoklar, Corynebacterium veya sürüntü kültürlerinden elde edilen *Micrococcus* gibi deri komensalleri, tekrar tekrar veya güvenilir örneklerden üreyebilmelerine rağmen, genellikle gerçek patojenler olarak kabul edilmezler.

Birçok merkezde, *S. aureus* tek başına veya kombinasyon halinde en sık izole edilen ve muhtemelen en virülan patojendir [127].

Aerobik Gram pozitif koklar, özellikle *S. aureus* ve *Streptococcus* türleri, DFI'lardaki baskın patojenlerdir ve genellikle daha önce tedavi edilmemiş akut enfeksiyonlarda monomikrobiyal enfeksiyona neden olurlar [128-130].

S. aureus, Streptococcus, Enterococcus, Enterobacteriaceae ve *Pseudomonas* gibi çeşitli aerob tiplerini içerebilen polimikrobiyal enfeksiyonlar genellikle derin veya kronik yaralarda görülür [127-131].

Anaeroblar, daha derin ve daha kronik olan ve iskemi, nekroz, kangren veya kötü koku ile ilişkili ülserlere sahip DFI'lerde ağırlıklı olarak görülür; ancak bunların klinik önemi henüz net değildir [132].

2.5.6. Osteomyelit

Osteomyelitin tanı ve tedavisi zordur. Klinik olarak kemik açıkta ya da metal prob ile dokunulabiliyor ise osteomyelit vardır [1].

Osteomyelitleri düşündüren laboratuvar bulguları arasında yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) bulunur.

ESR, osteomyeliti yumuşak doku enfeksiyonundan ayırt etmeye yardımcı olabilir. Bir çalışmada, ESR ≥ 70 mm/saat bulunmasının, osteomyeliti mevcut olma olasılığını %81 duyarlılık ve %80 özgüllükle artırdığı bulunmuştur [133].

Diyabetik ayak enfeksiyonlarının tanısında kullanılan en yaygın görüntüleme çalışmaları düz grafi ve MRI'dır.

Direkt grafi ve MRI da görülebilen osteomyelit bulguları Tablo 2.15'de verilmiştir.

Düz grafide osteomyelitisin karakteristik bulguları arasında kortikal erozyon, periosteal reaksiyon ve skleroz bulunur [134-136].

Üç fazlı lökosit işaretli sintigrafi gibi nükleer tıp teknikleri, düz grafilere göre daha sensitif, ancak rölatif olarak daha az spesifik ve MR ile karşılaştırıldığında doğruluk oranı daha düşüktür [1].

MRI, osteomyelit için oldukça hassas ve spesifiktir ve düz X-ışınlarından ve diğer yaygın görüntüleme çalışmalarından üstündür [134-137].

Osteomyelit tanısı için altın standart, kemik biyopsi materyalinin histopatolojik ve mikrobiyolojik olarak incelenmesidir [1].

Tablo 2.15. Direkt grafi ve MRI’da görülebilen osteomyelit bulguları

Direkt grafi
Periostal reaksiyon
Kemik erozyonu ile korteks kaybı
Trabeküler paternin lokal kaybı
Yeni kemik formasyonu
Kemik sklerozu
Sekestrum
İnvolutrum
Manyetik rezonans görüntüleme
T1 kesitlerinde düşük fokal sinyal yoğunluğu
T2 kesitlerinde yüksek fokal sinyal
Yüksek kemik iliği sinyal artış diziler
Sekonder değişiklikler;
- Kortikal bozulma
- Komşu deride ülser
- Yumuşak doku kitlesi
- Sinüs traktı
- Yumuşak dokuda yangı veya ödem

2.5.7. Diyabetik Ayak Enfeksiyonları Tedavi ve Önleme Yöntemleri

2.5.7.1. Antibiyotik tedavisi

Diyabetik ayak enfeksiyonunu tedavi etmek için antibiyotik ajanı, muhtemel veya kanıtlanmış nedensel patojen(ler) ve bunların antibiyotik duyarlılıklarına; enfeksiyonun klinik şiddetine, diyabetle ilişkili ayak enfeksiyonları için ajanın etkililiğine ilişkin yayınlanmış kanıtlara, komensal floraya yan hasar dahil olmak üzere istenmeyen olay riskine, ilaç etkileşimlerinin olasılığına, ajan bulunabilirliğine ve maliyetlerine göre seçilmelidir [134].

Gerekli cerrahi müdahale, uygun metabolik kontrol ve yara bakımı ile birlikte uygun şekilde seçilmiş antibiyotik tedavisi ile çoğu DFI'yi tedaviyle ilişkili en az olası yan etki ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir [138-140].

Klinik olarak enfeksiyon bulguları varsa tedavi edilmelidir. Eğer enfeksiyon varlığı tam değerlendirilemiyor ise yarada kolonize olan mikroorganizmalar etken zannedilip boşuna tedavi verilebilir. Bu sebeple PEDİS 1, IDSA enfekte değil ve Wagner 0-1 olan yaralarda eğer enfeksiyon varlığını ispat eden başka bulgu yoksa asla antibiyotik verilmemelidir [121,141].

Hafif enfeksiyonlarda, en olası nedensel organizmalar beta-hemolitik streptokoklar ve *S. aureus* gibi gram pozitif patojenlerdir [121]. Bu hafif enfeksiyonlarda, kültür sonuçları ile dirençli organizmaları veya gram pozitif kok olmayanlar ortaya çıkarsa antibiyotik tedavisini ayarlamak için de yeterli zaman vardır [134].

Orta veya şiddetli DFI'lerin ampirik antibiyotik tedavisine yönelik öneriler Tablo 2.16'da sunulmaktadır [121].

Tablo 2.16. Orta veya şiddetli DFI'lerin ampirik antibiyotik tedavisine yönelik öneriler

Enfeksiyon şiddeti	Ek faktörler	Mevcut patojen(ler) ^b	Potansiyel ampirik rejimler ^c
Hafif	Karmaşık özellikler yok	GPC	-Yarı sentetik penisilnaz dirençli penisilin (kloksasilin) 1. kuşak sefalosporin (sefaleksin)
	β-laktam alerjisi veya intoleransı	GPC	Klindamisin; florokinolon (levo/moksi-floksasin); trimetoprim-sülfametoksazol; doksisisiklin
	Son zamanlarda antibiyotik maruziyeti	GPC + GNR	-β-laktam-β laktamaz inhibitörü (amoksisilin/klavulanat,ampisilin/sulbaktam) -Florokinolon (levo/moksi-floksasin); trimetoprim-sülfametoksazol
	MRSA için yüksek risk	MRSA	Linezolid; trimetoprim-sülfametoksazol; klindamisin; doksisisiklin, florokinolon (levofloksasin, moksifloksasin)
Orta veya şiddetli ^d	Karmaşık özellikler yok	GPC ± GNR	-β-laktam-β laktamaz inhibitörü (amoksisilin/klavulanat, ampisilin/sulbaktam) -2., 3. kuşak sefalosporinler (sefuroksim, sefotaksim, seftriakson)
	Son antibiyotik kullanım	GPC ± GNR	-β-laktam-β laktamaz inhibitörü (tikarsilin/klavulanat, piperasilin/ tazobaktam) -2., 3. kuşak sefalosporin (sefuroksim, sefotaksim, seftriakson) grup 1 karbapenem (ertapenem); (önceki tedaviye bağlıdır);
	Macerate ülser veya sıcak iklim	GNR dahil	-β-laktam-β laktamaz inhibitörü (tikarsilin/klavulanat)
		<i>Pseudomonas</i> türü	piperasilin/ tazobaktam) yarı sentetik penisilnaz dirençli penisilin (kloksasilin) + seftazidim veya siprofloksasin grup 2 karbapenem (mero/ imipenem)
	İskemik uzuv/nekroz/gaz oluşumu	GPC ± GNR ± sıkı anaeroblar	-β-laktam-β laktamaz inhibitörü1 (amoksisilin/klavulanat, ampisilin/ sulbaktam) veya β-laktam-β laktamaz inhibitörü2 (tikarsilin/klavulanat, piperasilin/ tazobaktam) - Grup 1 (ertapenem) veya 2 (mero/imipenem) karbapenem - 2. (sefuroksim)/ 3. (sefotaksim, seftriakson) jenerasyon sefalosporin + klindamisin veya metronidazol
	MRSA risk faktörleri	MRSA	Glikopeptidler (vankomisin, teikoplanin) eklemeyi veya bunlarla ikame etmeyi düşünün; III Linezolid; daptomisin; fusidik asit, trimetoprim-sülfametoksazol; doksisisiklin
	Dirençli GNR için risk faktörleri	ESBL	Karbapenem (erta/mero/imi-penem); florokinolon (siprofloksasin); Aminoglikozit (amikasin); kolistin

DFI'nin kompleks yapısı ve genellikle polimikrobiyal yapısı göz önüne bulundurulduğunda, mutlak tedavi özellikle antibiyotik yönetimi ilkelerine dayanmalıdır: mümkünse cerrahi müdahale ile enfeksiyon kaynağının kontrolü; uygun olduğunda tercihen en dar spektrumlu, en kısa süreli, en az yan etkiye sahip, en güvenli ve en ucuz yol olan ampirik antibiyotik tedavisiyle başlanması ve kültür patojenlerine dayalı ajanlarla hedefli (tercihen oral) antibiyotik tedavisine geçilmesi önerilmektedir [142].

Tedavi süresi ve şeklinin (parenteral veya oral) belirlenmesinde enfeksiyonun şiddeti, osteomyelit varlığı veya cerrahi sonrası osteomyelit için rezidü bölgenin kalıp kalmaması göz önüne alınır. Önerilen antibiyotik tedavi süreleri Tablo 2.17'de gösterilmiştir [134].

Diyabetik ayak enfeksiyonlarında yüzeysel kullanılan antibiyotiklerin etkinliği yeterli değildir.

Tablo 2.17. Önerilen antibiyotik tedavi süreleri

	Antibiyotik uygulama yolu	Süre
Enfeksiyon şiddeti (sadece cilt ve yumuşak dokular)		
Sınıf 2: Hafif	Ağız	1-2 hafta
Sınıf 3/4: Orta/şiddetli	Ağız/başlangıçta iv	2-4 hafta
Kemik/eklem tutulum var ise		
Eğer cerrahi sonrası rezidü enfekte veya ölü kemik ya da yumuşak doku kalmaz ise	Ağız/başlangıçta iv	2-5 gün
Debridman (yumuşak doku enfeksiyonu)	Ağız/başlangıçta iv	1-2 hafta
Kemik rezeksiyonundan sonra kemik kenarlarının pozitif kültürü veya histolojisi	Ağız/başlangıçta iv	3 hafta
Cerrahi yok ya da ölü kemik varsa	Ağız/başlangıçta iv	6 hafta

2.5.7.2. Cerrahi tedavi

Diyabetik ayak enfeksiyonunun cerrahi tedavisi, mümkün olduğunca distalden başlanarak ve fonksiyonel uzuv korunmasını sağlama hedefi ile kademeli bir yaklaşımla gerçekleştirilir [143,144].

Deri altı fasya altına uzanmayan ve osteomyelit veya apse içermeyen en hafif ve yüzeysel DFI konservatif olarak yönetilebilir. Şiddetli enfeksiyonda acil cerrahi gerekir ve derin plantar boşlukların kesilip drenajı, devitalize dokunun debridmanı ve bazen ayak parmağı veya kısmi ayak amputasyonu içerir. Büyük amputasyonlardan kaçınmak için her türlü çaba gösterilmesine rağmen, özellikle nekrotizan fasiit olmak üzere şiddetli, yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar için acil açık diz altı amputasyonu gerekebilir [145].

Amputasyon seviyesi, enfeksiyonun derecesi, doku canlılığı, doku perfüzyonu ve amputasyonun işlevselliğine göre belirlenir.

Metatarsal başın çıkarılmasıyla veya çıkarılmadan tek bir parmağın veya 2 ardışık parmağın amputasyonu (Ray amputasyonu) genellikle iyi tolere edilir. 3 veya daha fazla parmağın amputasyonu gereken hastalarda, transmetatarsal amputasyonu (TMA) daha iyi bir seçenektir [145].

TMA ve diğer daha proksimal orta ayak amputasyonlarındaki (Lisfranc ve Chopart amputasyonları gibi) temel zorluk, %30-60 oranında yüksek biyomekanik başarısızlık oranıdır [146].

Tekrar ameliyat riski diz altı amputasyona göre daha yüksek olsa da, TMA daha üstün bir işlevsel sonuç sağlar ve ayakta tedavi gören hastalarda tercih edilir. TMA başarısızlığı olan hastalarda majör amputasyon gerekir [147,148].

Amputasyonlar psikolojik olarak yıkıcıdır ve birçok hasta ölümden daha çok amputasyondan korkar [149].

Aynı zamanda beş yıllık sağ kalım ile olan kötü ilişkisi bilinmektedir.

Diyabetik ayak hastalarında yapılan amputasyonlar seviye ve tekniklerine göre Tablo 2.18'de gösterilmiştir.

Tablo 2.18. Diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalarda yapılan alt ekstremitte amputasyonu türleri

1. Parmak amputasyonu
2. RAY amputasyon
3. Transmetatarsal amputasyon
4. Lisfranc amputasyonu
5. Chopart amputasyon
6. Pirogoff amputasyonu
7. Syme amputasyonu
8. Dizaltı amputasyon
9. Diz deartikülasyonu
10. Dizüstü amputasyon
11. Kalça deartikülasyonu

2.5.7.3. Revaskülarizasyon

Yaşamı tehdit etmeyen DFI'lerde, PAD değerlendirmesi ve tedavisine izin vermek için cerrahi genellikle ertelenir. Mevcut kaynaklara bağlı olarak, revaskülarizasyon sırasında veya sonrasında kesin ayak parmağı/ayak cerrahisi yapılabilir. Zamanında PAD değerlendirmesi ve tedavisi çok önemlidir.

Açık veya endovasküler olsun revaskülarizasyon, iskemik ülserli hastalarda uzuv perfüzyonunu ve uzuv kurtarma oranlarını artırır [150]. Gecikmiş revaskülarizasyon ise uzuv kaybı ve mortalite riskinin artmasıyla ilişkilidir [151].

Diyabetli hastalardaki PAH, tipik olarak diz ve ayak bileği arasındaki damarları etkiler [1].

İskemik ve nöro-iskemik ülserin standart tedavisi, otojen doku (safen ven) ile femorodistal bypass'tır. Otojen doku bulunamazsa protez greftler kullanılabilir, ancak bunların açık kalma oranları ve enfeksiyona dayanıklılıkları daha azdır [1].

Genel olarak, hastaların yaşam beklentisi 2 yıldan fazla ve uygun safen ven var ise cerrahi bypass önerilmektedir. Yaşam beklentisi kısa ve uygun otojen bypass materyali yoksa endovasküler tedavi yapılır [1].

2.5.7.4. Yara bakımı ve debridmanı

Günlük ya da daha sık yara temizliği ve sargıların değiştirilmesi yara bakımının temelini oluşturur. Sekonder enfeksiyonları önlemek ya da yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla antimikrobiyal içeren sargılar kullanılmamalıdır [1].

Aşırı akıntılı yarada sık ve kuru pansuman yapılması önerilir. Akıntının komşu sağlam deri üzerinde uzun süre beklememesi için yaraya yapılan sargının da dikkatlice uygulanması gerekir. Aşırı sıkı yapılan sargı yara beslenmesini, aşırı ıslak pansuman yaranın uygun nemli ortamda kalmasını, geç yapılan pansumanlar ise yaranın düzenli debridmanını engellediği için yaraya zarar verir.

Debridmanın ana amacı, sekonder iyileşme için gerekli olan granülasyon dokusunun oluşmasını sağlayacak seviyeye kadar enfekte ve nekrotik dokuların temizlenmesidir. Debridmanı yapılmış ülser, düzenli bir şekilde takip edilmelidir, çünkü bu yaralar çok hızlı bir şekilde enfekte olup hayatı tehdit eden sistemik hastalık haline gelebilir [1].

2.5.7.5. Yardımcı tedaviler

Cerrahi debridmanın uygun olmadığı durumlarda enzimatik debridman, özellikle de kollajenaz, günümüzde oldukça sık kullanılan bir yöntemdir.

Kronik diyabetik ayak ülseri olan seçilmiş vakalarda:

- Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi uygulanması, seçilmiş kronik nöroiskemik ülserlerde amputasyonun önlenmesinde bir miktar fayda sağlayabiliyorken, son çalışmalar iskemi ve/veya enfeksiyon olmadığında diyabetik ayak enfeksiyonlarının iyileşmesinde fayda sağlamadığını göstermiştir [1].
- Yaraya sürekli ya da aralıklı negatif basınçlı yara tedavisi (NBYT), yıkama yapabilen yeni tekniklerden yararlanılması iyileşmeyi hızlandırır [1].
- Bunların dışında büyüme faktörleri, biyomühendislik doku, hücresiz matriks doku, kök hücre terapisi ve topikal oksijen terapisi gibi yöntemler önerilen diğer tedavi seçenekleri olsa da bu tedavilerle ilgili yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır [1].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Diyabetik ayak enfeksiyonu diyabetin hastaneye yatış gerektiren mortalite ve morbiteye neden olan bir komplikasyonudur. Uzun süreli hastaneye yatış, uzun süreli ve geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi, dirençli mikroorganizmalar, cerrahi amputasyonlar ve komorbidite, diyabetik ayak olgularında önemli bir problemdir. Bu çalışmada diyabetik ayak enfeksiyonlarının sınıflandırılması, komplikasyonları ve mortalite risk faktörlerini incelenmesi planlanmıştır.

3.2. Araştırmanın Yeri

Araştırma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yapılmıştır. Hastaların takipleri Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Bölümünde devam etmektedir.

3.3. Araştırmaya Katılan Gönüllü / Hasta Araştırma Grubu

Çalışmamızda Ocak 2014 ve Aralık 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları servisinde diyabetik ayak enfeksiyonu ile yatan 18 yaş üstü hastalar retrospektif olarak incelenmiştir.

3.4. Araştırmanın Tipi

Çalışmamız retrospektif olarak yapılmıştır.

3.5. Araştırmanın Veri Toplama Aracı

Hastaların verileri hastane MIA-MED sisteminden elde edilmiştir. Bu süreçte hastalardan ek tetkik istenmemiş olup tanı, tedavi ve takipte yapılan rutin testler incelenmiştir.

Araştırmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.09.2024 tarihi ve 637 sayılı onayı alınarak yapılmıştır (Ek-1).

Çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik özellikleri, risk faktörleri, diyabet tipi, kullandığı ilaçları, diyabetik retinopati öyküsü, periferik nöropati öyküsü, nefropati öyküsü, periferik arter hastalığı öyküsü, osteomyelit durumu, amputasyon öyküsü, debridman öyküsü, DAE süresi, anti-diyabetik tedavileri, yara kültüründe tespit edilen mikroorganizma türü, açlık kan şekeri (AKŞ), HB, WBC, PLT HgbA1c, prokalsitonin, CRP, sedimentasyon, TSH, T4, trigliserit, total kolesterol, LDL, HDL seviyesi, kültürde üreme varlığı ve üreyen mikroorganizma türü, hastane içi ölüm, bir yıllık mortalite oranları retrospektif olarak hastane MIA-MED sisteminden elde edilmiştir.

3.6. Verilerin Analizi

Araştırmada elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programı kullanılarak analiz edildi.

Tanımlayıcı analizler için frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma kullanılarak gösterildi.

Hasta ve kontrol grubunda kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Bağımsız iki gruptaki normal dağılan sayısal verilerin dağılımı Independent Sample's T testi ile değerlendirildi.

Her bir değişken faktörün greft ve hasta sağkalım süresi üzerine olan etkisini belirlemek için Kaplan-Meier analizi yapıldı. Bağımsız prognostik faktörlerin greft ve hasta sağkalım üzerine etkisinin belirlenmesi için ise çok değişkenli Cox-Regresyon analizi kullanıldı.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Tablo 4.1’de çalışmada yer alan katılımcılara ilişkin tanımlayıcı istatistikler görülmektedir. Buna göre, en genci 19, en yaşlısı ise 89 yaşında olan ebeveynlerin ortalama yaşları $60,03 \pm 11,56$ yıl olarak ölçülmüştür. Katılımcıların büyük bir bölümü (%74,2’si) erkektir.

Tablo 4.1. Yaş ve cinsiyet

Değişkenler (n=399)	Ort±SS	Med (IQR)	Min-Max
Yaş (Yıl)	60,03±11,56	61 (52-68)	19-89
	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet			
Erkek	296	74,2	
Kadın	103	25,8	

Hastaların %56,4’ü en az 15 yıldır diyabet tanısı konmuş hastalardır. Diyabet süresi 5 yıldan az olan hastaların oranı %13,8 iken, geriye kalan hastalar (%29,8) ise en az 5 en fazla ise 15 yıldır diyabet ile mücadele eden kişilerdir. Hastaların %96’sı Tip 2 Diyabet tanısı almışken, Tip 1 Diyabet tanısı alan hastaların oranı %4’tür. Hastaların diyabet tedavilerinde en fazla tercih edilen tedavi türü insülin olmuştur (%49,6). İnsülin ile oral antidiyabetik ilacı birlikte alan hastaların oranı %23,8 iken, hastaların %22,1’i yalnızca oral antidiyabetik ilaç kullanmaktadırlar. Herhangi bir tedavi almayan hastaların oranı ise %4,5’tir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Diyabet bilgileri

Değişkenler (n=399)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Diyabet Süresi		
<5 Yıl	55	13,8
5-15 Yıl	119	29,8
>15 Yıl	225	56,4
Diyabet Tipi		
Tip 1 DM	16	4,0
Tip 2 DM	383	96,0
Diyabet Tedavisi		
İnsülin	198	49,6
Oral Antidiyabetik	88	22,1
İnsülin+Oral Antidiyabetik	95	23,8
Tedavi Almayanlar	18	4,5

Hastaların %76,2'sinde herhangi bir invaziv girişim öyküsü bulunmamaktadır. En sık uygulanan invaziv girişim %19 ile amputasyon olmuştur. Debritman ve drenaj uygulanan hastaların oranı ise %4,8'dir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. İnvaziv girişim öyküsü

Değişkenler (n=399)	Sayı (n)	Yüzde (%)
İnvaziv Girişim Öyküsü		
Yok	304	76,2
Debritman ve drenaj	19	4,8
Ampütasyon	76	19,0

Tablo 4.4'te yara nedenlerine ilişkin dağılımlar yer almaktadır. En sık görülen yara nedeni nöropatik nedenlerdir (%81,5). İskemik nedenlerle yara oluşma sıklığı ise %46,4 ile nöropatik nedenleri takip etmektedir. Travmatik nedenlerle yaşanan yaralanmaların oranı %17 iken yanık ve venöz staz yaralanmaları daha nadir görülen yaralanmalar olmuştur. Sağ ayak en fazla yaralanmanın görüldüğü bölge olmuştur (%55,6). Sol ayak yaralanmalarının oranı %39,4 iken bilateral yaralanmalar hastaların %5'inde gözlenmiştir. Ayakta en

yoğun yaralanma ön ayak bölgesinde gerçekleşmiştir (%77,7). Orta ayakta yaralanma meydana gelme sıklığı %48,9 iken, arka ayakta yaralanma yaşayan hastaların oranı %33,8 olarak saptanmıştır. Tüm ayak yaralanmaları en az görülen ayak yara bölgesidir (%14,5).

Tablo 4.4. Yara nedenleri

Değişkenler (n=399)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yara Nedenleri		
İskemik	185	46,4
Nöropatik	325	81,5
Travmatik	68	17,0
Yanık	16	4,0
Venöz Staz	5	1,3
Yara Bölgesi		
Sağ Ayak	222	55,6
Sol Ayak	157	39,4
Bilateral	20	5,0
Ayakta Yara Bölgesi		
Ön Ayak	310	77,7
Orta Ayak	195	48,9
Arka Ayak	135	33,8
Tüm Ayak	58	14,5

Bazı hastalarda hiç rastlanmayan komplikasyonlar bazı hastalarda ise en fazla 5 adete kadar görülmüştür. Hastalarda görülen ortalama komplikasyon sayısı $2,81 \pm 1,14$ 'tür. En sık görülen diyabet komplikasyonları sırasıyla nöropati (%81,7), retinopati (%64,4), nefropati (%55,1), periferik arter h (%46,1) ve osteomyelit (%34,6) olmuştur (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Komplikasyon bilgileri

Değişkenler (n=399)	Ort±SS	Med (IQR)	Min-Max
Komplikasyon Sayısı	2,81±1,14	3 (2-4)	0-5
	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Diyabet Komplikasyonları			
Osteomyelit	138	34,6	
Periferik Arter Hastalığı	184	46,1	
Nefropati	220	55,1	

Retinopati	257	64,4
Nöropati	326	81,7



Major ampütasyon ve minör ampütasyon uygulanma oranları aynıdır (%30,2). En sık uygulanan tedavi tipleri olan bu ikiliyi %20,9 ile sadece Medikal tedavi izlemiştir. Debritman ve drenaj ise %18,6'lık oranı ile en az tercih edilen tedavi tipi olmuştur (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Tedavi tipi

Değişkenler (n=397)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tedavi Tipi		
Major Ampütasyon	120	30,2
Minör Ampütasyon	120	30,2
Debritman ve Drenaj	74	18,6
Sadece Medikal	83	20,9

Tablo 4.7'de mikroorganizma bilgilerini görmek mümkündür. 0 ile 4 arasında değişen sayıda görülen mikroorganizma sayısı ortalama $1,05 \pm 0,91$ 'dir. Hastaların %70,9'unda monomikrobiyal geriye kalan %29,1'inde ise polimikrobiyal üreme görülmüştür. Mikrobiyolojik analiz sonucunda hastaların %29,8'inde herhangi bir üreme saptanmazken, %38,9'unda gram pozitif üreme, %22,2'sinde ise gram negatif üreme tespit edilmiştir. Multiple bakteri üremesi gözlenen hastaların oranı ise %9,1'dir. Tabloda ayrıca üreyen mikroorganizmaların dağılımları da görülmektedir. En sık görülen mikroorganizma %28,6'lık oranı ile Staphylococcus Aureus olmuştur. Enterococcus SPP ve Streptococcus SPP %13,1 olan oranları ile Staphylococcus Aureus'u takip etmişlerdir.

Tablo 4.7. Mikroorganizma bilgileri

Değişkenler	n	Ort±SS	Med (IQR)	Min-Max
Mikroorganizma Sayısı	200	1,05±0,91	1 (0-1)	0-4
		Sayı (n)	Yüzde (%)	
Mikroorganizma Sayısı	148			
Monomikrobiyal		105	70,9	
Polimikrobiyal		43	29,1	
Mikrobiyolojik Analiz	198			
Yok		59	29,8	
Gram Pozitif Üreme		77	38,9	
Gram Negatif Üreme		44	22,2	
Multiple Bakteri Üreme		18	9,1	
Üreyen Mikroorganizmalar				
Escherichia Coli	198	9	4,5	
Pseudomonas Aeruginosa	199	15	7,5	
Staphylococcus Aureus	199	57	28,6	
Enterococcus SPP	199	26	13,1	
Proteus SPP	198	14	7,1	
Klebsiella SPP	199	14	7,0	
Acinetobacter Baumannii	197	10	5,1	
Morganella Morganii	197	12	6,1	
Citrobacter SPP	199	1	0,5	
Serratia Marcescens	199	4	2,0	
Candida Albicans	198	10	5,1	
Citrobacter SPP-2	198	0	0,0	
Enterobacter SPP	199	10	5,0	
Streptococcus SPP	198	26	13,1	

Tablo 4.8’de yer alan mortalite bilgilerine göre hastaların %2,5’i hastane içinde hayatlarını kaybederken, bir yıl içinde ex olan hastaların oranı %14,1’dir.

Tablo 4.8. Mortalite bilgileri

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hastane İçi Mortalite	399		
Ölü		10	2,5
Sağ		389	97,5
Bir Yıllık Mortalite	389		
Ölü		56	14,1
Sağ		342	85,9

Hastaların %81,8'i MSSA, geriye kalan %18,2'si ise MRSA kategorilerinde yer almıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. MSSA vs. MRSA

Değişkenler (n=55)	Sayı (n)	Yüzde (%)
MSSA vs. MRSA		
MSSA	45	81,8
MRSA	10	18,2

Tablo 4.10'da ise çalışmada ele alınan laboratuvar değerlerine ilişkin istatistiki değerler görülmektedir.

Tablo 4.10. Laboratuvar değerleri

Değişkenler	n	Ort±SS	Med (IQR)	Min-Max
Hemoglobin (G/DL)	399	11,08±1,94	10,9 (9,8-12,2)	5,8-17
Lökosit (K/µL)	399	13,1±6,87	11,57 (8,76-15,44)	4,23-76,8
Trombosit (K/µL)	397	347,62±135,37	325 (252-418)	129-1026
Glukoz (mg/dL)	399	260,51±168,73	235 (155-331)	42-2397
HbA1c (%)	392	9,55±2,43	9,2 (7,7-11,15)	4,8-20,3
ESR (mm/h)	382	57,35±26,95	55 (38-77)	2-120
CRP (mg/L)	398	111,47±81,13	107 (30-182)	2-400
Prokalsitonin (ng/mL)	128	0,55±1,78	0,04 (0,01-0,17)	0,01-11,2
Trigliserid (mg/dL)	355	155,37±98,27	134 (102-184)	33-1407
Total kolesterol (mg/dL)	216	144,22±41,87	143 (115-169)	22,2-306
LDL (mg/dL)	269	86,17±33,94	83 (63-107)	4-321
HDL (mg/dL)	349	28,4±11,02	28 (21-34)	3-105
TSH	326	1,66±2,54	1,15 (0,64-1,9)	0,01-27
Serbest T4	281	1,25±0,34	1,21 (1,06-1,4)	0,42-3,32

Çalışmanın bu bölümünden itibaren, hastane içi mortalite durumuna göre çeşitli parametrelerin karşılaştırmalı analizlerine yer verilecektir. Tablo 4.11'de yer alan sonuçlara göre, yaş (p=0,223) ve cinsiyet (p=0,290) parametreleri hastane içinde hayatını kaybeden ve kaybetmeyen hastalar arasında istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık göstermemektedir.



Tablo 4.11. Hastane içi mortalite durumuna göre yaş ve cinsiyet

Değişkenler (n=399)	Hastane İçi Mortalite Durumu		p
	Ölü (n=10)	Sağ (n=389)	
Yaş (Yıl)	60,5 (56-71)	61 (52-68)	0,223 ^u
Cinsiyet			0,290*
Erkek	6 (60)	290 (74,6)	
Kadın	4 (40)	99 (25,4)	

^u Mann Whitney U test, *Med (IQR)*

* Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Exact Test, *n (%)*.

Tablo 4.12'de listelenen diyabet parametrelerinin tamamı hastane içi mortalite durumuna göre istatistiki açıdan benzer oranlar almıştır ($p>0,05$). Örneğin, hastane içinde hayatını kaybeden hastalar içerisinde Tip 1 diyabet tanısı alan kimse yokken, hayatını kaybetmeyen hastalarda Tip 1 diyabet tanısı alan hastaların oranı %4,1'dir. Ancak bu farklılık istatistiki açıdan bir anlam ifade etmemektedir ($p>0,999$).

Tablo 4.12. Hastane içi mortalite durumuna göre diyabet bilgileri

Değişkenler (n=399)	Hastane İçi Mortalite Durumu		p*
	Ölü (n=10)	Sağ (n=389)	
Diyabet Süresi			0,594
<5 Yıl	0 (0)	55 (14,1)	
5-15 Yıl	3 (30)	116 (29,8)	
>15 Yıl	7 (70)	218 (56)	
Diyabet Tipi			>0,999
Tip 1 DM	0 (0)	16 (4,1)	
Tip 2 DM	10 (100)	373 (95,9)	
Diyabet Tedavisi			0,253
İnsülin	7 (70)	191 (49,1)	
Oral Antidiyabetik	3 (30)	85 (21,9)	
İnsülin+Oral Antidiyabetik	0 (0)	95 (24,4)	
Tedavi Almayanlar	0 (0)	18 (4,6)	

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Fisher's Exact Test, *n (%)*.

Hastane içi mortalite durumu ex olan hastalarda invaziv girişim olarak amputasyon uygulanma oranı %30'dur. Bu oran hayatını kaybetmeyen hastalarda %18,8 olarak gerçekleşmiştir. Hayatını kaybeden hastalarda hiç görülmeyen debritleme ve drenaj uygulaması sağ hastalarda %4,9 oranında gerçekleştirilmiştir. İnvaziv girişim yapılmayan hastaların oranı hayatını kaybedenlerde %70 iken, hayatını sürdüren hastalarda %76,3'tür. Tablo 4.13'te görülen analiz sonuçlarına göre, iki grup arasındaki tüm bu oranlar istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermemektedir ($p=0,649$).

Tablo 4.13. Hastane içi mortalite durumuna göre invaziv girişim öyküsü

Değişkenler (n=399)	Hastane İçi Mortalite Durumu		p*
	Ölü (n=10)	Sağ (n=389)	
İnvaziv Girişim Öyküsü			0,649
Yok	7 (70)	297 (76,3)	
Debritleme ve Drenaj	0 (0)	19 (4,9)	
Amputasyon	3 (30)	73 (18,8)	

* Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, n (%)

Yara nedenlerine ilişkin dağılımlar hastane içi mortalite durumuna göre istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Yara bölgesi parametresi ise iki grupta anlamlı farklılığın görüldüğü parametre olmuştur ($p=0,020$). Anlamlı farklılığın hangi yara bölgesinde olduğunu anlayabilmek amacıyla Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Buna göre, sağ ayak ve sol ayak bölgelerinde yaralanma oranları iki grupta benzer değerler almış; bilateral yaralanmalar ise hayatını kaybeden hastalarda (%30), hayatını kaybetmeyen hastalara (%4,4) göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ayakta yara bölgesi parametreleri içerisinde anlamlı farklılığın görüldüğü iki parametre orta ayak ($p=0,009$) ve tüm ayak ($p=0,008$) olmuştur. Her iki bölgedeki yaralanma oranları da hayatını kaybeden hastalarda daha yüksektir (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Hastane içi mortalite durumuna göre yara nedenleri

Değişkenler (n=399)	Hastane İçi Mortalite Durumu		p*
	Ölü (n=10)	Sağ (n=389)	
Yara Nedenleri			
İskemik	7 (70)	178 (45,8)	0,198
Nöropatik	8 (80)	317 (81,5)	>0,999
Travmatik	1 (10)	67 (17,2)	>0,999
Yanık	0 (0)	16 (4,1)	>0,999
Venöz Staz	0 (0)	5 (1,3)	>0,999
Yara Bölgesi			0,020
Sağ Ayak	4 (40) ^a	218 (56) ^a	
Sol Ayak	3 (30) ^a	154 (39,6) ^a	
Bilateral	3 (30) ^a	17 (4,4) ^b	
Ayakta Yara Bölgesi			
Ön Ayak	9 (90)	301 (77,6)	0,699
Orta Ayak	9 (90)	186 (47,9)	0,009
Arka Ayak	6 (60)	129 (33,2)	0,095
Tüm Ayak	5 (50)	53 (13,7)	0,008

* Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Exact Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n (%).

Her bir üst simge harfi (^{a,b,c}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

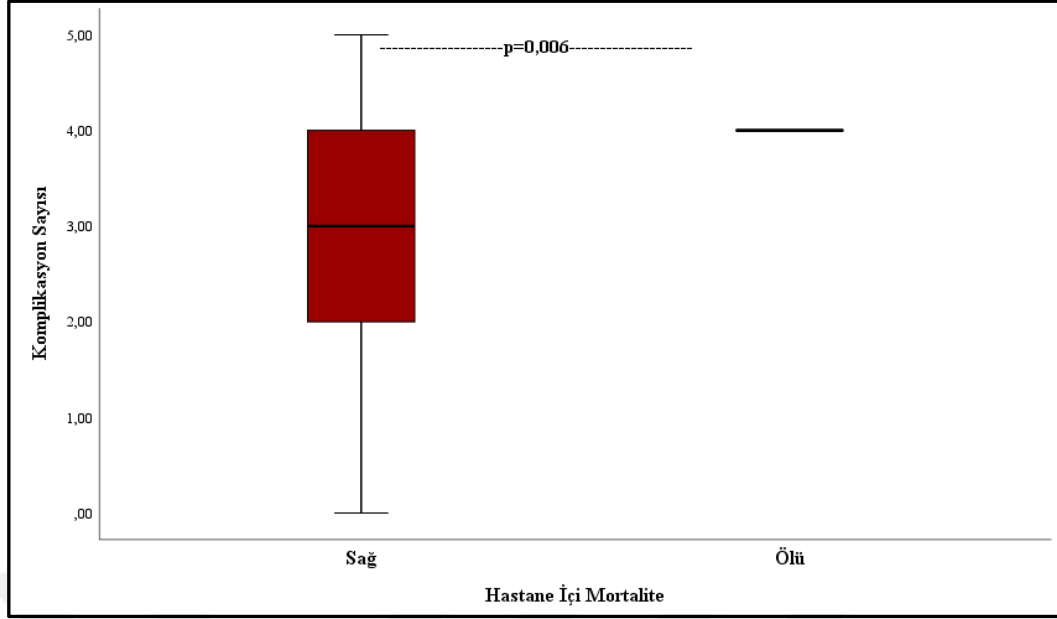
Hayatını kaybeden hastalarda komplikasyon sayısının, hayatını kaybetmeyen hastalara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür (p=0,006; Tablo 4.15; Grafik 4.1). Görülen komplikasyonlar içerisinde iki grup arasında anlamlı farklılığın görüldüğü tek komplikasyon ise nefropati'dir (p=0,026). Nefropati komplikasyonu hayatını kaybeden hastalarda (%90), hayatını kaybetmeyenlere (%54,2) göre anlamlı şekilde yüksektir.

Tablo 4.15. Hastane içi mortalite durumuna göre komplikasyon bilgileri

Değişkenler (n=399)	Hastane İçi Mortalite Durumu		p
	Ölü (n=10)	Sağ (n=389)	
Komplikasyon Sayısı	4 (4-4)	3 (2-4)	0,006^u
Diyabet Komplikasyonları			
Osteomyelit	4 (40)	134 (34,5)	0,743*
Periferik Arter Hastalığı	7 (70)	177 (45,5)	0,198*
Nefropati	9 (90)	211 (54,2)	0,026*
Retinopati	8 (88,9)	249 (73,5)	0,455*
Nöropati	9 (90)	317 (81,5)	0,697*

^uMann Whitney U test, Med (IQR)

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Exact Test, n (%).



Grafik 4.1. Hastane içi mortalite durumuna göre komplikasyon sayısı

Hastane içi mortalite durumuna göre tedavi tipi parametresi istatistiki açıdan anlamlı şekilde farklılaşmaktadır ($p=0,006$). Anlamlı farklılığın hangi tedavi tiplerinde olduğunu görmek amacıyla yapılan Post-Hoc Bonferroni düzeltmesine göre, hayatını kaybeden hastalarda majör ampütasyon uygulanma oranı (%87,5), sağ kalan hastalara (%29) göre anlamlı şekilde yüksektir. Diğer tedavi tiplerinin uygulanma oranları ise iki grupta istatistiki açıdan benzer bulunmuştur (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Hastane içi mortalite durumuna göre tedavi tipi

Değişkenler (n=397)	Hastane İçi Mortalite Durumu		p*
	Ölü (n=8)	Sağ (n=389)	
Tedavi Tipi			0,006
Major Ampütasyon	7 (87,5) ^a	113 (29) ^b	
Minör Ampütasyon	1 (12,5) ^a	119 (30,6) ^a	
Debritman ve Drenaj	0 (0) ^a	74 (19) ^a	
Sadece Medikal	0 (0) ^a	83 (21,3) ^a	

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n (%).

Her bir üst simge harfi (^{a,b,c}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

Hastane içi mortalite durumuna göre mikroorganizma sayısında anlamlı herhangi bir farklılık görülmemişken ($p>0,05$), mikrobiyolojik analiz sonuçları iki grup arasında farklılık saptanan mikroorganizma parametresi olmuştur ($p=0,002$). Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi, hayatını kaybeden hastalarda gram negatif üreme görülme oranının (%77,8), sağ kalan hastalara (%19,6) göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu göstermiştir. Diğer analiz sonuçları ise hastane içi mortalite durumuna göre istatistiki açıdan benzerdir. Tablo 4.17’de görülen üreyen mikroorganizmalar arasında anlamlı farklılık yalnızca Acinetobacter Baumannii’de görülmüştür ($p<0,001$). Bu mikroorganizma ex olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek oranlarda görülmüştür.

Tablo 4.17. Hastane içi mortalite durumuna göre mikroorganizma bilgileri

Değişkenler	n ₁ /n ₂	Hastane İçi Mortalite Durumu		p
		Ölü	Sağ	
Mikroorganizma Sayısı	9/191	1 (1-1)	1 (0-1)	0,757 ^u
Mikroorganizma Sayısı	8/140			0,438*
Monomikrobiyal		7 (87,5)	98 (70)	
Polimikrobiyal		1 (12,5)	42 (30)	
Mikrobiyolojik Analiz	9/189			0,002*
Yok		1 (11,1) ^a	58 (30,7) ^a	
Gram Pozitif Üreme		1 (11,1) ^a	76 (40,2) ^a	
Gram Negatif Üreme		7 (77,8) ^a	37 (19,6) ^b	
Multiple Bakteri Üreme		0 (0) ^a	18 (9,5) ^a	
Üreyen Mikroorganizmalar				
Escherichia Coli	9/189	1 (11,1)	8 (4,2)	0,348*
Pseudomonas Aeruginosa	9/190	1 (11,1)	14 (7,4)	0,514*
Staphylococcus Aureus	9/190	0 (0)	57 (30)	0,062*
Enterococcus SPP	9/190	1 (11,1)	25 (13,2)	>0,999*
Proteus SPP	8/190	0 (0)	14 (7,4)	>0,999*
Klebsiella SPP	9/190	1 (11,1)	13 (6,8)	0,489*
Acinetobacter Baumannii	9/188	5 (55,6)	5 (2,7)	<0,001*
Morganella Morganii	9/188	1 (11,1)	11 (5,9)	0,439*
Citrobacter SPP	9/190	0 (0)	1 (0,5)	>0,999*
Serratia Marcescens	9/190	0 (0)	4 (2,1)	>0,999*
Candida Albicans	9/189	0 (0)	10 (5,3)	>0,999*
Enterobacter SPP	9/190	1 (11,1)	9 (4,7)	0,377*
Streptococcus SPP	9/189	0 (0)	26 (13,8)	0,609*

*Pearson Ki-Kare Testi, Fisher’s Freeman Halton Exact Test, Fisher’s Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n (%).

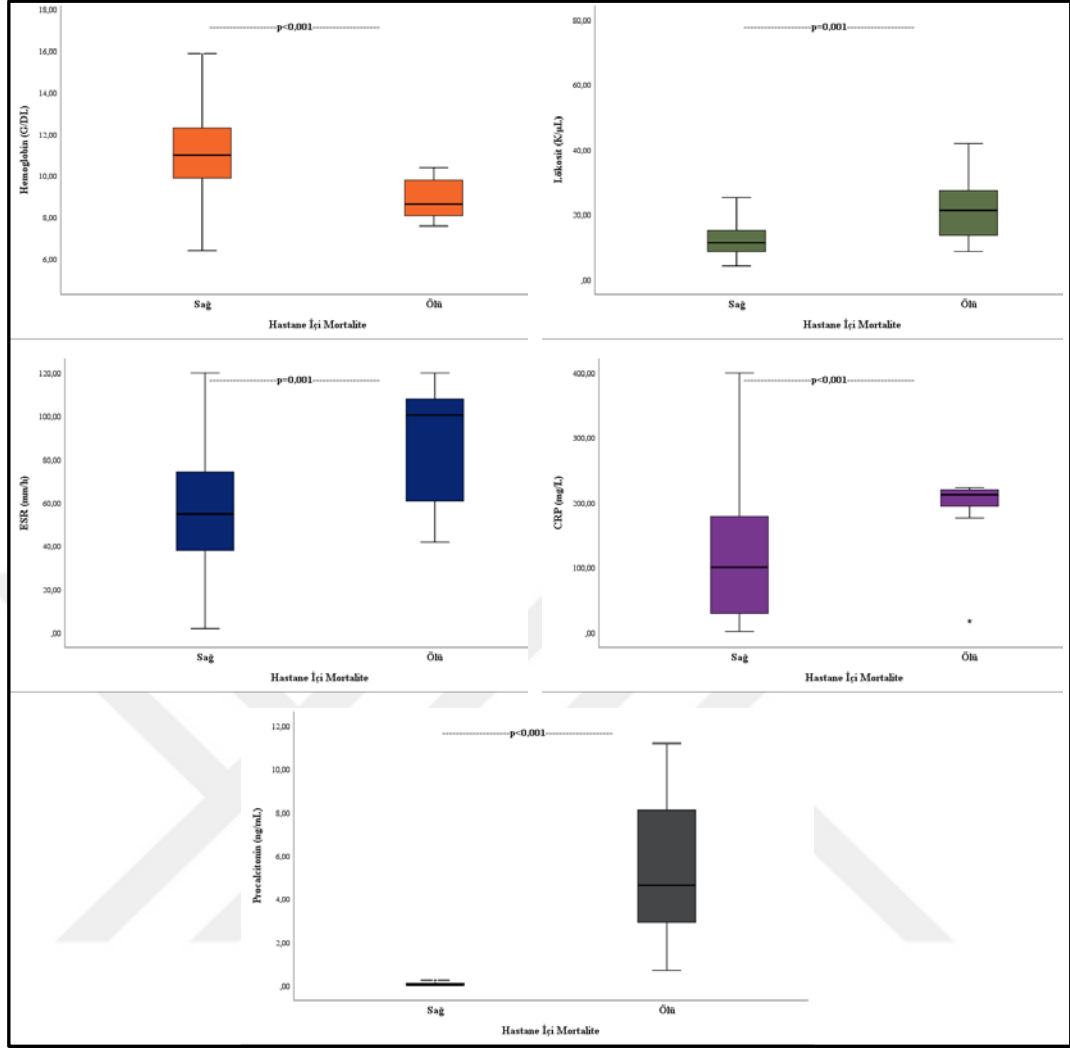
Her bir üst simge harfi (^{a,b,c}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

Hastane içi mortalite durumuna göre karşılaştırmalı analizi yapılan son parametre grubu laboratuvar değerleridir. Bu değerler arasında, hemoglobin ($p<0,001$), lökosit ($p=0,001$), ESR ($p=0,001$), CRP ($p<0,001$) ve prokalsitonin ($p<0,001$) iki grupta istatistiki açıdan anlamlı şekilde farklı değerler almıştır. Lökosit, ESR, CRP ve prokalsitonin değerleri hayatını kaybeden hastalarda daha yüksek iken, hemoglobin sağ kalan hastalarda daha yüksek değerler almıştır (Grafik 4.2).

Tablo 4.18. Hastane içi mortalite durumuna göre laboratuvar değerleri

Değişkenler	n ₁ /n ₂	Hastane İçi Mortalite Durumu		p ^u
		Ölü	Sağ	
Hemoglobin (G/DL)	10/389	8,65 (8,1-9,8)	11 (9,9-12,3)	<0,001
Lökosit (K/ μ L)	10/389	21,37 (13,68-27,56)	11,49 (8,66-15,32)	0,001
Trombosit (K/ μ L)	10/387	268,5 (177-522)	325 (253-418)	0,372
Glukoz (mg/dL)	10/389	236 (163-293)	235 (154-331)	0,787
HbA1c (%)	9/383	8,5 (6,7-9,1)	9,2 (7,7-11,2)	0,423
ESR (mm/h)	10/372	100,5 (61-108)	55 (38-74,5)	0,001
CRP (mg/L)	10/388	212,5 (195-220,46)	101 (30-179,5)	<0,001
Prokalsitonin (ng/mL)	7/121	4,65 (1,36-9,87)	0,03 (0,01-0,12)	<0,001
Trigliserid (mg/dL)	9/346	139 (124-164)	133,5 (102-184)	0,614
Total kolesterol (mg/dL)	7/209	128 (101-150)	144 (115-169)	0,300
LDL (mg/dL)	9/360	65 (49-80)	83,5 (63-107)	0,104
HDL (mg/dL)	9/340	29 (25-34)	28 (21-34)	0,972
TSH	8/318	1,43 (0,85-2,16)	1,15 (0,64-1,88)	0,399
Serbest T4	8/273	1,17 (0,79-1,3)	1,21 (1,07-1,4)	0,230

^u Mann Whitney U test, Med (IQR)



Grafik 4.2. Hastane içi mortalite durumuna göre bazı laboratuvar değerleri

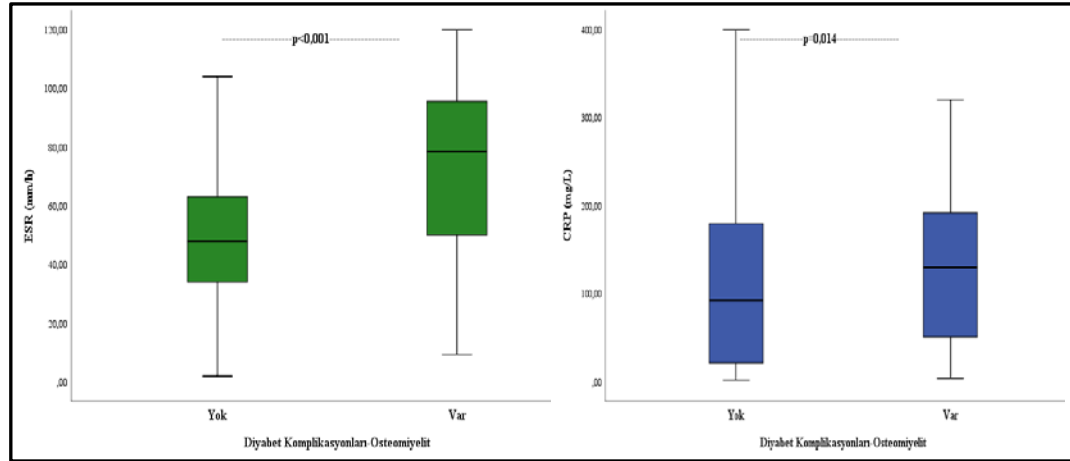
Laboratuvar değerlerinin karşılaştırıldığı bir diğer parametre ise diyabet komplikasyonlarından olan osteomeolit varlığı olmuştur. Tablo 4.19’da görülen analiz sonuçlarına göre, ESR ($p < 0,001$) ve CRP ($p = 0,014$) değerleri osteomeolit varlığına göre anlamlı şekilde farklılık göstermiştir. Her iki parametre de osteomeolit varlığında anlamlı olarak daha yüksek değerler almıştır (Grafik 4.3).

Tablo 4.19. Osteomeolit varlığına göre laboratuvar değerleri

Değişkenler	n ₁ /n ₂	Osteomeolit		p
		Yok	Var	
Hemoglobin (G/DL)	260/138	11,19±1,95	10,89±1,91	0,136 [†]
Lökosit (K/μL)	260/138	11,4 (8,42-15,31)	12,01 (9,35-15,64)	0,233 ^μ
Trombosit (K/μL)	259/137	318 (243-409)	345 (262-429)	0,111 ^μ
Glukoz (mg/dL)	260/138	236 (164-326,5)	212 (145-340)	0,493 ^μ
HbA1c (%)	256/135	9,2 (7,7-11,3)	9,2 (7,5-11,1)	0,530 ^μ
ESR (mm/h)	253/128	48 (34-63)	78,5 (50-95,5)	<0,001^μ
CRP (mg/L)	260/137	92,5 (21,5-179,5)	130 (51-192)	0,014^μ
Prokalsitonin (ng/mL)	88/40	0,03 (0,01-0,17)	0,05 (0,02-0,16)	0,323 ^μ
Trigliserid (mg/dL)	226/128	138 (107-187)	122,5 (98,5-176,5)	0,088 ^μ
Total kolesterol (mg/dL)	149/66	144,89±43,03	142,81±39,72	0,738 [†]
LDL (mg/dL)	241/127	85 (63-107)	77 (63-107)	0,323 ^μ
HDL (mg/dL)	225/123	28 (22-34)	27 (21-33)	0,529 ^μ
TSH	216/109	1,17 (0,73-1,9)	1,11 (0,54-1,87)	0,335 ^μ
Serbest T4	184/96	1,21 (1,06-1,4)	1,21 (1,07-1,39)	0,857 ^μ

^μ Mann Whitney U test, *Med (IQR)*

[†] Independent Samples T test, *Ort±SD*



Grafik 4.3. Osteomeolit varlığına göre ESR ve CRP

Hastane içi mortalite durumunun etkileyebilecek risk faktörleri lojistik regresyon analiziyle incelenmiş ve bulgular Tablo 4.20 ile gösterilmiştir.

Tek değişkenli analiz, bilateral yara bölgesi (p=0,002), orta ayak enfeksiyonu (p=0,031), tüm ayak enfeksiyonu (p=0,005), komplikasyon sayısı (p=0,015), majör ampütasyon (p=0,013), gram negatif üreme (p=0,001), Acinetobacter Baumannii üremesi (p<0,001), hemoglobin (p<0,001), lökosit (p=0,003), ESR (p=0,001), CRP (p=0,001), prokalsitonin (p=0,001) ve TSH (p=0,013) parametrelerinin hastane içi mortaliteyi öngörmede önemli risk faktörleri olduğunu göstermiştir. Buna göre, hastane içinde hayatını kaybetme riski bilateral yara bölgesi varlığında 9,378 kat; orta ayak enfeksiyonunda 9,774 kat; tüm ayak enfeksiyonunda 6,302 kat; komplikasyon sayısı 1 birim arttığında 2,375 kat; majör ampütasyon varlığında 5,699 kat; gram negatif üreme varlığında 14,378 kat, Acinetobacter Baumannii üremesi durumunda 45,750 kat; hemoglobin 1 birim arttığında 0,482 kat; ESR 1 birim arttığında 1,048 kat; CRP 1 birim arttığında 1,013 kat; prokalsitonin 1 birim arttığında 2,021 kat ve TSH 1 birim arttığında 1,152 kat artmaktadır.

Çok değişkenli analizde ise, bilateral yara bölgesi (OR: 20,991, %95 CI: 2,596-169,750; p=0,004) ve Acinetobacter Baumannii üremesi (OR: 47,823, %95 CI: 5,597-408,655; p<0,001) hastane içi mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur.

Tablo 4.20. Hastane içi mortalite risk faktörleri için lojistik regresyon sonuçları

Değişkenler	Tek Değişkenli Analiz				Çok Değişkenli Analiz			
	p	OR	%95GA		p	OR	%95GA	p
Yaş	0,169	0,962	0,910	1,017				
Cinsiyet (Kadın)	0,308	1,953	0,540	7,063				
Diyabet Süresi								
≤15 Yıl	0,386	0,546	0,139	2,144				
>15 Yıl	0,386	1,830	0,466	7,183				
Diyabet Tedavisi								
İnsülin	0,205	2,419	0,616	9,491				
Oral Antidiyabetik	0,542	1,533	0,388	6,054				
İnvaziv Girişim Öyküsü								
Ampütasyon	0,379	1,855	0,468	7,347				
Yara Nedenleri								
İskemik	0,145	2,766	0,705	10,854				
Nöropatik	0,905	0,909	0,189	4,369				

Travmatik	0,555	0,534	0,067	4,286
-----------	-------	-------	-------	-------

Tablo 4.20 (Devam). Hastane içi mortalite risk faktörleri için lojistik regresyon sonuçları

Değişkenler	Tek Değişkenli Analiz				Çok Değişkenli Analiz			
	p	OR	%95GA		p	OR	%95GA	p
Yara Bölgesi								
Sağ Ayak	0,321	0,523	0,145	1,882				
Sol Ayak	0,543	0,654	0,167	2,568				
Bilateral	0,002	9,378	2,228	39,472	0,004	20,991	2,596	169,750
Ayakta Yara Bölgesi								
Ön Ayak	0,368	2,601	0,325	20,816				
Orta Ayak	0,031	9,774	1,227	77,891	0,225	4,264	0,410	44,354
Arka Ayak	0,092	3,012	0,835	10,861				
Tüm Ayak	0,005	6,302	1,764	22,508				
Komplikasyon Sayısı	0,015	2,375	1,183	4,768				
Diyabet Komplikasyonları								
Osteomyelit	0,721	1,264	0,351	4,556				
Periferik Arter Hastalığı	0,141	2,795	0,712	10,967				
Nefropati	0,056	7,592	0,953	60,506				
Retinopati	0,320	2,892	0,357	23,443				
Nöropati	0,501	2,044	0,255	16,391				
Tedavi Tipi								
Major Ampütasyon	0,013	5,699	1,448	22,430	0,668	1,571	0,200	12,367
Minör Ampütasyon	0,194	0,252	0,032	2,012				
Mikroorganizma Sayısı	0,836	1,078	0,528	2,201				
Mikrobiyolojik Analiz								
Gram Pozitif Üreme	0,116	0,186	0,023	1,516				
Gram Negatif Üreme	0,001	14,378	2,868	72,078				
Üreyen Mikroorganizmalar								
Escherichia Coli	0,354	2,828	0,315	25,426				
Pseudomonas Aeruginosa	0,680	1,571	0,183	13,476				
Enterococcus SPP	0,859	0,825	0,099	6,880				
Klebsiella SPP	0,628	1,702	0,197	14,666				
Acinetobacter Baumannii	<0,001	45,750	9,359	223,630	<0,001	47,823	5,597	408,655
Morganella Morganii	0,527	2,011	0,231	17,550				
Enterobacter SPP	0,408	2,514	0,283	22,327				
Hemoglobin (G/DL)	<0,001	0,482	0,324	0,718				
Lökosit (K/μL)	0,003	1,092	1,030	1,158				
Trombosit (K/μL)	0,898	1,000	0,995	1,004				
Glukoz (mg/dL)	0,774	1,000	0,997	1,003				
HbA1c (%)	0,650	0,936	0,701	1,248				
ESR (mm/h)	0,001	1,048	1,021	1,076				
CRP (mg/L)	0,001	1,013	1,005	1,021				
Prokalsitonin (ng/mL)	0,001	2,021	1,325	3,082				
Trigliserid (mg/dL)	0,853	0,999	0,991	1,007				
Total kolesterol (mg/dL)	0,335	0,991	0,972	1,010				
LDL (mg/dL)	0,135	0,982	0,960	1,006				
HDL (mg/dL)	0,581	0,981	0,918	1,049				
TSH	0,013	1,152	1,030	1,289				
Serbest T4	0,080	0,081	0,005	1,356				

[†] Lojistik Regresyon Analizi.

* Tek Değişkenli Regresyon Analizinde anlamlı sonuç bulunan parametreler arasında çoklu doğrusallık sorunu olanlar çok değişkenli analize dahil edilmemiştir.

Genel sağ kalımın 117,766 ay olarak hesaplandığı OS analizleri sonuçlarına bakıldığında bilateral yara bölgesi, tüm ayak enfeksiyonu ve Acinetobacter Baumannii üremesi varlığında anlamlı sonuçların ortaya çıktığı görülmektedir.

Bilateral yara bölgesi olanların ortalama OS değeri (82,164 ay) bilateral yara bölgesi olmayanların OS değeri ortalamasına (119,106 ay) göre anlamlı biçimde düşüktür ($p < 0,001$). Tüm ayak enfeksiyonu varlığı OS değerini anlamlı şekilde düşürmektedir ($p < 0,001$). Tüm ayak enfeksiyonu olanların ortalama OS değeri 103,354 ay iken, bu değer tüm ayak enfeksiyonu olmayan hastalarda 119,025 ay olarak hesaplanmıştır. Anlamlı sonucun görüldüğü son değişken olan Acinetobacter Baumannii üremesi varlığında ortalama OS süresi 77,717 ay olarak hesaplanan OS süresi bu mikroorganizmanın üremediği hastalarda ortalama 117,279 aydır (Tablo 4.21, Grafik 4.4).

Tablo 4.21. Overall Survival (OS) analizleri

	STD ERR	Mean OS (months)	%95 CI Min	%95 CI Max	p ^s
Genel sağ kalım	,976	117,766	115,853	119,679	-
Cinsiyet					0,059
Erkek	,750	118,867	117,396	120,338	
Kadın	3,187	105,877	99,631	112,123	
Diyabet Süresi					0,767
≤15 Yıl	1,211	118,209	115,835	120,584	
>15 Yıl	1,544	114,032	111,005	117,058	
Diyabet Tedavisi-İnsülin					0,540
Yok	,975	114,647	112,736	116,558	
Var	1,726	116,962	113,580	120,344	
Diyabet Tedavisi-Oral Antidiyabetik					0,384
Yok	1,067	118,109	116,018	120,200	
Var	2,135	108,536	104,351	112,721	
İnvaziv Girişim Öyküsü-Ampütasyon					0,417
Yok	,860	118,200	116,514	119,886	
Var	2,428	88,638	83,878	93,397	
Yara Nedeni-Nöropatik					0,895
Yok	1,786	114,211	110,710	117,711	
Var	,978	117,960	116,042	119,877	
Yara Nedeni-Travmatik					0,968
Yok	1,113	117,731	115,549	119,913	
Var	2,028	113,987	110,012	117,962	
Yara Bölgesi-Sağ Ayak					0,518
Yok	1,780	113,595	110,107	117,084	

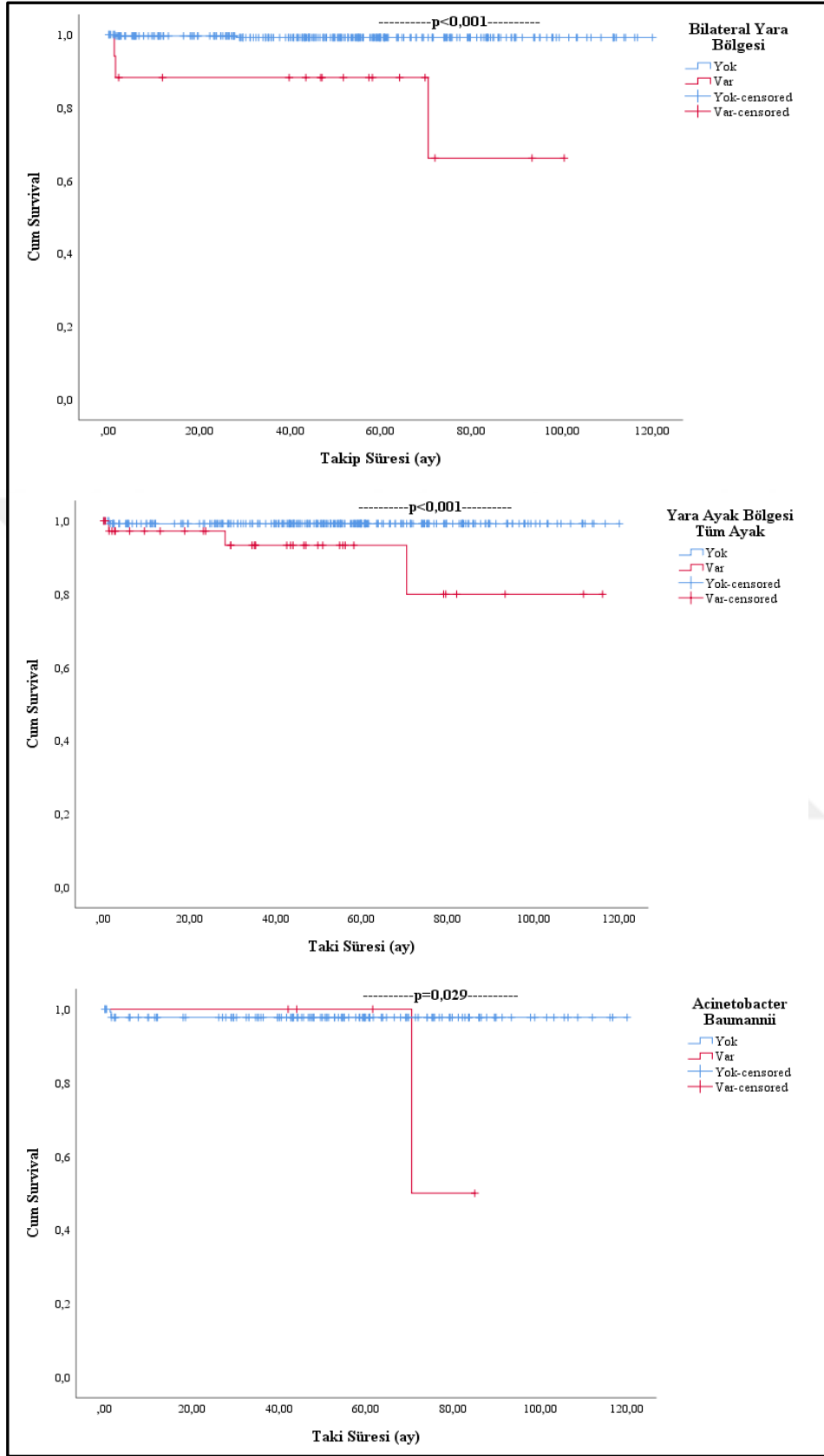
Var	1,045	118,446	116,398	120,494
-----	-------	---------	---------	---------

Tablo 4.21 (Devam). Overall Survival (OS) analizleri

	STD ERR	Mean OS (months)	%95 CI Min	%95 CI Max	p [§]
Yara Bölgesi-Bilateral					<0,001
Yok	,583	119,106	117,962	120,249	
Var	9,166	82,164	64,199	100,130	
Yara Bölgesi-Arka Ayak					0,146
Yok	,809	118,783	117,197	120,370	
Var	2,541	112,238	107,258	117,219	
Yara Bölgesi-Tüm Ayak					<0,001
Yok	,640	119,025	117,772	120,279	
Var	7,037	103,354	89,562	117,145	
Diyabet Komplikasyonları-Osteomyelit					0,962
Yok	1,061	118,081	116,001	120,161	
Var	1,470	114,527	111,646	117,407	
Tedavi Tipi-Majör Ampütasyon					0,070
Yok	,726	118,902	117,479	120,325	
Var	2,998	111,393	105,517	117,269	
Mikroorganizma Sayısı					0,863
Monomikrobiyal	2,262	113,389	108,956	117,822	
Polimikrobiyal	2,399	90,822	86,120	95,524	
Mikrobiyolojik Analiz-Gram Pozitif Üreme					0,459
Yok	2,919	114,847	109,125	120,569	
Var	1,969	114,647	110,788	118,506	
Mikrobiyolojik Analiz-Gram Negatif Üreme					0,118
Yok	1,471	117,834	114,950	120,718	
Var	4,562	90,886	81,943	99,828	
Üreyen Mikroorganizmalar-Enterococcus SPP					0,585
Yok	1,950	116,558	112,737	120,379	
Var	5,901	110,570	99,003	122,137	
Üreyen Mikroorganizmalar-Klebsiella SPP					0,160
Yok	1,727	116,921	113,535	120,306	
Var	7,319	78,224	63,880	92,569	
Üreyen Mikroorganizmalar-Acinetobacter Baumannii					0,029
Yok	1,515	117,279	114,309	120,249	
Var	5,127	77,717	67,669	87,765	
Üreyen Mikroorganizmalar-Morganella Morganii					0,086
Yok	1,538	117,239	114,224	120,253	
Var	1,626	72,767	69,579	75,954	
Üreyen Mikroorganizmalar-Enterobacter SPP					0,063
Yok	1,515	117,279	114,309	120,249	
Var	1,249	72,233	69,785	74,682	

§ Kaplan-Meier Testi





Grafik 4.4. OS grafikleri

5. TARTIŞMA

Diyabetes mellitus'un önemli kronik komplikasyonlarından biri olan diyabetik ayak enfeksiyonları, dünya genelinde sağlık ve ekonomi alanında ciddi sorunlar tedavisi güç olan bir problem olmaya devam etmektedir. Her geçen gün sıklığı önemli ölçüde artan diyabetik ayak enfeksiyonlarda birçok kliniği kapsayan multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Gelecekte diyabet oranın artacağı ve bu sebeple diyabetik ayak enfeksiyonu gibi komplikasyonların insidansında büyük oranda artış olacağı öngörülmektedir [2].

Diyabetli ayak ülserler aynı zamanda travmatik olmayan alt ekstremitte amputasyonlarının önde gelen nedenidir. Dünyada her 30 saniyede bir ayak, diyabet komplikasyonları nedeni ile kaybedilmektedir. Bizim çalışmamızda diyabetik ayak enfeksiyonlarının sınıflandırılması, komplikasyonları ve mortalite risk faktörlerini incelenmesi planlanmıştır.

Çalışmamızda yaş, cinsiyet, DM tipi, insülin kullanımı, daha önce işlem öyküsü ve ortalama diyabet süresi gibi demografik verileri değerlendirdik. Demografik özellikler açısından bakıldığında çalışmamızdaki hastaların yaklaşık neredeyse dörtte ikisi (74,2) erkek ve ortalama medyan yaşı 61 idi.

Diyabetik 40 yaş üzeri ve erkek hastalarda daha sık görüldüğü ve yaş ilerledikçe arttığı bilinmektedir [157]. Çalışmamızda genç hastaların büyük çoğunluğunu Tip 1 DM tanılı hastalar oluşturmaktadır.

Tze-WoeiTan ve ark.'nın yaptığı çok merkezli çalışmada erkek oranı 66.6 medyan yaşı ise 59.2 bulunmuştur [153]. Yine ülkemizde yapılan çalışmalardan Uysal (2017), Saltoğlu (2015) ve Ulcay (2014) yapılan çalışmalarda erkek oranı sırasıyla 67.5, 68.1 ve 73 bulunmuşlardır [154,155,156]. Yine Uysal ve ark.'nın yaptığı çalışmada medyan yaşı 62.4 olarak bulunmuştur [154].

Çalışmamız olduğu gibi erkek cinsiyet ve ileri yaş diyabetik ayak enfeksiyonu açısından kolaylaştırıcı bir faktör oluşunu desteklemektedir. Mortalite açısından bakıldığında yaş ($p=0,223$) ve cinsiyet ($p=0,290$) parametreleri hastane içinde hayatını kaybeden ve kaybetmeyen hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermemektedir. Şen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da yaş ve cinsiyetin mortalite açısından anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir [161].

Çalışmamızda diyabet tanı süresi olarak 15 yıl üzeri olanlar %56 oranında olup, diyabet süresi arttıkça diyabetik ayak ülser gelişimde risk faktör olduğunu göstermektedir. Riaz ve ark.'nın yaptığı çalışmada diyabet tanısının 10 yıldan fazla olmasının ayak ülseri gelişiminde risk faktörü olduğu bildirilmiştir [158].

Çalışmamızda hastaların %96'sının Tip 2 diyabet olduğu gözlenmiştir, Adarmouch ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada Tip 2 DM oranı %92, Esteghamati ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise Tip 2 DM oranı %85,5 olarak bildirilmiştir [159,160]. Yine ülkemizde Şen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada Tip 2 DM oranı %96,8 olduğu bildirilmiştir [161]. Literatür ile benzer şekilde hastaların çoğunluğunun Tip 2 DM olması genel popülasyonda da Tip 2 DM daha fazla görülmesi ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda hastaların DM tedavisi olarak %73,4'ü insülin kullanırken, %21,1'i sadece oral anti-diyabetik tedavi alıyordu. Şen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hastaların %72,4'ünün insülin, %18,8'inin oral antidiyabetik ilaç kullandığı belirtilmiştir [161].

Uluslararası çalışmalardan Chuan ve ark.'nın 364 hastada yaptığı retrospektif çalışmada olguların %42,8'inin oral antidiyabetik, %57,2'sinin insülin kullandığı belirtildi [162]. Hastalarımızın %76,2'sinde daha önce invaziv girişim öyküsü yoktu. Hastaların %4,8'inde debridman ve drenaj öyküsü, %19'unda amputasyon öyküsü olduğu bulunmuştur. Yine ulusal çalışmalardan Richrad ve ark.'nın 291 hastada yaptığı çalışmada hastaların %34'ünde amputasyon öyküsü olduğu bildirilmiştir [164]. Ulusal çalışmalardan Şen ve ark.'nın 401 hastada yaptığı çalışmada hastaların %10,9'unda debridman ve drenaj öyküsü, %15,7'sinde amputasyon öyküsü olduğu bildirilmiştir [161].

Yaptığımız çalışmada diyabet tipi ($p>0,999$), diyabet süresi ($p=0,594$), diyabet tedavisi ($p=0,253$) ve daha önce girişim öyküsünü ($p=0,649$) hastane içinde hayatını kaybeden ve kaybetmeyen hastalar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

Analizlerimiz incelendiğinde ülser ve enfeksiyon oluşumuna sebep olan en sık ilk iki mekanizmanın, genel literatürdekine uyumlu bir şekilde sırasıyla; nöropati ve iskemi olduğu saptanmıştır [79].

Bizim çalışmamızda ülser oluşumunda iki temel nedenlerden nöropati oranı %81,5 olup, iskemi ise %46,4 olarak bulunmuştur. Diğer ülser ve enfeksiyondan nedenlerinden travma %17, yanık %4, venöz staz %1,3 olarak bulunmuştur. Richrad ve ark.'nın yaptığı çalışmada ülser nedenleri ise benzer şekilde nöropati %79,4, periferik arter hastalığı ise %46,1 olarak belirlenmiştir [164]. Quilici ve ark.'nın yaptığı çalışmada nöropati %91, periferik arter hastalığı %63 olarak belirtilmiştir [165].

Yara nedenlerine ilişkin dağılımlar hastane içi mortalite durumuna göre istatistiki açıdan benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

Diyabetik ayakta lezyonlar genellikle basınç anormalliğinden dolayı ön ayakta, ayak başparmağı, birinci metatars ve kalkaneusta, daha az oranda arka ayakta görülür [178].

Hastaların yara bölgelerine bakıldığında çalışmamızdaki hastaların %55,6'sında sağ ayak, %39,4'ünde sol ayak, %5'inde bilateral ayakta yara enfeksiyonu bulunmaktadır. Ayakta yara bölgeleri incelendiğinde %77,7'si ön ayak, %48,9'ü orta ayak, %33,8 arka ayak, %14,5'inde tüm ayakta yara enfeksiyonu görülmüştür. Yine ulusal yayınlardan Şen ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %49,8'inde sağ ayak, %43,6'sında sol ayak, %8,9'unda her iki ayakta ülser olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada hastaların %45,8'inde ön ayak, %46,8'inde orta ayak, %17,2'sinde arka ayak, %2,4'ünde tüm ayakta yara enfeksiyonu olduğu belirtilmiştir [161].

Yara bölgesine ilişkin dağılımlar hastane içi mortalite durumuna göre iki grupta anlamlı farklılığın görüldüğü parametre olmuştur ($p=0,020$). Sağ ayak ve sol ayak bölgeleri karşılaştırıldığında mortalite açısından anlamlı fark bulunamamıştır; bilateral ayak enfeksiyonu olan hastalarda mortalite, tek taraflı ayak enfeksiyonu olanlara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ayakta yara bölgesi parametreleri içerisinde anlamlı farklılığın görüldüğü iki parametre orta ayak ($p=0,009$) ve tüm ayak ($p=0,008$) olmuştur. Her iki bölgedeki yaralanma oranları da hayatını kaybeden hastalarda daha yüksektir. Şen ve ark.'nın yaptığı çalışmada yara bölgesi kıyaslandığında arka ayak enfeksiyonu ve tüm ayak enfeksiyonunun mortalite üzerine etkisi anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir [161].



Kliniğimizde diyabetik ayak enfeksiyonu ile yatan hastalarda diyabetin mortalite ve morbiditeye neden olan kronik komplikasyonları önemli ölçüde görülmektedir.

Yapılan çalışmada hastaların %81,5'inde nöropati, %46,4'ünde periferik arter hastalığı, %64,4'ünde retinopati, %55,1'inde nefropati tespit edilmiştir. Yine uluslararası literatüre bakıldığında Chuan ve ark.'nın 364 hastada yaptığı bir çalışmada olguların %77,5'inde periferik nöropati, %56'sında periferik arter hastalığı, %42,8'inde nefropati, %29'unda retinopati olduğu belirtilmiştir [162]. Richrad ve ark.'nın yaptığı çalışmada %79,4 periferik nöropati, %46,1 periferik arter hastalığı, %41,2 nefropati, %54,6 retinopati tespit edildiği belirtilmiştir [164].

Hayatını kaybeden hastalarda komplikasyon sayısının, hayatını kaybetmeyen hastalara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür (p=0,006). Bu da diyabetin kronik komplikasyonlarının mortalite üzerinde ne kadar etkili olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda komplikasyonlar içerisinde mortalite için anlamlı farklılığın görüldüğü tek komplikasyon ise nefropatidir (p=0,026). Şen ve ark.'nın çalışmasında ise komplikasyonlar içerisinde mortalite için periferik arter hastalığında anlamlı farklılık bildirilmiştir. Yine bu çalışmada nefropati de mortalite açısından sonuçlar benzer bulunmuştur [161].

Çalışmaya aldığımız hastaların %34,5'inde osteomyelit varlığı tespit edilmiştir. Yaptığımız çalışmada osteomyelit olan ve olmayanlar arasında laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmıştır. Analiz sonuçlarına göre, ESR (p<0,001) ve CRP (p=0,014) değerleri osteomyelit varlığına göre anlamlı şekilde farklılık göstermiştir. Daha önceki literatür verilerine bakıldığında yapılan bir çalışmada ESR ≥ 70 mm/saat bulunmasının, osteomyelitinin mevcut olma olasılığını %81 duyarlılık ve %80 özgüllükle artırdığı bulunmuştur [175]. Büyük ölçekli tek merkezli bir çalışmada, CRP ≥ 80 mg/L ile ESR >60 mm/saat kombinasyonunun biyopsi ile doğrulanmış osteomyeliti tahmin etmede yüksek pozitif öngörü değeri olduğu tespit edilmiştir [175].

Diyabetik ayak enfeksiyonlarında polimikrobiyal üreme oranları %35 ile %83,8 arasında değişmektedir [166,167]. Çalışmamızda hastaların yara kültüründe alınan örneklerin mikrobiyolojik analizinde %70,9'unda

monomikrobiyal geriye kalan %29,1'inde ise polimikrobiyal üreme görülmüştür. Ciddi enfeksiyonların orta enfeksiyonlardan daha fazla polimikrobiyal olduğu belirtilmektedir [168,169]. Kliniğimizde yatan ciddi diyabetik ayak enfeksiyon oranının orta-hafif dereceli enfeksiyonlara göre daha az olması polimikrobiyal üreme oranının az olmasını açıklayabilir.

Diyabetik ayak enfeksiyonunda mikroorganizmaların dağılımı; altta yatan hastalığın ciddiyeti, hastanenin özelliği ve ülkeler arası bölgesel farklılıklara göre değişmektedir. En sık saptanan etkenler *S. aureus*, streptokok gibi GRAM-pozitif aeroplara ve Enterobacteriaceae ailesine ait GRAM-negatif mikroorganizmalardır. Çalışmamızda mikrobiyolojik analiz sonucunda hastaların %29,8'inde herhangi bir üreme saptanmazken, %38,9'unda gram pozitif üreme, %22,2'sinde ise gram negatif üreme tespit edilmiştir. En sık görülen mikroorganizma %28,6'luk oranı ile *Staphylococcus Aureus* olmuştur. Gram pozitif bakterilerde *Enterococcus SPP* ve *Streptococcus SPP* %13,1 olan oranları ile *Staphylococcus Aureus*'u takip etmişlerdir. Gram negatif bakterilerde *Pseudomonas Aeruginosa* %7,5 ile en sık üreyen bakteri olup, *Klebsiella* %7, *Morganella* %6 oranları ile takip etmişlerdir. *Staphylococcus Aureus* izolatlarının metisilin direnç oranlarını incelediğimizde MSSA oranı %88,8 iken MRSA oranı %18,2 olarak tespit edilmiştir. Literatürde diyabetik ayak enfeksiyonlarında mikrobiyolojik analiz açısından birçok çalışma mevcuttur.

Uluslararası çalışmalar incelendiğinde Strbova ve ark. mikrobiyolojik etkenler arasında stafilkokların %45,8 ile en sık etken olduğunu saptamışlardır [170]. Richrad ve ark.'nın çalışmasında kültürlerin %68'i monomikrobiyal olup, gram pozitif organizmalar %60 oranında en baskın patojenler olduğu bildirilmiştir. Yine bu çalışmanın mikrobiyolojik incelemesinde tüm etkenler arasında %32,5 oranında *Staphylococcus Aureus*'un en sık üreyen patojen olduğu bildirilmiştir. Gram pozitif etkenler arasında en sık kültürlenen diğer etkenler sırasıyla *Streptococcus*, *Enterococcus* olmuştur.

Gram negatif etkenlerde Enterobacteriaceae, *Proteus spp.* ve *P. aeruginosa* tüm izolatların sırasıyla %27, %8,5 ve %7'sini oluşturduğu bildirilmiştir [164]. Radji ve ark.'nın çalışmasında diyabetik ayak enfeksiyonlarının mikrobiyolojisi incelenmiş, en sık görülen etkenlerin *S. aureus* (%47,5), *Pseudomonas spp*

(%16,9), *E. coli* (%10,2) olduğu bildirilmiştir [171]. Macdonald ve ark.'nın diyabetik ayak enfeksiyonu mikrobiyolojisi hakkında yaptığı bir meta-analizde %41,1'inde monomikrobiyal üreme, %58,9'unda ise polimikrobiyal üreme bildirilmiştir. Bu meta-analizlerde, en sık izole edilen aerobik organizmaların *S. Aureus* (%23,4), *Pseudomonas spp.* (%11,1), *E.coli* (%11,5), *Proteus spp.* (%8), *Klebsiella spp.* (%6,9) ve *Enterococcus spp.* (%5,4) olduğu tespit edilmiştir [172].

Ulusal veriler incelendiğinde Ertuğrul ve ark.'nın 2017'de yaptığı bir çalışmada, diyabetik ayak enfeksiyonuna yol açan mikroorganizmaların dağılımının 5 yıllık dönemler arasındaki değişimi değerlendirilmiş olup, etken olarak %45,8 GRAM-pozitif, %53,7 GRAM-negatif saptanmıştır. En sık saptanan ilk üç mikroorganizma da *Staphylococcus aureus* (%22,8), *Pseudomonas aeruginosa* (%16,7) ve *Escherichia coli* (%12,9) olarak tespit edilmiştir [173]. Hatipoğlu ve ark.'nın, 1989-2011 yıllarını kapsayan 20 yıllık sürede DAE'nin mikrobiyolojik profilini inceleyen 31 makalenin derlemesinden oluşan çalışmada son 5 yıl ile son 20 yıl verileri karşılaştırılmıştır. 20 yıllık sürede tüm patojenlerin %48,7'si Gram-pozitiflerden, %48,4'ü Gram-negatiflerden bakterilerden oluşmaktaydı. *S.aureus* oranı 1989-2011 yıllarında %23,8 iken 2007-2011'de %19,1 olarak en sık üreyen gram pozitif bakteri olmuştur. Gram-negatifler içinde en sık izole edilen *P.aeruginosa* oranı ise 1989-2011 yıllarında %13,7, 2007-2011'de %14,9 oranında olduğu bildirilmiştir [174]. Yine ülkemizde Şen ve ark.'nın 2020'de yaptığı bir çalışmada bizim çalışmamıza zıt olarak gram negatif üreme (%66,2) daha fazla görülmüştür. Bu çalışmada diyabetik ayak enfeksiyonuna neden olan mikrobiyolojik dağılımında sırasıyla *S. Aureus* (%13,9), *Enterococcus spp.* (%9,7) ve *Streptococcus SPP* (%8,8) en sık üreyen gram pozitif etkenler olmuştur. Yine aynı çalışmada sırasıyla *Escherichia coli* (%19,9), *Pseudomonas aeruginosa* (%17,1) ve *Proteus SPP* (%9,3) en sık üreyen gram negatif bakterilerdir [161].

Hastane içi mortalite durumuna göre mikrobiyolojik veriler incelendiğinde hayatını kaybeden hastalarda gram negatif üreme görülme oranının (%77,8), sağ kalan hastalara (%19,6) göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu göstermiştir. Yine üreyen mikroorganizmalar arasında anlamlı farklılık yalnızca *Acinetobacter Baumannii*'de görülmüştür ($p<0,001$). Bu mikroorganizma ex olan hastalarda

anlamli olarak daha yuiksek oranlarda goruilmustur. Sen ve ark.'nin yaptigi bir calismada ise mikrobiyolojik verilerin mortalite uzerine etkisi degerlendirildiginde sadece kulturde polimikrobiyal ureme anlamli bulunmustr [161].

Calismamizda takip ettiğimiz hastalara yapılan tedavilerde major amputasyon ve minör amputasyon uygulanma oranları aynıydı (%30,2). En sık uygulanan tedavi tipleri olan bu ikiliyi %20,9 ile sadece medikal tedavi izlemiştir. Debritman ve drenaj ise %18,6'lık oranı ile en az tercih edilen tedavi tipi olmuştur. Sen ve ark.'nin yaptigi calismada ise majör amputasyon (%23), minör amputasyon (%17,7), debritman ve drenaj (%22), medikal tedavisi (%36) oranında olduğu bildirilmiştir [161].

Calismamizda takip edilen hastaların laboratuvar ilk başvuru değerleri de kaydedilmiş olup, bu değerlerin mortalite uzerine etkisi incelendiğinde düşük hemoglobin düzeyi ($p<0,001$), yuiksek lökosit düzeyi ($p=0,003$), yuiksek ESR düzeyi ($p=0,001$), yuiksek CRP düzeyi ($p=0,001$), yuiksek prokalsitonin düzeyi ($p=0,001$) ve yuiksek TSH düzeyinin ($p=0,013$) hastane içi mortaliteyi öngörmede önemli risk faktörleri olduğunu göstermiştir. Enfeksiyon şiddetini öngörmek için kullanılan bu biyobelirteçler, DFI prognozunu öngörmede de yararlı olabilir. Yine ulusal verilerden Sen ve ark.'nin calismasında yuiksek lökosit düzeyleri, yuiksek trombosit düzeyleri, yuiksek CRP düzeyleri mortaliteyi öngörmede anlamli olduğu tespit edilmiştir [161]. Uluslararası calışmalardan Meloni ve ark. tarafından yürütölen bir calışmada, CRP ve prokalsitonin seviyelerinin ölen hastalarda anlamli olarak arttığı bulunmustr [177].

Calismamizda takip edilen hastaların %2,5'i hastane içinde hayatlarını kaybederken, bir yıl içinde ex olan hastaların oranı %14,1'dir. Yine güncel olarak Sen ve ark.'nin calismasında diyabetik ayak enfeksiyonlarında toplam hastane içi mortalite oranı %3 olarak tespit edilmiş olup, bizim calismamıza benzer olduğu görölmektedir [161].

Genel sağ kalımın 117,766 ay olarak hesaplandığı OS analizleri sonuçlarına bakıldığında bilateral yara bölgesi, tüm ayak enfeksiyonu ve Acinetobacter Baumannii üremesi varlığında anlamli sonuçların ortaya çıktığı görölmektedir.

Çalışmamızın sınırlılıkları; tek merkezli hasta alımı, retrospektif tasarım nedeniyle diyabetik ayak risk sınıflamasına ulaşamaması, komorbidite karşılaştırmalarının olmaması ve uzun dönem mortalite sonuçlarına ulaşamamasıydı.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda Ocak 2014 ve Aralık 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları servisinde diyabetik ayak enfeksiyonu ile 399 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik özellikleri, risk faktörleri, diyabet tipi, anti-diyabetik tedavileri, diyabetik retinopati öyküsü, periferik nöropati öyküsü, nefropati öyküsü, periferik arter hastalığı öyküsü, osteomyelit durumu, amputasyon öyküsü, debridman öyküsü, DAE süresi, yara kültüründe tespit edilen mikroorganizma türü, açlık kan şekeri (AKŞ), HB, WBC, PLT HgbA1c, prokalsitonin, CRP, sedimentasyon, TSH, T4, trigliserit, total kolesterol, LDL, HDL seviyesi, kültürde üreme varlığı ve üreyen mikroorganizma türü, hastane içi ölüm, bir yıllık mortalite oranları incelenmiştir.

Tüm verilere bakıldığında tek değişkenli analizde, bilateral yara bölgesi ($p=0,002$), orta ayak enfeksiyonu ($p=0,031$), tüm ayak enfeksiyonu ($p=0,005$), komplikasyon sayısı ($p=0,015$), majör amputasyon ($p=0,013$), gram negatif üreme ($p=0,001$), Acinetobacter Baumannii üremesi ($p<0,001$), hemoglobin ($p<0,001$), lökosit ($p=0,003$), ESR ($p=0,001$), CRP ($p=0,001$), prokalsitonin ($p=0,001$) ve TSH ($p=0,013$) parametrelerinin hastane içi mortaliteyi öngörmeye önemli risk faktörleri olduğunu göstermiştir. Bu verilerin dışından incelenen parametrelerde hastane içi mortaliteyi öngörmeye anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Genel sağ kalımın OS analizleri sonuçlarına bakıldığında bilateral yara bölgesi, tüm ayak enfeksiyonu ve Acinetobacter Baumannii üremesi varlığında anlamlı sonuçların ortaya çıktığı görülmektedir.

7. ÖZET

Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında Mortalite Risk Faktörlerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Amaç: Diabetes mellitus, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara neden olup, büyük bir morbidite ve mortalite riski ile sonuçlanan bir hastalıktır. Bu çalışmada diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalarda mortalite risk faktörlerini retrospektif olarak incelenmesini amaçladık.

Metod: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları servisinde diyabetik ayak enfeksiyon ile takip edilen yaş ortalaması $60,03 \pm 11,56$ yıl olan, 296'sı (%72,4) erkek toplam 399 hastanın verileri incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 399 hasta kaydedildi, bunların 296'sı (%72,4) erkekti ve yaş ortalamaları $60,03 \pm 11,56$ yıldır. Hastane içi mortalite oranı %2,5 idi. Tek değişkenli analiz, bilateral yara bölgesi ($p=0,002$), orta ayak enfeksiyonu ($p=0,031$), tüm ayak enfeksiyonu ($p=0,005$), komplikasyon sayısı ($p=0,015$), majör amputasyon ($p=0,013$), gram negatif üreme ($p=0,001$), Acinetobacter Baumannii üremesi ($p<0,001$), hemoglobin ($p<0,001$), lökosit ($p=0,003$), ESR ($p=0,001$), CRP ($p=0,001$), prokalsitonin ($p=0,001$) ve TSH ($p=0,013$) parametrelerinin hastane içi mortaliteyi tahmin etmede önemli parametreler olduğu saptanmıştır. Çok değişkenli analizde ise, bilateral yara bölgesi (OR: 20,991, %95 CI: 2,596-169,750; $p=0,004$) ve Acinetobacter Baumannii üremesi (OR: 47,823, %95 CI: 5,597-408,655; $p<0,001$) hastane içi mortalite için bağımsız risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Bulgularımız ayrıca diyabetik ayak enfeksiyonlu hastalarda mortalitenin akut dönemden ziyade uzun dönemde meydana geldiğini göstermiştir. Bu bulgular, ileri tedavi seçenekleri için önceliklendirilmesi gerekebilecek ölüm riski en yüksek olan hastaların belirlenmesine yardımcı olmak için yararlı olabilir. Diyabetin uzun vadeli komplikasyonlarının

önlenmesi, bu hasta grubunda uzun vadeli mortalite oranlarını azaltmanın ana yöntemi gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik Ayak Enfeksiyonu, Diyabetes Mellitus, Ampütasyon, Osteomi



8. ABSTRACT

Retrospective Evaluation of Mortality Risk Factors in Diabetic Foot Infections

Objective: Diabetes mellitus is a disease that leads to both microvascular and macrovascular complications, resulting in a significant risk of morbidity and mortality. In this study, we aimed to retrospectively evaluate the risk factors for mortality in patients with diabetic foot infections.

Method: The data of 399 patients, with a mean age of 60.03 ± 11.56 years, who were followed for diabetic foot infections in the Endocrinology and Metabolism Department of Akdeniz University Hospital, were analyzed. Of these patients, 296 (72.4%) were male.

Findings: A total of 399 patients were included in the study, of whom 296 (72.4%) were male, with a mean age of 60.03 ± 11.56 years. The in-hospital mortality rate was 2.5%. Univariate analysis identified the following parameters as significant predictors of in-hospital mortality: bilateral wound site ($p=0.002$), midfoot infection ($p=0.031$), entire foot infection ($p=0.005$), number of complications ($p=0.015$), major amputation ($p=0.013$), gram-negative bacterial growth ($p=0.001$), *Acinetobacter baumannii* growth ($p<0.001$), hemoglobin ($p<0.001$), leukocyte count ($p=0.003$), ESR ($p=0.001$), CRP ($p=0.001$), procalcitonin ($p=0.001$), and TSH ($p=0.013$).

Multivariate analysis revealed that bilateral wound site (OR: 20.991, 95% CI: 2.596-169.750; $p=0.004$) and *Acinetobacter baumannii* growth (OR: 47.823, 95% CI: 5.597-408.655; $p<0.001$) were independent risk factors for in-hospital mortality.

Conclusion: Our findings further demonstrate that mortality in patients with diabetic foot infections occurs primarily in the long term rather than the acute phase. These results may be useful in identifying patients at the highest risk of mortality, who may require prioritization for advanced treatment options.

Prevention of the long-term complications of diabetes appears to be the key strategy for reducing long-term mortality rates in this patient population.

Key Words: Diabetic Foot Infection, Diabetes Mellitus, Amputation, Osteomyelitis



9. KAYNAKLAR

1. TEMD Diyabet Bilimsel Çalışma Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Yayınları, 16. Baskı, Ankara 2024.
2. Federation ID. Diabetes Atlas chapter: Diabetes is a huge and growing problem in Executive summary. In: Leonor Guariguata, Tim Nolan, Jessica Beagley, Ute Linnenkamp, Jacqmain. O, editors. Diabetes Atlas. 6th edition ed: International Diabetes Federation; 2013.
3. TÜİK. Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi. Türkiye İstatistik Kurumu, Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi; 2014.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care 2024; 47(Suppl 1): 20-42. doi: 10.2337/dc24-S002.
5. Ling W, Huang Y, Huang YM, Fan RR, Sui Y. Global trend of diabetes mortality attributed to vascular complications, 2000–2016. Cardiovasc Diabetol 2020; 19(1):182. doi: 10.1186/s12933-020-01159-5
6. Lu Y, Wang W, Liu J, Xie M, Liu Q, Li S. Vascular complications of diabetes: A narrative review. Medicine (Baltimore) 2023; 102(40): e35285. doi: 10.1097/MD.00000000000035285
7. Diabetes Mellitus. In: Biberoglu K, editor. Harrison's Principles of Internal Medicine, Türkçe baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2013.
8. Khalil H. Diabetes microvascular complications-a clinical update. Diabetes Metab Syndr 2017; 11(Suppl 1): 133–9. doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.022
9. Hu M, Ma Q, Liu B, Wang Q, Zhan T, Huang T, Lv Z. long non-coding RNAs in the pathogenesis of diabetic kidney disease. Front Cell Dev Biol 2022; 10: 845371. doi: 10.3389/fcell.2022.845371
10. Chen Y, He Y, Zhou H. The potential role of lncRNAs in diabetes and diabetic microvascular complications. Endocr J 2020; 67: 659-68. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0574
11. Stefan N, Cusi K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol 2022; 10(4): 284–96. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00003-1

12. Lv WS, Sun RX, Gao YY, Pan RF, Li L, Wang J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and microvascular complications in type 2 diabetes. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (20): 3134–42. doi: 10.3748/wjg.v19.i20.3134
13. Wen X, Zhou X, Chen D, Cheng J, Ji L. Association Between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes-Related Microvascular Complications: A Retrospective Cross-Sectional Study of Hospitalized Patients. *Endocr Pract* 2022; 28(3): 304–9. doi: 10.1016/j.eprac.2021.02.004
14. Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14 :99–114. doi: 10.1038/nrendo.2017.173
15. Valencia WM, Florez H. How to prevent the microvascular complications of type 2 diabetes beyond glucose control. *BMJ* 2017; 356:i6505. doi: 10.1136/bmj.i6505
16. Gackler D, Jakel S, Fricke L, Reinsch B, Fischer F. [Diabetes and kidneys]. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138(18): 949-55. doi: 10.1055/s-0032-1332992
17. Gheith O, Farouk N, Nampoory N, Halim MA, Al-Otaibi T. Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors. *Nephropharmacology* 2015; 5(1): 49-56. PMID: 28197499
18. Stenvinkel P. Chronic kidney disease: A public health priority and harbinger of premature cardiovascular disease. *J Int Med* 2010; 268: 456–67. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02269.x
19. Agarwal N, Sengar NS, Jain PK, Khare R. Nephropathy in newly diagnosed type 2 diabetics with special stress on the role of hypertension. *J Assoc Physicians India* 2011; 59: 145–7. PMID : 121751621
20. Shestakova MV, Koshel LV, Vagodin VA, Dedov II. [Risk factors of diabetic nephropathy progression in patients with a long history of diabetic mellitus as shown by a retrospective analysis]. *Ter Arkh* 2006; 78(5): 60–4. PMID: 16889052
21. Lim A. Diabetic nephropathy - complications and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014; 7: 361–81. doi: 10.2147/IJNRD.S40172
22. Tavafi M. Diabetic nephropathy and antioxidants. *J Nephrology* 2013; 2(1): 20–7. doi: 10.5812/nephrology.9093

23. Kopel J, Pena-Hernandez C, Nugent K. Evolving spectrum of diabetic nephropathy. *World J Diabetes* 2019; 10(5): 269-79. doi: 10.4239/wjd.v10.i5.269
24. Xiong Y, Zhou L. The signaling of cellular senescence in diabetic nephropathy. *Oxid Med Cell Longevity* 2019; 2019: 7495629. doi: 10.1155/2019/7495629
25. Han Q, Zhu H, Chen X, Liu Z. Non-genetic mechanisms of diabetic nephropathy. *Front Med* 2017; 11(3): 319–32. doi: 10.1007/s11684-017-0569-9
26. Kopel J, Pena-Hernandez C, Nugent K. Evolving spectrum of diabetic nephropathy. *World J Diabetes* 2019; 10(5): 269-79. doi: 10.4239/wjd.v10.i5.269
27. Willis JR, Doan QV, Gleeson M, Haskova Z, Ramulu P, Morse L, et al. Vision-Related Functional Burden of Diabetic Retinopathy Across Severity Levels in the United States. *JAMA Ophthalmol* 2017; 135(9): 926-32. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.2553
28. Mazhar K, Varma R, Choudhury F, McKean-Cowdin R, Shtir CJ, Azen SP; Los Angeles Latino Eye Study Group. Severity of diabetic retinopathy and health-related quality of life: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2011; 118(4): 649-55. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.08.003
29. Leasher JL, Bourne RR, Flaxman SR, Jonas JB, Keeffe J, Naidoo K, et al; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis from 1990 to 2010. *Diabetes Care* 2016; 39(9): 1643-9. doi: 10.2337/dc15-2171
30. Hainsworth DP, Bebu I, Aiello LP, Sivitz W, Gubitosi-Klug R, Malone J, et al. Risk Factors for Retinopathy in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care* 2019; 42(5): 875–82. doi: 10.2337/dc18-2308
31. Song KH, Jeong JS, Kim MK, Kwon HS, Baek KH, Ko SH, et al. Discordance in risk factors for the progression of diabetic retinopathy and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2019; 10(3): 745–52. doi: 10.1111/jdi.12953
32. Diabetes Cont and Comp Trial Res Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-

- dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977–86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401
33. Lu J, Ma X, Zhang L, Mo Y, Ying L, Lu W, et al. Glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring and the risk of diabetic retinopathy in latent autoimmune diabetes of the adult and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2019; 10(3): 753–9. doi: 10.1111/jdi.12957
 34. Takao T, Takahashi K, Yoshida Y, Kushiyaama A, Onishi Y, Tahara T, et al. Effect of postprandial hyperglycemia at clinic visits on the incidence of retinopathy in patients with type 2 diabetes: An analysis using real-world long-term follow-up data. *J Diabetes Investig* 2020; 11(4): 930–7. doi: 10.1111/jdi.13194
 35. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317(7160): 703–13. PMID: 9732337
 36. Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, Jeffers BW, Johnson D, Schrier RW. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(6): 947–53. doi: 10.1053/ajkd.1998.v31.pm9631838
 37. Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovatto JF, Perdue LH, Greven C, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology* 2014; 121(12): 2443–51. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.07.019
 38. Kaštelan S, Tomić M, Gverović Antunica A, Ljubic S, Salopek Rabatic J, Karabatic M. Body mass index: a risk factor for retinopathy in type 2 diabetic patients. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 436329. doi: 10.1155/2013/436329
 39. Cai J, Boulton M. The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions. *Eye* 2002; 16(3): 242–60. doi: 10.1038/sj.eye.6700133
 40. Lin KY, Hsieh WH, Lin YB, Wen CY, Chang TJ. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig* 2021; 12(8): 1322–5. doi: 10.1111/jdi.13480
 41. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352(4): 341–50. doi: 10.1056/NEJMoa032782

42. Andersen ST, Witte DR, Dalsgaard EM, Andersen H, Nawroth P, Fleming T, et al. Risk Factors for Incident Diabetic Polyneuropathy in a Cohort With Screen-Detected Type 2 Diabetes Followed for 13 Years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care* 2018; 41(5): 1068–75. doi: 10.2337/dc17-2062
43. Pathak R, Sachan N, Chandra P. Mechanistic approach towards diabetic neuropathy screening techniques and future challenges: A review. *Biomed Pharmacother* 2022; 150: 113025. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113025
44. Drel VR, Lupachyk S, Shevalye H, Vareniuk I, Xu W, Zhang J, et al. New therapeutic and biomarker discovery for peripheral diabetic neuropathy: PARP inhibitor, nitrotyrosine, and tumor necrosis factor- α . *Endocrinology* 2010; 151(6): 2547-55. <https://doi.org/10.1210/en.2009-1342>
45. Oates PJ. Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy. *Int Rev Neurobiol* 2002; 50: 325-92. doi: 10.1016/s0074-7742(02)50082-9
46. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26(2_suppl): 25–32. <https://doi.org/10.1177/2047487319878371>
47. Tang H, Fang Z, Wang T, Cui W, Zhai S, Song Y. Meta-Analysis of Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2016; 118(11): 1774-80. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.08.061
48. Lee CH, Wu YL, Kuo JF, Chen JF, Chin MC, Hung YJ. Prevalence of diabetic macrovascular complications and related factors from 2005 to 2014 in Taiwan: A nationwide survey. *J FormosMed Assoc* 2019; 118 (Suppl 2): 96–102. doi: 10.1016/j.jfma.2019.08.035
49. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med* 2007; 262(2): 157–72. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01824.x
50. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Suwaidi JA, Khalil CA. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 7839101. doi: 10.1155/2017/7839101
51. Lombardi R, Airaghi L, Targher G, Serviddio G, Maffi G, Mantovanni A, et al. Liver fibrosis by FibroScan® independently of established cardiovascular risk parameters associates with macrovascular and

- microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Liver Int* 2020; 40(2): 347–54. doi: 10.1111/liv.14274
52. Mantovani A, Dalbeni A, Beatrice G, Cappelli D, Gomez-Peralta F. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Macro- and Microvascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Med* 2022; 11(4): 968. doi: 10.3390/jcm11040968
 53. Viswanathan V, Kadiri M, Medimpudi S, Kumpatla S. Association of non-alcoholic fatty liver disease with diabetic microvascular and macrovascular complications in South Indian diabetic subjects. *Int J Diabetes Develop Countries* 2010; 30(4): 208
 54. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J* 2013; 34(31): 2444–52. doi: 10.1093/eurheartj/eh142
 55. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol* 2019; 234(10): 16812–23. doi: 10.1002/jcp.28350
 56. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1): 83. doi: 10.1186/s12933-018-0728-6
 57. Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet (London, UK)* 2010; 375(9733): 2215–22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9
 58. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339(4): 229–34. doi: 10.1056/NEJM199807233390404
 59. Tonyan ZN, Nasykhova YA, Danilova MM, Glotov AS. Genetics of macrovascular complications in type 2 diabetes. *World J Diabetes* 2021; 12(8): 1200–19. doi: 10.4239/wjd.v12.i8.1200
 60. Proietti M, Mairesse GH, Goethals P, Scavee C, Vijgen J, Blankoff I, Vandekerckhove Y, et al. Cerebrovascular disease, associated risk factors and antithrombotic therapy in a population screening cohort: Insights from

- the Belgian Heart Rhythm Week programme. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24(3): 328–34. doi: 10.1177/2047487316682349
61. Oe M, Fujihara K, Harada-Yamada M, Osawa T, Kitazawa M, Matsubayashi Y, et al. Impact of prior cerebrovascular disease and glucose status on incident cerebrovascular disease in Japanese. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1): 174. doi: 10.1186/s12933-021-01367-7
 62. Tonomura S, Ihara M, Friedland RP. Microbiota in cerebrovascular disease: A key player and future therapeutic target. *J Cereb Blood Flow Metab* 2020; 40(7): 1368–80. doi: 10.1177/0271678X20918031
 63. Scicchitano P, Cortese F, Gesualdo M, De Palo M, Massari F, Giordano P, et al. The role of endothelial dysfunction and oxidative stress in cerebrovascular diseases. *Free Radic Res* 2019; 53(6): 579–95. doi: 10.1080/10715762.2019.1620939
 64. Ciccone MM, Miniello V, Marchioli R, Scicchitano P, Cortese F, Palumbo V, et al. Morphological and functional vascular changes induced by childhood obesity. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2011; 18(6): 831–5. doi: 10.1177/1741826711398180
 65. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgardner I, Held P, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med* 2017; 376(1): 32–40. doi: 10.1056/NEJMoa1611688
 66. Weragoda J, Seneviratne R, Weerasinghe MC, Wijeyaratne SM. Risk factors of peripheral arterial disease: a case control study in Sri Lanka. *BMC Res Notes* 2016; 9: 508. doi: 10.1186/s13104-016-2314-x
 67. Weragoda J, Seneviratne R, Weerasinghe MC, Wijeyaratne SM. Risk factors of peripheral arterial disease: a case control study in Sri Lanka. *BMC Res Notes* 2016; 9: 508. doi: 10.1186/s13104-016-2314-x
 68. McDermott K, Fang M, Boulton AJM, Selvin E, Hicks CW. Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care* 2023; 46(1): 209–21. doi: 10.2337/dci22-0043
 69. Ndosu M, Wright-Hughes A, Brown S, Backhouse M, Lipsky BA, Bhogal M, et al. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study. *Diabet Med* 2018; 35(1): 78–88. doi: 10.1111/dme.13537
 70. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragon-Sanchez J, et al. IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of

diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes Metab Res Rev* 2024; 40(3): e3687. doi: 10.1002/dmrr.3687

71. Cortes-Penfield NW, Armstrong DG, Brennan MB, Fayfman M, Ryder JH, Tan TW, et al. Evaluation and Management of Diabetes-related Foot Infections. *Clin Infect Dis* 2023; 77(3): e1-e13. doi: 10.1093/cid/ciad255
72. Skrepnek GH, Mills JL Sr, Armstrong DG. A Diabetic Emergency One Million Feet Long: Disparities and Burdens of Illness among Diabetic Foot Ulcer Cases within Emergency Departments in the United States, 2006-2010. *PLoS One* 2015; 10(8): e0134914. doi: 10.1371/journal.pone.0134914
73. Zhang Y, Lazzarini PA, McPhail SM, van Netten JJ, Armstrong DG, Pacella RE. 1 Global Disability Burdens of Diabetes-Related Lower-Extremity Complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care* 2020; 43(5): 964-74. doi: 10.2337/dc19-1614
74. Behrendt CA, Sigvant B, Szeberin Z, Beiles B, Eldrup N, Thomson IA, et al. International Variations in Amputation Practice: A VASCUNET Report. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018; 56(3): 391–9. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.04.017
75. Süzen A. Sosyal Güvenlik Kurumu Açısından Diyabet ve Sağlık Uygulama Tebliği. III. Ulusal Diyabetik Ayak İnfeksiyonları Simpozyumu (UDAİS-2014) - İstanbul Mayıs 2014.
76. Boulton AJ, Kirsner RS, Vileikyte L. Clinical practice. Neuropathic diabetic foot ulcers. *N Engl J Med*. 2004; 351(1): 48–55. doi: 10.1056/NEJMcp032966
77. Armstrong DG, Fisher TK, Lepow B, White ML, Mills JL. Pathophysiology and Principles of Management of the Diabetic Foot. Fitridge R, Thompson M (Eds). *Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists* [Internet]. Adelaide (AU): Univ Adelaide Press 2011.
78. Juster-Switlyk K, Smith AG. Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000Res* 2016; 5: Fac Rev-738. doi: 10.12688/f1000research.7898.1
79. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999; 22(1): 157-62. doi: 10.2337/diacare.22.1.157
80. Ababneh A, Bakri FG, Khader Y, Lazzarini P, Ajlouni K. Prevalence and Associates of Foot Deformities among Patients with Diabetes in

Jordan. Curr. Diabetes Rev 2020; 16(5): 471-82. doi: 10.2174/1573399815666191001101910.

81. Wanzou JPV, Sekimpi P., Komagum JO, Nakwagala F., Mwaka ES. Charcot arthropathy of the diabetic foot in a sub-Saharan tertiary hospital: a cross-sectional study. *J Foot Ankle Res* 2019; 12: 33. doi: 10.1186/s13047-019-0343-0.
82. Wukich DK, Sung W. Charcot arthropathy of the foot and ankle: modern concepts and management review. *J Diabetes Complicat* 2009; 23(6): 409–26. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2008.09.004.
83. Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. *Semin Vasc Surg* 2018; 31(2-4): 43-8. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2019.02.001.
84. Boulton AJM. Diabetic neuropathy and foot complications. *Handb Clin Neurol* 2014; 126: 97–107. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00008-4
85. Vasküler Cerrahi Seminerleri Cilt 31, Sayılar 2–4, Haziran–Aralık 2018; 43-48
86. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet* 2005; 366(9498): 1736–43. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67700-8
87. Rubitschung K, Sherwood A, Crisologo AP, Bhavan K, Haley RW, Wukich DK, et al. Pathophysiology and Molecular Imaging of Diabetic Foot Infections. *Int J Mol Sci* 2021; 22(21): 11552. doi: 10.3390/ijms222111552
88. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004; 303(5663): 1532-5. doi: 10.1126/science.1092385
89. Karima M, Kantarci A, Ohira T, Hasturk H, Jones VL, Nam BH, et al. Enhanced superoxide release and elevated protein kinase C activity in neutrophils from diabetic patients: association with periodontitis. *J Leukoc Biol* 2005; 78(4): 862–70. doi: 10.1189/jlb.1004583
90. Menegazzo L, Ciciliot S, Poncina N, Mazzucato M, Persano M, Bonora B, et al. NETosis is induced by high glucose and associated with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2015; 52(3): 497–503. doi: 10.1007/s00592-014-0676-x
91. Byun K, Yoo Y, Son M, Lee J, Jeong GB, Park YM, et al. Advanced glycation end-products produced systemically and by macrophages: A

- common contributor to inflammation and degenerative diseases. *Pharmacol Ther* 2017; 177: 44–55. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.030
92. Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Stern DM. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *J Clin Invest* 2001; 108(7): 949–55. doi: 10.1172/JCI14002
 93. Mahali S, Raviprakash N, Raghavendra PB, Manna SK. Advanced Glycation End Products (AGEs) Induce Apoptosis via a Novel Pathway. Involvement of Ca²⁺ Mediated by Interleukin-8 Protein. *J Biol Chem* 2011; 286(40): 34903–13. doi: 10.1074/jbc.M111.279190
 94. Raja JM, Maturana MA, Kayali S, Khouzam A, Efeovbokhan N. Diabetic foot ulcer: A comprehensive review of pathophysiology and management modalities. *World J Clin Cases* 2023; 11(8): 1684-93. doi: 10.12998/wjcc.v11.i8.1684
 95. Apte SS, Parks WC. Metalloproteinases: A parade of functions in matrix biology and an outlook for the future. *Matrix Biol* 2015; 44-46: 1–6. doi: 10.1016/j.matbio.2015.04.005.
 96. Hopkinson I. Molecular components of the extracellular matrix. *J Wound Care* 1992; 1(1): 52–4. doi: 10.12968/jowc.1992.1.1.52
 97. Ferroni L, Gardin C, Dalla Paola L, Campo G, Cimaglia P, Bellin G, et al. Characterization of Dermal Stem Cells of Diabetic Patients. *Cells* 2019; 8(7): 729. doi: 10.3390/cells8070729
 98. Alikhani Z, Alikhani M, Boyd CM, Nagao K, Trackman PC, Graves DT. Advanced glycation end products enhance expression of pro-apoptotic genes and stimulate fibroblast apoptosis through cytoplasmic and mitochondrial pathways. *J Biol Chem* 2005; 280(13): 12087–95. doi: 10.1074/jbc.M406313200
 99. Patel S, Srivastava S, Singh MR, Singh D. Mechanistic insight into diabetic wounds: Pathogenesis, molecular targets and treatment strategies to pace wound healing. *Biomed Pharmacother* 2019; 112: 108615. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108615
 100. Li J, Zhang YP, Kirsner RS. Angiogenesis in wound repair: angiogenic growth factors and the extracellular matrix. *Microsc Res Tech* 2003; 60(1): 107–14. doi: 10.1002/jemt.10249
 101. Kulwas A, Drela E, Jundziłł W, Góralczyk B, Ruszkowska-Ciastek B, Rość D. Circulating endothelial progenitor cells and angiogenic factors in

- diabetes complicated diabetic foot and without foot complications. *J Diabetes Complications* 2015; 29(5): 686–90. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.03.013
102. Li X. The association between MCP-1, VEGF polymorphisms and their serum levels in patients with diabetic foot ulcer. *Tip (Baltimore)* 2018; 97(24): e10959. doi: 10.1097/MD.00000000000010959
 103. Kajdaniuk D, Marek B, Borgiel-Marek H, Kos-Kudła B. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-part 1: in physiology and pathophysiology. *Endokrynol Pol* 2011; 62: 444–55. PMID: 22069106
 104. Mizia-Malarz A, Sobol G, Woś H. [Proangiogenic factors: vascular-endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor--the characteristics and function]. *Przegl Lek* 2008; 65: 353–7. PMID: 19004235
 105. Tecilazich F, Dinh T, Pradhan-Nabzdyk L, Leal E, Tellechea A, Kafanas A, et al. Role of endothelial progenitor cells and inflammatory cytokines in healing of diabetic foot ulcers. *PLoS One* 2013; 8(12): e83314. doi: 10.1371/journal.pone.0083314
 106. Tepper OM, Galiano RD, Capla JM, Kalka C, Gagne PJ, Jacobowitz GR, et al. Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures. *Circulation* 2002;106(22): 2781–6. doi: 10.1161/01.cir.0000039526.42991.93
 107. Boström L, Linder LE, Bergström J. Influence of smoking on the outcome of periodontal surgery. A 5-year follow-up. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 194–201. doi: 10.1111/j.1600-051x.1998.tb02428.x
 108. Pickwell KM, Siersma VD, Kars M, Holstein PE, Schaper NC, Eurodiale consortium. Diabetic foot disease: impact of ulcer location on ulcer healing. *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29(5): 377–83. doi: 10.1002/dmrr.2400
 109. Game F. Classification of diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 Suppl 1: 186–94. doi: 10.1002/dmrr.2746
 110. Wang X, Yuan CX, Xu B, Yu Z. Diabetic foot ulcers: Classification, risk factors and management. *World J Diabetes* 2022; 13(12): 1049-65. doi: 10.4239/wjd.v13.i12.1049
 111. Kaufman J, Breeding L, Rosenberg N. Anatomic location of acute diabetic foot infection. Its influence on the outcome of treatment. *Am Surg* 1987; 53(2): 109–12. PMID: 3813216

112. Wagner FW Jr. A classification and treatment program for diabetic, neuropathic, and dysvascular foot problems. *Instr Course Lect* 1979; 28: 143–165.
113. Wagner FW Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle* 1981; 2(2): 64–122. doi: 10.1177/107110078100200202
114. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg* 1996; 35(6): 528–31. doi: 10.1016/s1067-2516(96)80125-6
115. Parisi MC, Zantut-Wittmann DE, Pavin EJ, Machado H, Nery M, Jeffcoate WJ. Comparison of three systems of classification in predicting the outcome of diabetic foot ulcers in a Brazilian population. *Eur J Endocrinol* 2008; 159(4): 417-22. doi: 10.1530/EJE-07-0841
116. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Armstrong DG, Harkless LB, Boulton AJ. The effects of ulcer size and site, patient's age, sex and type and duration of diabetes on the outcome of diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2001; 18(2): 133–8. doi: 10.1046/j.1464-5491.2001.00422.x
117. Macfarlane RM, Jeffcoate WJ. Classification of diabetic foot ulcers: The S(AD) SAD System. *Diabetic Foot J* 1999; 2(4): 123-31.
118. Treece KA, Macfarlane RM, Pound N, Game FL, Jeffcoate WJ. Validation of a system of foot ulcer classification in diabetes mellitus. *Diabet Med* 2004; 21(9): 987–91. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01275.x
119. Treece KA, Macfarlane RM, Pound N, Game FL, Jeffcoate WJ. Validation of a system of foot ulcer classification in diabetes mellitus. *Diabet Med* 2004; 21(9): 987–91. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01275.x
120. Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Morbach S, Game F. Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019). *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36 Suppl 1: e3273. doi: 10.1002/dmrr.3273
121. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012; 54(12): e132-73. doi: 10.1093/cid/cis346
122. Schaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20 Suppl 1: 90-5. doi: 10.1002/dmrr.464

123. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44(4): 562-5. doi: 10.1086/511036
124. Hao D, Hu C, Zhang T, Feng G, Chai J, Li T. Contribution of infection and peripheral artery disease to severity of diabetic foot ulcers in Chinese patients. *Int J Clin Pract* 2014; 68(9): 1161-4. doi: 10.1111/ijcp.12440
125. Peters EJG, Lavery LA, Armstrong DG. Diabetic lower extremity infection: influence of physical, psychological, and social factors. *J Diabetes Complications* 2005; 19(2): 107-12. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2004.06.002
126. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jude E, et al. Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study *Diabetologica* 2008; 51(5): 747-55. doi: 10.1007/s00125-008-1089-6
127. Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil J, Kono S, Lavery L, Senneville É, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32(Suppl 1): 45-74. doi: 10.1002/dmrr.2699
128. Uckay I, Gariani K, Pataky Z, Lipsky BA. Diabetic foot infections: state-of-the-art. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(4): 305-16. doi: 10.1111/dom.12190
129. Young H, Miller W, Burnham R, Heard S, Berg C, Jenkins TC. How Do Preoperative Antibiotics Affect Culture Yield in Diabetic Foot Infections? *Open Forum Infect Dis* 2017; 4(1): ofx016. doi: 10.1093/ofid/ofx016
130. Lipsky BA, Holroyd KJ, Zasloff M. Topical versus systemic antimicrobial therapy for treating mildly infected diabetic foot ulcers: a randomized, controlled, double-blinded, multicenter trial of pexiganan cream. *Clin Infect Dis* 2008; 47(12): 1537-45. doi: 10.1086/593185
131. Lipsky BA, Pecoraro RE, Wheat LJ. The diabetic foot. Soft tissue and bone infection. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4(): 409-32. PMID: 2212597
132. Charles PG, Uckay I, Kressmann B, Emonet S, Lipsky BA. The role of anaerobes in diabetic foot infections. *Anaerobe* 2015; 34: 8-13. doi: 10.1016/j.anaerobe.2015.03.009
133. Butalia S, Palda VA, Sargeant RJ, Detsky AS, Mourad O. Does this patient with diabetes have osteomyelitis of the lower extremity? *JAMA* 2008; 299(7): 806-13. doi: 10.1001/jama.299.7.806

134. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, Embil JM, et al. IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes Metab Res Rev* 2024; 40(3): e3687. doi: 10.1002/dmrr.3687
135. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al; Infectious Diseases Society of America. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012; 54(12): e132-73. doi: 10.1093/cid/cis346
136. Butalia S, Palda VA, Sargeant RJ, Detsky AS, Mourad O. Does this patient with diabetes have osteomyelitis of the lower extremity? *JAMA* 2008; 299(7): 806-13. doi: 10.1001/jama.299.7.806
137. Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2008; 47(4): 519-27. doi: 10.1086/590011
138. Gariani K, Lebowitz D, von Dach E, Kressmann B, Lipsky BA, Uçkay I. Remission in diabetic foot infections: duration of antibiotic therapy and other possible associated factors. *Diab Obes Metab* 2019; 21(2): 244-51. doi: 10.1111/dom.13507
139. Haug F, Waibel FWA, Lisy M, Winkler E, Uçkay I, Schöni M. The impact of the length of total and intravenous systemic antibiotic therapy for the remission of diabetic foot infections. *Int J Infect Dis* 2022; 120: 179-86. doi: 10.1016/j.ijid.2022.03.049
140. Pratama V, Risni HW, Yunir E, Sauriasari R. A systematic review of randomized controlled trials of antibiotic use in diabetic foot ulcer infections: focus on clinical cure. *Infect Chemother* 2022; 54(1): 125-39. doi: 10.3947/ic.2021.0144
141. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Harkless LB, Boulton AJ. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. *Diabetes Care* 2001; 24(1): 84-8. doi: 10.2337/diacare.24.1.84
142. Uçkay I, Berli M, Sendi P, Lipsky BA. Principles and practice of antibiotic stewardship in the management of diabetic foot infections. *Curr Opin Infect Dis* 2019; 32(2): 95-101. doi: 10.1097/QCO.0000000000000530

143. Armstrong DG, Lipsky BA. Diabetic foot infections: stepwise medical and surgical management. *Int Wound J* 2004; 1(2): 123–32. doi: 10.1111/j.1742-4801.2004.00035.x
144. Fisher TK, Scimeca CL, Bharara M, Mills Sr JL, Armstrong DG. A stepwise approach for surgical management of diabetic foot infections. *J Vasc Surg* 2010; 52(3 Suppl): 72–5. doi: 10.1016/j.jvs.2010.06.011
145. Cortes-Penfield NW, Armstrong DG, Brennan MB, Fayfman M, Ryder JH, Tan TW, Schechter MC. Evaluation and Management of Diabetes-related Foot Infections. *Clin Infect Dis* 2023; 77(3): e1-e13. doi: 10.1093/cid/ciad255
146. Ammendola M, Sacco R, Butrico L, Sammarco G, de Franciscis S, Serra R. The care of transmetatarsal amputation in diabetic foot gangrene. *Int Wound J* 2017; 14(1): 9-15. doi: 10.1111/iwj.12682
147. Suckow BD, Goodney PP, Cambria RA, Bertges DJ, Eldrup-Jorgensen J, Indes JE, et al. Predicting functional status following amputation after lower extremity bypass. *Ann Vasc Surg* 2012; 26(1): 67–78. doi: 10.1016/j.avsg.2011.07.014
148. Ordaz A, Trimm C, Pedowitz J, Foran IM. Transmetatarsal amputation results in higher frequency of revision surgery and higher ambulation rates than below-knee amputation. *Foot Ankle Orthop* 2022; 7(3): 24730114221112938. doi: 10.1177/24730114221112938
149. Wukich DK, Raspovic KM, Suder NC. Patients with diabetic foot disease fear major lower-extremity amputation more than death. *Foot Ankle Spec* 2018; 11(1): 17-21. doi: 10.1177/1938640017694722
150. Hinchliffe RJ, Brownrigg JRW, Andros G, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, et al. Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 (Suppl 1): 136–44. doi: 10.1002/dmrr.2705
151. Li Q, Birmipili P, Johal AS, Waton S., Pherwani AD, Boyle JR, et al. Delays to revascularization for patients with chronic limb-threatening ischaemia. *Br J Surg* 2022; 109(8): 717–26. doi: 10.1093/bjs/znac109
152. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005; 293(2): 217–28. doi: 10.1001/jama.293.2.217
153. Tan TW, Shih CD, Concha-Moore KC, Diri MM, Hu B, Marrero D, Zhou W, Armstrong DG. Disparities in outcomes of patients admitted with

- diabetic foot infections. *PLoS One* 2019; 14(2): e0211481. doi: 10.1371/journal.pone.0211481
154. Uysal S, Arda B, Taşbakan MI, Çetinkalp Ş, Şimşir IY, Öztürk AM, et al. Risk factors for amputation in patients with diabetic foot infection: a prospective study. *Int Wound J* 2017; 14(6): 1219-24. doi: 10.1111/iwj.12788
 155. Saltoglu N, Yemisen M, Ergonul O, Kadanali A, Karagoz G, Bakirel A, et al. Predictors for limb loss among patient with diabetic foot infections: an observational retrospective multicentric study in Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21(7): 659-64. doi: 10.1016/j.cmi.2015.03.018
 156. Ulcay A, Karakas A, Mutluoglu M, Uzun G, Turhan V, Ay H. Antibiotherapy with and without bone debridement in diabetic foot osteomyelitis: a retrospective cohort study. *Pak J Med Sci* 2014; 30(1): 28-31. doi: 10.12669/pjms.301.4266
 157. Zukic E, Gojak R, Novakovic A, Gazibera B. Predictive role of preventive measures in preventing the progression of diabetic foot. *Mater Sociomed* 2015; 27(4): 234–6. doi: 10.5455/msm.2015.27.234-236
 158. Riaz M, Miyan Z, Zaidi SI, Alvi SFD, Fawwad A, Ahmadani MY, et al. Characteristics and outcomes of subjects with diabetic foot ulceration. *Diabetes Care* 2012; 35(9): e63. <https://doi.org/10.2337/dc11-1906>
 159. Adarmouch L, Elyacoubi A, Dahmash L, El Ansari N, Sebbani M, Amine M. Short-term effectiveness of a culturally tailored educational intervention on foot self-care among type 2 diabetes patients in Morocco. *J Clin Trans Endocrinol* 2017; 7: 54-9. doi: 10.1016/j.jcte.2017.01.002
 160. Esteghamati A, Larijani B, Aghajani MH, Ghaemi F, Kermanchi J, Shahrami A, et al. Diabetes in Iran: Prospective Analysis from First Nationwide Diabetes Report of National Program for Prevention and Control of Diabetes (NPPCD-2016). *Sci Rep* 2017; 7(1): 13461. doi: 10.1038/s41598-017-13379-z
 161. Sen P, Demirdal T. Evaluation of mortality risk factors in diabetic foot infections. *Int Wound J* 2020; 17(4): 880-9. doi: 10.1111/iwj.13343
 162. Chuan F, Tang K, Jiang P, Zhou B, He X. 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): 124-39. doi: 10.1371/journal.pone.0124739

163. Ertugrul B, Oncul O, Tulek N, Willke A, Sacar S, Tunccan O, et al. A prospective, multi-center study: factors related to the management of diabetic foot infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31(9): 2345-52. doi: 10.1007/s10096-012-1574-1
164. Richard JL, Lavigne JP, Got I, Hartemann A, Malgrange D, Tsirtsikolou D, et al. Management of patients hospitalized for diabetic foot infection: results of the French OPIDIA study. *Diabetes Metab* 2011; 37(3): 208-15. doi: 10.1016/j.diabet.2010.10.003
165. Quilici MT, Del Fiol Fde S, Vieira AE, Toledo MI. Risk Factors for Foot Amputation in Patients Hospitalized for Diabetic Foot Infection. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 8931508. doi: 10.1155/2016/8931508
166. Citron DM, Goldstein EJ, Merriam CV, Lipsky BA, Abramson MA. Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents. *J Clin Microbiol* 2007; 45(9): 2819-28. doi: 10.1128/JCM.00551-07
167. Bansal E, Garg A, Bhatia S, Attri AK, Chander J. Spectrum of microbial flora in diabetic foot ulcers. *Indian J Pathol Microbiol* 2008; 51(2): 204-8. doi: 10.4103/0377-4929.41685
168. Gupta SK, Singh SK. Diabetic foot: a continuing challenge. *Adv Exp Med Biol* 2012; 771: 123-38. PMID: 23393676
169. Noviello S, Esposito I, Pascale R, Esposito S, Zeppa P. [Diabetic foot infections: microbiological aspects]. *Infez Med* 2012; 1: 20-7. PMID: 22982694
170. Strbova L, Krahulec B, Waczulikova I, Gaspar L, Ambrozy E, Bendzala M, Dukat A. Influence of infection on clinical picture of diabetic foot syndrome. *Bratisl Lek Listy* 2011; 112(4): 177-82. PMID: 21585123
171. Radji M, Putri CS, Fauziyah S. Antibiotic therapy for diabetic foot infections in a tertiary care hospital in Jakarta, Indonesia. *Diabetes Metab Syndr* 2014; 8(4): 221-4. doi: 10.1016/j.dsx.2014.09.006
172. Macdonald KE, Boeckh S, Stacey HJ, Jones JD. The microbiology of diabetic foot infections: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2021; 21(1): 770. doi: 10.1186/s12879-021-06516-7
173. Ertugrul BM, Lipsky BA, Guvenc U; Turkish Intralesional Epidermal Growth Factor Study Group for Diabetic Foot Wounds. An assessment of intralesional epidermal growth factor for treating diabetic foot wounds^{the first}

- experiences in Turkey. *J Am Podiatr Med Assoc* 2017; 107(1): 17–29. doi: 10.7547/15-056
174. Hatipoglu M, Mutluoglu M, Uzun G, Karabacak E, Turhan V, Lipsky B. The microbiologic profile of diabetic foot infections in Turkey: a 20-year systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33(6): 871-8. doi: 10.1007/s10096-014-2047-5
175. Butalia S, Palda VA, Sargeant RJ, Detsky AS, Mourad O. Does this patient with diabetes have osteomyelitis of the lower extremity? *JAMA* 2008; 299(7): 806-13. doi: 10.1001/jama.299.7.806.
176. Lavery LA, Ahn J, Ryan EC, Bhavan K, Oz OK, La Fontaine J, Wukich DK. What are the Optimal Cutoff Values for ESR and CRP to Diagnose Osteomyelitis in Patients with Diabetes-related Foot Infections? *Clin Orthop Relat Res* 2019; 477(7): 1594-602.
177. Meloni M, Izzo V, Giurato L, Brocco E, Ferrannini M, Gandini R, Uccioli L. Procalcitonin Is a Prognostic Marker of Hospital Outcomes in Patients with Critical Limb Ischemia and Diabetic Foot Infection. *J Diabetes Res* 2019; 2019: 4312737. doi: 10.1155/2019/4312737
178. Jeffcoate WJ, Lipsky BA. Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes. *Clin Infect Dis* 2004; 39(2): 115-22. doi: 10.1086/383272