

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE ENFEKSİYON HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ORTA/ŞİDDETLİ DİYABETİK AYAK ENFEKSİYONLU
HASTALARDA İMİPENEM/ SİLASTATİN İLE PİPERASİLİN/
TAZOBAKTAM TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI:
PROSPEKTİF, RANDOMİZE ÇALIŞMA**

Dr. P. Aylin DALKIRAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Neşe SALTOĞLU

ADANA-2006

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE ENFEKSİYON HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ORTA/ŞİDDETLİ DİYABETİK AYAK ENFEKSİYONLU
HASTALARDA İMİPENEM/ SİLASTATİN İLE PİPERASİLİN/
TAZOBAKTAM TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI:
PROSPEKTİF, RANDOMİZE ÇALIŞMA**

Dr. P. Aylin DALKIRAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Neşe SALTOĞLU

ADANA-2006

TEŞEKKÜR

Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden bu yana bilgi ve tecrübeleriyle bana en iyi şekilde destek olup yetişmemde emeği geçen başta tez danışmanım Prof. Dr. Neşe Saltoğlu olmak üzere, tüm değerli hocalarıma...

Şimdilerde unutulmuş olsa da, 'kutsal' bir görev olan insan hayatını kurtarmak adına bir ekip olarak çalıştığım sevgili çalışma arkadaşlarıma, ekibin vazgeçilmez üyeleri olan sevgili hemşire hanımlara...

Tezimin hazırlık aşamasında emeği geçen başta Prof. Dr. Tamer Tetiker hoca olmak üzere diyabetik ayak kurulunun değerli üyelerine...

Tıp mesleğindeki belki de en yüksek tempolu ve yorucu dönem olan asistanlık görevim boyunca beni hiç yalnız bırakmayan ve daima yanımda olduğunu hissettiren canım eşime...

Günler ve gecelerce işim uğruna ondan uzak kalmama rağmen beni sevmekten vazgeçmeyen meleğim oğluma...

Ve bu yola çıktığım ilk günden bugüne maddi manevi hiçbir desteğini benden esirgemeyen sevgili aileme...

...sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

Teşekkür	I
İçindekiler	II
Tablo Listesi	IV
Şekil Listesi	V
Kısaltmalar	VI
Özet ve Anahtar Sözcükler	VIII
Abstract and Keywords	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diabetes Mellitus	2
2.2. Diyabetin Tanısı	2
2.3. Diyabetin Etyopatogenezi	2
2.4. Diyabetin Komplikasyonları	3
2.5. Diyabet ve Enfeksiyon	3
2.6. Diyabetik Ayak Ülserleri	5
2.6.1. Patogenez	5
2.7. Diyabetik Ayak Enfeksiyonu	6
2.7.1. Tanım	7
2.7.2. Patofizyoloji	7
2.7.3. Mikrobiyoloji	8
2.7.4. Sınıflandırma	10
2.7.5. Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarının Tanısı	13
2.8. Diyabetik Ayak Osteomyeliti	15
2.8.1. Sınıflandırma	15
2.8.2. Tanı	16
2.8.3. Nöropatik Osteoartropati (Charcot Ayağı)	18
2.9. Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında Tedavi	19
2.9.1. Ne Zaman Antimikrobiyal Tedavi?	19
2.9.2. Ne Zaman Hospitalizasyon?	20
2.9.3. Antibiyotik Rejiminin Seçimi	20
2.9.4. Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında Antimikrobiyal Tedavi Süresi	24

2.9.5. Ne Zaman Cerrahi Tedavi?	24
2.10. Adjuvan Tedavi Yöntemleri	25
2.10.1. Hiperbarik Oksijen Tedavisi	26
2.10.2. Rekombinan G-CSF Kullanımı	27
2.10.3. Topikal Tedaviler	27
2.10.4. Larva (Maggot) Tedavisi	28
2.11. Diyabetik Ayakta Kullanılan Yara Örtüleri	28
2.11.1. Yapışkan Olmayan veya Az Yapışkan Örtüler	28
2.11.2. Hidrokolloidler	28
2.11.3. Hidrojeller	29
2.11.4. Köpükler	29
2.11.5. Aljinatlar	29
2.11.6. İyotlu Preparatlar	29
2.11.7. Gümüş Emdirilmiş Yara Örtüleri	30
2.12. Diyabetik Ayak ve VAC Tedavisi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR	35
4.1. Hasta Popülasyonu ile İlişkili Bulgular	35
4.2. İzole Edilen Mikroorganizmalarla İlişkili Bulgular	37
4.3. Uygulanan Cerrahi Tedavi ile İlişkili Bulgular	46
4.4. Klinik Yanıt İle İlişkili Bulgular	49
4.5. Tedavi Yan Etkisi ve Relaps Oranlarıyla İlişkili Bulgular	51
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	65
7. KAYNAKLAR	67
8. ÖZGEÇMİŞ	71

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Diabetes Mellitus'ta Enfeksiyonların Sınıflandırılması	5
Tablo 2. Diyabetik Ayak Ülseri ve Enfeksiyonu için Belirlenen risk Faktörleri	8
Tablo 3. Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarının Klinik Sınıflaması	11
Tablo 4. Diyabet Ayak Enfeksiyonu için Wagner Klasifikasyon Sistemi	12
Tablo 5. Brodsky Klasifikasyon Şeması	12
Tablo 6. Diyabetik Ayakta Osteomyelit ve Charcot Eklemi Ayırıcı Tanısı	19
Tablo 7. Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında Önerilen Ampirik Antibiyotik Rejimleri	23
Tablo 8. Hastaların Demografik Özellikleri	35
Tablo 9. Tedavi Gruplarındaki Hastaların Wagner Sınıflamasına Göre Değerlendirilmesi	36
Tablo 10. Hastaların Wagner Sınıflamasına Göre Değerlendirilmesi	36
Tablo 11. Komorbidite ile Enfeksiyon Şiddeti Arasındaki İlişki	37
Tablo 12. Diyabetik Ayak Enfeksiyonlu Hastalardan İzole Edilen Mikroorganizmalar	38
Tablo 13. Üreyen Mikroorganizmalarla Enfeksiyon şiddetinin ilişkisi	39
Tablo 14. Hastanede yatış öyküsünün kültür üremesiyle ilişkisi	40
Tablo 15. Antibiyotik kullanma öyküsünün kültür üremesiyle ilişkisi	40
Tablo 16. Antibiyotik kullanma ve hastanede yatış öyküsü olan hastalarda üreyen mikroorganizmalar	41
Tablo 17. Antibiyotik kullanma öyküsü ile GSBL saptanması ilişkisi	42
Tablo 18. Antibiyotik kullanma öyküsü ile metisilin direnci ilişkisi	42
Tablo 19. Hastanede yatış öyküsü ile GSBL gelişmesi ilişkisi	43
Tablo 20. Hastanede yatış öyküsü ve metisilin direnci ilişkisi	43
Tablo 21. Tedavi gruplarına göre hastalarda üreyen mikroorganizmalar	45
Tablo 22. Enfeksiyon şiddeti ile uygulanan cerrahi tedavi ilişkisi	46
Tablo 23. Tedavi gruplarına göre uygulanan cerrahi tedavi oranları	47
Tablo 24. Enfeksiyon şiddetinin amputasyon nedenleri ile ilişkisi	48
Tablo 25. Hastaların klinik yanıtı göre değerlendirilmesi	49
Tablo 26. Kültür üremesinin klinik yanıtla ilişkisi	50

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Tedavi gruplarına göre klinik yanıt oranları	51
Şekil 2. Tedavi gruplarına göre yan etki oranları	52
Şekil 3. Tedavi gruplarına göre relaps oranları	52
Şekil 4. Birinci parmak plantar yüzde lokalize nekrotik ülser	53
Şekil 5. Debridman ve pansuman sonrasındaki görünüm	53
Şekil 6. Aynı lezyonun greftleme sonrsındaki görünümü	53
Şekil 7. Dördüncü parmakta periferinde sellülit bulgularının gözlendiği, osteomyelitin eşlik ettiği Wagner grade 3 lezyon	54
Şekil 8. Aynı hastadaki lezyonun eşlik eden vasküler hastalık nedeniyle yapılan parmak amputasyonu sonrasındaki durumu	54
Şekil 9. Post operatif 15 gün sonraki durumu	54
Şekil 10.Sağ ayakta derin infekte ülserin cerrahi debridman sonrasındaki görünümü	55
Şekil 11.Aynı lezyona yapılan VAC uygulaması	55
Şekil 12.Bir haftalık VAC uygulaması sonrasında lezyonun görünümü	55

KISALTMALAR

DM	: Diabetes Mellitus
NADPH	: Nikotin adenin dihidrofosfohidrojenaz
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
AGE	: Advanced glycation end products
C3	: Kompleman 3 fraksiyonu
C4	: Kompleman 4 fraksiyonu
MRSA	: Metisiline dirençli Staphylococcus aureus
VRE	: Vankomisine dirençli enterokok
KNS	: Koagülaz negatif stafilokok
UT	: Teksas Üniversitesi
IDSA	: Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
CRP	: C- reaktif protein
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
BT	: Bilgisayarlı tomografi
Cfu	: Koloni oluşturan birim
Q/D	: Kuinopristin / Dalfopristin
FDA	: Amerikan gıda ve ilaç dairesi
MSSA	: Metisiline duyarlı Staphylococcus aureus
TMP/SMX	: Trimetoprim/sülfametaksazol
UHMS	: Denizaltı ve hiperbarik medikal derneği
ATA	: Atmosfer basıncı
HBO	: Hiperbarik oksijen
G-CSF	: Granülosit stimüle edici faktör
SF	: Serum fizyolojik
TNP	: Topikal negatif basınç
VAC	: Vakumlu kapalı sistem
PU	: Poliüretan
PVA	: Polivinil alkol
TRAC	: Therapeutic regulated accurate care

SVO	: Serebrovasküler olay
HT	: Hipertansiyon
ASKH	: Aterosklerotik kalp hastalığı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
PAH	: Periferik arter hastalığı
Spp	: Türleri
GSBL	: Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz
AB	: Antibiyotik

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ayak enfeksiyonları, diyabetik hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu enfeksiyonların ekonomik, sosyal ve kişisel maliyetleri de oldukça yüksektir. ABD’de diyabetik hastaların hastaneye başvurularının en az % 20’sinde sebep ayak sorunlarıdır ¹. Aynı ülkede alt ekstremitte amputasyonlarının başta gelen nedeni de diyabetik ayak enfeksiyonları olup oranı % 50- 70 arasında değişmektedir ^{1,2}. Bu oran diyabetik olmayan kişilerle karşılaştırıldığında 22 kat fazladır ³.

Gerçekten diyabetik hastaların yaklaşık ¼ ‘ünün yaşamlarının herhangi bir döneminde alt ekstremitte enfeksiyonu geçirdikleri ve bunların da yaklaşık % 15-20’sinin amputasyonla sonuçlandığı bilinmektedir ⁴.

Ülkemizde de yaşlı nüfusun artmasına bağlı olarak diyabetli hasta sayısı geçmiş yıllara göre hızla artmakta ve buna bağlı olarak diyabetik ayak ve enfeksiyonlarının sayısında belirgin artış gözlenmektedir.

Ülkemizde 2000 yılında 20 yaş üzeri erişkinlerde yapılan bir çalışmada, tip II Diyabetes mellitus prevalansı % 7,2 olarak bildirilmiştir ⁵. Bu hastaların % 5-7’sinde ayak patolojisi gelişeceği düşünüldüğünde, en az 200.000 – 300.000 insanın bu sorunla karşı karşıya olduğu hesaplanabilir ⁶.

Diyabetik ayak enfeksiyonlarında antibiyotik tedavileri hastalığın şiddeti bazında önerilmiştir. Şiddetli diyabetik ayak enfeksiyonlarındaki tedavi seçenekleri geniş spektrumlu penisilinleri, sefalosporinleri, karbapenemleri, kinolonları ve aminoglikozidleri kapsar. Ancak ayak ülserleri için antimikrobiyal tedavi konusunda bugüne kadar yapılmış klinik çalışmaların, diyabetik olmayan hastaları da kapsamayı ve çalışmalardaki hasta sayılarının, farklı tedavi rejimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları gösterecek kadar büyük olmaması nedeniyle, ampirik tedavi için en uygun rejim henüz belirlenmemiştir.

Bu çalışmada, ÇÜTF Balcalı Hastanesi Dahiliye Endokrinoloji Kliniği’nde takip ve tedavi edilen ve Diyabetik Ayak Kurulu tarafından konsülte edilen orta ve şiddetli diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalar için ampirik tedavinin seçiminde rehber olması düşünülerek, etkenler belirlenerek, iki antibiyotik rejiminin (İmipenem/silastatin’e karşılık Piperasilin/Tazobaktam) etkinliği ve yan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

Diabetes mellitus, önemli bir sağlık sorunu olup hemen tüm dünyada benzer özellikler gösterir. Prevalanstaki varyasyonlar, belirli popülasyondaki genetik ve kültürel özelliklere bağlıdır.

Diyabet tip I ve tip II olarak iki kategoriye ayrılır: Tip I diyabet, en sık çocukluk ve genç erişkin yaşlarda gelişen ve insülin eksikliğinden kaynaklanan bir hastalık olarak tanımlanır ⁷. Pankreas adacıklarındaki beta hücrelerinin selektif yıkımı sonucunda ortaya çıkan, yavaş gelişen bir otoimmün hastalıktır. Uzun süren bir aktif otoimmünite fazı, ilerleyici beta hücre kaybı ve insülin sekresyonunda azalma ile karakterizedir ⁸. Tip II diyabet ise sıkça erişkin yaşta başlar, insülinde bağımsız veya insüline dirençli diyabet olarak anılır ⁷. Diyabetlilerin % 90- 95' ini tip II diyabetliler oluşturmaktadır. Tip I diyabette beta hücre hasarı, genellikle mutlak insülin eksikliğine neden olurken tip II diyabette insülin direncinin fazla, insülin sekresyon kusurunun daha az olduğu veya insülin sekresyon kusurunun fazla, insülin direncinin az olduğu tablolar görülür ⁹.

2.2. Diyabetin Tanısı

Diyabet tanısı 3 şekilde koyulmaktadır:

1. Poliüri, polidipsi ve zayıflama gibi, diyabetin klasik semptomlarını gösteren bir kişide, herhangi bir zamanda bakılan plazma şekerinin % 200 mg veya üzerinde olması
2. En az sekiz saatlik açlıktan sonra bakılan plazma şekerinin 2 kez % 126 veya üzerinde olması
3. 75 gr glukoz ile uygulanan OGTT' de 2. saatteki plazma şekerinin % 200 mg ve üzerinde olması ⁹.

2.3. Diyabetin Etyopatogenezi

Tip I DM, pankreas beta hücrelerini harap eden genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin sonucunda gelişir. Genetik yatkınlığı olan bireyler doğumda normal beta hücre kitlesine sahipken, gelişen otoimmün yıkıma sekonder olarak beta hücrelerini aylar, yıllar içinde kaybetmeye başlarlar. Bu otoimmün sürecin infeksiyöz veya çevresel bir stimulus ile tetiklendiği ve beta hücresine spesifik bir molekül ile

devam ettirildiği düşünülmektedir. Sonrasında beta hücre kitlesi azalmaya başlar ve normal glukoz toleransı devam ettirilmekle birlikte insülin sekresyonu progresif olarak bozulur.

Tip II DM ise üç patofizyolojik anormallik ile karakterizedir: İnsülin sekresyonunda bozulma, periferik insülin direnci ve aşırı hepatik glukoz üretimi. Tip II diyabette obezite, özellikle visseral veya santral olmak üzere çok sıktır. Obeziteyle ilişkili insülin direnci, tip II diyabette genetik olarak belirlenen insülin direncini artırır. Adipositler insülin sekresyonu, insülin etkisi ve vücut ağırlığı gibi süreçleri ayarlayan bazı biyolojik ürünleri sekrete ederler ve insülin direnci gelişimine katkıda bulunabilirler. İnsülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemi ilerledikçe, pankreas adacıkları hiperinsülinemik durumu sürdüremezler. Sonrasında postprandiyal glukoz düzeyinde yükselme ile karakterize bozulmuş glukoz toleransı gelişir. İnsülin sekresyonunda artan azalma ve hepatik glukoz üretiminde artış, açlık hiperglisemisi ile birlikte aşikâr diyabete yol açar ve en sonunda beta hücre yetersizliği ortaya çıkar⁹.

2.4. Diyabetin Komplikasyonları

Uzamış hipergliseminin vücut üzerinde çok sayıda ciddi zararlı etkileri vardır. Major komplikasyonlar arasında mikro ve makrovasküler değişiklikler, komplike koroner hastalığı, obezite, renal yetmezlik, retinopati, periferik nörolojik dejenerasyon, enfeksiyonlara artmış yatkınlık ile alt ekstremité ülserasyonu ve enfeksiyonu sayılabilir^{7, 10}.

2.5. Diyabet ve Enfeksiyon

Diyabetlinin immün sisteminde çok sayıda bozukluk vardır ancak enfeksiyonlara yatkınlık yaratan en önemli faktör, lökosit fonksiyonlarındaki bozulmadır. Efektif nötrofil antimikrobiyal aktivitesi, oksijen türevi toksik serbest radikallerin üretimine bağlıdır. Hidrojen peroksit ve süperoksit anyonu gibi toksik ürünler, kemotaksis ve fagositoz sonrasında, ‘solunumsal patlama’ denilen süre boyunca ortaya çıkar. Diyabet nötrofil kemotaksisi, fagositozu, süperoksit üretimi, solunumsal patlama aktivitesi ve mikroorganizmaların intrasellüler öldürülmesinde bozulmaya neden olur¹¹.

Hücre içi oksidatif öldürme işlevinin gerçekleşmesi için, aktif oksijen radikallerinin oluşması gereklidir. Bunun için heksoz monofosfat şantından enerji

sağlanmaktadır. Bu yolda elektron vericisi olarak NADPH kullanılır. Nötrofil membranı glukoz için geçirgendir. Normal döngüde glukoz, heksoz monofosfat yoluna girmekte ve NADPH oluşumuna yol açmaktadır. Hücre içi yüksek glukoz konsantrasyonlarında ise NADPH belirgin şekilde azalmaktadır. Bunun sebebi, glukoz metabolizmasının aldoz redüktaz aktivasyonu ile polyol yoluna sapması ve bu yolda da NADPH tüketilmesidir. Polimorfonükleer lökositlerde (PMNL) hücre içi NADPH azalımı ile öldürme fonksiyonu bozulmaktadır. Aldoz redüktaz inhibitörleri ile bozukluğun düzeldiği bildirilmiştir.

Proteinlerde glikozillenmenin göstergesi olan advanced glycation end products (AGEs) yani ileri glikozile son ürünler, PMNL'lerin aktivasyon düzeylerini düşürmektedir. Glikozillenme sonucu bazal membran kalınlıkları artmakta ve ilk 4 saat içinde görülmesi gereken lökosit migrasyonu yavaşlamaktadır. Diyabetin süresi ile ilişkili gelişen makro ve mikroanjyopati bu durumu kolaylaştırmaktadır.

Diyabetlinin uyarılmamış lökositleri içinde elastaz konsantrasyonunda, nötrofil alkalen fosfataz ve luminole bağımlı kemoluminesens aktivitesinde ve nötrofil oksijen tüketim hızında artış vardır. Bu dengesizlik solunumsal patlamanın spontan aktivasyonuna neden olur; myeloperoksidaz, elastaz ve diğer nötrofil granül komponentlerinin salınımı ile iki yolla zararlanma başlar:

1. Enfeksiyöz patojen ile asıl uyarı olduğunda PMNL'ler güçlerini ve dinçliklerini yitirdiklerinden, yeteri kadar yanıt veremezler.
2. Bu durum vasküler zararlanmanın patolojik sürecini başlatabilir.

Hiperglisemi, kompleman yollarında da bozulmaya yol açabilir. C3'ün opsonik bağlanma yüzeyinde defektler ve Tip I diyabetiklerin % 25'inde C4 eksikliği bildirilmiştir.

Diyabetlilerde enfeksiyonlara yatkınlık yaratan sekonder sebepler sık hastaneye yatış, hospitalizasyon süresindeki uzunluk, gecikmiş yara iyileşmesi, iskemi ve nöropatiye bağlı deri bütünlüğünün kaybıdır. Ayrıca diyabetik nefropatiye sekonder gelişen kronik böbrek yetmezliğinde oluşan üremik toksinler lökosit fonksiyonlarını bozar⁹. Tablo 1'de diyabette yaygın ve sık görülen enfeksiyonlar görülmektedir.

Tablo 1. Diabetes Mellitus'ta Enfeksiyonların Sınıflandırılması

Diyabetiklerde yaygın olarak görülen enfeksiyonlar
Üriner sistem enfeksiyonları
Solunum sistemi enfeksiyonları
Yumuşak doku enfeksiyonları
Diyabetiklerde daha sık görülen enfeksiyonlar
Malign otitis eksterna
Rinoserebral mukormikoz
Nekrotizan fasiit
Fournier gangreni
Amfizematöz enfeksiyonlar
Amfizematöz kolesistit
Amfizematöz pyelit ve sistit
Diyabetik ayak enfeksiyonları

2.6. Diyabetik Ayak Ülserleri

2.6.1. Diyabetik Ayak Ülserinin Patogenezi

Diyabetli bir hastada tüm hayatı boyunca ayak yarası gelişme riski % 25 kadar yüksek olup, dünyada her 30 saniyede bir diyabete bağlı organ kaybı (alt ekstremit) yaşanmaktadır ¹². Diyabetik hastalarda alt ekstremitte ülserlerine yatkınlığın artmış olması, birkaç faktöre bağlıdır. İmmün sistemdeki defektler, nöropati ve vasküler yetmezlik bu faktörlerin en önemlileridir ⁶. Daha önceleri vasküler yetmezliğin en önemli etken olduğu düşünülürken, günümüzde diyabetik ayak ülserlerinin en önemli nedeninin diyabetik nöropati olduğu kabul edilmektedir.

Ayağın intrinsek kaslarını etkileyen motor nöropati, pençe ayak ve çekiç parmak gibi deformitelere yol açar. Bu deformiteler ayak üzerindeki ağırlığın yanlış dağılımı sonucu, ayakkabı ile temas eden ayak bölgelerinde artmış basınç ve travmaya neden olur. Ayrıca duysal nöropati nedeni ile, hastalarda duysal iletimin azalması sonucu farkına varılmadan termal veya mekanik travmaya maruz kalınması, deri ülserlerinin gelişmesine yol açar. Nöropati ile birlikte, tıkalıcı olmayıp fonksiyonel olan

mikrovasküler sorunlar doku beslenmesinin bozulmasına yol açar. Bu hastalarda ateroskleroz erken yaşta başlar, hızlı ilerler ve multisegmenter dağılım göstererek makrovasküler hasarın oluşmasına sebep olur. Ayrıca bu hastalardaki otonom nöropatiye bağlı aşırı kuruluk ve deride çatlama, eklem hareketlerinde kısıtlılık, yumuşak dokularda glukoz regülasyon bozukluğuna bağlı glikozillenme ve buna bağlı oluşan hiperkeratoz, ülser gelişimi için yardımcı faktörlerdir ^{6, 7, 12}.

Diyabetik ayak gelişimi için bağımsız risk faktörlerine bakıldığında sırasıyla nöropati gelişimi, geçmişte ayak ülseri veya amputasyon öyküsü olması, şeker regülasyonunun insülin kullanımına gerek duyulacak kadar bozulması, Charcot eklemi deformitesinin gelişmesi, ideal kilodan 20 kg fazlası olma, kan glukoz regülasyonunun bozuk olması ve diyabetik oftalmopatinin gelişmiş olması olarak bildirilmiştir ⁶.

Diyabetik nöropati için risk faktörlerini iki ana başlıkta toplayabiliriz:

1. Değiştirilemez faktörler: ileri yaş, uzun süreli diyabet varlığı, HLA DR 3 ve HLA DR 4 genotip, uzun boylu olma
2. Değiştirilebilir faktörler: hiperglisemi, hipertansiyon, yüksek kolesterol düzeyi, sigara ve alkol kullanımı

2.7. Diyabetik Ayak Enfeksiyonu

Diyabetik ayak, diyabetin en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Hastaneye yatan her beş diyabetlinin birinde yatış nedeni diyabetik ayak enfeksiyonudur. Diyabetik hastaların % 25'i, hayatlarının bir döneminde diyabetik ayak enfeksiyonu geçirirler. Ülkemiz verilerine göre bu oran % 20-50'dir. Yurtdışı verilerine göre amputasyon yapılmayan olguların maliyeti 8500 dolar, amputasyon yapılanların ise 43-65 bin dolara ulaşmaktadır. Ülkemizde ise osteomyelit varsa 3316 dolar, yoksa 1629 dolar maliyeti olmaktadır. Görüldüğü gibi diyabetik ayak enfeksiyonu hem işgücü kaybına, sakatlığa ve psikososyal travmaya neden olmakta, hem de yüksek maliyete gelmektedir ¹³.

Diyabetik ayak enfeksiyonları, ciddi morbiditeye neden olmasının yanı sıra diyabetle ilişkili hastanede kalış süresini en çok uzatan ve non-travmatik proksimal ekstremitte amputasyonlarının en sık nedeni olan diyabet komplikasyonudur ¹⁴.

Diyabetik ayak enfeksiyonları çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir. Tanıda iyi bir anamnez alınması; diyabetin süresi, geçirilmiş diyabetik ayak enfeksiyonu, antibiyotik

kullanımı, klodikasyo intermittans, istirahat ağrısı, duyu kaybı, terleme bozukluğu, sigara ve alkol kullanımı gibi durumların sorgulanması önemlidir ¹³.

2.7.1. Tanım

Diyabetik ayak enfeksiyonu en sık ve basit olarak, diyabetli bir hastada tanımlanan inframalleoler enfeksiyon olarak ifade edilebilir. Bu tanıma uyan lezyonlar paronişi, selülit, myozit, apse, nekrotizan fasiit, septik artritis, tendinit ve osteomyelit şeklinde görülebilir ^{1, 4}.

2.7.2. Patofizyoloji

Mikroorganizmaların, iyileşmeyen kronik bir yarada hangi mekanizmayla enfeksiyonu gerçekleştirdiği konusunda tartışmalar vardır. Etkili olduğu düşünülen faktörlerden birisi, yara içindeki bakteriyel yüküdür. Birçok çalışmacı, çoğu yarada aşırı bakteri yükü nedeniyle yara iyileşmesinin geciktiğini ve enfeksiyon riskinin arttığını bildirmiştir. Bazı araştırmacılar ise, gram doku başına $> 10^5$ cfu bakteri yükü varlığında, enfeksiyonun beklendiğini rapor etmiştir. Ancak β -hemolitik streptokoklar gibi yüksek virülanslı mikroorganizmaların, daha düşük bakteriyel yüklerle bile, salgıladıkları toksinlerle derin dokulara ulaşan enfeksiyon yapabileceği bilinmektedir. O halde kolonizan mikroorganizmaların virülansı enfeksiyon gelişme olasılığı ile koreledir.

En sık ve klasik lezyon, enfekte ‘mal-perforan’ ayak ülseridir. Bu ülser birçok risk faktörünün birleşmesi sonucu ortaya çıkar. Protektif duysunu kaybeden deforme bir ayakta nöropati, travma veya aşırı basınca bağlı ülsere yol açan duysal, motor ve otonomik fonksiyon bozukluğu nedeniyle başrol oynar. Derinin koruyucu tabakası bir kez bozulduğunda, alttaki dokular bakteriyel kolonizasyona uğrar. Bu durumda yarada zamanla aktif enfeksiyon tablosu oluşabilir ve komşuluk yoluyla derin dokulara ilerleyebilir. Bu süreçte PMN lökositlerin bozulmuş migrasyon, fagositoz, intrasellüler öldürme ve kemotaksisi predispozisyon yaratır. Özellikle iskemik bir ekstremitede bu olaylar dizisi çok hızlı olup günler hatta saatler içinde gelişebilir ¹⁶.

Diyabetik hastaların burun ve derideki yüksek *Staphylococcus aureus* taşıyıcılık oranları ve çeşitli deri ve tırnak bozuklukları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

riskini artırır ¹⁶. Tablo 2’de diyabetik ayak ülseri ve enfeksiyonu için risk faktörleri görülmektedir.

Tablo 2. Diyabetik ayak ülseri ve enfeksiyonu için belirlenen risk faktörleri ¹⁴

Risk Faktörü	Hasar Mekanizması
Periferik motor nöropati	Anormal ayak anatomi ve biyomekaniği, parmaklarda pençeleşme, yüksek ark ve metatarsofalangial eklemlerde subluksasyona bağlı aşırı basınç, kallus formasyonu ve ülserler
Periferik duysal nöropati	Aşırı basınç veya mekanik ya da termal hasarın yol açtığı minör yaralanmalara neden olan protektif duyu kaybı
Periferik otonomik nöropati	Terleme olmayışına bağlı kuru, çatlak deri
Nöro-osteoartropatik deformiteler (ör Charcot hastalığı) veya eklem hareketlerinde kısıtlılık	Özellikle midplantar alanda aşırı basınca yol açan anormal anatomi ve biyomekanikler
Vasküler (arteriyel) yetmezlik	Bozulmuş doku viabilitesi, yara iyileşmesi ve nötrofil gönderilmesi
Hiperglisemi ve diğer metabolik düzensizlikler	Bozulmuş immünolojik fonksiyon ve yara iyileşmesi ve aşırı kollajen kros-bağlanması
Hastaya ait yetersizlikler	Azalmış görme, kısıtlanmış hareket, ve önceki amputasyon(lar)
Hasta uyumsuzluğu	Önleme süreci ve ayak muayenesi ve hijyen prosedürlerine yetersiz bağlılık; tıbbi bakıma zayıf uyum, uygunsuz aktiviteler, aşırı ağırlık ve uygunsuz ayakkabı kullanımı

2.7.3. Mikrobiyoloji

Aerobik gram pozitif koklar, derideki çatlaklara kolonize olan ve akut enfeksiyona yol açan predominant mikroorganizmalardır. En sık izole edilen patojenler *Staphylococcus aureus* ve β -hemolitik streptokoklardır (A,C,G ama özellikle B grubu).

Kronik yaralar ise enterokok, çeşitli enterobakteriler, zorunlu anaeroblar, *Pseudomonas aeruginosa* ve bazen diğer non-fermentatif gram basillerden oluşan daha kompleks kolonizan floraya sahiptir. Hospitalizasyon, cerrahi işlemler ve özellikle de uzamış veya geniş spektrumlu antibiyoterapi, hastaların dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon ve/veya enfeksiyonuna neden olur (ör. MRSA veya VRE) ¹⁴. MRSA suşları önceden, başlıca hospitalize edilen hastalardan izole edilirken, şimdilerde toplum kökenli olgular görülmeye başlanmış olup diyabetik ayak enfeksiyonlarında kötü prognozla ilişkilidir ¹⁷. Birkaç ülkeden Vankomisine (veya glikopeptid) orta derecede dirençli *S.aureus* suşu izole edildiği bildirilmiştir. Önemli bir ayrıntı olarak, bildirilen ilk iki Vankomisin'e dirençli *S.aureus* olgusunun ikisinin de diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalardan izole edildiğidir ¹⁴.

Nekrotik yumuşak doku veya kemik etrafındaki bozulmuş konak savunması, kogülaz (-) stafilokok (*KNS*) ve *Corynebacterium* türleri (difteroidler) gibi düşük virulanslı kolonizan bakterilerin patojenik rol kazanmasına neden olabilir.

Son dönemde antimikrobiyal tedavi almadığı bilinen hastalarda, akut enfeksiyonlar sıklıkla monomikrobiyalken (hemen her zaman aerobik gram pozitif koklar etken), kronik enfeksiyonlar genellikle polimikrobiyaldir. Mikst enfeksiyonu olan hastalardan alınan kültür örneklerinde genellikle gram pozitif, gram negatif aeroblar ve anaeroblardan oluşan 3 ila 5 izolat görülür. Her bir izolatın polimikrobiyal enfeksiyondaki patojenik rolü net değildir ^{10, 14, 17}. Yüzeysel ülser zemininde gelişen enfeksiyonlarda sıklıkla gram pozitif koklar etken olup gram negatif aeroblar ve anaeroblar nadir görülür. Öte yandan derin veya penetran ülserler ile belirgin doku nekrozu veya gangrenin eşlik ettiği ülserlerde mikst enfeksiyon varlığı düşünülür. *Clostridium perfringens* klostridyal miyonekroz veya gazlı gangren etkenidir. A grubu β -hemolitik streptokok veya *Streptococcus pyogenes* de diyabetik hastada nekrotizan fasiite neden olur ¹⁵. *Pseudomonas* türleri sıklıkla ıslatılmış veya nemli yara örtüsü veya hidroterapiye maruz kalmış yaralardan, enterokoklar ise sıklıkla, önceden sefalosporin grubu antibiyotik tedavisi almış hastaların yara kültürlerinden izole edilir. Zorunlu anaeroblar en sık iskemik nekroz veya derin dokulara ilerleyen yaralarda bulunur ¹⁶. Çok ilaca dirençli mikroorganizmalar ise ağır diyabetik ayak enfeksiyonlarında etken olarak karşımıza çıkar ¹⁸.

2.7.4. Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarının Sınıflandırılması

Ayak ülserlerinin uygun şekilde sınıflandırılması optimal değerlendirme için gerekli olup tedaviyi kolaylaştırmakla birlikte genellikle iyileşmeyle ilgili öngörü sunar. Sınıflandırma için en kolay ve basit sistem lezyonları nöropatik, iskemik veya nöroiskemik olarak yaranın boyut, derinlik ve enfeksiyon tanımlamalarıyla birlikte sınıflandırmaktır ¹⁹.

Ayak yarasının değerlendirilmesindeki temel kriterlerin, lezyonun derinliğinin saptanması (tutulan dokuların gözle muayene edilmesi ve milimetrik olarak yara derinliğinin tahmini), iskeminin değerlendirilmesi (nabızların yokluğu veya ayaktaki kan basıncının azalması) ve enfeksiyon yönünden değerlendirilmesi olduğu konusunda fikir birliği gelişmektedir ^{14, 16}.

‘Diyabetik Ayak Üzerine Uluslararası Uzlaşısı’nın, diyabetik ayak ülser klasifikasyon sistemi için son dönemde hazırladığı öncül gelişme raporuna göre anahtar kelimeler perfüzyon, extend (=yayılım), depth (=derinlik), enfeksiyon ve sensation (=duyu kaybı) akrostiş olarak PEDIS şeklinde özetlendi. Enfeksiyon kategorileri derece 1 (enfeksiyon yok), derece 2 (yalnız deri ve subkutan doku tutulumu), derece 3 (şiddetli selülit veya derin doku enfeksiyonu) ve derece 4 (SIRS tablosu mevcudiyeti) olarak belirlendi.

Tablo 3’te diyabetik ayak enfeksiyonlarının klinik sınıflaması ve PEDIS derecelendirmesi ile Tablo 4’de Wagner klasifikasyonu görülmektedir ¹⁵.

Tablo 3. Diyabetik ayak enfeksiyonlarının klinik sınıflaması ¹⁴

Enfeksiyonun klinik prezantasyonu	Enfeksiyonun şiddeti	PEDIS derecelendirmesi
Pürülans veya herhangi bir inflamasyon bulgusu olmayan yara	Non-Enfekte	1
≥2 inflamasyon markırı varlığı, (pürülans veya eritem, ağrı, hassasiyet, ısı artışı veya endürasyon) ancak ülser çevresinde ≤2 cm sellülit/eritem ve deri veya subkutan dokuda sınırlı enfeksiyon, başka lokal komplikasyon veya sistemik hastalık yok	Hafif	2
Yukarda tanımlanan enfeksiyon bulgularına sahip, ancak sistemik olarak stabil ve aşağıdakilerden ≥1'ine sahip hasta: >2 cm selülit, lenfanjit, süperfisyal fasyayı aşan enfeksiyon, derin doku apsesi, gangren ve kas, tendon, eklem veya kemik tutulumu	Orta	3
Sistemik toksisite veya metabolik instabilitesi olan enfeksiyon: ateş (vücut ısı >38 °C veya <36°C), titreme, taşikardi (>90/dk), hipotansiyon, konfüzyon, taşipne (solunum sayısı >20/dk ve PaO ₂ < 32 mmHg), kusma, lökositoz veya lökopeni (BK >12000 veya < 4000, >% 10 band), asidoz, ciddi hiperglisemi veya azotemi semptomlarından en az ikisinin varlığı	Ciddi	4

Tablo 4. Diyabetik ayak enfeksiyonu için Wagner klasifikasyon sistemi ¹⁵

Grade 0	Sağlam deri
Grade 1	Derinin veya subkutan dokunun yüzeysel ülseri
Grade 2	Tendon, kemik veya eklem kapsülüne ulaşan ülser
Grade 3	Osteomyelit veya apsenin eşlik ettiği derin ülser
Grade 4	Parmaklar veya ön ayağın gangreni
Grade 5	Orta ayak veya arka ayağın gangreni

Son zamanlarda cerrahlar tarafından kullanılan diğer bir klasifikasyon sistemi Brodsky olup gangreni içermez. Tablo 5’de Brodsky klasifikasyon şeması görülmektedir.

Tablo 5. Brodsky klasifikasyon şeması

Lezyonun derecesi	
0	Eritem ve kallus formasyonu ile preülseratif lezyon ve bir kemik çıkıntısı üzerinde intradermal ince bir kanama ancak sağlam deri
I	Yüzeysel tam kat ülser ancak subkutan dokuya ulaşmamış
II	Tendon ve eklem kapsülüne ilerlemiş enfeksiyon ancak eklem veya kemik görünmüyor
III	Kemik veya eklem ilerlemiş ülser ve osteomyelit veya pyoartroz mevcut

Diğer bir sınıflandırma sistemi de Teksas Üniversitesi diyabetik yara sınıflandırma sistemidir (UT). Bu sınıflandırma sisteminde ülser derinliği, yara

enfeksiyonu varlığı ve alt ekstremitte iskemisinin klinik bulgularının varlığı değerlendirilir. UT sisteminin derecelendirmesi aşağıdaki gibidir:

grade 0 (iyileşmiş pre veya post-ülseratif lezyon),

grade1 (tendon, kapsül ve kemiği tutmayan yüzeysel ülser),

grade 2 (tendon veya kapsüle uzanan penetran yara) ,

grade 3 (kemik veya ekleme penetre olan ülser)

Buna göre her grade'de 4 evre vardır: temiz yara (**evre A**), iskemik olmayan enfekte yara (**evre B**), iskemik, enfekte olmayan yara (**evre C**), ve iskemik-enfekte yara (**evre D**).

IDSA'nın 2004'de yayımladığı diyabetik ayak enfeksiyonlarının tanı ve tedavi kılavuzunda, yaşamı tehdit etme potansiyeline sahip enfeksiyonlar 'ciddi' olarak tanımlanmıştır.'Hafif' olarak tanımlanan enfeksiyonların, klinik olarak enfekte olmayan lezyonlardan ayırt edilmesi gereklidir. 'Orta dereceli' olarak tanımlanan enfeksiyonlar ise en zor olanıdır çünkü bu terim, bir kısım oldukça komplike ve hatta organı tehdit eden ülser spektrumunu kapsar. Bazı klasifikasyon şemaları da, 'komplike olmayan' ve 'komplike' terimlerini, 'hafif' ve 'orta' ile eş anlamlı olarak kullanır. Organı tehdit eden enfeksiyonu olan hastaların % 50'den fazlasının sistemik belirti ve bulgularının yokluğu nedeniyle orta ve şiddetli enfeksiyonların ayrımı genellikle zordur ¹⁴.

2.7.5. Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarının Tanısı

Tüm yaralar kolonizan mikroorganizma içereceğinden enfeksiyon tanısı, klinik olarak pürülan sekresyon varlığı veya kızarıklık, ısı artışı, şişlik veya endürasyon ve ağrı veya hassasiyet varlığı gibi inflamasyonun temel bulgularından en az ikisinin varlığı zemininde koyulur. Ülser derinliği >2 mm veya eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) > 70 mm/h ise osteomyelit olasılığı yüksektir ^{10, 14, 16, 20}.

Önceden nöropatiye bağlı duyu kaybı olduğu bilinen bir ayakta plantar alanda ağrı olması, derin ayak enfeksiyonu varlığına işaret edebilir. Diyabetik hastalarda, enfeksiyona bağlı dirençli hiperglisemi ve kırıklık olabilirken, ateş ve lökositoz gibi sistemik inflamatuvar bulgular olmayabilir. Ancak şiddetli enfeksiyonu olan hastalarda, ESR ve C- reaktif protein (CRP) düzeylerinde yükselme olabilir ²⁰. Fizik muayenede prob ile kemiğin palpasyonu, osteomyelit tanısında % 70 sensitiftir ^{10, 14, 15, 16, 20}.

Kronik yaralarda enfeksiyon varlığını telkin eden ilave bulgular olup bunlar, iyileşmenin gecikmesi, anormal renk, yara dokusunun gevrek oluşu veya kötü kokudur. Nöropatik bir ayakta semptomlar olmayabilirse de, granülasyon dokusunda parlak kırmızıdan koyu kırmızı, kahve veya gri renge dönüşme, artmış gevreklik ve ilişkili kanama, klinisyeni uyarabilir²¹.

Yara enfeksiyonlarında mikrobiyolojik etkenin belirlenmesi için kullanılan geleneksel yöntemler yara yüzeyinden sürüntü kültürü alınması, pürülan sekresyonların aspirasyonu veya küretaj veya biopsi ile enfekte materyalin teminidir. Sürüntü kültürleri, patojen olan veya olmayan deri kontaminantlarını da toplayacaktır. Ayrıca sürüntülerin mikrobiyoloji laboratuvarında rutin işlemlere koyulmasıyla, anaerobik veya narin mikroorganizmaların izolasyonu mümkün olmayacaktır.

Aspirasyon kültürlerinin patojenik mikroorganizmayı saptama şansı, özellikle de yara içindeki poştan alındığı zaman daha yüksektir. Ancak diyabetik ayak enfeksiyonlarında enfekte yaranın debridmanının kültürü tanı için en iyi metoddur. Örnek almadan önce yüzeydeki debrisin kaldırılması, yüzeydeki kontaminantların eliminasyonunu ve daha spesifik sonuçların alınmasını sağlar.

Doku biyopsisi genellikle enfeksiyon tanısında referans standart olarak kabul edilir. Derin dokunun kantitatif analizi, yüksek derecede inoküle olmuş yaraları ($> 10^5$ cfu/gr doku) saptar, ancak bunun klinik önemi net değildir çünkü hem örneğin alınmasında hem de laboratuvarında işlenmesinde uzmanlık gerektirir. Osteomyelit şüphesi varsa, cerrahi işlem sırasında veya perkütan biyopsi ile alınacak kemik doku örneği, kültür için en uygun olandır^{21,22}.

Ekstremitayı tehdit eden şiddetli diyabetik ayak enfeksiyonlarında, başlangıçtaki antimikrobiyal tedavinin monitorizasyonu için sürüntü ve derin doku kültürlerinin aynı oranda güvenilir olduğu, ancak özellikle 30 günlük tedaviden sonra hala aktif görünen ülserlerde dirençli mikroorganizmaların monitorizasyonu için derin doku kültürünün sürüntü kültüründen daha sensitif olduğu bildirilmiştir²³.

İnfeksiyonun tanısı için en doğru yol, örneğin kültürü ve histolojik incelemesi olsa da bunları sağlamak her zaman kolay değildir. Bu nedenle enfeksiyon tanısını koymada yardımcı diğer parametrelerden faydalanılır. Bunlar lökosit sayısı, ESR ve CRP düzeyi gibi inflamasyon markırlarının kan düzeyleridir. Ancak bu testler ne sensitif ne de spesifik olmadığı gibi lokal veya yüzeyel ülserasyonda sıklıkla

yükselmezler. Hatta derin ayak enfeksiyonu olan hastaların % 50'sinde bile lökositoz olmayacaktır. Bu nedenle normal test sonuçları (ESR, CRP) enfeksiyonu dışlamaz. Ancak diğer parametrelerle kombine edildiğinde, klinisyenin tedaviye yanıtı değerlendirmesinde yardımcı olur. ESR sıklıkla akut osteomyelit için tedavi yanıtının monitorizasyonunda kullanılır²¹.

2.8. Diyabetik Ayak Osteomyeliti

Diyabet, enfeksiyon ile ilişkili olmayan osteopatinin en sık nedenidir ve ayak en sık tutulan bölgedir. Kemik enfeksiyonu ile enfeksiyon dışı nöropatik kemik lezyonlarını birbirinden ayırmak bazen son derece güçtür.

Diyabetik ayak enfeksiyonlarının ileri evrelerinde osteomyelit önemli bir sorun olarak karşımıza çıkar. Osteomyelit genellikle bitişik yumuşak dokudaki enfeksiyonun alttaki kemiğe yayılması ile gelişmektedir⁶.

2.8.1. Sınıflandırma

Osteomyelit için sıklıkla iki ana sınıflandırma şeması kullanılmaktadır. Birincisi, Waldvogel ve arkadaşlarının 1970 yılında yaptığı sınıflandırmadır. Kemik enfeksiyonlarını hematogen ve komşu odaktan kemiğe yayılan olarak iki ana sınıfa ayırmışlar ve bu iki ana sınıflandırmadan sonra enfeksiyonu vasküler yetmezliğin olup olmamasına göre alt gruplara bölmüş ve sonrasında da akut ve kronik olarak ikiye ayırmışlardır. Bu sınıflandırmaya göre diyabetik ayak osteomyelitleri, vasküler yetmezlikli kronik osteomyelit grubu içinde yer almaktadır.

Diğer bir sınıflandırma şeması ise Cierny ve Mader tarafından 1985 yılında yapılmıştır. Bu sınıflandırma, osteomyelitin 12 klinik evresini tanımlayan anatomik hasar ve fizyolojik konak faktörlerinin (sistemik ve lokal faktörler) bir kombinasyonudur. Diyabetik ayak osteomyelit olgularının çoğu, bu sınıflandırmada 2BS1 olarak yer almıştır. 'Evre 2' yüzeysel, 'B' fizyolojik olarak düşük konak, 'S' sistemik olarak düşük konak (DM varlığı), ve '1' lokal olarak düşük konak'ı (nöropati ve vaskülopatiyi) temsil eder²⁴.

2.8.2. Tanı

Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu, diyabetik ayak osteomyelitinin tanısında henüz bir uzlaşma olamadığını belirtmektedir. Osteomyelit tanısını koymada ilk yaklaşım, klinik değerlendirmedir⁶. Bir ülser tabanında kemiğin görülebiliyor veya palpe edilebiliyor olması veya altı haftalık etkili istirahate rağmen iyileşmeyen non-iskemik ülser varlığında, osteomyelit düşünülmelidir^{14, 22}.

Geniş ve derin ülserasyon varlığında alttaki kemiğin enfekte olma olasılığı yüksektir. 2 cm² den geniş ülser alanının osteomyelit tanısında duyarlılığının % 56, özgüllüğünün % 92 olduğu; benzer şekilde 3 mm'den derin ülserlerde, daha sık ülserlere oranla daha fazla osteomyelit (% 82'ye karşılık % 33) görüldüğü bildirilmiştir⁶.

Tanıda yardımcı diğer bir klinik bulgu ise ESR'dir. ESR'nin >70 mm/h olmasının osteomyelit tanısında duyarlılığının % 89.5; özgüllüğünün ise % 100 olduğunu bildiren çalışmalar vardır^{6, 22, 25}.

Osteomyelit tanısında kullanılan diğer yöntemler ise radyolojik görüntüleme yöntemleridir. Enfeksiyon ilk önce kemiğin korteksini etkiler ve uygun isimlendirme ile osteite neden olur. İlerledikçe meduller kaviteyi de içine alır ve osteomyelit haline gelir^{24, 26}. Osteomyelit ile ilişkili kemik anomalileri, enfeksiyondan 10–20 gün sonrasına kadar (kemiğin % 40-70'i rezorbe olana kadar) düz filmlerde genellikle saptanamaz. Düz filmlerde görülen klasik üç bulgu demineralizasyon, periost reaksiyonu ve kemik yıkımıdır²⁴. Bu bulgular özellikle tutulan kemiğin ön veya arka ayakta veya daha önceden Charcot ayağı bulguları olmadığı bilinen bir hastada, enfekte ülser tabanındaki bir kemikte ise şiddetle osteomyelit lehinedir²⁵.

Direkt grafilerin akut enfeksiyondaki sensitivitesinin düşüklüğü nedeniyle tanı için başka yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan ve hala en sık kullanılan tekniklerden biri 3 ve/veya 4 fazlı kemik sintigrafisidir. % 50 ile % 83 arasında değişen sensitivite oranlarına rağmen spesifitesinin % 50 civarında düşük olduğu bildirilmiştir²⁵. Fokal hiperperfüzyon, fokal hiperemi ve kemik tutulumu genellikle osteomyeliti düşündürür ancak aynı bulgular diyabetik ayak ile birlikte olabilen kırıklarda, nöropatik eklemde (Charcot) ve uzun süren selülitte de olabilmektedir^{24, 27}. İşaretli lökosit, Ig veya diğer enfeksiyona spesifik radyofarmasötiklerle yapılan sintigrafiler genellikle kemik sintigrafisinden daha zayıf rezolüsyonlu olup daha spesifiktir. Bu testlerin

sensitivitesi, özellikle de iskemik bir ayakta sınırlıdır. Ancak bu testler, özellikle kemik sintigrafisi ile kombine edildiğinde, osteomyeliti yumuşak doku enfeksiyonu veya Charcot tipi değişikliklerden ayırt etmede değerlidir ²⁵. Tablo 6’da osteomyelit ile Charcot osteoartropatisi arasındaki farklar görülmektedir.

Birçok klinisyen, Manyetik Rezonans Görüntülemenin (MRG), klinik uygulamada en büyük tanı desteği sağladığı konusunda hemfikirdir. Osteomyelitteki karakteristik değişiklikler, inflamasyonla ilişkili kemik iliği ödemi olup T1 ağırlıklı görüntülerde yağ sinyal intensitesinde azalma ve T2 ağırlıklı görüntülerde kontrast tutulumuna bağlı yüksek sinyal intensitesi şeklindedir. Osteomyelit için MRG’nin tanısal duyarlılığı % 90–100 arasında bildirilmişse de spesifisite, ilik ödemiye neden olan akut nöropatik osteoartropati gibi diğer tablolardan ayırımında zorluk olması nedeniyle sınırlıdır. Bununla birlikte, pozitif ve negatif prediktif değerlerinin sırasıyla % 93 ve % 100 gibi yüksek oranlarda olduğu bildirilmiştir ^{22, 24, 25}. Yapılan bir çalışmada, enfekte diyabetik ayakta nekrotik alanların kontrast tutmadığı ve bu nedenle nekroz zemininde gelişebilecek apse veya osteomyelitin MRG’de atlanabileceği sonucuna ulaşılmıştır ²⁰.

Prediktif değerlerinin yüksekliğine karşın, MRG diyabetik ayak enfeksiyonlarında genellikle ilk tercih edilecek tetkik yöntemi değildir. Osteomyelit şüphesi varlığında, direkt grafiler genellikle yeterlidir. Bu filmlerde kemikte patolojik bulgu yoksa hastanın yumuşak doku enfeksiyonuna yönelik iki haftalık tedavi alması uygundur. Osteomyelit şüphesi devam ediyorsa 2–4 hafta sonra direkt grafilerin tekrarlanması; osteomyelit düşündüren kortikal erozyon, periost reaksiyonu ve mikst radyolusensi ve sklerozdan oluşan klasik bulgular var ve non-infeksiyöz osteoartropati ihtimali düşükse, tanı yüksek olasılıkla osteomyelittir. Ancak direkt grafideki bulgular osteomyelit ile uyumlu ama karakteristik değilse, bu aşamada MRG ve/veya sintigrafik tekniklerden faydalanılması uygundur ¹⁴.

Tanıya yardımcı olduğu sayılan tüm bu görüntüleme tekniklerinin önünde osteomyelit tanısında altın standart, uygun teknikle alınmış kemik örneğinden bakteri izolasyonu ve inflamatuvar hücrelerle birlikte osteonekrozun histolojik bulgularının olduğu patolojik tanıdır ^{14, 25}. Kemik örneği bir biyopsi iğnesi ile perkütan olarak veya cerrahi debridman ile alınmalıdır. Eğer kemik likefiye ise sadece aspirat da alınabilir. Perkütan olarak Tru-cut iğneyle alınan biyopsi materyali, üstteki yumuşak doku

enfeksiyonu etkenleriyle kontamine olabileceğinden, örnek aseptik olarak non-ülser deriden alınmalıdır^{24, 25}. Kemik enfeksiyonu fokal olabileceğinden perkütan örnekleme floroskopi, BT veya MRG rehberliğinde yapılmalıdır. Kemik biyopsi kültüründe, kemikteki yamalı tutulum veya önceki antibiyotik tedavilerinin supresif etkilerine bağlı olarak yalancı negatiflik olabilmesine rağmen negatif kültür sonucu, klinik bulguları olan hastalarda osteomyelit tanısını dışlamaz^{14, 24, 25}.

2.8.3. Nöropatik Osteoartropati (=Charcot Ayağı)

İlk kez Jean-Martin Charcot tarafından 1882’de tanımlanan, 1936’da ise William Riley Jordan tarafından diyabet ile bağlantılı olduğu yayımlanan tablo, kemik ve eklemin nöropati ile ilişkili non-infeksiyöz destrüksiyonu olarak tanımlanmıştır^{6, 19, 24, 25}. Klinik eklem dislokasyonu, patolojik kırıklar ve ayak yapısının şiddetli destrüksiyonu ile karakterize progresif bir tablodur. Bu nedenle osteoartropati ciddi deformite, hatta amputasyonla sonuçlanabilir.

Hastalık, şiddetli periferik nöropati ile ilişkili olup bugün bilinen en sık etiyoloji Diyabetes mellitustur¹⁹.

Sıklıkla nörovasküler ve nörotravmatik teorilerin birlikte etkisiyle geliştiği düşünülen Charcot osteoartropatisinde genellikle ileri nöropatik ekstremiteye travmanın eklenmesiyle akut Charcot ayağı gelişmesi tetiklenir. Sensöriyel nöropatinin eşlik etmesi nedeniyle hasta, tetikleyen travmadan ve hareket sırasında gelişen kemik destrüksiyonundan habersizdir. Hasta yürümeye devam ettikçe hasar giderek artar.

Charcot artropatisinin tanısı sıklıkla kliniğine dayalı olarak koyulur. Tek taraflı şişlik, artmış cilt ısısı, eritem, eklemde efüzyon ve hissiz bir ayakta kemik rezorbsiyonu ile birlikte, derinin intakt olması, sıklıkla akut Charcot artropatisi için patognomoniktir. Olguların % 75’inde hasta, daha önceden hissiz olan ayakta bir miktar ağrı ile başvurur. Bazı durumlarda ise, eşlik eden ülseri de olması nedeniyle ilk kez başvuran hastalarda tablo osteomyelit ile karışabileceğinden tanı koymak zorlaşır¹⁹.

Genellikle akut osteomyelitte sola kayma ile birlikte artmış lökosit sayısı görülse de, diyabetik hastalarda bozulmuş immün sistem nedeniyle lökositoz olmayabilir. Akut enfeksiyon varlığında ESR yükselebilirse de, herhangi bir inflamatuvar durumda da yükselebileceğinden, non-spesifiktir. Ülser varlığında kemik prob testi uygulanabilir.

Uygun endikasyonda kemik biyopsisi, osteomyelit ve Charcot osteoartropatisini ayırmada en uygun yöntem olabilir. Çok sayıda kemik parçasından ve sinoviumun derin tabakalarına gömülen yumuşak dokudan oluşan histolojik görüntü, nöropatik osteoartropati tanısı için patognomoniktir. Teknesyumlu kemik sintigrafileri iki tablonun ayrımında genellikle spesifik değildir. İndiyumlu sintigrafi pahalı olsa da, daha spesifiktir. Ayırıcı tanıda kullanılan diğer çalışmalar Tc-HMPAO işaretli lökosit sintigrafisi ve MRG'dir ¹⁹. Tablo 6'da, diyabetik ayakta osteomyelit ve Charcot eklemi ayırıcı tanısı görülmektedir.

Tablo 6. Diyabetik ayakta Osteomyelit ve Charcot Eklemi ayırıcı tanısı

Osteomyelit	Charcot Eklemi
Genellikle metatars başını tutar	Tarsometatarsal eklemi tutar
Deri üzerinde ülser bulunur	Deri bütünlüğü bozulmamıştır
Derin dokuda apse vardır	Derin dokuda minimal değişiklikler vardır
Kemikte meduller apse vardır	Kemikte reaktif ödem vardır
Kemikte kortikal destrüksiyon vardır	Kemikte kaba fragmentasyon vardır

2.9. Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında Tedavi

2.9.1. Ne Zaman Antimikrobiyal Tedavi?

Bazı araştırmacılar görünürde enfekte olmayan diyabetik ayak ülserlerinin 'kritik kolonizasyon seviyesi' ile sonuçlanan ve yara iyileşmesini bozan 'yüksek bakteriyel yük' (10^5 cfu mikroorganizma /gr doku) içerdiği gerekçesiyle, aslında subklinik olarak enfekte olduğunu öne sürer. Ancak yayımlanmış çalışmalarda ne yara iyileşmesini arttırmak, ne de enfeksiyona karşı profilaksi yapmak amacıyla, klinik olarak enfekte olmayan ülserlerde antibiyotik kullanma gerekliliğini destekleyen kanıt yoktur. Antibiyotik kullanımı antimikrobiyal direnç yol açabileceğinden, maliyeti

yükselteceğinden ve ilaç ilişkili yan etkilere neden olabileceğinden, enfekte olmayan ülserlerin tedavisinde antibiyotiklerin yeri yoktur¹⁴.

İskemik ayak, anormal renk veya kötü koku, gevrek granülasyon dokusu, beklenmeyen ağrı veya hassasiyet veya mükemmel bakıma rağmen iyileşmeyen kronik ülserlerde, enfeksiyon olup olmadığına karar vermek gerçekten zordur. Bu durumda, kültüre dayalı kısa süreli antibiyotik tedavisi uygulanabilir^{14, 28}.

2.9.2. Ne Zaman Hospitalizasyon?

Hospitalizasyon, diyabetik ayak enfeksiyonu tedavisinin en pahalı basamağı olup gerekliliğine karar verilmesi, medikal ve sosyal değerlendirmeyi gerektirir. Şiddetli enfeksiyonu veya kritik organ iskemisi olan hastalar genellikle hastaneye yatırılmalıdır. Belirgin olarak hafif enfeksiyonu olanlar daha nadir ve orta şiddette enfeksiyonu olan hastaların daha sık olarak gözlem, hızlı tanısal test amacıyla veya yara bakımı veya antibiyotik tedavisine uyumu etkileyecek komplikasyonlar varlığında hospitalize edilmesi gerekebilir^{14, 26}.

2.9.3. Antibiyotik Rejiminin Seçimi

Antibiyotik rejiminin seçimi öncelikle tedavinin uygulanma yolu, kapsanacak mikroorganizma spektrumu ve uygulanacak spesifik ilaçları; sonrasında uygun rejimin ve tedavi süresinin seçimini kapsar.

Başlangıç tedavisi genellikle ampiriktir ve enfeksiyonun şiddetine ve son dönemde alınmış kültür sonucu veya o anda alınan gram boyama yaymalarına dayalı olarak seçilir. Ağır ve daha geniş, kronik, orta şiddetli enfeksiyonlarda en güvenlisi, geniş spektrumlu ajanlarla tedaviye başlanmasıdır. Bazı çalışmacılar, enfeksiyonların çoğu için geniş spektrumlu ampirik tedaviyi önerirler de, hafif hatta orta şiddetli enfeksiyonların çoğu, yalnız aerobik gram pozitif kokları kapsayan daha dar spektrumlu rejimlerle tedavi edilebilir¹¹. Şiddetli enfeksiyonlarda seçilen antibiyotiğin, insidansının yüksek olduğu yerlerde, MRSA'yı da kapsayacak şekilde gram pozitif koklara, gram negatif basillere ve anaerob organizmalara etkili olması gereklidir. Yeterli ve hızlı doku konsantrasyonları sağlamak için tedavi en azından başlangıçta parenteral olmalıdır.

Birinci kuşak sefalosporinler (sefalekssin, sefadroksil) ve klindamisin, stafilokok ve streptokoklara karşı iyi defans sağlar. Ciddi penisilin alerjisi olan hastalarda

klindamisin tercih edilebilir. Şiddetli selülitli olan ve hospitalizasyon gereken hastalarda, parenteral birinci kuşak sefalosporin (sefazolin sodyum gibi) tercih edilebilir ^{14, 15, 29}.

Ağır enfeksiyonların çoğundan izole edilseler de, anaerobik organizmalar hafif ve orta dereceli enfeksiyonlarda nadiren etken olarak karşımıza çıkarlar ve birçok enfeksiyonda antianaerobik tedavi gerektiğini destekleyen çok az kanıt mevcuttur. Derin penetran pedal ülserlerde, enterik gram negatif basiller ve anaerobların da kapsanması uygundur. Ayaktan takip edilen hastalarda amoksisilin-klavulonik asit; stafilokok, streptokok, enterokok ve *Bacteroides fragilis* dahil anaeroblara karşı yeterli kapsamı sağlar. Penisilin alerjisi olan hastalarda bir florokinolonla birlikte klindamisin veya metronidazol de benzer spektrumu sağlayacaktır. Geniş etki spektrumu ve mükemmel oral biyoyararlanımı sayesinde florokinolonlar, diyabetik ayak enfeksiyonlarında güvenle kullanılabilir. Kemik dokusuna yüksek penetrasyonları nedeniyle özellikle kronik osteomyelit tedavisinde çok cazip bir seçenektir. Gram pozitif koklardaki giderek artan kinolon direnci nedeniyle, bu mikroorganizmaları hedefleyen özellikle rifampisin gibi ajanlarla kombine kullanımları önerilmektedir ^{26, 27, 31}.

Gastrointestinal absorpsiyon bozukluğu olmayan ve uygun spektrumda oral antibiyotik kullanmaya elverişli, hafif ve orta dereceli enfeksiyonu olan hastalarda, yüksek oral biyoyararlanımı olan ajanlarla tedavi uygundur ¹⁴.

Diyabetik hastalar, diyabetik olmayanlara göre artmış sıklıkta *S.aureus* taşıyıcılığı sergiler. Sık antibiyotik kullanımı ve immün sistem disfonksiyonu, diyabetli bir hastanın özellikle MRSA gibi dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyonunu ve sonrasında enfeksiyon riskini artırır. MRSA enfeksiyonlarında geleneksel olarak önerilen ajan Vankomisin ise de, bu ajanla ilgili bazı problemler vardır: Yalnız parenteral uygulanabilir ki, bu rölatif olarak daha sık ve bazan ciddi yan etkilere neden olur. Bazı gram pozitif organizmalara karşı yüksek etkinlik göstermez ve bazı ciddi enfeksiyonlarda oldukça yüksek rekürrens oranı vardır. Uzamış tedavilerde, etkinliğinden emin olmak için serum düzeyi monitorize edilmelidir. Bu nedenle araştırmacılar başta MRSA olmak üzere gram pozitif koklara etkili yeni ajanlar aramışlardır.

MRSA enfeksiyonları için yeni geliştirilen ajanlardan biri Quinopristin / Dalfopristin (Q/D)'dir. Etkili olmasına karşın bu ajan yalnız parenteral uygulamaya ve oldukça yüksek yan etki profiline sahiptir.

Son yıllarda geliştirilen bir diğer ajan ise, yeni bir antibiyotik sınıfı oksazolidinonlardan ilki olan Linezolid'dir. Bakteriyel replikasyonun erken dönemlerinde protein sentezini inhibe ederek etki gösterir. Etki mekanizması nedeniyle, klinik suşlarda direnç sık değildir ve tedavi süresince nadiren gelişir. Linezolid, MRSA ve vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* dahil hemen her gram pozitif koka etkilidir. Hem parenteral hem de yüksek oral biyoyararlanımı nedeniyle oral yoldan günde iki kez kullanımı vardır. Kemik, kas ve yağ dokusundaki yüksek konsantrasyon olma özelliği nedeniyle osteomyelit de dahil, alt ekstremitte diyabetik ülserleri tedavisinde yararlılık potansiyeli olan bir ajandır. 2003 yılında diyabetik ayak enfeksiyonları tedavisi için FDA onayı almıştır¹⁰.

Penetran pedal ülseri olan hastaneye yatırılan hastalarda, IV β -laktam / β -laktamaz inhibitörleri optimal kapsam sağlar. Ampisilin/sulbaktam, tikarsilin/klavulonat ve piperasilin/tazobaktam MSSA, streptokoklar ve birçok anaerob bakteri de dahil geniş bir spektrumu kapsar. Ampisilin/sulbaktam, enterokoklara karşı en etkili olup çok akut enfeksiyonu olan hastalarda en uygun seçenek olabilir. Dirençli enfeksiyonu veya geçmişte antibiyotik kullanma öyküsü olan hastalarda tikarsilin/klavulonat ve piperasilin/tazobaktam, nozokomiyal gram negatif basillere de etkin olacağından tercih edilmelidir²⁹.

Mevcut çalışmalar, herhangi bir spesifik antibiyotik rejiminin diyabetik ayak enfeksiyonunda önerilmesine imkan vermiyorsa da, tablo 7'de, enfeksiyonun şiddetine göre seçilebilecek potansiyel ampirik antibiyotik rejimleri özetlenmiştir¹⁴.

Tablo 7. Diyabetik ayak enfeksiyonlarında önerilen ampirik antibiyotik rejimleri ¹⁴

Uygulama yolu ve ajan(lar)	Hafif	Orta	Ağır
Önerilen yol	Sıklıkla per-oral	Oral veya parenteral (klinik durum ve seçilen antibiyotiğe bağlı olarak)	İntravenöz (en azından başlangıçta)
Dikloksasilin	Evet	—	—
Klindamisin	Evet	—	—
Sefalekssin	Evet	—	—
TMP / SMX	Evet	Evet	—
Amoksisilin/klavulonat	Evet	Evet	—
Levofloksasin	Evet	Evet	—
Sefoksitin	—	Evet	—
Seftriakson	—	Evet	—
Ampisilin/sulbaktam	—	Evet	—
Linezolid (aztreonam ile birlikte veya değil)	—	Evet	—
Daptomisin (aztreonamla birlikte veya değil)	—	Evet	—
Ertapenem	—	Evet	—
Sefuroksim ± metronidazol	—	Evet	—
Tikarsilin/klavulonat	—	Evet	—
Piperasilin/tazobaktam	—	Evet	Evet
Klindamisin ile birlikte Levofloksasin veya Siprofloksasin	—	Evet	Evet
İmipenem/silastatin	—	—	Evet
Vankomisin ve Seftazidim (± metronidazol)	—	—	Evet

2.9.4. Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında Antimikrobiyal Tedavi Süresi

Diyabetik ayak enfeksiyonlarında antibiyotik tedavisi için optimal süre net değildir. Hafif-orta dereceli enfeksiyonlar için 1–2 haftalık tedavi etkili iken, daha ciddi enfeksiyonlarda tedavi genellikle en az 2 hafta bazan daha uzun sürer. Enfekte dokuların yeterli debridmanı, rezeksiyon veya amputasyonu, gerekli tedavi süresini kısaltabilir. Bakteriyemi gelişen hastalarda tedavi süresi en az 2 hafta olmalıdır. Antibiyotik tedavisi ülser tamamen iyileşmese bile enfeksiyonun tüm belirti ve bulguları gerilediğinde genellikle kesilebilir. Çok geniş enfeksiyon alanı, geniş gangren veya nekrotik doku varlığında veya vasküler yapının yetersiz olması gibi bazı durumlarda antibiyotik tedavisini daha da uzatmak gerekebilir. Operasyonu kabul etmeyen veya operasyon için kontrendikasyonu olan hastada uzamış veya aralıklı supresif antibiyotik tedavisi gerekir.

Antibiyotikler enfekte kemiğe çok iyi penetre olamadığından ve enfekte kemikte lökositlerin sayı ve fonksiyonları kısıtlı olduğundan, osteomyelit tedavisi en azından başlangıçta parenteral olup en az 6 hafta olacak şekilde uzatılmalıdır. Kronik osteomyelitte kür için genellikle enfekte kemiğin debridman veya rezeksiyonla çıkarılması gerektiği düşünülür. Son zamanlarda yayımlanmış retrospektif birkaç çalışmada, diyabetik ayak osteomyelitinin, tek başına antibiyotik tedavisi ile olguların 2/3'ünde tedavi edildiği bildirilmiştir. Enfekte kemiğin tamamı çıkarıldığında, daha kısa süreli (1- 5 gün) tedavi yeterli olabilir ^{10, 14, 17, 31}.

2.9.5. Ne Zaman Cerrahi Tedavi?

Birçok enfeksiyon, enfekte ve nekrotik dokuların drenaj ve eksizyonundan, alt ekstremitenin revaskülarizasyonu ve yumuşak doku defekti veya mekanik bozuklukların düzeltilmesine kadar uzanan geniş bir yelpazede cerrahi işleme ihtiyaç duyar. Ne yazık ki, diyabetik ayak enfeksiyonlarının cerrahi tedavisi, antibiyotik tedavisinden daha az yapılanmış kanıtlara dayalıdır. Cerrahi yaklaşım, iyileşme sürecini optimize etmeli ve ayağın yürüme yeteneğini olabildiğince korumaya yönelik olmalıdır ¹⁴.

Cerrahi tedavinin birkaç amacı vardır: Temel hedef, derin doku enfeksiyonunun kontrolü olup bu, pürülan materyalin drenajı, nekrotik veya enfekte dokuların temizlenmesi ve sağlıklı bir yara yatağı oluşturmakla sağlanır.

Enfekte bir yara değerlendirildiğinde, inflamatuvar reaksiyonun kontrolü için istirahat gereklidir. Tedavinin önemli bir parçası olarak cerrahi debridman kaçınılmazdır. Cerrahi debridmanın diğer getirileri de kronik bir yaranın iyileşmesinin stimülasyonu ve enfeksiyonun genişliğinin değerlendirilmesidir. Ayrıca debridman, kültür için derin doku sağlanması açısından da gereklidir.

Derin doku enfeksiyonlarında cerrahi tedavinin amacı, dekompresyon ve tutulan kompartmanın drenajını takiben tüm nekrotik dokuların radikal debridmanıdır. Acil cerrahi drenaj her zaman revaskülarizasyon prosedüründen önce yapılmalı ancak revaskülarizasyon da drenaj işleminden sonra en kısa sürede gerçekleştirilmelidir.

Kronik osteomyelitlerde tüm ölü ve enfekte kemik dokusunun cerrahi eksizyonu birçok klinisyen için en uygun tedavi yaklaşımıdır. Ancak arteriyel yetmezliğe bağlı yara iyileşme problemleri ve yeni basınç noktalarına ve değişen biyomekaniğe bağlı gelişebilecek reülserasyon, bu prosedürün yararlarını tersine çevirebilir. Genel olarak doku kaybının genişliği majör amputasyon için bir neden olabilir. Birden fazla parmak tutulumunda veya topuk nekrozu varlığında, organ kurtarma operasyonunun başarılı olma şansı düşüktür. Aynı şekilde gangrenöz bir önayak için en uygun yaklaşım, majör amputasyon olacaktır. Majör amputasyon öncesi kurtarma operasyonlarındaki başarısızlık nedenleri arasında; ayağın arteriyel perfüzyon oranının kötü tahmini, yetersiz cerrahi rezeksiyona bağlı enfeksiyonun ilerlemesi, cerrahın tecrübesizliği, yetersiz antibiyotik kapsamı ve tutulan ayağın yetersiz istirahat ettirilmesi sayılabilir²⁰.

Her türlü cerrahi prosedür, ayağın mekaniğini değiştirerek fonksiyonunu etkileme potansiyeline sahiptir. Bu nedenle cerrahi sonrasında ne kadar fonksiyonun kalacağını düşünülmesi ve planlanması önemlidir^{14, 20, 32}.

2.10. Adjuvan Tedavi Yöntemleri

Araştırmacılar ve endüstri temsilcileri, yara vakum-drenaj sistemleri, rekombinan büyüme faktörleri, yara örtüleri ve maggot (steril larva) tedavileri gibi yara bakımında kullanılacak çok sayıda tedavi yöntemi geliştirmişlerdir. Her bir tedavinin Enfekte ülserlerde bazı uygun endikasyonları olmakla birlikte, bu modalitelerin tedavi veya profilaksiste rutin kullanımını önerecek yeterli kanıt yoktur¹⁴.

2.10.1. Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Hiperbarik oksijen tedavisi, ‘Denizaltı ve Hiperbarik Medikal Derneği’ (UHMS) tarafından hastanın, deniz seviyesindekinden (1 atmosphere absolute, ATA) daha yüksek basınca çıkarıldığı bir tedavi çemberi içinde, aralıklı olarak % 100 oksijen soluması şeklindeki tedavi olarak tanımlanmıştır.

Basınç artışı sistemik olmalı ve ‘monoplace’ (=tek kişilik) veya ‘multiplace’ (=çok kişilik) çemberler içinde uygulanmalıdır. Multiplace çemberlerde basınç hava ile verilir ve oksijen yüz maskeleri veya endotrakeal tüp aracılığıyla uygulanırken, monoplace çemberlerde basınç oksijen ile uygulanır.

Hiperbarik oksijen (HBO) membran lipidleri ve proteinlerini oksitleyen, DNA’ya zarar veren ve bakteriyel metabolik fonksiyonları inhibe eden serbest oksijen radikallerinin üretimini artırır. Özellikle anaerob mikroorganizmalar üzerinde etkilidir ve lökositlerin bakterileri öldürmek için kullandığı oksijene bağımlı peroksidaz sistemini hızlandırır. Ayrıca bazı antibiyotiklerin bakteriyel hücre duvarından oksijene bağımlı transportunu kolaylaştırır.

HBO, iskemik yaraların periferindeki oksijen gradyentini yükselterek ve anjiyogenez için gerekli olan oksijene bağımlı kollajen matriks formasyonunu artırarak yara iyileşmesini hızlandırır. Normal dokularda HBO’ne bağlı hiperoksi, hızlı ve şiddetli bir vazokonstriksiyona neden olur ancak bu artmış plazma oksijen taşınımı ile kompanse edilir ve iskemik dokulardaki mikrovasküler kan akımı aslında HBO ile artmış olur³³.

HBO ilk kez 1965’te refrakter osteomyelit için kullanılmış. Yapılan prospektif çalışmalarda, hiperbarik oksijen tedavisi ile diyabetik ayak enfeksiyonlu hastalarda yara iyileşmesinin hızlandığı ve amputasyon oranının azaldığı bildirilmiştir¹⁶.

HBO, direkt ve indirekt yollardan, anaeroblara öldürür ve nekrotik kemiğin oksijene bağımlı osteoklastik rezorbsiyonunu artırır. UHMS önerilerine göre kronik osteomyelitte, debridman ve antibiyotik tedavisine ek olarak, 2–2,5 ATA’da günlük 90–120 dakikalık uygulama ile 40 seanslık tedavi ve sonrasında yeniden değerlendirme önerilir.

HBO’nin özellikle bakteriyel gangren ve non-klostridial myonekrozda ve düşkün veya tedaviye yanıtız hastalarda kullanım endikasyonu vardır. Yine UHMS

önerilerine göre, 2–2,5 ATA’da, günde 2 kez 90–120 dakikalık seanslar halinde 30 kür uygulanması gereklidir^{33, 34}.

Tipik olarak tedavinin ülser civarındaki transkutanöz oksijen basıncını 40 mmHg’dan, >200mmHg’ye çıkarmasıyla başarılı olduğu düşünülür¹⁶.

2.10.2. Rekombinan G-CSF Kullanımı

G-CSF, endojen hematopoetik bir büyüme faktörü olup, nötrofillerin terminal diferansiyasyonu ve kemik iliğinden salınımını indükler. Rekombinan formu en sık kemoterapinin neden olduğu nötropenide kullanılır. Bakteriyel sepsiste endojen G-CSF konsantrasyonları artar ki bu da G-CSF’in lökositlerin enfeksiyona yanıtında önemli rol oynadığını gösterir. Ayrıca G-CSF, diyabetli hastalar da dahil hem normal hem de defektif nötrofillerin fonksiyonunu geliştirir^{35, 36}. Bu bilgiler ışığında yapılan randomize çalışmaları derleyen bir meta-analizde, destekleyici G-CSF tedavisinin diyabetik ayak enfeksiyonunun veya ülserinin klinik düzelmesini hızlandırmadığı ancak amputasyon ve diğer cerrahi girişim oranlarını azalttığı, bu nedenle de G-CSF’in özellikle organı tehdit eden enfeksiyonu olan hastalarda kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır^{16, 36}.

2.10.3. Topikal Tedaviler

Hafif veya yüzeysel ülserlerde topikal antimikrobiyaller çekici bir seçenektir. Sistemik toksisitenin sınırlılığı yanında, antibiyotiği doğrudan enfeksiyon alanına iletirler. Ancak topikal ajanların etkinliği henüz kanıtlanamamıştır. Klorheksidin ve povidon-iyodin gibi topikal antiseptiklerin yara iyileşmesini inhibe edici etkisi nedeniyle, diyabetik ayak enfeksiyonlarında kullanımı sınırlıdır. Gümüş-sülfadiazin, neomisin, polimiksin B, metronidazol ve mupirosin gibi çeşitli topikal tedaviler, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanılmaktadır ancak diyabetik ayak enfeksiyonlarındaki etkinlikleri çalışılmamıştır. Hafif enfekte diyabetik ayak ülserlerinde topikal peptid antibiyotik olan *peksiganan asetat*’ın oral ofloksasin ile karşılaştırıldığı büyük randomize bir çalışmada sonuçlar, her iki rejimin benzer etkinlikte olduğunu göstermiştir ki bu da, bazı topikal antibiyotiklerin uygun seçilmiş vakalarda etkili olabileceğini düşündürmektedir¹⁰.

2.10.4. Larva (Maggot) Tedavisi

Sterilize edilmiş sinek larvalarıyla yapılmış kontrolsüz çalışmalar, yumuşak doku ve kemik enfeksiyonlarının tedavisinde, yaraların debridmanında ve yara kokusunun kontrolünde yararlı olduğunu ileri sürmüştür. Larvalar ucuz olup ticari laboratuvarlardan elde edilebilir. Bu tedavi bazı merkezlerde başarıyla kullanılmakta olup eğitimli personel ve hastanın tedaviyi kabul etmesini gerektirir. Bu tedaviden özellikle ne tür enfeksiyonların yarar göreceğinin tanımlanması için kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır ¹⁶.

2.11. Diyabetik Ayakta Kullanılan Yara Örtüleri

Yaklaşık 3 dekattır yara iyileşmesi için en uygun ortamın nemli ortam olduğu bilinmektedir. Yara örtüleri, bu nemli ortamı sağlarken, mikroorganizmaların çoğalmalarını kontrol edebilme, gaz değişimine olanak verme ve termal olarak yarayı yalıtacak şekilde tasarlanmaktadır. Foster ve arkadaşları, diyabetik yaralar için ideal yara örtülerini ayakkabı içinde fazla yer kaplamayacak, kapalı ortamda performansı etkilenmeyecek, kesici travmalara karşı dayanıklı olacak ve eksüdayı absorbe ederek drenaja olanak vermek kaydıyla enfeksiyon riskini arttırmayacak ve sık ve kolayca değiştirilebilir olacak şeklinde tanımlamışlardır ³⁷.

2.11.1. Yapışkan Olmayan veya Az Yapışan Örtüler

Çeşitli tipte non-adheren veya SF ile ıslatılmış gazlı bezler, sıklıkla diyabetik ülserlerde standart tedavi olarak anılırlar. Özellikle enfeksiyon için tasarlanmamış olsalar da antibiyotik tedavisi ile birlikte güvenle kullanılabilirler ³⁷.

2.11.2. Hidrokolloidler

Buhara karşı yarı geçirgen, yara eksüdasını kapatıcı ve absorbe edici özelliktedirler. Genellikle bir film veya köpük tabakası üzerine absorban bir tabaka olarak hazırlanırlar. Popüleritelerine rağmen, enfekte yaralarda kullanımları tartışmalıdır. Yara yüzeyindeki eksüdayı örtünün içine hapsedecek ve yarayı ıslatacak şekilde tasarlanmıştır. Bu, hipoksik ve nemli bir ortam yaratır. Aynı zamanda nekrotik materyalin otolizini kolaylaştırır. Ancak aşırı eksüdalı yaralarda, çevre dokunun maserasyonuna neden olabilir.

Yara üzerinde uzun süre (>1 hafta) kalabilecek şekilde tasarlanmışlardır. Temiz ülserlerde kullanımı uygun ancak, düzenli ve sık gözlem gereken yaralarda uygun değildir. Bu nedenle yaradaki enfeksiyonu tedaviden ziyade önlemek amacıyla kullanılması önerilir³⁷.

2.11.3. Hidrojeller

Nekrotik dokunun otolizini kolaylaştırmak yönünden hidrokolloidlere benzerler ve kuru yaralara nem verirler. Diyabetik ayak lezyonlarındaki kullanımı nekrotik eskarın cerrahi debridmanına destek şeklindedir.

2.11.4. Köpükler

Köpük bazlı örtüler diyabetik ayak ülserleri için diğer bir popüler seçenektir. Yüksek emicilik, termal yalıtım ve kolay şekil verilebilme özellikleri vardır³⁷.

2.11.5. Aljinatlar

Yüksek derecede absorban, kaviteli yaralara uygulanır, hemostaz sağlar ve değiştirilmesi sırasında atravmatiktirler. Bu grup örtülerin bakteriyostatik özellikleri vardır. Kalsiyum aljinat örtüsü, *in vitro* *S.aureus* üremesini inhibe eder; *Pseudomonas*, *Streptococcus pyogenes* veya *Bacterioides fragilis*'in büyümesinde artış olmaz. Enfekte yaralarda düzenli değiştirilmek koşuluyla güvenle kullanılabilirler³⁷.

2.11.6. İyotlu Preparatlar

İyot iki ana preparat olarak karşımıza çıkar: Cadexomer iodine ve povidon-iodine. İyot maksimal aktivitesi % 0.1-% 1 arasında olup *in vitro* bakterisidaldir. Povidon iodin deri antisepsisinde uzun süredir kullanılmasına rağmen yara üzerindeki antimikrobiyal etkisi iyi bilinmemektedir. Ayrıca iyotlu bileşiklerin fibroblastlar ve keratositler üzerinde toksik etkileri olduğuna dair veriler mevcuttur. Genel yaklaşım, enfekte diyabetik ayak ülserlerinde uygun yara örtüsü olarak kullanılabileceği yönündedir³⁷.

2.11.7. Gümüş Emdirilmiş Yara Örtüleri

Gümüşün akut ve kronik yaralardaki topikal antimikrobiyal olarak kullanımı iyi tanımlanmıştır. Geleneksel olarak gümüş nitrat veya gümüş sülfadiazin şeklinde kullanılır. Gümüş nitrat, konak hücrelerine sitotoksik etkisi olması nedeniyle hipergranülasyon gösteren dokunun tedavisinde kullanılır, ancak uygulanması rahatsızlık verebilir. Gümüş sülfadiazin ise hem gümüşün hem de sülfadiazinin antimikrobiyal etkileriyle yanık ve kronik yaralarda kullanılır ve genellikle iyi tolere edilir.

Gümüşün antimikrobiyal etkileri kompleks olup, bakteri hücresinin solunumunu inhibe, intrasellüler enzimleri inaktive eder ve hücre zarında değişikliklere neden olur.

Elementer gümüş kullanan gümüş kaplamalı yara örtüleri, bakterileri öldürmede gümüş sülfadiazin ya da gümüş nitrattan daha etkili olabilir. Yeni gümüş emdirilmiş örtüler enfekte diyabetik ayak yaralarında uygun olabilir³⁷.

2.12. Diyabetik Ayak ve VAC Tedavisi

Yara tedavisinde ‘emme’ uygulaması kavram olarak yeni olmasa da, yara yüzeyine negatif basınç uygulama tekniği yenidir. TNP tedavisi, çeşitli yaralarda iyileşmeyi geliştiren etkili ve basit bir tedavi olarak kabul görmüştür.

TNP tedavi ekipmanı, yara içine yerleştirilen ağısı yapıda bir köpük materyal ve üzerine örtülen başka bir yapışkan örtüden oluşur. Yara yüzeyi örtüldükten sonra VAC (Vacuum Assisted Closure, Advance Therapy System, KCI Whitney, Oxon, UK) makinası aracılığıyla emici bir güç uygulanır. Yaranın yüzeyine negatif basınç uygulanabilmesi için poliüretan (PU) veya polivinilalkol (PVA) köpükten tam olarak yara kavitesini kapatacak şekilde kesilir. Köpük, ortasından TRAC (therapeutic regulated accurate care) pedinin geçebileceği bir delik açılan yapışkan bir örtü ile örtülür. Yapışkan örtü nemli yara iyileşmesi için kapalı bir ortam yaratırken TRAC pedi, emme ve drenaj için VAC makinasına bağlanır.

Klinisyenlerin çoğu TNP tedavisini PU köpük kullanarak 125 mmHg subatmosferik basınçta kullanır. Bunun optimum basınç olduğuna dair kanıtlar sınırlıysa da, doku perfüzyonunun en iyi bu basınçta sağlandığını gösteren çalışmalar vardır. Bir grup çalışmacı doku perfüzyonunda 5–7 dakikalık kontinü tedavinin sonunda doku perfüzyonunda düşme olduğunu ve bu nedenle 5 dakika açık 2 dakika kapalı şeklindeki

intermittan tedavide daha iyi granülasyon dokusu gelişmesi sonucunun alındığını göstermiştir ³⁸.

TNP örtüsü her 48–56 saatte bir değiştirilmelidir. Daha uzun süre bekletilmesi, köpük üzerinde granülasyon dokusu oluşmasıyla örtünün değiştirilmesini zorlaştırır. Endikasyonları akut yaralar (travma, yanık), kronik yaralar (bası ülserleri, bacak ülserleri, diyabetik ülserler), deri greftleri, flep cerrahisi, yara yatağı hazırlanması); kontrendikasyonları ise şiddetli enfekte yaralar, kanamalı yaralar, malignansi ve nekrotik doku varlığıdır ³⁸.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, orta/şiddetli diyabetik ayak enfeksiyonu olan hasta grubunda farklı 2 antibiyotiğin etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Nisan 2004-Ağustos 2006 yılları arasında, Ç.Ü. Balcalı Hastanesi Endokrinoloji Kliniğinde yatan, Diyabetik Ayak Kurulu'nca da izlenen tip I veya tip II DM'u olan ayak enfeksiyonlu hastalar çalışmaya alındı. Çalışma prospektif, randomize olarak tasarlandı. Etik kurul tarafından onaylandı, tüm hastalardan yazılı onam alındı.

Çalışmaya, 18 yaş ve üstü erişkin, 48 saat içinde etkili olduğu bilinen antibiyotik alma öyküsü olmayan, Wagner klasifikasyonuna göre sınıf 2 ve 4 arasında lezyonu olan hastalar alındı. Enfekte lezyonlar pürülan drenaj, eritem, fluktuasyon, ısı artışı, ağrı veya hassasiyet, endürasyon, yara derinliği, derin dokular ve kemiğe yayılım açısından değerlendirildi. İlaça alerjisi, nöbet veya psikiyatrik hastalığı olanlar, gebe ve laktasyon dönemindeki hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar taburcu edildikten sonra da 2 ay süreyle izlendi.

Hastalar, her bir hasta eşit olasılıkla iki ilaçtan birini alacak şekilde randomize edilerek bir gruba Piperasilin / Tazobaktam (Tazocin ® , Wyeth, ABD) 3 x 4,5 gr IV; diğer gruba ise İmipenem / Silastatin (Tienam ® , Merck and Co. , ABD) 4 x 500 mg IV verilmesi planlandı. Kreatinin klirensi < 50 ml / dk olan hastalarda doz ayarlaması yapıldı.

Toplam tedavi süresi 14–28 gün; osteomyelit varlığında, debridman veya rezeksiyon olası değilse, 6–12 hafta olarak belirlendi. Osteomyelit varlığında, debridman sonrasında 15 gün; enfekte kemiğin total eksizyonu sonrasında klinik yanıtı göre 2 – 5 gün tedavi devamı planlandı. Kültür üremelerine uygun olarak potansiyel antibiyotiklere dirençli enterokok ve MRSA izolasyonunda glikopeptid, *Pseudomonas aeruginosa* gibi kombine tedavi gerektiren dirençli gram negatif bakteri izolasyonunda aminoglikozid, kinolon gibi ikincil antibiyotiklerin tedaviye eklenmesi planlandı. Gerekli görüldüğü takdirde hastaların VAC (negatif topikal basınç tedavisi) ve HBO (hiperbarik oksijen) gibi ek tedavileri alması kararlaştırıldı.

Tüm hastaların öykü, fizik muayene ve ayak lezyonu muayene bulguları kaydedildi. Enfekte lezyonlardan deri biopsisi, pürülan sekresyonların aspirasyonu veya debridman sonrasında yara yatağından küretaj materyali şeklinde doku kültürü; kapalı

lezyonlardan ince iğne aspirasyonu ile kültür alındı. Acil cerrahi işlem sonrasında çalışmaya alınan hastalardan ise perioperatif derin doku veya kemik biyopsi kültürleri alındı. Sürüntü kültürleri değerlendirmeye alınmadı.

Laboratuara ulaşan örnekler, kanlı agar, Mac Conkey agar, çikolatalı agar ve tiyoglukolatlı buyyona ekildi. Kanlı agar ve Mac Conkey agar aerob olarak 37 °C’de 24–48 saat inkübe edildi. Çikolata agar yine 37 °C’de ancak % 5–10 CO₂ içeren etüvde; tiyoglikolatlı buyyon ise anaerob koşullarda 96 saate kadar inkübe edildi. Üreyen koloniler koloni morfolojileri, gram boyama özellikleri, biyokimyasal özellikleri sonucu, gram pozitif ve gram negatif identifikasyon kartları kullanılarak Vitek 2 otomatize sistemle identifiye edildi. Aynı zamanda, yine gram pozitif ve gram negatif antibiyogram kartları kullanılarak da antibiyotik hassasiyet testleri gerçekleştirildi.

Bakteriyemi şüphesi olan hastalardan kan kültürü alınması; başlangıç kültürü pozitif çıkan hastalardan, kültür sonucu negatifleşinceye kadar izlem kültürü yapılması planlandı.

Tedavinin 1, 7, 14 ve 28. günlerinde hematolojik, biyokimyasal, idrar, ESR, CRP tetkikleri yapıldı. Tedavinin 4 – 7. günleri arasında ve bitiminde, devam eden enfeksiyon bulguları varlığında ve uygun materyal temin etme imkanı varsa kontrol kültürleri alındı ve tedavi yanıtı değerlendirildi. Kontrol kültürlerindeki ‘*Diphtheroid*’ ve KNS gibi üremeler, tedaviye klinik yanıtın iyi olduğu durumlarda kolonizan mikroorganizma olarak değerlendirildi.

Tedavinin başında ve 2 – 3. haftaları arasında lezyonların direkt grafileri çekildi. Direkt grafilerde kemiklerde demineralizasyon, osteopeni, osteolizis görünimleri osteomyelit olarak değerlendirildi. Osteomyelit yönünden şüpheli olan ve direkt grafilerle tanısı netleşmeyen hastalara MRG ve/veya Teknesyum’lu kemik sintigrafileri çekilerek osteomyelit tanısı netleştirildi.

Birincil sonlanım noktamız, tedavi bitiminde çalışmada kullanılan tedavilere iyi klinik yanıt veren hastaların oranının belirlenmesiydi. Tedaviye klinik yanıt, tedavi bitiminde enfeksiyonun belirti ve bulgularındaki değişikliğe bağlı olarak değerlendirildi. Tedavi öncesindeki pürülan drenaj, eritem, endürasyon gibi belirti ve bulguların tamamı veya birçoğunun gerilemesi ‘kür’ veya ‘iyileşme’ olarak değerlendirilirken, tedavi süresince tedavi öncesi belirti ve bulguların sebat etmesi veya ilerlemesi ‘tedavi başarısızlığı’; tedaviye iyi yanıt veren ve tedavi kesildikten sonra belirti ve bulguların

yinelediği veya kötüleştiği durumlar ise ‘relaps’ olarak yorumlandı. İkincil sonlanım noktamız ise, 2 aylık takip sürecindeki klinik yanıt ve relaps oranıydı.

Tedaviye mikrobiyolojik yanıt değerlendirirken, tedavi öncesi izole edilen mikroorganizmaların tamamının eradikasyonunda ‘k  r’; bir kısmının eradikasyonundaysa ‘kısmi k  r’ tanımları kullanıldı.

Bulguların analizi için SPSS 14.0 programı kullanıldı. Sürekli değerşkenlerin grup karşılaştırması için T-testi, Mann-Whitney, Oneway, Anova ve Kruskal Wallis testleri; kesikli değerşkenlerin karşılaştırılması için ise ki-kare (χ^2) testi uygulandı. $p < 0,005$ değerı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kikare testleri yanında iki ordinal değerşken arasındaki ilişkinin derecesini ölçmede Gamma (γ) katsayısı kullanıldı. Gamma (γ) katsayının 0 değerinde ilişki yokken, +1 ve -1 değerlerine yaklaşırken ilişki derecesinin arttığı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Popülasyonu İle İlişkili Bulgular

Çalışmaya 25'i kadın, 39'u erkek toplam 64 hasta alındı. Her iki gruptan 1'er hasta, tedavinin ilk haftası içinde tedaviyi yarım bırakarak ayrıldı. Kalan 62 hastadan 38'i (% 61,3) erkek; 24'ü (% 38,7) kadındı. Randomize olarak hastalar 2 gruba ayrıldı. 30 hastaya Piperasilin / Tazobaktam, 32 hastaya İmipenem/ silastatin verildi. Hastaların demografik özellikleri tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Hastaların demografik özellikleri

Demografik Özellikler	Piperasilin / Tazobaktam (n = 30)	İmipenem/ silastatin (n= 32)
Yaş (median, range) (yıl)	58,3 (47 – 72)	58,5 (37 – 80)
Cinsiyet (n, %)		
Kadın	11 (36,7)	12 (37,5)
Erkek	19 (63,3)	20 (62,5)
Komorbidite	20 (66,7)	22 (68,8)
Diyabet süresi (median, range) (yıl)	13,5 (3 – 30)	10,5 (0 – 30)
Enfeksiyon süresi (median, range) (gün)	30 (7 – 50)	40,5 (3 – 120)
Antibiyotik kullanma öyküsü (n, %)	20 (66,7)	21 (65,6)
Hospitalizasyon öyküsü (n, %)	15 (50)	10 (31,3)
Kullanılan antidiyabetik		
Oral antidiyabetik	14 (46,7)	18 (56,3)
İnsülin	16 (53,3)	12 (37,5)

Tablo 9'da ise, tedavi gruplarındaki hastaların Wagner sınıflamasına göre değerlendirmesi sunulmuştur.

Tablo 9. Tedavi gruplarındaki hastaların Wagner sınıflamasına göre değerlendirmesi

Wagner sınıf (n, %)	Piperasilin / Tazobaktam (n = 30)	İmipenem/ silastatin (n= 32)
Sınıf 2	5 (16,7)	4 (12,5)
Sınıf 3	15 (50)	19 (59,4)
Sınıf 4	10 (33,3)	9 (28,1)

Wagner sınıflamasına göre gruplarda hastaların yaş, diyabet süresi ve ülser boyutları arasındaki fark anlamlı bulunmadı. Tedavi öncesi ülser süresi Wagner sınıf 3 ve 4'te benzerken (52,7 ve 56,4 gün), sınıf 2'dekinden uzun bulundu, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,218). Hastaların Wagner sınıflamasına göre değerlendirilmesi, tablo 10'da sunulmuştur

Tablo 10. Hastaların Wagner sınıflamasına göre değerlendirilmesi

Wagner Sınıflaması				
	2	3	4	p
	Ort ±sd Median(min,max)	Ort ±sd Median(min,max)	Ort ±sd Median (min,max)	
Yaş	55,2 ± 8,8 56 (40, 65)	59,6 ± 9,1 61 (37, 76)	57,8 ± 8,5 56 (47, 80)	0,438
Diyabet süresi (yıl)	12,2 ± 6,0 16 (1,18)	13 ± 7,2 12,5 (0, 30)	12,3 ± 5,7 12 (3, 22)	0,907
Ülser genişliği (mm)	32,8 ± 8,7 30 (20, 45)	32,7 ± 8,7 30 (20, 50)	34,1 ± 13,1 40 (5, 50)	0,457
Ülser derinliği (mm)	20 ± 7,1 20 (10, 30)	22 ± 5,1 20 (15, 35)	21,6 ± 8,9 20 (2, 35)	0,706

Eşlik eden hastalıklar ile enfeksiyon şiddeti ilişkisi değerlendirildiğinde serebrovasküler olay (SVO) oranları sınıf 4'teki hastalarda yüksek bulundu ve

istatistiksel olarak sınırda anlamlı kabul edildi ($p=0,064$). Hipertansiyon (HT) her iki tedavi grubunda da yüksek bulunmuş olup, diğer hastalıklar ve HT açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Tablo 11’de komorbidite ile enfeksiyon şiddeti arasındaki ilişki görülmektedir.

Tablo 11. Komorbidite ile Enfeksiyon şiddeti arasındaki ilişki

Wagner Sınıflaması				
Komorbidite	2	3	4	P
	n / %	n / %	n / %	
HT	4 / 44,4	13 / 38,2	10 / 52,6	0,597
ASKH	2 / 22,2	10 / 29,4	8 / 42,1	0,501
KBH	3 / 33,3	5 / 14,7	4 / 21,1	0,442
PAH	1 / 11,1	3 / 8,8	0 / 0	0,377
Hiperlipidemi	0 / 0	3 / 8,8	1 / 5,3	0,612
SVO	0 / 0	1 / 2,9	3 / 15,8	0,064

4.2. İzole Edilen Mikroorganizmalarla İlişkili Bulgular

Çalışmaya alınan 62 hastadan toplam 89 patojen izole edildi; % 40,3’ünde polimikrobiyal üreme olurken, % 21’inde hiç üreme olmadı. İzolatların % 42,6’sı gram pozitif bakteri, % 57,3’ü gram negatif bakteri idi. Kültür örneklerinin anaerob üreme için uygun koşullarda alınmaması veya uygun sürede laboratuara ulaştırılamamış olması gibi nedenlerle anaerob bakteri izole edilemedi. Tablo 12’de izole edilen mikroorganizmalar görülmektedir.

Tablo 12. Diyabetik ayak enfeksiyonlu hastalardan izole edilen mikroorganizmalar

Mikroorganima	n	%
Gram pozitif	38	42,7
<i>KNS</i>	15	16,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	5,6
<i>Streptococcus spp</i>	8	9,0
<i>Enterococcus spp</i>	10	11,2
Gram negatif	51	57,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	14,6
<i>E.coli</i>	7	7,9
<i>Morganella morganii</i>	7	7,9
<i>Proteus spp</i>	5	5,6
<i>Enterobacter cloaca</i>	4	4,5
<i>Klebsiella spp</i>	4	4,5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	3,4
<i>Citrobacter freundii</i>	2	2,2
Gr(-)nonfermentatif basil	1	1,1
Diğer *	5	5,6

Diğer * : *Sphingomonas paucimobilis*, *Achromobacter xylosoxidans* spp, *Providencia rettgeri*

Üreyen mikroorganizmalar ile enfeksiyon şiddeti ilişkisine bakıldığında Wagner sınıf 2 enfeksiyonu olan hastalarda en sık izole edilen 3 etken patojen *KNS* (% 55,6) , *Streptococcus spp.* (% 22,2) ve *Staphylococcus aureus*'tur (% 22). Bunları izleyen gram negatif patojenlerden *E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloaca* ve *Proteus spp.* oranları benzer olarak bulundu.

Sınıf 3 enfeksiyonu olan hastalardan en sık *Pseudomonas aeruginosa* (% 29,4) izole edildi. Bu mikroorganizmayı sırasıyla *KNS* (% 23,5) ve *E.coli* (% 14,7) izledi.

Sınıf 4 enfeksiyonu olan hastalarda en sık izole edilen mikroorganizma *Enterococcus faecalis* (% 21,1) olarak belirlendi. Bunu takiben % 15,8 oranıyla *Morganella morganii* ve % 10,6 ile *Streptococcus spp* izole edildi. Tablo 13 'de üreyen mikroorganizmalarla enfeksiyon şiddeti ilişkisi görülmektedir.

Tablo 13. Üreyen mikroorganizmalarla enfeksiyon şiddeti ilişkisi

Wagner Sınıflaması				
Mikroorganizma	2	3	4	P
	n / %	n / %	n / %	
<i>Streptococcus spp</i>	2 / 22,2	4 / 11,8	2 / 10,6	0,660
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 / 22	3 / 8,8	0 / 0	0,007
<i>KNS</i>	5 / 55,6	8 / 23,5	2 / 10,5	
<i>Enterococcus spp</i>				0,355
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 / 11,1	1 / 2,9	4 / 21,1	
<i>Enterococcus avium</i>	1 / 11,1	1 / 2,9	1 / 5,3	
<i>Enterococcus faecium</i>	0 / 0	0 / 0	0 / 0	
<i>E. coli</i>	1 / 11,1	5 / 14,7	1 / 5,3	0,581
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 / 11,1	10 / 29,4	2 / 10,5	0,198
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0 / 0	1 / 2,9	2 / 10,5	0,357
<i>Morganella morganii</i>	1 / 11,1	3 / 8,8	3 / 15,8	0,744
<i>Proteus spp.</i>	1 / 11,1	2 / 5,8	2 / 10,5	0,360
<i>Klebsiella spp.</i>	0 / 0	3 / 8,8	1 / 5,3	0,689
<i>Enterobacter cloaca</i>	1 / 11,1	2 / 5,9	1 / 5,3	0,824
<i>Citrobacter freundii</i>	0 / 0	1 / 2,9	1 / 5,3	0,755
<i>Gr (-) non fermentatif basil</i>	0 / 0	1 / 2,9	0 / 0	0,658
Diğer	0 / 0	3 / 9,1	3 / 15,8	0,414

Çalışmaya alınmadan önceki 3 hafta içinde hastaneye yatış öyküsünün kültür üremesi ile ilişkisi değerlendirildiğinde, hastaneye yatış öyküsü olan 25 hastanın 6'sında (% 24) üreme yokken, 19'unda (% 76) kültürde üreme oldu. Aradaki fark anlamlı değildi. ($p=0,753$); Tablo 14'te hastaneye yatış öyküsünün kültür üremesiyle ilişkisi görülmektedir.

Tablo 14. Hastaneye yatış öyküsünün kültür üremesiyle ilişkisi

	Kültür üremesi		
Hastaneye yatış öyküsü	Yok	Var	p
	n / %	n / %	
Yok (n:37)	7 / 18,9	30 / 81,1	0,753
Var (n:25)	6 / 24	19 / 76	

Antibiyotik kullanma öyküsü olan 41 hastanın % 19,5' inde kültürde hiç üreme olmazken, % 80,5'inde etken patojen izole edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi($p=0,748$). Tablo 15'de antibiyotik kullanma öyküsünün kültür üremesiyle ilişkisi görülmektedir.

Tablo 15. Antibiyotik kullanma öyküsünün kültür üremesiyle ilişkisi

	Kültür üremesi		
Antibiyotik kullanma öyküsü	Yok	Var	p
	n / %	n / %	
Yok (n:21)	5 / 23,8	16 / 76,2	0,748
Var (n:41)	8 / 19,5	33 / 80,5	

Staphylococcus aureus üreyenlerin % 60'ında, *Enterococcus faecalis* üreyenlerin % 67'sinde, *Acinetobacter baumannii* üreyenlerin % 67'sinde, *E.coli* üreyenlerin % 57'sinde ve *Pseudomonas aeruginosa* üreyenlerin % 54'ünde hastaneye yatış öyküsü vardı. Tablo 16'da hastaneye yatış ve antibiyotik kullanma öyküsü olan hastalarda üreyen mikroorganizmalar görülmektedir.

Tablo 16. Antibiyotik kullanma ve hastaneye yatış öyküsü olan hastalarda üreyen mikroorganizmalar

Mikroorganizma	Antibiyotik kullanma öyküsü		Hastaneye yatış öyküsü	
	Yok	Var	Yok	Var
	n / %	n / %	n / %	n / %
<i>Strep. Spp.</i>	6 / 29	3 / 7	7 / 19	1 / 4
<i>Stap. aureus</i>	5 / 23	5 / 12	2 / 40	3 / 60
<i>KNS</i>	4 / 19	6 / 15	8 / 53	7 / 47
<i>Enterococcus spp</i>				
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 / 10	4 / 10	2 / 33	4 / 67
<i>Enterococcus avium</i>	1 / 5	2 / 5	3 / 100	0 / 0
<i>Enterococcus faecium</i>	0 / 0	1 / 2	1 / 100	0 / 0
<i>E. coli</i>	1 / 5	6 / 15	3 / 43	4 / 57
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 / 14	10 / 24	6 / 46	7 / 54
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 / 5	2 / 5	1 / 33	2 / 67
<i>Morganella morganii</i>	3 / 14	4 / 10	7 / 100	0 / 0
<i>Proteus spp.</i>	1 / 5	4 / 10	4 / 77	1 / 33
<i>Klebsiella spp.</i>	2 / 10	2 / 5	3 / 100	1 / 50
<i>Enterobacter cloaca</i>	2 / 10	2 / 5	3 / 75	1 / 25
<i>Citrobacter freundii</i>	0 / 0	2 / 5	0 / 0	2 / 100
<i>Gr (-) non fermentatif basil</i>	0 / 0	1 / 2,4	1 / 2,7	0 / 0
<i>Diğer</i>	2 / 9,5	3 / 7,3	3 / 8,1	2 / 8

GSBL yapabilen mikroorganizma izole edilen 17 hastadan, antibiyotik kullanma öyküsü olan 4'ünde (% 40) GSBL saptandı. Kültürlerinde stafilokok izole edilen 20 hastanın 15'inde (% 75) metisilin direnci vardı. Antibiyotik kullanma öyküsü olan hastaların ise 8'inde (% 72,7) metisilin direnci saptandı. Bu çalışmada, önceden antibiyotik kullanma öyküsünün metisilin direnci saptanmasıyla ilişkili olmadığı bulundu. (p=1) Tablo 17'de, antibiyotik kullanma öyküsünün GSBL gelişmesi ile; tablo 18'de ise metisilin direnci ile ilişkisi görülüyor.

Tablo 17. Antibiyotik kullanma öyküsü ile GSBL saptanması ilişkisi

	GSBL		
AB kullanma öyküsü	Yok	Var	P
	n / %	n / %	
Yok (n:5)	4 / 80	1 / 20	0,6
Var (n:10)	6 / 60	4 / 40	

Tablo 18. Antibiyotik kullanma öyküsü ile metisilin direnci ilişkisi

	Metisilin direnci		
AB kullanma öyküsü	Yok	Var	P
	n / %	n / %	
Yok (n:9)	2 / 22,2	7 / 77,8	1,000
Var (n:11)	3 / 27,3	8 / 72,7	

Bu çalışmada, önceki hastaneye yatış öyküsü ile GSBL gelişmesi ya da metisilin direnci arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Tablo 19, hastaneye yatış öyküsü olan

hastalarda gram negatif bakterilerde GSBL gelişmesi; tablo 20 ise hastaneye yatış öyküsünün stafilokoklarda metisilin direnci ortaya çıkmasıyla ilişkisini göstermektedir.

Tablo 19. Hastaneye yatış öyküsü ile GSBL gelişmesi ilişkisi

	GSBL direnci		
Hastaneye yatış öyküsü	Yok	Var	P
	n / %	n / %	
Yok (n:9)	6 / 66,7	3 / 33,3	1,000
Var (n:6)	4 / 66,7	2 / 33,3	

Tablo 20. Hastaneye yatış öyküsü ve metisilin direnci ilişkisi

	Metisilin direnci		
Hastaneye yatış öyküsü	Yok	Var	P
	n / %	n / %	
Yok (n:13)	3 / 23,1	10 / 76,9	1,000
Var (n:7)	2 / 28,6	5 / 71,4	

Tedavi gruplarına göre hastalarda üreyen mikroorganizmalar değerlendirildiğinde, Piperasilin/Tazobaktam kullanılan grupta en sık izole edilen mikroorganizma *KNS*, ikinci *Pseudomonas aeruginosa*, üçüncü *Morganella morganii* ve *Streptococcus spp* olmuştur. İmipenem / silastatin grubunda *Pseudomonas aeruginosa* en sık izole edilen bakteri olup, ikinci sırada *Proteus spp*, üçüncü sırada ise

Stap spp, *Strep spp* ve *E.coli* saptandı. Tedavi gruplarına göre üreyen mikroorganizmaların oranları arasında anlamlı farklılık yoktu. Tablo 21’de tedavi gruplarına göre hastalarda üreyen mikroorganizmalar görülmektedir.

Tedavi gruplarına göre kültürde üreme olmayan hasta sayısı Piperasilin/Tazobaktam grubunda 6 kişi (% 20) ve İmipenem/silastatin grubunda 7 kişi (% 21,9) olup arada istatistiksel olarak fark yoktu ($p=1,000$).

İzole edilen mikroorganizmaların klinik yanıtla ilişkisi karşılaştırıldığında, üremelerin hiçbirinde prognozu etkileyecek farklılık saptanmadı.

Kültürde tek üreme, mikst üreme ve üreme olmayan hastaların tedavi süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastaların enfeksiyon şiddetine göre tedavi süreleri değerlendirildiğinde, sınıf 3’te 26,2 gün, sınıf 4’te 23 gün olup arada anlamlı fark bulunmazken, sınıf 2’deki hastaların tedavi süresi 17,6 gün ile diğer iki sınıftan anlamlı ölçüde kısaydı ($p=0,019$). Hastaların çalışmadan önceki 3 hafta içinde hospitalizasyon öyküsü olmasının tedavi süresini uzatmadığı bulundu.

Tablo 21. Tedavi gruplarına göre hastalarda üreyen mikroorganizmalar

Uygulanan tedavi rejimi			
Mikroorganizma	Piperasilin/Tazobaktam	İmipenem/silastatin	P
	n / %	n / %	
<i>Streptococcus spp</i>	4 / 13,3	4 / 12,5	0,305
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 / 3,3	4 / 12,5	0,053
<i>KNS</i>	11 / 36,7	4 / 12,5	
<i>Enterococcus spp</i>			0,736
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 / 10	3 / 9,4	
<i>Enterococcus avium</i>	1 / 3,3	2 / 6,3	
<i>Enterococcus faecium</i>	0 / 0	1 / 3,1	
<i>E. coli</i>	3 / 10	4 / 12,5	1,000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7 / 23,3	6 / 18,8	0,759
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0 / 0	3 / 9,4	0,238
<i>Morganella morganii</i>	4 / 13,3	3 / 9,4	0,703
<i>Proteus spp.</i>	1 / 3,3	4 / 12,6	0,318
<i>Klebsiella spp.</i>	2 / 6,6	2 / 6,2	0,998
<i>Enterobacter cloaca</i>	2 / 6,7	2 / 6,3	1,000
<i>Citrobacter freundii</i>	2 / 6,7	0 / 0	0,230
<i>Gr(-) nonfermentatif basil</i>	0 / 0	1 / 3,1	1,000
Diğer	2 / 6,7	3 / 9,4	0.789

4.3. Uygulanan Cerrahi Tedavi İle İlişkili Bulgular

Çalışmaya alınan 62 hastadan 40'ına (% 64,5) amputasyon yapıldı. Amputasyonların 19'u (% 47,5) parmak, 4'ü (% 10) transmetatarsal, 8'i (% 20) tarsometatarsal (Chopart) ve 9'u (% 22,5) dizaltı amputasyonu idi.

Enfeksiyon şiddetine göre uygulanan cerrahi tedavi oranlarına bakıldığında; sınıf 2'deki hastaların % 33,3'üne amputasyon yapıldı. Sınıf 3'te hastaların % 64,7'sine, sınıf 4'te ise % 78,9'una amputasyon uygulandı. Uygulanan cerrahi tedavi ile enfeksiyon şiddeti arasındaki ilişki önemli olup enfeksiyonun şiddeti arttıkça daha radikal cerrahi tedavi uygulandığı saptandı. ($\gamma=0.55$, $p=0.007$). Tablo22'de enfeksiyon şiddeti ile uygulanan cerrahi tedavi ilişkisi görülmektedir.

Tablo 22. Enfeksiyon şiddeti ile uygulanan cerrahi tedavi ilişkisi

Wagner Sınıflaması				
Uygulanan cerrahi tedavi	2	3	4	p
	n / %	n / %	n / %	
Yok	5 / 55,6	2 / 5,9	0 / 0	0,001
Debridman	1 / 11,1	6 / 17,6	2 / 10,5	
Ray rezeksiyon	0 / 0	4 / 11,8	2 / 10,5	
Ampütasyon	3 / 33,3	22 / 64,7	15 / 78,9	

Çalışmaya alınan hastalardan tedavi sırasında amputasyon yapılanların yaş, diyabet süresi, lezyon boyutları, tedavi öncesi lezyonun devam ettiği süre ve toplam tedavi süreleri bakımından önemli farklılık saptanmadı. Amputasyon yapılan hastaların yaş ortalaması 58,5 olup ortalama tedavi süresi 21 gün ve tedavi öncesinde ülserin devam ettiği ortalama gün sayısı 60 olarak hesaplandı.

Tedavi gruplarına göre amputasyon oranlarına bakıldığında, Piperasilin/Tazobaktam grubundaki hastaların 18'ine (% 60), İmipenem/silastatin grubundakilerin ise 22 'sine (% 68,8) amputasyon uygulanmış olup aradaki fark

istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tablo 23 tedavi gruplarına göre uygulanan cerrahi tedavi oranlarını göstermektedir.

Tablo 23. Tedavi gruplarına göre uygulanan cerrahi tedavi oranları

	Uygulanan tedavi rejimi		
Uygulanan cerrahi tedavi	Piperasilin/Tazobaktam (n:30)	İmipenem/silastatin (n:32)	p
	n / %	n / %	
Yok	3 / 10	4 / 12,5	0,739
Debridman	5 / 16,7	4 / 12,5	
Ray rezeksiyon	4 / 13,3	2 / 6,3	
Ampütasyon	18 / 60	22 / 68,8	

İzole edilen patojen sayısı ile uygulanan cerrahi tedavi ilişkisine bakıldığında, üreme olmayan hastalardaki ampütasyon oranı % 62, monomikrobiyal üreme olanlarda % 67 ve mikst üreme olanlarda % 64 olarak bulundu. Aradaki fark anlamlı değildi (p=0,233).

Enfeksiyona bağlı ampütasyonların % 9,1'i sınıf 2'de, % 63,6'sı sınıf 3'te ve % 27,3'ü ise sınıf 4'teydi. Enfeksiyon şiddetine göre ampütasyon nedenleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,008). Tablo 24' te enfeksiyon şiddetinin ampütasyon nedeni ile ilişkisi görülmektedir.

Tablo 24. Enfeksiyon şiddetinin amputasyon nedenleri ile ilişkisi

Wagner Sınıflaması				
Ampütasyon nedeni	2	3	4	p
	n / %	n / %	n / %	
Enfeksiyona bağlı (n:33)	3 / 100	21 / 95,5	9 / 60	0,008
Enfeksiyöz olmayan (vasküler)nedene bağlı (n:7)	0 / 0	1 / 4,5	6 / 40	

Uygulanan cerrahi tedavinin prognozla ilişkisine bakıldığında, debridman uygulanan hastalardaki iyileşme oranı % 10,5 iken amputasyon yapılanlarda bu oran % 66,7 idi. (p=0,024)

Komorbiditenin amputasyonla ilişkisine bakıldığında, hiperlipidemisi olan 4 hastanın hepsine amputasyon yapılmış olup, amputasyon yapılan hastalarda en sık eşlik eden hastalık % 47,5 ile HT olarak bulundu. Ancak altta yatan hastalıkların amputasyonla ilişkisi arasında anlamlı fark yoktu.

Antibiyotik kullanma öyküsü ile uygulanan cerrahinin ilişkisine bakıldığında, önceden antibiyotik kullanmayan hastaların % 24'üne debridman yapılırken, kullanan hastaların % 10'una yapıldı. Antibiyotik kullanmayan grupta amputasyon oranı % 57 iken, kullanan grupta bu oran % 68'di. Aradaki fark anlamlı değildi (p=0,523)

Çalışmadan 3 hafta önceki dönemde hastaneye yatış öyküsünün, hastalara uygulanan cerrahi işlemin büyüklüğünü etkilemediği gözlemlendi (p=0,873).

Ampütasyon yapılan hastalar arasında en sık izole edilen mikroorganizmalar sırasıyla *Pseudomonas aeruginosa* (% 20), *KNS* (% 20), *E.coli* (% 12,5), *Morganella morganii* (% 12,5), *Enterococcus faecalis D* (% 12,5) ve *Proteus spp* (% 10) olarak saptandı. Kültürde üremesi olmayan 8 hastaya (% 61,5), üremesi olan 32 hastaya (% 65,3) amputasyon yapıldı. Fark anlamlı değildi. (p=1,000)

4.4. Klinik Yanıt İle İlişkili Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların klinik yanıtı göre diyabet ve enfeksiyon süreleri arasındaki fark anlamlı bulundu. Tablo 25'te hastaların klinik yanıtı göre değerlendirilmesi görülmektedir.

Tablo 25. Hastaların klinik yanıtı göre değerlendirilmesi

Klinik yanıt			
	İyileşme	Yetersiz	P
	Ort ± sd Median (min, max)	Ort ± sd Median (min, max)	
Yaş	58,6 ±9,0 60 (37, 80)	56,2 ± 6,4 58 (49, 63)	0,434
Diabet süresi (yıl)	12,2 ± 6,3 12 (0, 30)	17,8 ± 7,1 20 (6, 25)	0,065
Ülser genişliği (mm)	33,2 ± 9,8 30 (5, 50)	32 ± 13,0 30 (20, 50)	0,678
Ülser derinliği (mm)	21,4 ±6,6 20 (2, 35)	24 ± 6,5 20 (20, 35)	0,550
Tedavi süresi (gün)	23 ±8,9 21 (12, 45)	35,8 ±11,4 42 (16, 43)	0,023
Tedavi öncesi ülser süresi (gün)	50,4 ± 39,4 30 (3, 150)	44,4 ±32,9 45 (7, 90)	0,822

Enfeksiyon şiddetinin klinik yanıtla ilişkisi değerlendirildiğinde, sınıf 2'dekilerin tamamında iyileşme gözlenirken, sınıf 3'teki iyileşme oranı % 88,2 ve sınıf 4'teki ise % 94,7 olarak belirlendi. Arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,317).

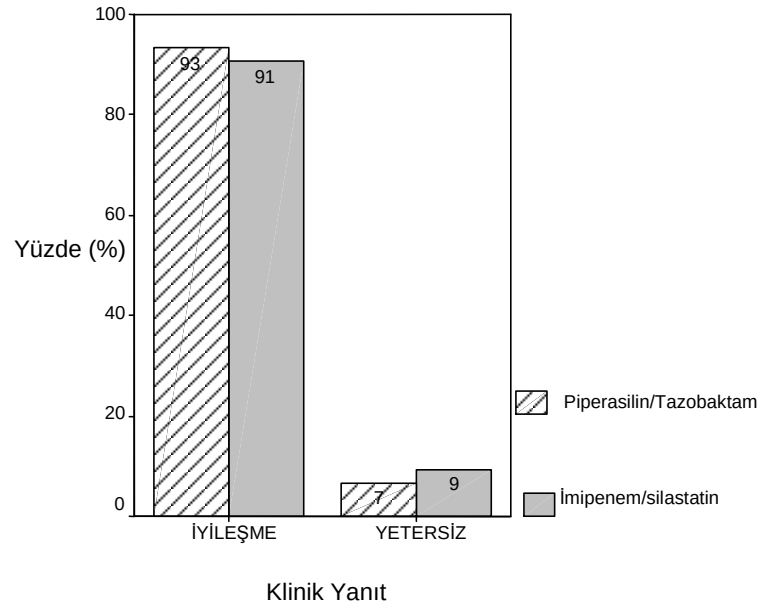
Komorbiditesi olan hastalarda prognoz arasında önemli fark saptanmazken, altta yatan kronik böbrek hastalığı (KBH) olanlarda yetersiz klinik yanıt oranı % 60 olup arada anlamlı fark bulundu ($p=0,046$).

Kültürde üreme olmayan hastalar ile üreme olan hastalardaki prognoz karşılaştırıldığında, bakteri izolasyonu olmayan hastalarda iyileşme oranı ile etken patojen izole edilen hastalardaki iyileşme oranı benzer bulunmuştur. Tablo 26’de kültür üremesinin klinik yanıtla ilişkisi görülmektedir.

Tablo 26. Kültür üremesinin klinik yanıtla ilişkisi

Klinik yanıt			
Kültürde üreme	İyileşme	Yetersiz	p
	n / %	n / %	
Yok (n:13)	12 / 92	1 / 8	1,000
Var (n:49)	45 / 92	4 / 8	

Her iki gruptan 9’ar hastaya polimikrobiyal kültür üremelerindeki MRSA ve/veya *Pseudomonas aeruginosa* üremelerine yönelik glikopeptid, aminoglikozid veya kinolon tedavileri eklendi. Tedavi gruplarına göre klinik yanıt oranlarına bakıldığında kombine tedavi sonucunda, Piperasilin/Tazobaktam grubundaki 30 hastadan 28’inde (% 93) iyileşme gözlenirken, İmipenem / silastatin grubundaki 32 hastanın 29’unda (% 91) iyileşme saptandı. Gruplardaki monoterapi başarı oranı, daha düşük olmakla birlikte Piperasilin/Tazobaktam grubunda %67, İmipenem/silastatin grubunda ise %66 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,999$). Şekil 1’de tedavi gruplarına göre klinik yanıt oranları görülmektedir.



Şekil 1: Tedavi gruplarına göre klinik yanıt oranları

Piperasilin / Tazobaktam grubundan 3 kişiye (% 10), İmipenem / silastatin grubundan ise 4 kişiye (% 12,5) VAC tedavisi uygulandı. Her 2 grupta da VAC tedavisi alan hasta sayısı benzer olup, VAC tedavisi alan/almayan hastalar arasında klinik yanıt yönünden anlamlı fark olmamakla beraber VAC tedavisi uygulanan 12 hastanın hepsinde klinik iyileşme gözlemlendi.

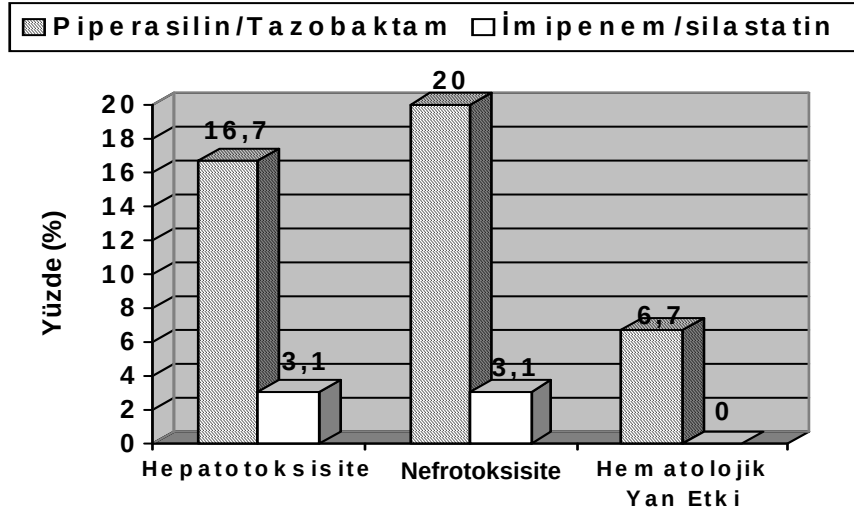
Tedaviye mikrobiyolojik yanıt oranlarına bakıldığında, hastaların % 96'sında (47 kişi) kür, % 4'ünde (2 kişi) kısmi kür elde edildi. 13 kişide kültür üremesi olmaması nedeniyle mikrobiyolojik yanıt değerlendirilemedi.

4.5. Tedavi Yan Etkileri ve Relaps Oranlarıyla İlişkili Bulgular

Piperasilin / Tazobaktam tedavisi alan 30 hastadan 9'unda (% 30), İmipenem / silastatin alan 32 hastadan 3'ünde (% 9,4) yan etki görüldü. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,055$).

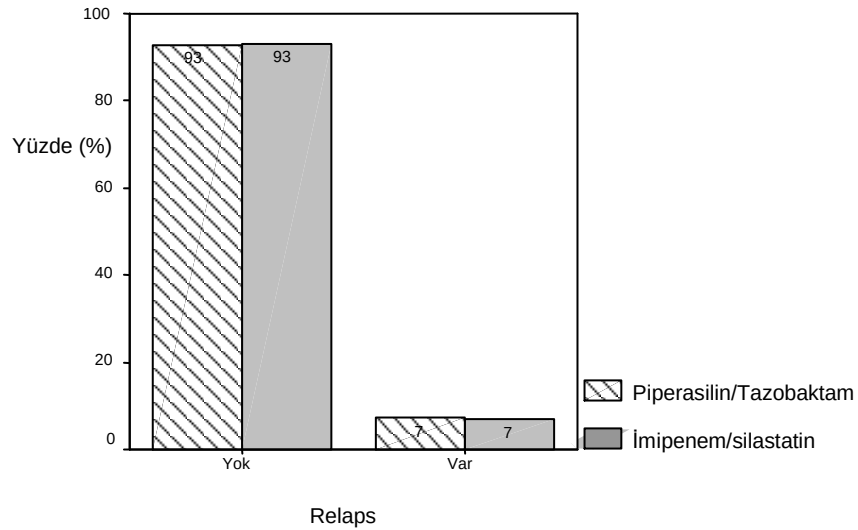
Tedavi gruplarına göre yan etkilerin dağılımına bakıldığında, Piperasilin / Tazobaktam grubunda % 20 oranında nefrotoksisite, % 16,7 oranında hepatotoksisite ve % 6,7 oranında da hematolojik yan etki gözlemlendi. Buna karşılık İmipenem / silastatin grubunda bu oranlar sırasıyla % 3,1; % 3,1 ve % 0'dı. Her iki gruptan da birer hastada,

ilacı kesmeyi gerektirecek ölçüde şiddetli allerjik reaksiyon gelişti. Şekil 2’de tedavi gruplarına göre yan etki oranları görülmektedir.



Şekil 2: Tedavi gruplarına göre yan etki oranları

Tedavi sonrasında 2 aylık poliklinik takibinde, Piperasilin / Tazobaktam grubunda 2 (% 7,1), İmipenem / silastatin grubunda ise yine 2 (% 6,9) hastada relaps gözlemlendi. Aralarında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=1,000$) Şekil 3’te tedavi gruplarına göre relaps oranları görülmektedir.



Şekil 3. Tedavi gruplarına göre relaps oranları

Diyabetik Ayak Lezyonlarına Örnekler



Şekil 4. Birinci parmak plantar yüzde lokalize nekrotik ülser



Şekil 5. Debridman ve pansuman sonrasındaki görünümü



Şekil 6. Aynı lezyonun greftleme sonrasındaki görünümü



Şekil 7. Dördüncü parmakta, periferinde sellülit bulgularının gözlemlendiği, osteomyelitin eşlik ettiği Wagner grade 3 lezyon



Şekil 8. Aynı hastadaki lezyonun eşlik eden vasküler hastalık nedeniyle yapılan parmak amputasyonu sonrasındaki durumu



Şekil 9. Post operatif 15 gün sonraki durumu



Şekil 10. Sağ ayakta derin enfekte ülserin cerrahi debridman sonrasındaki görüntüsü



Şekil 11. Aynı lezyona yapılan VAC uygulaması



Şekil 12. Bir haftalık VAC uygulaması sonrasında lezyonun görünümü

5. TARTIŞMA

Diyabetik ayak sorunu olan hastalarda enfeksiyon gelişimi, hastaneye yatış nedenlerinin en başında gelmekte, yatan hastalarda ise, hastanede yatış süresini belirgin olarak uzatmakta, dolayısıyla tedavi giderlerinde önemli artışlara neden olmaktadır.

Diyabetik ayak enfeksiyonlarının tedavisinin, diyabete sekonder gelişen immün bozukluklar, nöropati ve vasküler yetersizliğe bağlı zayıf doku iyileşmesi ve doku oksijenizasyonunun azalması gibi nedenlere bağlı olarak oldukça güç olması nedeniyle, gerek uygun tedavinin zamanında yapılabilmesi, gerekse sıklıkla yapılan gereksiz ve yanlış antibiyotik tedavi uygulamalarından mümkün olduğunca kaçınılabilmesi amacıyla, mikrobiyolojik inceleme son derece önemlidir. Ancak bütün enfeksiyonların, çoğunlukla polimikrobiyal olması ve anaerob bakteri izolasyonundaki zorluklar, örnek alımında ve laboratuara ulaştırılmasında yapılan yanlışlıklar, etken izolasyonunda bazı yetersizliklere neden olabilmektedir ^{10, 14, 15, 27, 29}.

Yakın zamanda antibiyotik tedavisi almamış hastalardaki akut enfeksiyonlar her zaman gram pozitif kokların etken olduğu, genellikle monomikrobiyal enfeksiyonlarken, ciddi ve ekstremitayı tehdit eden enfeksiyonlar hemen daima polimikrobiyal olup, gram pozitif bakteriler yanında *E.coli*, *Proteus spp*, *Klebsiella spp*, *Morganella morganii*, *Enterobacteriaceae spp* gibi gram negatif enterik basiller; *Pseudomonas aeruginosa* ve *Bacteroides spp*, *Clostridium spp* gibi anaerob bakteriler birlikte etken olabilmektedir ^{10, 15, 19, 39}.

Sert ve arkadaşlarının hastanemizde yaptığı ve 2000 yılında yayımladığı bir çalışmada, en sık izole edilen mikroorganizmalar sırasıyla *S.aureus*, *KNS*, *Enterococcus spp*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *E.coli* olarak bulunmuş ⁴⁰.

Bizim çalışmamızda, hastaların % 21'inde kültürde hiç üreme olmazken , % 38,7'sinde monomikrobiyal, % 40,3'ünde polimikrobiyal üreme saptandı. İzole edilen bakterilerin % 42,7'sinin gram pozitif aerobik kok, % 57,3'ünün ise gram negatif basil olduğu belirlendi. Hastanemizin, genellikle önceden ayaktan veya hastaneye yatırılarak takip edilmiş hastalar için son basamak tedavi merkezi olması ve bu nedenle hastaların sıklıkla, hastane kökenli olduğu bilinen gram negatif basillerle kolonize ve/veya enfekte olarak kliniğimize kabul edilmesi nedeniyle gram negatif basillerin daha yüksek oranda izole edildiği düşünüldü.

Bizim bulgumuza benzer şekilde, gram negatif bakterilerin dominant olduğu, Carvalho ve arkadaşlarının 2004'te Brezilya'da yapmış olduğu çalışmada, lezyon şiddeti Wagner sınıf 1 – 2 olan 141 diyabetik ayak enfeksiyonlu hastadan izole edilen 298 bakteriden % 83,7' si *Enterobacteriaceae*, % 43,3' ü *Staphylococcus aureus* ve % 17'si anaerob olarak belirlenmiş ⁴¹.

Çalışmamızda, derin yumuşak doku enfeksiyonu tablosunun hâkim olduğu Wagner sınıf 2 hastalarda, en sık izole edilen mikroorganizmalar *KNS*, *Streptococcus spp* ve *Staphylococcus aureus* olarak bulundu. *KNS*, enterokok ve korinebakterilerin kontaminan olabilmeleri nedeniyle etken oldukları konusunda karar vermek güç olsa da ⁹, nekrotik yumuşak doku veya kemik etrafındaki bozulmuş konak savunması, *kogülaz negatif stafilokok (KNS)* ve *Corynebacterium* türleri (difteroidler) gibi düşük virulanslı kolonizan bakterilerin patojenik rol kazanmasına neden olabileceğinden ^{10, 14} ve örnekler derin dokudan alındığından, her iki mikroorganizma da etken olarak kabul edildi. Tedavi öncesi enfeksiyon süresinin, sınıf 3 ve 4'e göre daha kısa olduğu bu gruptaki kültür sonuçlarımız, akut enfeksiyonlardaki predominant mikroorganizmaların aerobik gram pozitif koklar olduğu genel bilgisiyle uyumluydu.

Kronik yaralarda enterokok, *Enterobacteriaceae*, zorunlu anaeroblar, *Pseudomonas aeruginosa* ve bazen diğer gram negatif non-fermentatif bakterilerden oluşan kompleks bir flora gelişebilmektedir ¹⁴. Bizim çalışmamızda da ortalama enfeksiyon süresi 45 günü geçmiş, enfeksiyon şiddeti sınıf 3 ve 4'teki hastalardan izole edilen bakteriler arasında *Pseudomonas aeruginosa*, *E.coli* ve *Enterococcus spp*, bu bilgiyi desteklercesine, ilk sıralarda bulunmuştur.

Hastaneye yatış öyküsü, cerrahi girişim ve özellikle de uzun süreli veya geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, hastaların antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon ve/veya enfeksiyonuna neden olabilir ^{10, 14}. Bizim çalışmamızda da, hospitalizasyon öyküsü olan hastalardan en sık izole edilen mikroorganizmalar sıklık sırasına göre *Acinetobacter baumani*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella spp* olarak bulundu.

Çalışmaya alınmadan önceki dönemde antibiyotik kullanma öyküsü olan hastalarda, beklendiği şekilde ^{10, 14, 15, 18} sırasıyla *Pseudomonas aeruginosa*, *E.coli*, *Enterococcus spp*, *Acinetobacter baumani* ve *Klebsiella spp* en sık izole edilen

patojenlerdi. Kültürlerinde *E.coli* ve *Klebsiella spp*  reyen ve antibiyotik kullanma öyküsü olan 10 hastanın 4'ünde (% 40) GSBL direnci saptandı.

Motta ve arkadaşlarının 138 diyabetik ayak enfeksiyonlu hastada yaptıkları çalışmada ⁴², toplam 156 *Enterobacteriaceae* türü izole edilmiş, bunların arasındaki üreme sıklığı *Klebsiella pneumonia* (% 21,2), *Morganella morganii* (% 19,9), ve *E.coli* (% 15,4) olarak saptanmış. Hastaların % 6'sında GSBL üreten suşların izole edildiği bu çalışmada, gram negatif bakterilerdeki direncin toplum kökenli enfeksiyonlarda bile sıkladığı sonucuna varılmıştır. Bizim  alışmamızda GSBL pozitif suşların oranının yüksek olması hastaların önceki uygunsuz antibiyotik kullanımı ile ilişkilendirilebilir.

Önceleri MRSA suşları başlıca hastanede yatan hastalardan izole ediliyorduydu da artık toplum kökenli olgular daha sık olarak karşımıza çıkmaya başlamıştır ^{14, 17}. Bizim hastalarımızda izole edilen 20 *Staphylococcus* suşundan 15'inde (% 75) metisilin direnci bulundu. Metisiline dirençli Stafilokok izole edilen hastaların yalnız 1/3' nde hastaneye yatış öyküsü vardı ki bu da toplumdan kazanılmış metisiline dirençli stafilokok enfeksiyonlarının sıklığındaki artışa dikkat  ekmettedir ^{10, 14, 17}. Bununla birlikte bu hastaların çoğu zaman hastane polikliniklerine kontrole geliyor olmaları nedeni ile MRSA'nın toplum kökenli mi hastane kökenli mi olduğunun ayırt edilmesi, daha ileri araştırmalar yapılmadan, mümkün değildir.

Yunanistan'da 2006 yılı içinde yayımlanmış ve Tentolouris ve arkadaşlarının, enfekte ve enfekte olmayan diyabetik ayak  lserlerinde MRSA prevalansını araştırdıkları çalışmada ¹⁷, çalışmaya alınan 84 hastada en sık izole edilen gram pozitif bakteri *Staphylococcus aureus* olup, bunların yaklaşık % 50'sinin MRSA olduğu saptanmış. Bu  alışmada MRSA enfeksiyonu ve kolonizasyonunun, predispozan olduğu bilinen hospitalizasyon ve antibiyotik kullanma öyküsü gibi faktörlerle ilişkili olmadığı bulunmuş ve toplumda artan MRSA prevalansını yansıttığı d ş n lm ş.

Antibiyotikler enfekte diyabetik ayak lezyonlarında çeşitli düzeylerde efektif konsantrasyonlara ulaşır ve bu spesifik ajanın farmakodinamik özellikleriyle ve özellikle de diyabetten ziyade ayağın arteriyel dolaşımıyla ilişkilidir. Diyabetik ayak enfeksiyonlarını da dahil eden birkaç komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında antibiyotik tedavisi çalışmaları olmasına karşılık bunlar arasında standardizasyonun olmaması, farklı rejimlerin başarısını karşılaştırmayı imkansız kılar. Bu yayınlardaki enfeksiyon şiddetinin ve klinik sonlanım noktalarının farklılığı gelecekteki çalışmalar

için uzlaşa sınıflandırma sistemlere ihtiyaç olduğuna işaret etmektedir. Bununla birlikte orta/şiddetli diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalarda en sık önerilen tedaviler ampicilin-sulbaktam, klindamisin + siprofloksasin, piperasilin / tazobaktam ve imipenem / silastatin'dir ^{14, 16}.

Bu çalışmada kullanılan tedavi rejimlerinden piperasilin/tazobaktam, geniş spektrumlu bir penisilin olan ve aktivitesi bakteri hücre duvarındaki proteinlere yüksek afinitesi nedeniyle artmış hücre içi penetrasyona dayanan piperasilin ile β -laktamaz inhibitörü olan tazobaktamın moleküle eklendiği bir β -laktam / β -laktamaz inhibitörü grubu antibiyotiktir ⁴⁷. Çalışmada kullanılan diğer tedavi rejimi olan İmipenem / silastatin ise, karbapenem grubundan aerob gram pozitif kok, gram negatif basil, anaeroblar ve *Pseudomonas aeruginosa* dahil oldukça geniş etki spektrumuna sahip bir β -laktam antibiyotiktir. Literatürde özellikle ekstremiteleri ve/veya hayatı tehdit eden diyabetik ayak enfeksiyonlarında monoterapide ilk tercih edilebilecek antimikrobiyal olarak söz edilmektedir ^{10, 14, 27}.

Çalışmamızda her iki antibiyotik rejiminin tedavi başarısı birbirine benzer olarak bulundu. Piperasilin / Tazobaktam grubunda klinik iyileşme gösteren hasta oranı % 93 iken İmipenem / cilastatin grubunda bu oran % 91 idi. Piperasilin / Tazobaktam'ın diyabetik ayak enfeksiyonlarındaki etkinliğinin irdelendiği bir çalışmada ⁴⁸, enfeksiyon şiddeti Wagner 1 ila 4 arasında değişen 23 hastada % 97 oranında iyileşme gözlemlendiği bildirilmiş. Yine Piperasilin / Tazobaktam'ın, diyabetik ayak enfeksiyonlarında ertapenem ile karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ¹⁰, tedavi başarısı bu kez % 71 olarak bulunmuştur. Osteomyelitin eşlik ettiği diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalarda İmipenem / silastatin'in ampicilin / sulbaktam ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, İmipenem ile klinik kür oranı % 81; mikrobiyolojik kür oranı ise % 75 olarak bildirilmiş ⁴⁹.

Çalışmamızda tedavi başarılarının yüksek bulunmasının en önemli nedenlerinin hastanın gelir gelmez diyabetik ayak kurulunca değerlendirilmesi, uygun örneğin, özellikle derin doku örneklerinin alınması ve kültür çalışmaları için çaba gösterilmesi, tedavinin hızla başlanması, hastanın sürekli izlemi ve değerlendirme, uygun yara bakımı, debridman, amputasyon gibi cerrahi kararların hızla alınabilmesi olduğu düşünüldü.

Bununla birlikte tedaviye yanıtı etkileyen önemli faktörlerden biri de uygulanan cerrahi girişimler olarak bildirilmiştir. Diyabetik ayak enfeksiyonlarında enfekte ülserle yapılacak erken cerrahi girişim enfeksiyon tedavisinin önemli bir parçasıdır ^{14, 19, 20}. Bu hastalarda uygulanacak cerrahi tedaviler, yumuşak dokuların basit debridmanından çevre dokuların geniş insizyon ve drenajına, hatta enfeksiyonun geniş alanlara yayılmasını önlemek için major amputasyona uzanan geniş bir yelpazeyi kapsar ^{11, 14, 19}. Cerrahi tedavinin birincil amacı, ekstremitenin kurtarılması umuduyla derin doku enfeksiyonunun kontrolü olup, pürülan materyalin drenajı, tüm nekrotik ve enfekte dokuların kaldırılması ve sağlıklı bir yara yatağının oluşturulmasıyla mümkündür ²⁰. Ölü dokuların debridmanı minor bir cerrahi işlemdir. Ampütasyon ise daha çok osteomyelitin de eşlik edebildiği yumuşak doku enfeksiyonu olan hastalarda uygulanır. Cerrahi girişim çoğunlukla cerrahın kararına göre yapılır. Enfeksiyonun genişliği, patojenin antimikrobiyal duyarlılık paterni, hastanın kişisel durumu (tedaviye uyumu, vs), vasküler sorunu olup olmaması gibi kriterler bu kararın verilmesinde önemli rol oynayan faktörlerdir ^{7, 32}. Falanks veya baş metatarsal osteomyelitli hastalarda tek parmak rezeksiyonu gibi sınırlı ampütasyonlar en akılcı yaklaşımdır. Hem vücut ağırlık yüzeyi korunmuş olur, hem de daha kısa süreli tedaviye (2 hafta) ve daha yüksek kür oranlarına olanak sağlamaktadır ^{26, 27, 28}. Çalışmamızda, hastalardan sınıf 2 enfeksiyonu olanlara % 33,3, sınıf 3 enfeksiyonu olanlara % 64,7 ve vasküler patolojinin ön planda olduğu sınıf 4 enfeksiyonlulara da % 78,9 oranında ampütasyon uygulandı. Buna göre enfeksiyon şiddeti arttıkça, amputasyon oranı artıyordu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Tedavi grupları arasında amputasyon oranları yönünden anlamlı fark yoktu. Hastaların yaşı, enfeksiyonun şiddeti, komorbidite oranları ve tedavi öncesi enfeksiyon sürelerinin benzer olması nedeniyle, bu beklenen bir sonuçtu. Ampütasyon oranlarının her iki grupta da yüksek olması çalışmaya alınan hastaların % 80,6'sında osteomyelit tablosunun varlığından ileri geliyordu. Osteomyelitli hastaların % 80'i Piperasilin / tazobaktam, % 81,2'si İmipenem / silastatin grubundaydı.

Rooh-Ul-Mugicu ve arkadaşlarının Pakistan'da, diyabetik ayağı olan 100 hastada yaptıkları çalışmada ⁴³, lezyon dereceleri Wagner 2 ve 5 arasında değişen hastalardan, 17 hasta yalnız antibiyotiklerle yapılan konservatif tedavi ile iyileşirken, 33'üne insizyon, drenaj ve debridman, 48'ine farklı büyüklükte ampütasyon yapılmış. Ve düşük dereceli lezyonların, antibiyotik ve cerrahi debridman şeklindeki konservatif

tedaviye iyi yanıt verirken, yüksek derecelilerin amputasyon ihtiyacı olduğu sonucuna varılmıştır.

Aksoy ve arkadaşlarının 66 diyabetik ayak enfeksiyonlu hastada amputasyon oranlarını araştırdıkları ve hastaların % 66,6'sını Wagner sınıf 3 ve 4 enfeksiyonluların oluşturduğu retrospektif çalışmada, toplam amputasyon oranı % 39,4 olarak bulunmuş. % 35'ini ray amputasyonunun % 30'unu ise dizaltı amputasyonlarının oluşturduğu çalışma sonuçlarına göre amputasyonun, diyabetik ayak enfeksiyonlu hastalarda sık karşılaşılan bir sonuç olduğu ve osteomyelit varlığı ve periferik damar hastalığının, amputasyon için önemli prediktörler olduğu sonucuna varılmıştır ⁴⁴.

Hastalar arasında enfeksiyona bağlı amputasyonların % 9,1'i sınıf 2 , % 63,6'sı sınıf 3 ve % 27,3'ü sınıf 4'teydi. Pratik olarak, enfeksiyon şiddeti arttıkça, yani Wagner derecesi yükseldikçe enfeksiyon prognozunun kötüleşmesi, dolayısıyla amputasyon oranının artması beklenirken; çalışmamızda sınıf 2'den sınıf 3'e artan, ancak sınıf 4'te yeniden azalan amputasyon sıklığı gözlemlendi. Bu durum, enfeksiyondan ziyade ayaktaki vasküler patolojiyi temel alan Wagner sınıflama sisteminin dezavantajı olarak yorumlandı ^{14, 45}. Diyabetik ayak ülserleri için birkaç sınıflama sistemi önerilmişse de hiç birisi evrensel kabul görmemiştir ¹⁶. Wagner klasifikasyon sistemi, 25 yıldır geniş kullanım alanı bulmuş olmasına rağmen 'disvasküler ayak' için geliştirilmiş olup ağır hastalık ve tüm enfeksiyonlar için tek derecelendirme kullanır ¹⁴. Diğer bir sınıflandırma sistemi de Teksas Üniversitesi diyabetik yara sınıflandırma sistemidir (UT). Diyabetik ayak enfeksiyonları için Wagner ve UT sınıflama sistemlerini karşılaştıran bir çalışmada, aynı derecedeki ülserler için, derecelendirmeye evrelemenin de eklenmesinin, sistemin tanımlayıcı ve risk öngörücü gücünü arttırdığı bulunmuş. Buna göre, derece ve evreyi bir arada kullanan UT sisteminin daha tanımlayıcı olduğu ve artmış amputasyon riski ile yara iyileşme süreci arasında daha güçlü birliktelik gösterdiği sonucuna varılmış ^{45, 46}. Wagner sınıflamasına göre sınıf 3 ve 4 arasındaki amputasyon oranı farkının bir diğer nedeni de sınıf 3 teki hastaların % 100'ünde osteomyelit varken, sınıf 4'teki hastaların % 84,2'sinde osteomyelit saptanmasıdır. Ayrıca, bu hastaların bir kısmında eşlik eden aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) ve HT gibi komorbiditeler nedeniyle amputasyon yapılamamıştır. Bu da enfeksiyona sekonder amputasyon yüzdesini düşürmüştür.

Çalışmaya alınmadan önceki dönemde antibiyotik kullanma öyküsü olan ve olmayan hastaların amputasyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da, antibiyotik kullanma öyküsü olup, amputasyon yapılan hastaların sayı ve oranı daha büyüktü. Bu durumun, antibiyotik kullanımının yol açtığı dirençli patojenlerle enfeksiyon olasılığının artması^{10, 14, 15} ve önceki antibiyotik kullanımı sırasında enfeksiyonun yetersiz baskılanması sonucu derin dokulara invazyon ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Tedavi başarısını etkileyen faktörlerden birisi diyabetin süresidir. Hastaların diyabet sürelerinin tedaviye yanıtla ilişkisi değerlendirildiğinde, iyi klinik yanıt olan hastalarda ortalama diyabet süresinin 12, yetersiz klinik yanıt olanlarda ise 20 yıl olduğu görüldü. Aradaki fark anlamlı olup diyabet süresinin uzaması, diyabete bağlı komplikasyonların (nörolojik, vasküler, renal) giderek şiddetlenmesi ve bütün bunlara bağlı olarak enfeksiyonun rezolüsyonu ile yara iyileşmesini olumsuz etkilemesiyle ilişkilendirilebilir.

Wagner sınıf 2 enfeksiyonu olanların tamamında, sınıf 3 enfeksiyonlu hastaların % 88,2'sinde, sınıf 4'lülerin ise % 94,7'sinde klinik iyileşme gözlemlendi. Enfeksiyon şiddeti arttıkça tedavi yanıtının azalması beklenirken sınıf 4'teki hastaların prognozu sınıf 3'tekilerden daha iyi bulunmuştur. Ancak bu gruptaki (sınıf 4) hastalarda enfeksiyonun primer olarak perfüzyonu bozulmuş ayakta ortaya çıkmış olması ve artan major amputasyon oranıyla enfeksiyonun radikal olarak kısa sürede ortadan kaldırılmasının, gerek hospitalizasyon süresini kısaltarak, gerekse süperenfeksiyon olasılığını azaltarak prognozu olumlu etkilemiş olabileceği düşünüldü.

Diyabetik ayak enfeksiyonlarında tedaviye yanıtı etkileyen önemli parametrelerden biri de, eşlik eden hastalıkların varlığı ve şiddetidir. Çalışmamızda klinik yanıtın eşlik eden hastalıklarla ilişkisine bakıldığında çalışmaya alınan hastalarda eşlik eden hastalıklar benzer oranlarda olup bunlar en sık HT, ASKH, periferik arter hastalığı (PAH), KBH, SVO ve hiperlipidemiydi. Hemen hepsinin DM'a sekonder olarak gelişmiş olabileceği bu hastalıklardan KBH'sı olan hastalarda yetersiz klinik yanıt oranı % 60 gibi yüksek bir değerde bulunmuştur. Bu duruma, diyabet zemininde gelişmiş immün sistemdeki bozukluklara, KBH'nın yol açtığı enfeksiyona yetersiz konak iyileşme yanıtının eklenmesinin neden olabileceği düşünüldü.

Diyabetik ayak enfeksiyonlu hastalarda, takip ve uygun örnek alınması şüphesiz önemlidir. Bizim hastalarda kültürde üreme olanlarla olmayanlar arasında klinik iyileşme arasında fark saptanmayışının önemli bir nedeni, örnek alınarak tedavinin hemen başlanması ve dirençli patojenleri de içeren geniş spektrumlu antibiyotiklerin seçilmiş olmasıdır.

Antimikrobiyal tedavileri sırasında Piperasilin / Tazobactam grubundan 3, İmipenem grubundan 4 hastaya VAC (topikal negatif basınç = TNP) tedavisi uygulandı. TNP tedavisi uygulanan hastaların hepsinde iyileşme gözlemlendi. TNP, yara tedavi ve yönetiminde potansiyel avantajları olan bir teknikle yara yüzeyine kontrollü negatif basınç uygular. Cerrahi sonrasında, bir yara üzerindeki aşırı sıvı yeteri kadar kaldırılmazsa, sıvının komponentleri hem fiziksel hem de kimyasal olarak yara iyileşmesini baltalar. Klinik uygulamada, TNP tedavi tekniğinin interstisyel sıvının fazlasını aldığı ve ekstrasellüler matrikste deformasyon oluşturarak çevre dokulara mekanik kuvvet uygulama yoluyla yara boyutunda küçülme sağladığı gösterilmiştir³⁸. 2005 yılında 'Foot and Ankle International' dergisinde yayımlanan bir çalışmada, VAC tedavisinin, diyabet veya periferik vasküler hastalığı olan hastalarda, kronik yara veya ülserlerin standart tedavisine yararlı katkısı olduğu ve ayak ve bilek cerrahisinde daha hızlı yara kapanmasını sağlayarak birçok hastada daha ileri cerrahiye ihtiyaç kalmadığı bildirilmiştir⁵⁰.

Diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastaların yönetiminde önemli sorunlardan birisi antimikrobiyal tedavinin süresidir. Diyabetik ayak enfeksiyonlarında antimikrobiyal tedavinin optimum süresi halen çok net değildir. Düşük riskli ve ekstremitayı tehdit etmeyen enfeksiyonlarda genel olarak ortalama 14 günlük tedavinin yeterli olduğu bilinmektedir. Buna karşılık, ciddi ve ekstremitayı tehdit eden enfeksiyonlarda tedavi süresi hastanın ve enfeksiyonun durumuna göre değişiklikler gösterir. Osteomyelit varlığında tedavi süresi en az 6 hafta olarak önerilmiştir. Enfekte kemiğin total eksizyonu sonrasında tedavi 1–5 gün içinde kesilebilirken, debridman sonrasında tedavinin en az 2 hafta devam etmesi önerilir^{14, 19}. Nekroz, gangren, apse gibi bir cerrahi girişim endikasyonu olmayan ayak osteomyelitli hastalarda kimlere yalnız medikal tedavi, kimlere medikal + cerrahi kombine tedavi yapılacağı konusu tartışmalı olup çok net değildir⁴⁷. Diyabetik ayak osteomyelitli hastalarda tek başına medikal tedavi ile % 53–87 kür oranları bildirilmiştir. Ancak tedavi uzun tutulmalı ve

en az 6–8 hafta olmalıdır ^{14, 47}. Osteomyelitsiz olgularda tedavi yaranın temiz görünmesine ve çevredeki selülit bulgularının kaybolmasına dek sürdürülür. Bunun için genellikle 14–21 günlük süre yeterli olursa da tedaviye yanıtın yavaş olduğu diyabetik birçok olguda bu süre uzar.

Bizim hastalarımızda Wagner sınıf 2 enfeksiyonu olanlarda ortalama tedavi süresi 15 gün iken; osteomyelitin eşlik ettiği ve amputasyon da yapılan sınıf 3 ve 4 enfeksiyonlu olgularda 20- 22 gündü.

Çalışmada kullanılan tedavi rejimlerinden Piperasilin/Tazobaktam'ın yan etkilerine bakıldığında diyabetik ayak enfeksiyonlarındaki etkinliğinin irdelendiği ve yine diyabetik ayak enfeksiyonları tedavisinde ertapenem ile karşılaştırıldığı çalışmalarda ^{48, 51}, en sık karşılaşılan yan etkilerinin sırasıyla diare, bulantı gibi gastrointestinal yakınmalar, mantar süperenfeksiyonu, ekzantem, hipertansiyon, hepatotoksisite ve nefrotoksisite olduğu bildirilmiş. Bizim çalışmamızda ise, 1 hastada tedaviyi kesmeyi gerektirecek şiddette alerjik reaksiyon ve sırasıyla nefrotoksisite, hepatotoksisite ve lökopeni, trombositopeni gibi hematolojik yan etkilerle karşılaşıldı. Bu grupta genel olarak yan etki görülme sıklığı, % 30 olarak bulundu.

İmipenem / silastatin için en sık rapor edilen yan etkilerden bulantı, kusma, flebit ve minimal hepatotoksisiteye sık rastlanmamakla birlikte, özellikle intrakraniyal patolojisi olan hastalarla renal klirensinin azaldığı yaşlı ve KBH'lı hastalarda nöbet eşliğini düşürücü etkisi akılda tutulmalıdır ²⁷. Çalışmamızda İmipenem / silastatin alan hastaların % 9,4'ünde yan etki gözlenmiş olup bunlar 2 hastada ortaya çıkan hepatotoksisite ve nefrotoksisiteydi. Piperasilin / Tazobaktam grubunda olduğu gibi İmipenem / silastatin grubundan da 1 hastada gelişen alerjik reaksiyon nedeniyle tedavi kesildi. Yan etki insidansı yönünden gruplar arasındaki fark, istatistiksel olarak da anlamlı bulundu.

Sonuç olarak orta ve şiddetli diyabetik ayak enfeksiyonlarında iki antibiyotik rejiminin klinik etkinlik ve yan etkilerini karşılaştırdığımız bu çalışmada, İmipenem / silastatin ve Piperasilin / Tazobaktam alan hastalardaki kür oranları birbirine benzer bulundu. Bizim hastalarımızda olduğu gibi, önceden medikal ve/veya cerrahi tedavi alan ve dirençli mikroorganizmaların etken olduğu polimikrobiyal enfeksiyonu devam eden orta-şiddetli diyabetik ayak enfeksiyonlu hastalarda, her iki rejim de, potansiyel yan etkileri akılda tutularak, ampirik tedavide güvenle tercih edilebilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Diyabetik ayak enfeksiyonlarında en sık izole edilen bakteriler aerobik gram pozitif koklardır. Ancak kronik ülseri, antibiyotik tedavi ve/veya hospitalizasyon öyküsü olan hastalarda gram negatif aerobik basiller ve dirençli bakteriler ön sıraya geçebilir.
2. Radyolojik tetkikler tanıya veya derin yumuşak dokudaki pürülan koleksiyonların tanımlanmasına ama özellikle de kemik tutulumunun ayırt edilmesine yardımcıdır. Birçok olguda direkt grafiler yeterli olurken, yumuşak doku lezyonlarının saptanmasında MRG daha sensitif ve spesifiktir.
3. Enfeksiyonun şiddetine ve en olası etiyolojik ajanlara göre ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Son zamanlarda antibiyotik kullanma öyküsü olmayan, hafif – orta şiddetli enfeksiyonlu hastalarda aerobik gram pozitif kokları kapsamak yeterlidir. Ancak bizim hastalarımızda olduğu gibi, hastaneye yatış ve/veya antibiyotik kullanma öyküsü olan hastalarda, kültür sonuçları görülünceye kadar geniş spektrumlu antibiyotikler seçilmelidir.
4. Hastaneye yatış ve/veya antibiyotik kullanma öyküsü olan hastalarda, sıklıkla *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella spp* ve diğer *Enterobacteriaceae* türleri etken olabileceğinden, ampirik tedavinin bu bakterilerleri de kapsayacak şekilde genişletilmesi gereklidir. Enterobakteriler arasındaki giderek artan GSBL direnç paterni nedeniyle, orta ve şiddetli enfeksiyonların ampirik tedavisinde, Piperasilin / Tazobaktam ya da İmipenem/silastatin tercih edilebilir.
5. Piperasilin / Tazobaktam tedavisi sırasında nadiren hafif – orta şiddette nefrotoksisite, hepatotoksisite ve hematolojik yan etkiler gelişebileceğinden, tedavi süresince hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin de takip edilmesi önerilir.
6. Osteomyelit varlığında tedavi süresi, cerrahi tedavi ile ilişkilidir. Enfekte kemiğin total eksizyonunda tedavi 1- 5 günde kesilebilirken, debridmanı

sonrasında en az iki hafta, herhangi bir cerrahi girişim yapılamıyorsa en az 6- 8 hafta olmalıdır.

7. TNP tedavisi özellikle uzamış ülserlerde yara iyileşmesini hızlandırarak standart tedaviye yardımcı olur.

7. KAYNAKLAR

1. **Sapico FL, Bessman AN.** Foot infections in the diabetic patient. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, Eds. Infectious Diseases. Second ed. Philadelphia: WB Saunders, **1998**:1270 – 2.
2. **Lipsky BA.** Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis*, **1997**; 25:1318 – 26.
3. **Trautner C, Haastert B, Gianni G, Burger M.** Incidence of lower limb amputations and Diabetes. *Diabetes Care*, **1996**; 19:1006 – 9.
4. **Albrant DH.** Management of foot ulcers in patients with Diyabetes. *J Am Pharm Assoc*, **2000**; 40: 467 – 74.
5. **Satman İ, Şengül AM, Uygur S, et al.** The TURdep Group, Diyabetes Div. İstanbul Univ. State Inst. Statistics and Min. Health – Turkey 36th EASD Jarusalem,17-21 September 2000. Provisional Programme p: 49. *Diabetologia*, **2000**;Suppl 1.
6. **M. Bülent Ertuğrul, Selçuk Baktıroğlu, Murat Aksoy, Semra Çalangu.** Diyabetik Ayak ve İnfeksiyonu. *Klimik Dergisi*, **2004**;17 (1): s: 3 -12.
7. **T. Jeffrey Wieman.** Principles of Management: the Diabetic foot. *The American Journal of Surgery*, **2005**;190:295 – 299.
8. **Çelikbaş A.** Diyabet seyrinde gelişen enfeksiyonlarda immünopatogenez. *Klimik Dergisi*, **2005**; 18(1):17 – 20.
9. **Ulusoy S.** Diyabetes Mellitus ve İnfeksiyon ilişkisi. *Modern Tıp Seminerleri*, **2006**;33:1 -6.
10. **Armstrong DG, Lipsky BA.** Advances in the treatment of diabetic foot infections. *Diabetes Technology & Therapeutics*, **2004**; 6(2):167-177.
11. **Edmonds M, Foster A, Pod DM.** The use of antibiotics in the diabetic foot. *The American Journal of Surgery*, **2004**; 187(Suppl to May):(25s – 28s) .
12. **Brem H, Sheehan P.** Evidence based protocol for Diabetic foot ulcers. *Plast Reconstr Surg* , **2006**; 117(Suppl.):193-209.
13. **Akıncı E.** Diyabetik Ayak İnfeksiyonu. *Klimik Dergisi*, **2005**;18(1):6 – 7.
14. **Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, LeFrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, Tan JS.** Diagnosis and treatment of

- diabetic foot infections. Guidelines for Diabetic Foot Infections. *CID*, **2004**; 39 (1 October): 885 – 910.
15. **Ansari MA, Shukla VK.** Foot Infections. *Lower Extremity Wounds*, **2005**; 4(2): 74 – 87.
 16. **Lipsky BA.** Medical treatment of Diabetic foot Infections. *CID*, **2004**; 39: 104 – 14.
 17. **Tentolouris N, Petrikkos G, Vallianou N, Zachos G, Daikos GL, Tsapogas P, Markou G, Katsilambros N.** Prevalance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in infected and uninfected diabetic foot ulcers. *Clinical Microbiology and Infection*, **2006**; 12(2):178 – 196.
 18. **Hartemann–Heurtier A, Robert J, Jacqueminet S.** Diabetic foot ulcer and multidrug resistant microorganisms: risk factors and impact. *Diabet. Med*, **2004**;21:710-5.
 19. **Frykberg RG, Armstrong DG, Giurini J, Edwards A, Krawette M, Kravitz S, Ross C, Stavosky J, Stuck R, Vanore J.** Diabetic foot disorders. A Clinical Practice Guideline. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*, **2000**; 39(5): Supplement.
 20. **van Baal JG.** Surgical Treatment of the diabetic foot. *CID*, **2004**; 39:123 – 8.
 21. **Williams DT, Hilton JR, Harding KG.** Diagnosing foot infections in Diyabetes. *Clinical Infectious Diseases*, **2004**; 39:s 83 – 6.
 22. **Lipsky BA, Berendt AR, Embil J, de Lalla F.** Diagnosing and treating diabetic foot infections. *Diyabetes Metab. Res Rev*, **2004**; 20 (Suppl 1):s 56 – 64.
 23. **Pelizzer G, Strazzabosco M, Presi S, Furlan F, Lora L, Benedetti P, Bonato M, Erle G, de Lalla F.** Deep tissue biopsi vs. superficial swab culture monitoring in the microbiological assessment of limb-threatening diabetic foot infection. *Diabet. Med*, **2001**; 18:822 – 827.
 24. **Ertuğrul MB, Baktıroğlu S.** Diyabetik ayak ve osteomyeliti. *Klimik Dergisi*, **2005**;18(1):8 – 13.
 25. **Jeffcoate WJ, Lipsky BA.** Contraversies in Diagnosing and managing Osteomyelitis of the Foot in Diyabetes. *CID*, **2004**; 39:115 – 22.
 26. **Lipsky BA.** Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis* **1997**; 25:1318 – 26.
 27. **Brodsky J, Schneidler C.** Diabetic foot infections. *Orthopedic Clinics of North America*, **1991**; 22(3):473-489.

28. **Adam DJ, Raptis S, Fitridge RA.** Trends in the Presentation and Surgical Management of the Acute Diabetic Foot. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, **2006**; 31:151 – 156.
29. **Shea KW.** Antimicrobial therapy for diabetic foot infections. A practical approach. *Postgraduate Medicine*, **1999**; 106(1):1-10.
30. **Peterson LR, Lissack LM, Canter K, Fasching CE, Clabots C, Gerding DN.** Therapy of lower extremity infections with ciprofloxacin in patients with Diabetes Mellitus, Peripheral Vascular Disease, or both. *The American Journal of Medicine*, **1989**; 86:801-808.
31. **Nelson EA, O'Meara S, Golder S, Dalton J, Craig D, Iglesias C, on behalf of the DASIDU Steering Group.** Systematic review of antimicrobial treatments for diabetic foot ulcers. *Diabetic Medicine*, **2006**; 23: 348 – 359.
32. **Rauwerda JA.** Surgical treatment of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*, **2004**; 20 (Suppl 1):41 – s44.
33. **33-Gill AL, Bell CNA.** Hyperbaric Oxygen: its uses, mechanism of action and outcomes. *Q J Med*, **2004**; 97:385 – 295.
34. **Tibbles PM, Edelsberg JS.** Hyperbaric oxygen therapy. *The New England Journal of Medicine*, **1996**; 334(25): 1642-1648.
35. **Gough A, Clapperton M, Rolando N, Foster AVM, Philpott-Howard J, Edmonds ME.** Randomised placebo-controlled trial of granulocyte- colony stimulating factor in diabetic foot infection. *Lancet*, **1997**; 350:855 – 59.
36. **Cruciani M, Lipsky BA, Mengoli C, de Lalla F.** Are granulocyte colony-stimulating factors beneficial in treating diabetic foot infections? *Diabetes Care*, **2005**; 28:454 – 460.
37. **Hilton JR, Williams DT, Beuker B, Miller DR, Harding KG.** Wound dressings in diabetic foot disease. *Clinical Infectious Diseases*, **2004**; 39:100 – 3.
38. **Jones SM, Bonwell PE, Shakepeare PG.** Advances in wound healing: topical negative pressure therapy. *Postgrad. Med. J*, **2005**; 81:353 – 357.
39. **Ge Y, MacDonald D, Hait H, Lipsky BA.** Microbiological profile of infected diabetic foot ulcers. *Diabetic Medicine*, **2002**; 19:1032 – 1035.
40. **Sert M, Tetiker T, Koçak M, Aksu HSZ.** Diyabetik ayak enfeksiyonlarında ampirik antibiyotik kullanılması. *Endokrinolojide Yönelişler*, **2000**; 9(1) : 47- 49.
41. **Carvalho CB, Neto RM, Araqao LP, Oliveira MM, Noqueira MB, Forti AC.** Diabetic foot infection. Bacteriologic analysis of 141 patients. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, **2004**; 48 (3):398 – 405.

42. **Motta RN, Oliveira MM, Megahaes PS, Dias AM, Araqao LP, Forti AC, Carvalho CB.** Plasmid mediated extended spectrum beta lactamase producing strains of Enterobacteriaceae isolated from diabetic foot infections in a Brazilian diabetic center. *Braz J Infect Dis*, **2003**; 7(2):129 – 34.
43. **Mugim RU, Ahmed M, Griffin S.** Evaluation and management of diabetic foot according to Wagner's Classification. A study of 100 cases. *J Ayub Med Coll Abbotabad*, **2003**; 15 (3):39 – 42.
44. **Aksoy DY, Gurlek A, Cetinkaya Y, Oznur A, Yazici M, Ozgur F, Aydingoz U, Gedik O.** Change in the amputation profile in diabetic foot in a tertiary reference center: efficacy of team working. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, **2004**; 112 (9):526 – 30.
45. **Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Harkless LB, Boulton AJ.** A comparison of two diabetic foot classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. *Diabetes Care*, **2001**; 24:84 – 8.
46. **Frykberg RG.** Diabetic foot ulcers: Pathogenesis and management. *American Family Physician*, **2002**; 66(9):1-22.
47. **Calvet HM, Yoshihama TT.** Infections in Diabetes. *Infect Dis Clin North Am*, **2001**; 15 (2):407 – 421.
48. **Zeillemaker AM, Veldkamp KE.** Piperacillin – Tazobactam therapy for diabetic foot infection. *Foot & Ankle International*, **1998**; 19(3):169-172.
49. **Grayson ML, Gibbons GW, Habershaw GM, Freeman DV, Pomposelli FB, Rosenblum BI, Levin E, Karchmer AW.** Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis*, **1994**; 18(5):683 – 693.
50. **Mendonca DA, Cosker T, Makwana NK.** Vacuum - assisted closure to aid wound healing in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Int*, **2005**; 26(9):761 – 6.
51. **Lipsky BA, Armstrong DG.** Ertapenem versus Piperacillin / tazobactam for diabetic foot infections. (SIDESTEP) : prospective, randomised, controlled, double-blinded multicenter trial. *The Lancet*, **2005**; 366(12): 1695 – 703.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	: P. Aylin Dalkıran
Doğum tarihi ve yeri	: 27 / 07 /1973, Tarsus
Medeni Durumu	: Evli
Adres	: Güzelyalı mh. Uğur Mumcu cd. No 23, K 6, D 11, Seyhan ADANA
Telefon	: 0322 2349858
E.mail	: adalkiran@cu.edu.tr
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi	: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İZMİR
Görev Yerleri	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları, Ekim 2001 -
Dernek Üyelikleri	: Klimik Derneği, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Hastane Enfeksiyonları Derneği
Yabancı Dil	: İngilizce